



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 122015029881-4 A2**

**(22) Data do Depósito:** 19/12/2013

**(43) Data da Publicação:** 26/06/2014

**(RPI null)**



**(54) Título:** COMPOSTOS CARBAMOILPIRIDONA POLICÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO FARMACÊUTICO

**(51) Int. Cl.:** C07D 498/14; C07D 471/04; C07D 471/14; C07D 487/04

**(30) Prioridade Unionista:** 12/07/2013 US 61/845,803, 15/03/2013 US 61/788,397, 21/12/2012 US 61/745,375

**(73) Titular(es):** GILEAD SCIENCES, INC.

**(72) Inventor(es):** ELIZABETH M. BACON, JEROMY J. COTTELL, HAOLUN JIN, HYUNG-JUNG PYUN, MINGZHE JI, XIAOWU CHEN, JAMES G. TAYLOR, SCOTT E. LAZERWITH, TERESA ALEJANDRA TREJO MARTIN, ZHENHONG R. CAI, PHILIP ANTHONY MORGANELLI, MICHAEL R. MISH, MANOJ C. DESAI

**(74) Procurador(es):** DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2013076367 de 19/12/2013

**(87) Publicação Internacional:** WO 2014/100323 de 26/06/2014

**(57) Resumo:** COMPOSTOS CARBAMOILPIRIDONA POLICÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO FARMACÊUTICO. A presente invenção refere-se a compostos para uso no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os compostos têm a seguinte fórmula (I): (I) incluindo estereoisômeros e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R1, X, W, Y1, Y2, Z1, e Z4 são como definidos aqui. Métodos associados com a preparação e o uso de tais compostos, bem como composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, são também descritos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS CARBAMOILPIRIDONA POLICÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO FARMACÊUTICO"**.

[001] Dividido do BR112015014714-3, depositado em 19.12.2013.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[002] Este pedido de patente reivindica o benefício sob 35 USC §119(e) de Pedido de Patente Provisório US No. 61/745,375, depositado em 21 de dezembro de 2012, Pedido de Patente Provisório US No. 61/788,397, depositado em 15 de março de 2013, e Pedido de Patente Provisório US No. 61/845,803, depositado em 12 de Julho de 2013. Os pedidos anteriores são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

ANTECEDENTES

CAMPO

[003] Os compostos, composições e métodos para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são divulgados. Em particular, novos compostos de carbamoilpiridona policíclicos e métodos para a sua preparação e utilização como agentes terapêuticos ou profiláticos são divulgados.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[004] Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e doenças relacionadas são um grande problema de saúde pública mundial. Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV1), codifica três enzimas, que são necessárias para a replicação viral: a transcriptase reversa, protease e integrase. Embora as drogas dirigidas a transcriptase reversa e protease estejam em amplo uso e têm demonstrado eficácia, particularmente quando utilizadas em combinação, a toxicidade e desenvolvimento de cepas resistentes limitaram a sua utilidade (Palella et al., *N.*

*Engl. J. Med.* (1998) 338: 853-860; Richman, DD. *Nature* (2001) 410: 995-1001).

[005] Receptor pregnano X (PXR) é um receptor nuclear que é um dos principais reguladores das enzimas envolvidas no metabolismo e eliminação de moléculas pequenas do corpo. A ativação de PXR é conhecida para regular ou induzir a produção de enzimas metabólicas, tais como citocromo P450 3A4 (CYP3A4), bem como as enzimas envolvidas no transporte, tal como OATP2 no fígado e no intestino (*Endocrine Reviews* (2002) 23 (5): 687-702). Quando uma droga provoca o aumento da regulação destas e de outras enzimas de ativação de PXR, isto pode reduzir a absorção e/ou a exposição de uma droga co-administrada que é suscetível a enzimas supra-reguladas. Para minimizar o risco deste tipo de interação droga-droga, é desejável minimizar a ativação de PXR. Além disso, sabe-se que PXR é ativado por muitas classes diferentes de moléculas (*Endocrine Reviews* (2002) 23 (5): 687-702). Assim, para drogas que irão ser co-administradas com outras drogas, é importante testar para minimizar a ativação de PXR.

[006] Transportadores foram identificados como desempenhando um papel na farmacocinética, perfil de segurança e eficácia ou drogas, e certas interações droga-droga são mediadas por transportadores. Vide, Giacomini KM, *et al.* "Membrane transporters em drug development, "*Nat.Rev Drug Discov.* 9: 215-236, 2010; Zhang L, *et al.* "Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions, "*Clin. Pharm. Ther.* 89(4):481-484 (2011). Um transportador, o transportador de cário orgânico 2 (OCT2; SLC22A2), é um membro da super-família de veículo de soluto (SLC) de transportadores e está localizado principalmente na membrana basolateral do tubo proximal renal. OCT2, acredita-se que em conjunto com transportadores multidrogas expresso apical e de extrusão de toxina (MATE) 1 e 2-K, forme a principal via de secreção catiônica no rim e tem sido demonstrado

transportar compostos endógenos, incluindo creatinina e xenobióticos incluindo metformina. A inibição de OCT2 pode, assim, levar ao aumento dos níveis de creatinina sérica e o potencial para aumento dos níveis de outros substratos OCT2. Ele é importante, bem como para testar e reduzir a inibição de OCT2 de drogas.

[007] Um objetivo da terapia antirretroviral é alcançar a supressão viral no paciente infectado pelo HIV. Diretrizes de tratamento publicadas pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos preveem que a realização da supressão viral requer o uso de terapias de combinação, ou seja, vários medicamentos a partir de pelo menos duas ou mais classes de drogas. (Painel sobre Orientações Antirretrovirais para Adultos e Adolescentes. Orientações para o uso de agentes antirretrovirais em adultos e adolescentes infectados por HIV-1. Departamento de Saúde e Serviços Humanos. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Seção acessada em 14 de março de 2013). Além disso, as decisões em relação a um tratamento de doentes infectados pelo HIV são complicadas quando o paciente necessita de tratamento para outras condições médicas (Id. Em E-12). Uma vez que o padrão de tratamento requer o uso de várias drogas diferentes para suprimir o HIV, assim como no tratamento de outras condições o paciente pode estar sofrendo, o potencial de interação da droga é um critério para a seleção de um regime de drogas. Como tal, existe uma necessidade de terapias antirretrovirais tendo uma diminuição potencial para interações de droga.

[008] Por conseguinte, existe uma necessidade de novos agentes que inibem a replicação de HIV e que minimizam a ativação de PXR quando co-administrados com outras drogas.

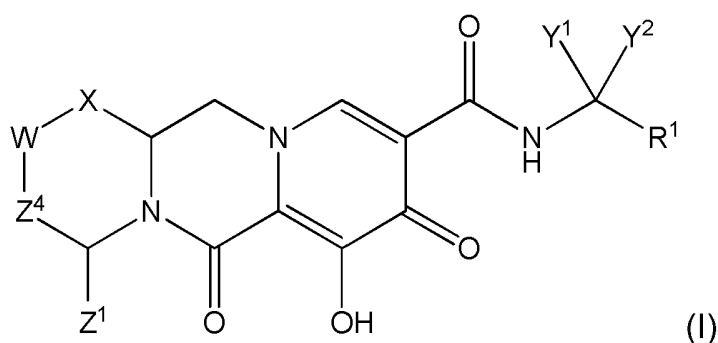
### BREVE SUMÁRIO

[009] A presente invenção é dirigida a novos compostos de carbamoilpiridona policíclicos, tendo atividade antiviral, incluindo estereo-



sômeros e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, e o uso de tais compostos no tratamento de infecções por HIV. Os compostos da invenção podem ser utilizados para inibir a atividade de integrase do HIV que pode ser utilizada para reduzir a replicação do HIV.

[0010] Em uma modalidade da presente invenção, os compostos que têm a seguinte Fórmula (I) são fornecidos:



[0011] ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[0012] X é -O- ou -NZ<sup>3</sup>- ou -CHZ<sup>3</sup>-;

[0013] W é -CHZ<sup>2</sup>-;

[0014] Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> e Z<sup>3</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-3</sub>alquila, ou em que Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> ou Z<sup>1</sup> e Z<sup>3</sup>, tomados juntos, formam -L- em que L é -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, ou -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, em que pelo menos um de Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> ou Z<sup>1</sup> e Z<sup>3</sup>, tomados juntos, formam -L-;

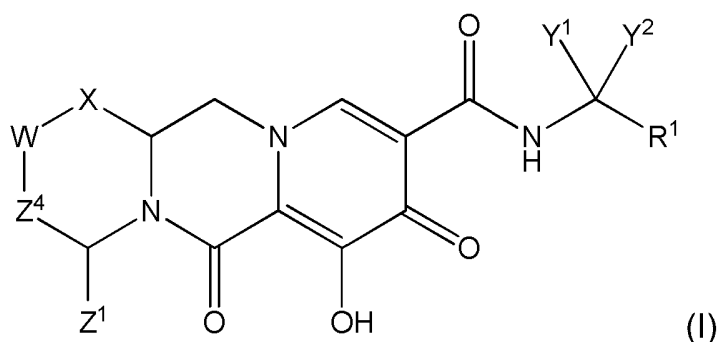
[0015] Z<sup>4</sup> é uma ligação, -CH<sub>2</sub>-, ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0016] Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio, C<sub>1-3</sub>alquila ou C<sub>1-3</sub>haloalquila;

[0017] R<sup>1</sup> é fenila substituída por um a três halogênios; e

[0018] cada R<sup>a</sup> é, independentemente, hidrogênio, halo, hidroxila ou C<sub>1-4</sub>alquila.

[0019] Em outra modalidade da presente invenção, compostos tendo a seguinte Fórmula (I) são providos:



[0020] ou um esteroisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[0021] X é -O- ou -NZ<sup>3</sup>- ou -CHZ<sup>3</sup>-;

[0022] W é -O- ou -NZ<sup>2</sup>- ou -CHZ<sup>2</sup>-;

[0023] Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> e Z<sup>3</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-3</sub>alquila, ou em que Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> ou Z<sup>1</sup> e Z<sup>3</sup>, tomados juntos, formam -L- em que L é -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- ou -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-;

[0024] Z<sup>4</sup> é uma ligação ou -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0025] Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio, C<sub>1-3</sub>alquila ou C<sub>1-3</sub>haloalquila, ou Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carboxílico tendo de 3 a 6 átomos de anel ou um anel heterocíclico tendo de 3 a 6 átomos de anel, em que o anel carboxílico ou heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou mais R<sup>a</sup>;

[0026] R<sup>1</sup> é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; e

[0027] cada  $R^a$  é, independentemente, hidrogênio, halo, hidroxila ou  $C_{1-4}$ alquila, ou em que dois grupos  $R^a$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam  $=O$ , e

[0028] em que pelo menos um de: (i)  $Z^1$  e  $Z^2$  ou  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados juntos, formam  $-L-$ ; ou (ii)  $Y^1$  e  $Y^2$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carboxílico tendo de 3 a 6 átomos de anel ou um anel heterocíclico tendo de 3 a 6 átomos de anel

[0029] Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica é proporcionada compreendendo um composto tendo a Fórmula (I), ou um seu estereoisômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0030] A invenção também proporciona o uso de uma composição farmacêutica tal como aqui descrito acima para o tratamento de uma infecção por HIV no ser humano tendo ou em risco de ter a infecção.

[0031] Em uma outra modalidade, é proporcionado um método de utilização de um composto com a Fórmula (I) em terapia. Em particular, um método para tratar a proliferação do vírus HIV, tratar SIDA, ou retardar o aparecimento de sintomas de SIDA ou de ARC em um mamífero (por exemplo, um ser humano) é fornecido, que compreende a administração ao mamífero de um composto com a Fórmula (I), ou um seu estereoisômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0032] Em uma outra modalidade, o uso de um composto de Fórmula (I), como aqui descrito, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o tratamento de uma infecção por HIV no ser humano tendo ou em risco de ter a infecção é divulgado.

[0033] Em uma outra modalidade, o uso de um composto de Fórmula (I), como aqui descrito, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma

infecção por HIV no ser humano tendo ou em risco de ter a infecção é divulgado.

[0034] Em uma outra modalidade, um artigo de fabricação compreendendo uma composição eficaz para tratar uma infecção por HIV; e material de embalagem compreendendo uma etiqueta que indica que a composição pode ser utilizada para tratar a infecção por HIV é divulgado. Exemplos de composições compreendem um composto de Fórmula (I) de acordo com esta invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

[0035] Em ainda outra modalidade, um método de inibição da replicação do HIV é divulgado. O método compreende a exposição do vírus a uma quantidade eficaz do composto de Fórmula (I), ou um seu sal, sob condições em que a replicação do HIV é inibida.

[0036] Em uma outra modalidade, o uso de um composto de Fórmula (I) para inibir a atividade da enzima integrase do HIV é divulgado.

[0037] Em uma outra modalidade, o uso de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal, para inibir a replicação do HIV é divulgado.

[0038] Outras modalidades, objetos, características e vantagens serão apresentados na descrição detalhada das modalidades que se segue, e em parte serão evidentes a partir da descrição, ou podem ser aprendidas pela prática, da invenção reivindicada. Estes objetos e vantagens serão compreendidos e alcançados pelas composições e processos particularmente apontados na descrição escrita e reivindicações da mesma. O sumário anterior foi feito com o entendimento de que é para ser considerado como uma sinopse breve e geral de algumas das modalidades aqui descritas, é fornecido apenas para os benefícios e conveniência do leitor, e não se destina a limitar de qualquer maneira o escopo, ou intervalo de equivalentes, para o qual as reivindicações anexas estão legalmente autorizadas.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

[0039] Na descrição que se segue, certos detalhes específicos são estabelecidos de modo a proporcionar um entendimento completo das várias modalidades da invenção. No entanto, um versado na técnica entenderá que a invenção pode ser praticada sem estes detalhes. A descrição que se segue de várias modalidades é feita com o entendimento de que a presente divulgação deve ser considerada como uma exemplificação da matéria reivindicada, e não se destina a limitar as reivindicações em anexo para as modalidades específicas ilustradas. As posições utilizadas ao longo desta descrição são fornecidas apenas para conveniência e não devem ser interpretadas como limitativas das reivindicações de qualquer forma. Modalidades ilustradas sob qualquer posição podem ser combinadas com modalidades ilustradas a qualquer outro título.

#### DEFINIÇÕES

[0040] A menos que o contexto exija de outra forma, ao longo da presente especificação e reivindicações, a palavra "compreendem" e suas variações, tais como, "compreende" e "compreendendo" devem ser interpretadas em um sentido inclusivo, aberto, isto é, como "incluindo, mas não limitado a".

[0041] Referência ao longo desta especificação como "uma modalidade" ou "um modelo de realização" significa que um determinado recurso, estrutura ou característica descritos em ligação com a modalidade estão incluídos em pelo menos uma modalidade da presente invenção. Assim, as aparências das frases "em uma modalidade" ou "em um modelo de realização" em vários lugares ao longo desta especificação estão necessariamente referindo-se a mesma modalidade. Além disso, as características particulares, estruturas, ou recursos podem ser combinados de qualquer forma adequada em uma ou mais modalidades.

[0042] A menos que o contexto exija de outro modo, referência ao

longo desta especificação a "um composto de Fórmula (I)" ou "compostos de Fórmula (I)" refere-se a todas as modalidades da Fórmula (I), incluindo, por exemplo, os compostos de Fórmulas (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), bem como os compostos divulgados aqui.

[0043] "Amino" refere-se a radical  $\text{-NH}_2$ .

[0044] "Ciano" refere-se a radical  $\text{-CN}$ .

[0045] "Hidróxi" ou "hidroxila" refere-se a radical  $\text{-OH}$ .

[0046] "Imino" refere-se a substituinte  $\text{=NH}$ .

[0047] "Nitro" refere-se a radical  $\text{-NO}_2$ .

[0048] "Oxo" refere-se a substituinte  $\text{=O}$ .

[0049] "Tioxo" refere-se a  $\text{=S}$ .

[0050] "Alquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada consistindo somente em átomos de carbono e hidrogênio, que é saturado ou insaturado (*isto é*, contém uma ou mais ligações duplas e/ou triplas), tendo de um a doze átomos de carbono ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  alquila), preferivelmente um a oito átomos de carbono ( $\text{C}_1\text{-C}_8$  alquila) ou um a seis átomos de carbono ( $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila), e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, *por exemplo*, metila, etila, *n*-propila, 1-metiletil (*iso*-propila), *n*-butila, *n*-pentila, 1, 1-dimetiletil (*t*-butila), 3-metilhexila, 2-metilhexila, etenila, prop-1-enila, but-1-enila, pent-1-enila, penta-1,4-dienila, etinila, propinila, butinila, pentinila, hexinila, e semelhantes. A menos que declarado especificamente nesta especificação, um grupo alquila pode ser opcionalmente substituído.

[0051] "Alquileno" ou "cadeia de alquileno" refere-se a um hidrocarboneto divalente de cadeia linear ou ramificada que liga o resto da molécula a um grupo radical, que consiste apenas em carbono e hidrogênio, o qual é saturado ou insaturado (*isto é*, contém uma ou mais

ligações duplas e/ou ligações triplas), e tendo de um a doze átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenileno, n-butenileno, propinileno, n-butinileno, e semelhantes. A cadeia de alquileno está ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples ou dupla e ao grupo radical por uma ligação simples ou dupla. Os pontos de ligação do anel alquileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos na cadeia. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, uma cadeia de alquileno pode ser opcionalmente substituída.

[0052] "Alcóxi" refere-se a um radical de fórmula  $-OR_A$ , onde  $R_A$  é um radical alquila como definido acima, contendo um a doze átomos de carbono. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo alcoxi pode ser opcionalmente substituído.

[0053] "Alquilamino" refere-se a um radical de fórmula  $-NHR_A$  ou  $-NR_AR_A$  onde cada  $R_A$  é, independentemente, um radical alquila como definido acima, contendo um a doze átomos de carbono. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo amino pode ser opcionalmente substituído.

[0054] "Tioalquila" refere-se a um radical de fórmula  $-SR_A$ , onde  $R_A$  é um radical alquila como definido acima, contendo um a doze átomos de carbono. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo tioalquila pode ser opcionalmente substituído.

[0055] "Arila" refere-se a um radical no sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico que compreende hidrogênio e 6 a 18 átomos de carbono. Os radicais arila incluem, mas não estão limitados a, radicais arila derivados de benzeno. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, o termo "arila" ou o prefixo "ar" (tal como em "aralquila") pretende incluir radicais arila que estão opcionalmente substituídos.

[0056] "Aralquila" refere-se a um radical de fórmula  $-R_B-R_C$ , onde  $R_B$  é uma cadeia de alquilenos, tal como definido acima e  $R_C$  é um ou mais radicais arila, como definido acima, por exemplo, benzila. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo aralquila pode ser opcionalmente substituído.

[0057] "Cicloalquila" ou "anel carbocíclico" refere-se a um radical hidrocarboneto não aromático monocíclico estável que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de três a quinze átomos de carbono, preferivelmente possuindo de três a dez átomos de carbono, e o qual é saturado ou insaturado e ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Os radicais monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e ciclo-octila. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo de cicloalquila pode ser opcionalmente substituído.

[0058] "Cicloalquilalquila" refere-se a um radical de fórmula  $-R_B R_D$  onde  $R_B$  é uma cadeia de alquilenos tal como definido anteriormente e  $R_D$  é um radical cicloalquila como definido acima. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo cicloalquilalquila pode ser opcionalmente substituído.

[0059] "Halo" ou "halogênio" refere-se a bromo, cloro, flúor ou iodo.

[0060] "Haloalquila" refere-se a um radical alquila, como definido acima, que está substituído por um ou mais radicais halo, como definido acima, por exemplo, trifluorometila, difluorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 1,2-difluoroetila, 3-bromo-2-fluoropropila, 1,2-dibromoetila, e semelhantes. A menos que declarado especificamente nesta especificação, um grupo haloalquila pode ser opcionalmente substituído.

[0061] "Heterociclila" ou "anel heterocíclico" refere-se a um radical



de anel não aromático de 3 a 18 membros estável, que consiste em dois a doze átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Nas modalidades aqui descritas, o radical heterociclila representa um sistema de anel monocíclico; e o radical heterociclila pode ser parcialmente ou completamente saturado. Exemplos de tais radicais heterociclila incluem, mas não estão limitados a, dioxolanila, tienila, [1,3] diti-anila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, tiazolidinila, tetra-hidrofurila, tritiana, tetra-hidropiranila, tiomorfolinila, tiamorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, 1,1-dioxo e tiomorfolinila. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo heterociclila pode ser opcionalmente substituído.

[0062] "N-heterociclila" refere-se a um radical heterociclila como definido acima, contendo pelo menos um átomo de nitrogênio e onde o ponto de ligação do radical heterocíclico ao resto da molécula é através de um átomo de nitrogênio no radical heterociclila. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo N-heterociclila pode ser opcionalmente substituído.

[0063] "Heterociclilalquila" refere-se a um radical de fórmula  $-R_B R_E$  onde  $R_B$  é uma cadeia de alquilenos, tal como definido acima e  $R_E$  é um radical heterociclila como definido acima, e se a heterociclila é uma heterociclila contendo nitrogênio, a heterociclila pode estar ligado ao radical alquila no átomo de nitrogênio. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo heterociclilalquila podem ser opcionalmente substituídos.

[0064] "Heteroarila" refere-se a um radical de sistema de anel monocíclico de 5 a 14 membros compreendendo átomos de hidrogênio, um a treze átomos de carbono, um a seis heteroátomos selecionados

a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, azepinila, furanila, furanonila, isotiazolila, imidazolila, isoxazolila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 1-oxidopiridinila, 1-oxidopirimidinila, 1-oxidopirazinila, 1-oxidopiridazinila, pirazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila, tiofenila, e tienila. A menos que declarado especificamente nesta especificação, um grupo heteroarila pode ser opcionalmente substituído.

[0065] "N-heteroarila" refere-se a um radical heteroarila como definido acima, contendo pelo menos um átomo de nitrogênio e onde o ponto de ligação do radical heteroarila ao resto da molécula é através de um átomo de nitrogênio no radical heteroarila. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo N-heteroarila pode ser opcionalmente substituído.

[0066] "Heteroarilalquila" refere-se a um radical de fórmula  $-R_B R_F$  onde  $R_B$  é uma cadeia de alquilenos, tal como definido acima e  $R_F$  é um radical heteroarila como definido acima. A menos que especificamente indicado de outra forma na especificação, um grupo heteroarilalquila pode ser opcionalmente substituído. O termo "substituído" aqui utilizado significa qualquer um dos grupos acima (isto é, alquila, alquilenos, alcóxi, alquilamino, tioalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, N-heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, N-heteroarila e/ou heteroarilalquila) em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por uma ligação a um átomo de não hidrogênio tal como, mas não limitado a: um átomo de halogênio, tal como F, Cl, Br, e I; um átomo de oxigênio em grupos tais como grupos hidroxila, grupos alcóxi, e grupos éster; um átomo de enxofre em grupos tais como grupos tiol, tioalquila, grupos sulfona, grupos sulfonila, e grupos sulfóxido; um átomo de nitrogênio em grupos tais como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas,

diarilaminas, N-óxidos, imidas, e enaminas; um átomo de silício em grupos tais como grupos trialkilsilila, grupos dialquilarilsilila, grupos alkildiarilsilila, e grupos triarilsililo; e outros heteroátomos em vários outros grupos. "Substituído" também significa qualquer um dos grupos acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por uma ligação de ordem superior (por exemplo, uma ligação dupla ou tripla) a um heteroátomo tal como oxigênio em grupos oxo, carbonila, carboxila, e éster; e nitrogênio em grupos tais como iminas, oximas, hidrazonas, e nitrilas. Por exemplo, "substituído" inclui qualquer um dos grupos acima em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por  $-NR_G R_H$ ,  $-NR_G C(=O)R_H$ ,  $-NR_G C(=O)NR_G R_H$ ,  $-NR_G C(=O)OR_H$ ,  $-NR_G C(=NR_g)NR_G R_H$ ,  $-NR_G SO_2 R_H$ ,  $-OC(=O)NR_G R_H$ ,  $-OR_G$ ,  $-SR_G$ ,  $-SOR_G$ ,  $-SO_2 R_G$ ,  $-OSO_2 R$ ,  $-SO_2 OR_G$ ,  $=NSO_2 R_G$ , e  $-SO_2 NR_G R_H$ . "Substituído" também significa qualquer um dos grupos anteriores em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por  $-C(=O)R_G$ ,  $-C(=O)OR_G$ ,  $-C(=O)NR_G R_H$ ,  $-CH_2 SO_2 R_G$ ,  $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$ . No que precede,  $R_G$  e  $R_H$  são os mesmos ou diferentes e independentemente hidrogênio, alquila, alcóxi, alquilamino, tioalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, N-heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, N-heteroarila e/ou heteroarilalquila. "Substituído" significa ainda qualquer um dos grupos anteriores em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por uma ligação a um grupo amino, ciano, hidroxila, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquila, alcóxi, alquilamino, tioalquila, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, haloalquila, heterociclila, N-heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, N-heteroarila e/ou grupo heteroarilalquila. Além disso, cada um dos substituintes anteriores pode também ser opcionalmente substituído com um ou mais dos substituintes acima mencionados.

[0067] O termo "grupo de proteção", como aqui utilizado, refere-se

a uma parte química lábil que é conhecida na técnica para proteger grupos reativos, incluindo sem limitação grupos, hidroxila e amino, contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Grupos hidroxila e amino protegidos com um grupo protetor são aqui referidos como "grupos hidroxila protegidos" e "grupos amino protegidos", respectivamente. Os grupos de proteção são normalmente utilizados seletivamente e/ou ortogonalmente para proteger os sítios durante reações em outros sítios reativos e podem, então, ser removidos para deixar o grupo desprotegido como é ou disponível para outras reações. Os grupos protetores conhecidos na técnica são geralmente descritos em Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999). Geralmente, os grupos são protegidos ou presentes como um precursor que irá ser inerte a reações que modificam outras áreas da molécula mãe para a conversão em seus grupos finais no momento apropriado. Além disso grupos representantes protetores ou precursores são discutidos em Agrawal et al., *Protocols for oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press.; Nova Jérsei, 1994; Vol. 26 pp. 1-72. Exemplos de "grupos de proteção de hidroxila" incluem, mas não se limitam a, t-butila, t-butoximetila, metoximetila, tetra-hidropirânica, 1-etoxietila, 1-(2-cloroetóxi)etila, 2-trimetilsililetila, p-clorofenila, 2,4-dinitrofenila, benzila, 2,6-diclorobenzila, difenilmetila, p-nitrobenzila, trifenilmetila, trimetilsilila, trietilsilila, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila (TBDPS), trifenilsilila, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, pivaloato, benzoato, p-fenilbenzoato, carbonato de 9-fluorenilmetila, mesilato e tosilato. Exemplos de "grupos de proteção amino" incluem, mas não são limitados a, grupos de proteção de carbamato, tais como 2-trimetilsililetoxicarbonila (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonila (Bpoc), t-butoxicarbonila (BOC), aliloxicarbonila (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), e benziloxicarbonila (Cbz); grupos

protetores amida, tais como formila, acetila, tri-haloacetila, benzoíla, e nitrofenilacetila; Os grupos protetores sulfonamida, tais como 2-nitrobenzenossulfonila; e grupos de proteção de imina e imida cíclicos, tais como ftalimida e ditiasuccinoíla.

[0068] A invenção aqui descrita também se destina a abranger todos os compostos farmacologicamente aceitáveis de fórmula (I) sendo isotopicamente marcados por terem um ou mais átomos substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos divulgados incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro, e iodo, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , e  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Estes compostos radiomarcados podem ser úteis para ajudar a determinar ou medir a eficácia dos compostos, por caracterizar, por exemplo, o local ou modo de ação, ou a afinidade de ligação a sítios farmacologicamente importantes de ação. Certos compostos marcados isotopicamente de fórmula (I), por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de tecido de substrato e/ou drogas. Os isótopos radioativos trítio, isto é,  $^3\text{H}$ , e carbono-14, isto é,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente úteis para esta finalidade, tendo em conta a sua facilidade de incorporação e meios rápidos de detecção.

[0069] A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é  $^2\text{H}$ , pode produzir certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica. Por exemplo, meia vida em vivo pode aumentar ou requisitos de dosagem podem ser reduzidos. Assim, isótopos mais pesados podem ser preferidos em algumas circunstâncias.

[0070] A substituição com isótopos emissores de positrons, tais como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{13}\text{N}$ , pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Positrons (PET) para examinar a ocupação do receptor de

substrato. Os compostos marcados isotopicamente de fórmula (I) podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas dos versados na técnica ou por processos análogos aos descritos nos Exemplos a seguir indicados utilizando um reagente isotopicamente marcado adequado no lugar do reagente não marcado previamente empregue.

[0071] A invenção aqui descrita também se destina a englobar os produtos metabólicos em vivo dos compostos divulgados. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, esterificação, e outros semelhantes do composto administrado, principalmente devido a processos enzimáticos. Por conseguinte, a invenção inclui compostos produzidos por um processo que compreende a administração de um composto desta invenção a um mamífero por um período de tempo suficiente para se obter um produto metabólico do mesmo. Tais produtos são tipicamente identificados por administração de um composto radiomarcado da invenção em uma dose detectável a um animal, tais como rato, camundongo, porquinho da índia, macaco, ou humano, permitindo tempo suficiente para que o metabolismo ocorra e isolando os seus produtos de conversão a partir da urina, sangue ou outras amostras biológicas.

[0072] "Composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento até um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

[0073] "Mamífero" inclui humanos e animais domésticos tais como animais de laboratório e animais domésticos (por exemplo, gatos, cães, suínos, bovinos, ovinos, caprinos, equinos, coelhos), e animais não domésticos tais como animais selvagens e afins.

[0074] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento subsequentemente descrito das circunstâncias pode ou não ocorrer, e que

a descrição inclui casos onde o referido evento ou circunstância ocorre e instâncias em que não ocorre. Por exemplo, "arila opcionalmente substituída" significa que o radical arila pode ou não ser substituído e que a descrição inclui ambos os radicais arila substituídos e radicais arila não substituídos.

[0075] "Veículo farmacologicamente aceitável, diluente ou excipiente" inclui, sem limitação, qualquer adjuvante, veículo, excipiente, glidante, agente edulcorante, diluente, conservante, corante / colorante, melhorador de sabor, surfactante, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizador, agente isotônico, solvente ou emulsionante que foram aprovados pela United States Food e Drug Administration como sendo aceitáveis para uso em seres humanos ou animais domésticos.

[0076] "Sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal de um composto que é farmacologicamente aceitável e que possui (ou pode ser convertido em uma forma que possui) a atividade farmacológica desejada do composto pai. Exemplos de "sais farmacologicamente aceitáveis" dos compostos aqui descritos incluem sais derivados de uma base apropriada, tal como um metal alcalino (por exemplo, sódio), um metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio), amônio e  $NX_4^+$  (em que X é C1-C4 alquila). Os sais farmacologicamente aceitáveis de um átomo de nitrogênio ou um grupo amino incluem, por exemplo, sais de ácidos carboxílicos orgânicos tais como ácidos acético, benzóico, canforsulfônico, cítrico, glucoheptônico, glucônico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malônico, málico, mandélico, isetiônico, lactobiônico, succínico, 2-naftalenossulfônico, oleico, palmítico, propiônico, esteárico e trimetilacético; ácidos orgânicos sulfônicos, tais como ácidos metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico e p-toluenossulfônico; e ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico e sulfâmico. Os sais farmacologicamente aceitáveis

veis de um composto de um grupo hidróxi incluem o ânion do referido composto em combinação com um cátion adequado tal como  $\text{Na}^+$  e  $\text{NX}_4^+$  (em que X é selecionado independentemente a partir de H ou um grupo C1-C4 alquila). Os sais farmacologicamente aceitáveis também incluem sais formados quando um próton ácido presente no composto pai ou é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon alcalino-terroso, ou um íon alumínio; ou coordena com uma base orgânica, tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e semelhantes. Também incluídos nesta definição são amônio e sais de amônio substituídos ou quaternizados. Listas não limitativas representativas de sais farmacologicamente aceitáveis podem ser encontradas em S.M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977), and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Tabela 38-5, ambas as quais são aqui incorporadas por referência.

[0077] Para uso terapêutico, os sais de ingredientes ativos dos compostos aqui descritos serão tipicamente farmacologicamente aceitáveis, isto é, serão sais derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável. No entanto, sais de ácidos ou bases que não são farmacologicamente aceitáveis podem também encontrar uso, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto de Fórmula (I) ou um outro composto da invenção. Todos os sais, quer sejam ou não derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável, estão dentro do âmbito da presente invenção.

[0078] Os sais de metais são preparados tipicamente fazendo reagir o hidróxido de metal com um composto da presente invenção. Exemplos de sais de metais que são preparados deste modo são sais que contêm  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , e  $\text{K}^+$ . Um sal metálico menos solúvel pode ser precipitado a partir da solução de um sal mais solúvel por adição do



composto metálico adequado.

[0079] Além disso, os sais podem ser formados a partir da adição de ácido de determinados ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ou ácidos sulfônicos orgânicos, a centros básicos, tipicamente aminas. Finalmente, deve ser entendido que as composições desta invenção compreendem os compostos aqui descritos em sua forma não ionizada, bem como zwitteriônica, e combinações com quantidades estequiométricas de água como em hidratos.

[0080] Muitas vezes cristalizações produzem um solvato do composto da invenção. Tal como aqui utilizado, o termo "solvato" refere-se a um agregado que compreende uma ou mais moléculas de um composto da invenção com uma ou mais moléculas de solvente. O solvente pode ser água, caso em que o solvato pode ser um hidrato. Alternativamente, o solvente pode ser um solvente orgânico. Assim, os compostos da presente invenção podem existir como um hidrato, incluindo um mono-hidrato, di-hidrato, hemi-hidrato, sesqui-hidrato, tri-hidrato, tetra-hidrato e similares, bem como as formas solvatadas correspondentes. O composto da invenção pode ser solvatos verdadeiros, enquanto que em outros casos, o composto da invenção pode reter meramente água adventícia ou ser uma mistura de água mais algum solvente adventício.

[0081] Uma "composição farmacêutica" refere-se a uma formulação de um composto da invenção e um meio geralmente aceito na técnica para a entrega do composto biologicamente ativo a mamíferos, por exemplo, os seres humanos. Um tal meio inclui todos os veículos farmacêuticamente aceitáveis, diluentes ou excipientes para esse fim.

[0082] "Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto de acordo com a invenção, que quando administrada a um paciente que dela necessita, é suficiente para efetuar o tratamento de estados de doença, condi-

ções ou perturbações para as quais os compostos têm utilidade. Uma tal quantidade seria suficiente para desencadear a resposta biológica ou médica de um sistema de tecido, ou paciente que é buscada por um investigador ou clínico. A quantidade de um composto de acordo com a invenção que constitui uma quantidade terapeuticamente eficaz variará dependendo de fatores tais como o composto e a sua atividade biológica, a composição utilizada para a administração, o tempo de administração, a via de administração, a taxa de excreção do composto, a duração do tratamento, o tipo de distúrbio ou estado da doença a ser tratada e a sua gravidade, as drogas usadas em combinação com ou coincidentemente com os compostos da invenção, e a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente. Uma tal quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada rotineiramente por um versado na técnica considerando o seu próprio conhecimento, o estado da técnica, e esta divulgação.

[0083] O termo "tratamento" como aqui usado pretende significar a administração de um composto ou composição de acordo com a presente invenção para aliviar ou eliminar os sintomas da infecção por HIV e/ou reduzir a carga viral em um doente. O termo "tratamento" abrange também a administração de um composto ou composição de acordo com a presente invenção após a exposição do indivíduo ao vírus, mas antes do aparecimento de sintomas da doença, e/ou antes da detecção do vírus no sangue, para prevenir o aparecimento de sintomas da doença e/ou para evitar que o vírus atinja níveis detectáveis no sangue, e a administração de um composto ou composição de acordo com a presente invenção para prevenir a transmissão perinatal do HIV da mãe para o bebê, pela administração na mãe antes do parto e na criança nos primeiros dias de vida.

[0084] O termo "agente antiviral", tal como aqui utilizado pretende significar um agente (composto ou biológico) que é eficaz para inibir a

formação e/ou a replicação de um vírus em um ser humano, incluindo, mas não limitado a, agentes que interferem com qualquer hospedeiro ou mecanismos virais necessários para a formação e/ou a replicação de um vírus em um ser humano.

[0085] O termo "inibidor da replicação do HIV", tal como aqui utilizado pretende significar um agente capaz de reduzir ou eliminar a capacidade do HIV de se replicar em uma célula hospedeira, quer *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*.

[0086] Os compostos da invenção, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem a enantiômeros, diastereômeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (R) ou (S) ou, como (D) ou (L) aminoácidos. A presente invenção pretende incluir todos estes isômeros possíveis, assim como as suas formas racêmicas e opticamente puras. Opticamente ativa (+) e (-), (R) e (S), ou (D) e (L) isômeros podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada. As técnicas convencionais para a preparação / isolamento de enantiômeros individuais incluem a síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro adequado ou a resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) utilizando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que especificado de outro modo, pretende-se que os compostos incluam ambos os isômeros geométricos E e Z. Do mesmo modo, todas as formas tautoméricas também se destinam a ser incluídas.

[0087] Um "estereoisômero" refere-se a um composto constituído pelos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, mas possuindo

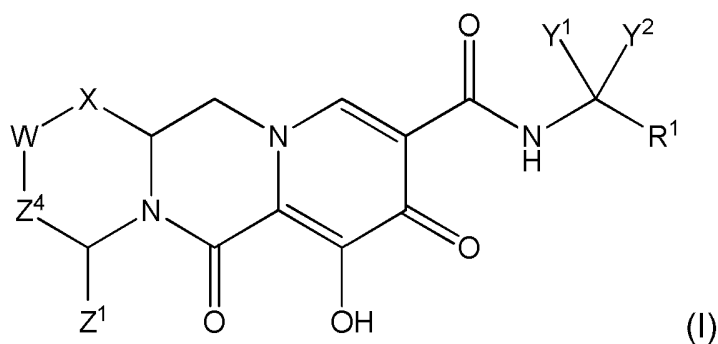
estruturas tridimensionais diferentes que não são intermutáveis. A presente invenção contempla vários estereoisômeros e suas misturas e inclui "enantiômeros". que se referem a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens não sobrepostas no espelho uma da outra.

[0088] Um "tautômero" refere-se a uma mudança de prótons de um átomo de uma molécula para um outro átomo da mesma molécula. A presente invenção inclui tautômeros de qualquer um dos referidos compostos.

[0089] Uma "pró-droga" refere-se a um composto que é quimicamente eficiente projetado para liberar a droga original depois de ultrapassar as barreiras biológicas para a administração oral. Em certas modalidades, a presente invenção inclui pró-drogas dos compostos de Fórmula (I).

### COMPOSTOS

[0090] Como notado acima, em uma modalidade da presente invenção, os compostos que possuem atividade antiviral são fornecidos, os compostos que têm a seguinte Fórmula (I):



[0091] ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

[0092] X é -O- ou -NZ<sup>3</sup>- ou -CHZ<sup>3</sup>-;

[0093] W é -CHZ<sup>2</sup>-;

[0094] Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> e Z<sup>3</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio ou C<sub>1-3</sub>alquila, ou em que Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> ou Z<sup>1</sup> e Z<sup>3</sup>, tomados juntos, formam -L- em que L é -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, ou -

$C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2^-$ , em que pelo menos um de  $Z^1$  e  $Z^2$  ou  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados juntos, formam -L-;

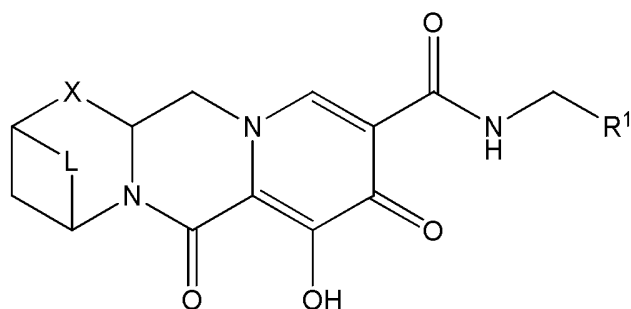
[0095]  $Z^4$  é uma ligação,  $-CH_2-$ , ou  $-CH_2CH_2-$ ;

[0096]  $Y^1$  e  $Y^2$  são cada um, independentemente, hidrogênio,  $C_{1-3}$ alquila ou  $C_{1-3}$ haloalquila;

[0097]  $R^1$  é fenila substituída por um a três halogênios; e

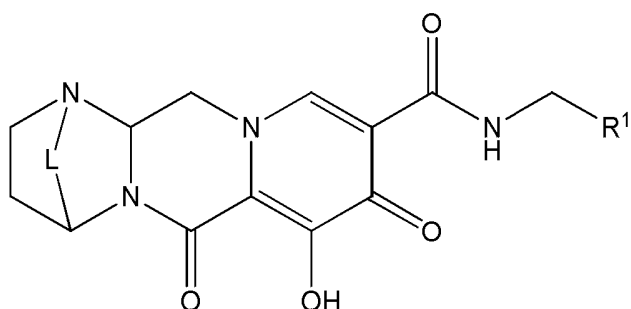
[0098] cada  $R^a$  é, independentemente, hidrogênio, halo, hidroxila ou  $C_{1-4}$ alquila.

[0099] Em outra modalidade, compostos são providos tendo a seguinte Fórmula (II-A):



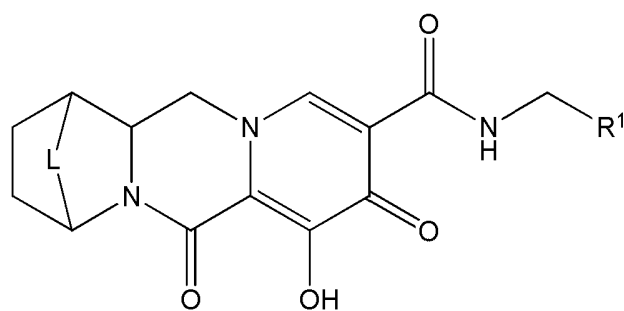
(II-A)

[00100] Em outra modalidade, compostos são providos tendo a seguinte Fórmula (II-B):



(II-B)

[00101] Em outra modalidade, compostos são providos tendo a seguinte Fórmula (II-C):



.(II-C)

[00102] Em outra modalidade, L é  $-C(R^a)_2-$ . Em uma modalidade adicional, L é  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ . Em ainda uma modalidade adicional, L é  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ . Em ainda uma modalidade adicional, cada  $R^a$  é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $R^a$  é metila e cada  $R^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $R^a$  é halogênio e cada  $R^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, dois  $R^a$  são halogênio e cada  $R^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $R^a$  é halogênio e cada  $R^a$  restante é hidrogênio.

[00103] Em outra modalidade, X é  $-O-$ . Em outra modalidade, X é  $-NZ^3-$ . Em outra modalidade, X é  $-NH-$ . 16. Em outra modalidade, X é  $-CHZ^3-$  e  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados juntos, formam  $-L-$ . Em uma modalidade adicional,  $Z^2$  é hidrogênio. Em outra modalidade, X é  $-CH_2-$ .

[00104] Em outra modalidade,  $Z^4$  é uma ligação ou  $-CH_2-$ . Em outra modalidade,  $Z^4$  é  $-CH_2-$ . Em outra modalidade,  $Z^4$  é uma ligação.

[00105] Em outra modalidade,  $Y^1$  e  $Y^2$  são cada um independentemente hidrogênio, metila ou trifluorometila.

[00106] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por um halogênio. Em uma modalidade adicional,  $R^1$  é 4-fluorofenila ou 2-fluorofenila.

[00107] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por dois halogênios. Em uma modalidade adicional,  $R^1$  é 2,4-difluorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,6-difluorofenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3,4-difluorofenila, 2-fluoro-4-clorofenila, ou 3,5-difluorofenila. Em ainda uma modalidade adicional,  $R^1$  é 2,4-difluorofenila.

[00108] Em outra modalidade, R<sup>1</sup> é substituído por três halogênios. Em uma modalidade adicional, R<sup>1</sup> é 2,4,6-trifluorofenila ou 2,3,4-trifluorofenila. Em ainda uma modalidade adicional, R<sup>1</sup> é 2,4,6-trifluorofenila.

[00109] Em uma modalidade, uma composição farmacêutica é fornecida compreendendo um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II B), ou (II C), como referido acima, ou um seu estereoisômero ou sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente.

[00110] Outra modalidade é fornecida compreendendo um método de tratamento de uma infecção pelo HIV em um humano tem ou está em risco de ter a infecção por administração ao humano de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II B), ou (II C), como acima referido, ou uma sua composição farmacêutica. Outra modalidade é fornecido compreendendo um método de tratamento ou prevenção de uma infecção pelo HIV num humano tem ou está em risco de ter a infecção por administração ao humano de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II B), ou (II C), como acima referido, ou uma sua composição farmacêutica.

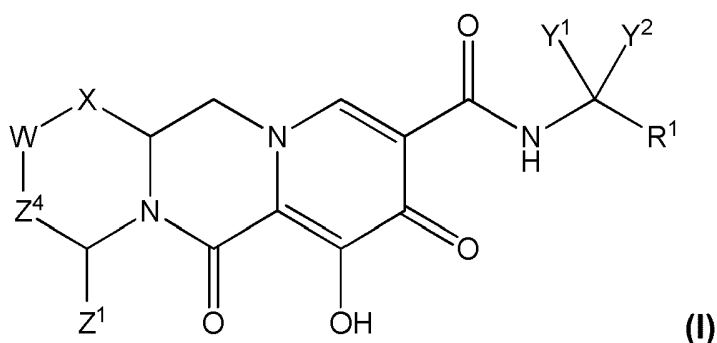
[00111] Em uma outra modalidade, o uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II B), ou (II-C), como referido acima, ou uma sua composição farmacêutica, para o tratamento de um a infecção pelo HIV num humano tem ou está em risco de ter a infecção é fornecida. Em uma outra modalidade, o uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II B), ou (II-C), como referido acima, ou uma sua composição farmacêutica, para o tratamento ou prevenção de uma infecção pelo HIV num humano tem ou está em risco de ter a infecção é fornecida.

[00112] Em uma outra modalidade, o uso em terapia médica de um

composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II-B), ou (II-C), como referido acima, ou uma sua composição farmacêutica, é fornecido .

[00113] Em uma outra modalidade, o uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II-B), ou (II-C), como referido acima, ou uma sua composição farmacêutica, para uso no tratamento terapêutico de uma infecção por HIV é fornecida. Em uma outra modalidade, o uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I), (II-A), (II-B), ou (II-C), como referido acima, ou uma sua composição farmacêutica, para uso no profilática ou o tratamento terapêutico de uma infecção por HIV é fornecida.

[00114] Tal como ainda notado acima, em outra modalidade da presente invenção, os compostos que têm atividade antiviral são fornecidos, os compostos que têm a seguinte Fórmula (I):



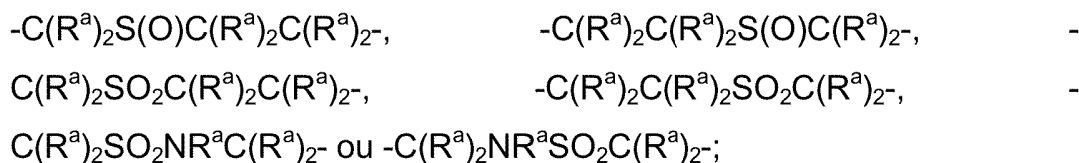
[00115] ou um esteroisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

[00116] X é -O- ou -NZ<sup>3</sup>- ou -CHZ<sup>3</sup>-;

[00117] W é -O- ou -NZ<sup>2</sup>- ou -CHZ<sup>2</sup>-;

[00118] Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> e Z<sup>3</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio, C<sub>1-3</sub>alquila ou C<sub>1-3</sub>haloalquila, ou em que Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> ou Z<sup>1</sup> e Z<sup>3</sup>, tomados juntos, formam -L- em que L é -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-,





[00119]  $Z^4$  é uma ligação ou  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-CH_2NR^aCH_2-$ ,  $-CH_2SCH_2-$ ,  $-CH_2S(O)CH_2-$  ou  $-CH_2SO_2CH_2-$ ;

[00120]  $Y^1$  e  $Y^2$  são cada um, independentemente, hidrogênio ou C1 3alquila, ou  $Y^1$  e  $Y^2$ , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carbocíclico com 3 a 6 átomos no anel ou um anel heterocíclico possuindo de 3 a 6 átomos no anel, em que o anel carbocíclico ou heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou vários  $R_a$ ;

[00121]  $R^1$  é arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída; e

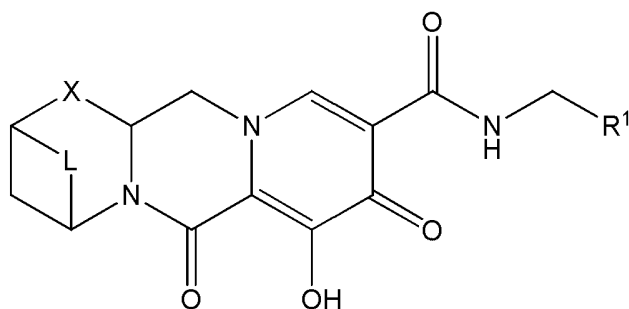
[00122] cada  $R^a$  é, independentemente, hidrogênio, halo, hidroxila ou C1 4alquila, ou em que dois grupos  $R_a$ , em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam  $=O$ , e

[00123] em que pelo menos um de: (i)  $Z^1$  e  $Z^2$  ou  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados em conjunto, forma L; ou (ii)  $Y^1$  e  $Y^2$ , em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carbocíclico com 3 a 6 átomos no anel ou um anel heterocíclico possuindo de 3 a 6 átomos no anel.

[00124] Em uma outra modalidade, W representa  $-CHZ^2$ .

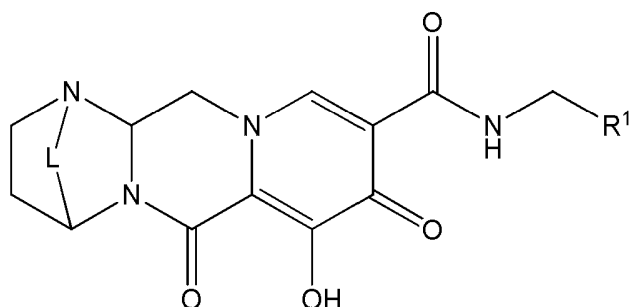
[00125] Em uma outra modalidade,  $Z^1$  e  $Z^2$  ou  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados em conjunto, forma L.

[00126] Em uma outra modalidade, são proporcionados compostos tendo uma das seguintes fórmulas (II-A), (II-B), ou (II-C):



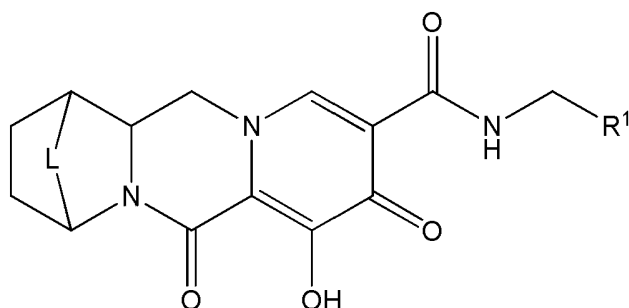
;

(II-A)



; ou

(II-B)



,

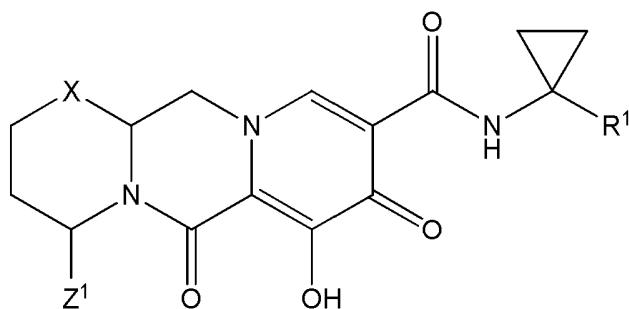
(II-C)

[00127] em que L é  $-C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2OC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2SC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_{2-}$  ou  $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_{2-}$ .

[00128] Em outra modalidade,  $Y^1$  e  $Y^2$ , junto com o átomo de car-

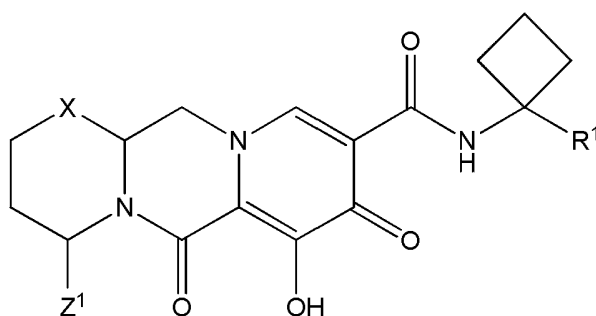
bono ao qual eles estão ligados, formam um anel carboxílico tendo de 3 a 6 átomos de anel ou um anel heterocíclico tendo de 3 a 6 átomos de anel.

[00129] Em outra modalidade, compostos são providos tendo uma das seguintes Fórmulas (III-A), (III-B), (III-C) ou (III-D):



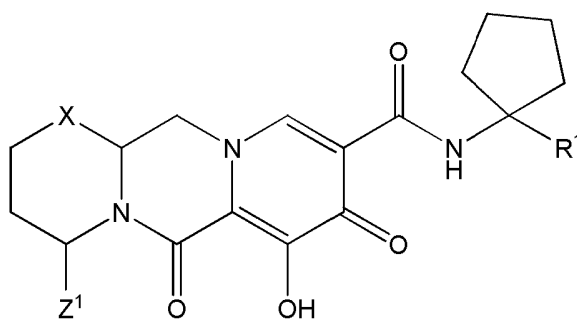
(III-A)

;



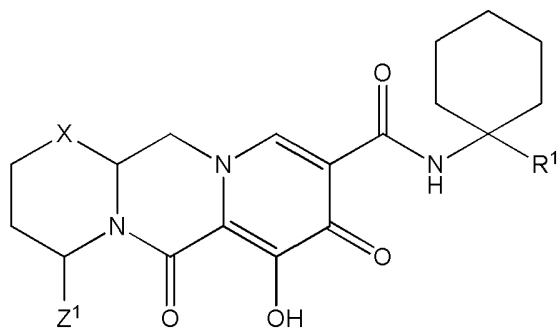
(III-B)

;



(III-C)

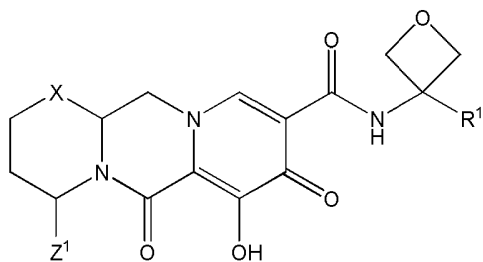
; ou



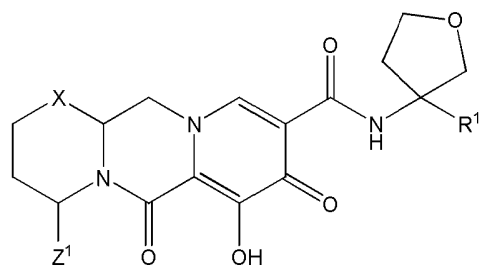
(III-D)

[00130] em que  $Z^1$  e  $Z^3$  são cada um, independentemente, hidrogênio ou  $C_{1-3}$ alquila.

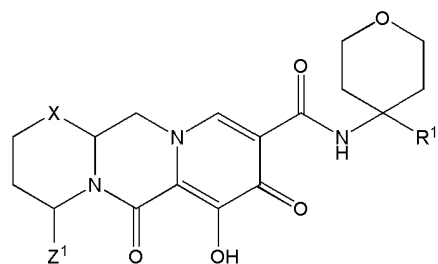
[00131] Em outra modalidade, compostos são providos tendo uma das seguintes Fórmulas (III-E), (III-F), (III-G) ou (III-H):



(III-E)

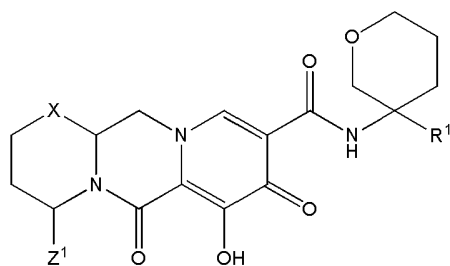


(III-F)



(III-G)

; ou

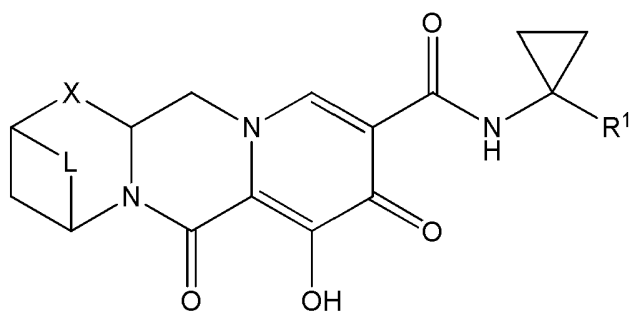


(III-H)

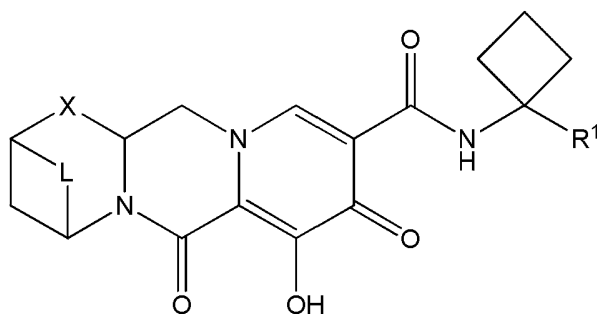
[00132] em que  $Z^1$  e  $Z^3$  são cada um, independentemente, hidrogênio ou  $C_{1-3}$ alquila.

[00133] Em outra modalidade, ambos (i)  $Z^1$  e  $Z^2$  ou  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados juntos, formam -L-, e (ii)  $Y^1$  e  $Y^2$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carboxílico tendo de 3 a 6 átomos de anel ou um anel heterocíclico tendo de 3 a 6 átomos de anel.

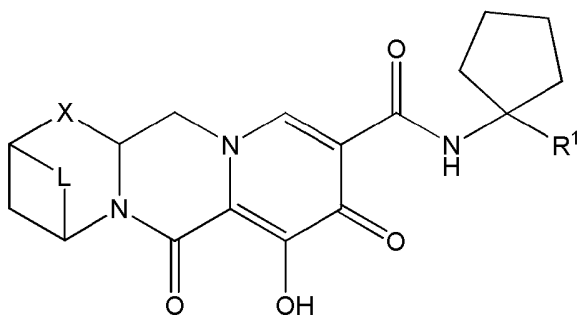
[00134] Em outra modalidade, compostos são providos tendo uma das seguintes Fórmulas (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG) ou (IV-AH):



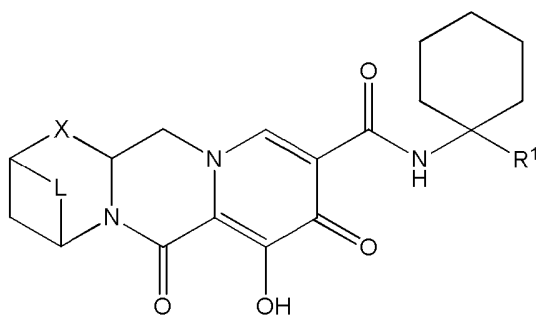
(IV-AA)



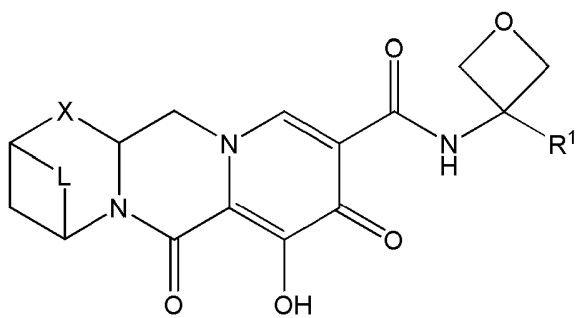
(IV-AB)



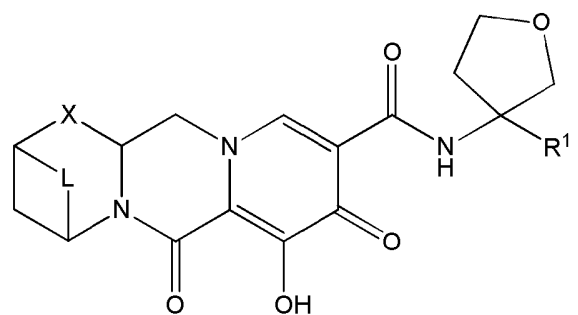
(IV-AC)



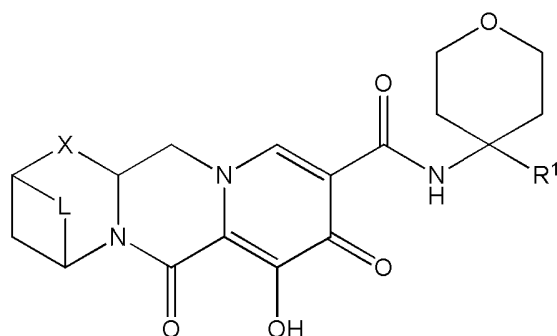
(IV-AD)



(IV-AE)

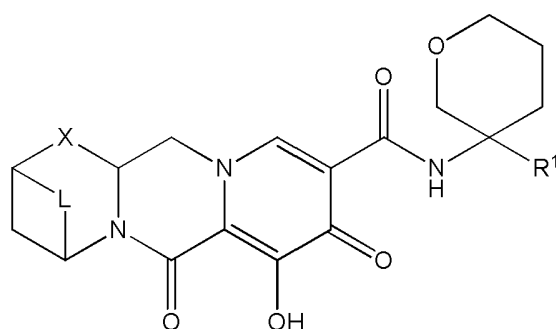


(IV-AF)



ou

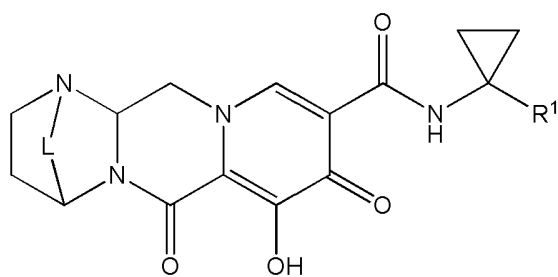
(IV-AG)



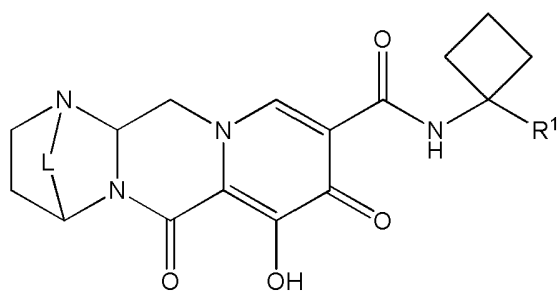
(IV-AH)

[00135] em que L é  $-C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2OC(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2SC(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_{2^-}$ ,  $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_{2^-}$  ou  $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_{2^-}$ .

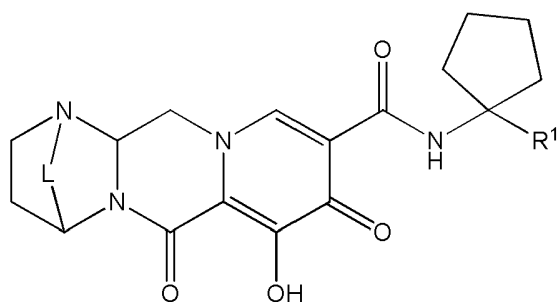
[00136] Em outra modalidade, compostos são providos tendo uma das seguintes Fórmulas (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) ou (IV-BH):



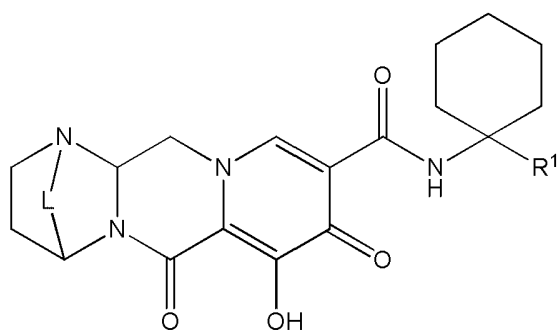
(IV-BA)



(IV-BB)

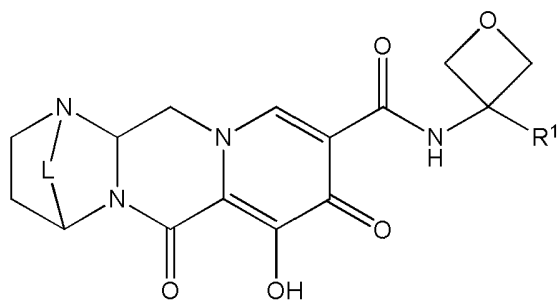


(IV-BC)

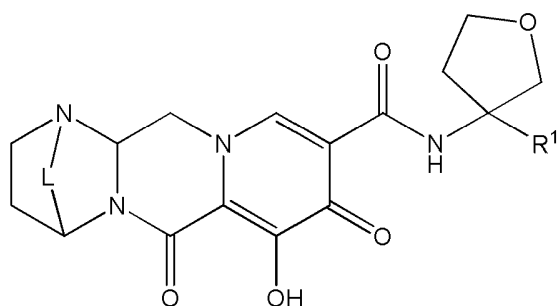


(IV-BD)

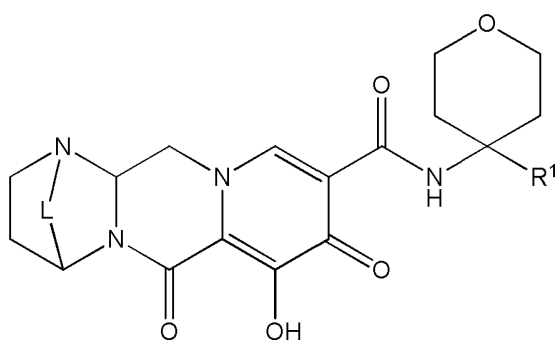




(IV-BE)

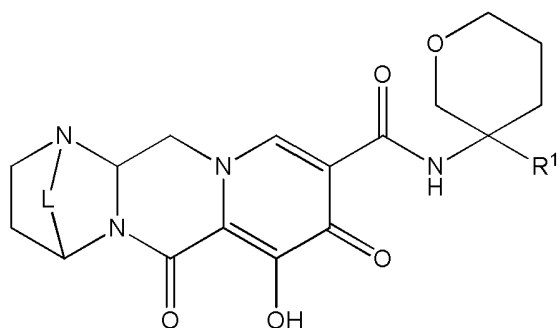


(IV-BF)



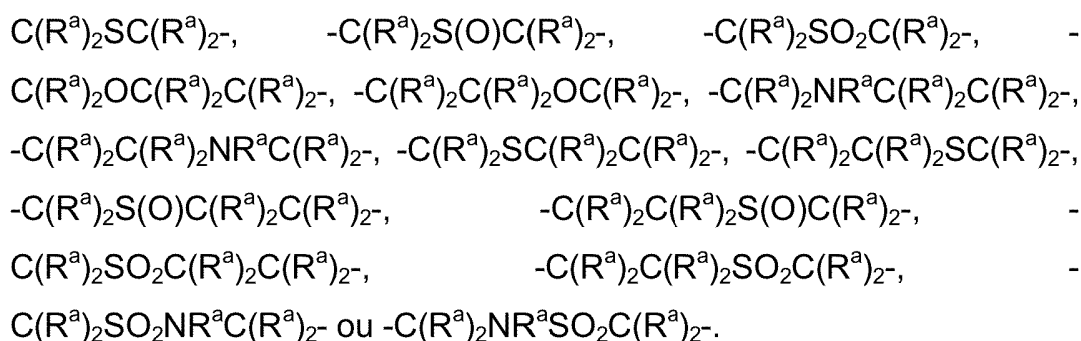
(IV-BG)

ou



(IV-BH)

[00137] em que L é  $-C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2OC(R^a)_{2-}$ ,  $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2-}$ , -



[00138] Em outra modalidade, L é  $-\text{C(R}^a)_2^-$ ,  $-\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2^-$ ,  $-\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2^-$ , ou  $-\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2^-$ . Em uma modalidade adicional, L é  $-\text{C(R}^a)_2^-$ . Em ainda uma modalidade adicional, L é  $-\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2^-$ . Em ainda uma modalidade adicional, L é  $-\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2\text{C(R}^a)_2^-$ . Em ainda uma modalidade adicional, cada  $\text{R}^a$  é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $\text{R}^a$  é metila e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $\text{R}^a$  é halogênio e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, dois  $\text{R}^a$  são halogênio e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $\text{R}^a$  é halogênio e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio.

[00139] Em outra modalidade, L é  $-\text{C(R}^a)_2\text{OC(R}^a)_2^-$ ,  $-\text{C(R}^a)_2\text{NR}^a\text{C(R}^a)_2^-$ ,  $-\text{C(R}^a)_2\text{SC(R}^a)_2^-$ ,  $-\text{C(R}^a)_2\text{S(O)C(R}^a)_2^-$ , ou  $-\text{C(R}^a)_2\text{SO}_2\text{C(R}^a)_2^-$ . Em uma modalidade adicional, L é  $-\text{C(R}^a)_2\text{OC(R}^a)_2^-$ . Em ainda uma modalidade adicional, cada  $\text{R}^a$  é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $\text{R}^a$  é metila e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $\text{R}^a$  é halogênio e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, dois  $\text{R}^a$  são halogênio e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio. Em ainda uma modalidade adicional, um  $\text{R}^a$  é halogênio e cada  $\text{R}^a$  restante é hidrogênio.

[00140] Em outra modalidade, X é  $-\text{O}-$ . Em uma modalidade adicional,  $\text{Z}^2$  é hidrogênio. Em outra modalidade, X é  $-\text{NZ}^3-$ . Em outra modalidade, X é  $-\text{NH}-$ . Em outra modalidade, X é  $-\text{CHZ}^3-$ . Em outra modalidade, X é  $-\text{CH}_2-$ .

[00141] Em outra modalidade,  $Z^4$  é uma ligação ou  $-CH_2-$ . Em outra modalidade,  $Z^4$  é  $-CH_2-$ . Em outra modalidade,  $Z^4$  é uma ligação.

[00142] Em outra modalidade,  $Y^1$  e  $Y^2$  são cada um independentemente hidrogênio, metila ou trifluorometila.

[00143] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por um halogênio. Em uma modalidade adicional,  $R^1$  é 4-fluorofenila ou 2-fluorofenila.

[00144] Em outra modalidade,  $R^1$  é fenila. Em outra modalidade,  $R^1$  é piridinila.

[00145] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por pelo menos um halogênio.]

[00146] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por um halogênio. Em uma modalidade adicional,  $R^1$  é 4-fluorofenila ou 2-fluorofenila.

[00147] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por dois halogênios. Em uma modalidade adicional,  $R^1$  é 2,4-difluorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,6-difluorofenila, 3-fluoro-4-clorofenila, 3, 4-difluorofenila, 2-fluoro-4-clorofenila, ou 3,5-difluorofenila. Em ainda uma modalidade adicional,  $R^1$  é 2,4-difluorofenila.

[00148] Em outra modalidade,  $R^1$  é substituído por três halogênios. Em uma modalidade adicional,  $R^1$  é 2,4,6-trifluorofenila ou 2,3,4-trifluorofenila. Em ainda uma modalidade adicional,  $R^1$  é 2,4,6-trifluorofenila.

[00149] Em outra modalidade,  $R^1$  é 3-trifluorometil-4-fluorofenila ou 2-ciclopropóxi-4-fluorofenila.

[00150] Em uma modalidade, uma composição farmacêutica é provida compreendendo um composto de qualquer uma das Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), como notado acima, ou um esteroisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente ou excipiente

farmaceuticamente aceitável.

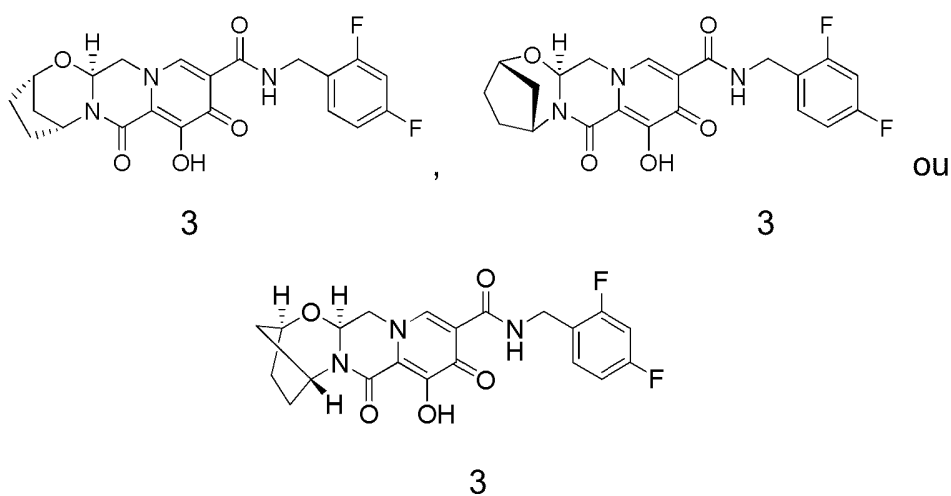
[00151] Outra modalidade é provida compreendendo um método de tratar uma infecção por HIV em um humano tendo ou em risco de ter a infecção por administração ao humano de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), como notado acima, ou uma composição farmacêutica dos mesmos. Outra modalidade é provida compreendendo um método de tratar ou prevenir uma infecção por HIV em um humano tendo ou em risco de ter a infecção por administração ao humano de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de qualquer uma das Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), como notado acima, ou uma composição farmacêutica dos mesmos.

[00152] Em outra modalidade, o uso de um composto de qualquer uma das Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), como notado acima, ou uma composição farmacêutica dos mesmos para o tratamento de uma infecção por HIV em um humano tendo ou em risco de ter a infecção. Em outra modalidade, o uso de um composto de qualquer uma das Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), como notado acima, ou uma composição farmacêutica dos mesmos



BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), como apresentado acima, podem ser independentemente combinados com outras modalidades e/ou substituintes de compostos de Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), para formar modalidades das invenções não especificamente apresentadas acima. Em adição, no evento que uma lista de substituintes é listada para qualquer  $R^1$ ,  $R^a$ , X, W,  $Y^1$ ,  $Y^2$ , L,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ , ou  $Z^4$  particular em uma modalidade particular e/ou reivindicação, é entendido que cada substituinte individual pode ser deletado da modalidade particular e/ou reivindicação e que a lista restante de substituintes será considerada estando dentro do escopo da invenção.

[00156] Um versado na técnica irá apreciar, compostos de Fórmulas (I), (II-A), (II-B), (II-C), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG), e (IV-BH), em que  $Z^1$  e  $Z^2$  ou  $Z^1$  e  $Z^3$ , tomados juntos, formam -L- podem ser mostrados em diferentes caminhos. Por exemplo, o COMposto 3 do Exemplo 3 pode ser mostrado como:



### Composições Farmacêuticas

[00157] Para os fins de administração, em certas modalidades, os compostos aqui descritos são administrados como um produto químico

em bruto ou são formulados como composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas aqui descritas incluem um composto de Fórmula (I) e um ou mais dos seguintes: um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. O composto de Fórmula (I) está presente na composição em uma quantidade que é eficaz para tratar uma doença ou condição de interesse particular. A atividade dos compostos de Fórmula (I) pode ser determinada por um versado na técnica, por exemplo, como descrito nos Exemplos abaixo. As cumas vezntrações e dosagens apropriadas podem ser facilmente determinadas por um versado na técnica. Em certas modalidades, um composto de Fórmula (I) está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 25 mg a cerca de 500 mg. Em certas modalidades, um composto de Fórmula (I) está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg. Em certas modalidades, um composto de Fórmula (I) está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de cerca de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou cerca de 500 mg.

[00158] A administração dos compostos da invenção, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em forma pura ou numa composição farmacêutica apropriada, é realizada através de qualquer dos modos aceitos de administração de agentes para servir utilidades semelhantes. As composições farmacêuticas da invenção são preparadas por combinação de um composto da invenção com um adequado veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e em modalidades específicas são formuladas em preparações em formas sólidas, líquidas gasosas ou semissólidas, tais como comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inalantes, géis, microesferas, e aerossóis. Vias exemplares de administração de tais composições farmacêuticas incluem, sem limitação, administração oral, tópica, transdérmica, inalação, parentérica, sublingual, bucal, re-

tal, vaginal e intranasal. As composições farmacêuticas da invenção são formuladas de modo a permitir que os ingredientes ativos nelas contidos sejam biodisponíveis por administração da composição a um paciente. As composições que serão administradas a um indivíduo ou paciente tomam a forma de uma ou mais unidades de dosagem, onde, por exemplo, um comprimido pode ser uma única unidade de dosagem, e um recipiente de um composto da invenção na forma de aerossol pode conter uma pluralidade das unidades de dosagem. Os métodos atuais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes, para os versados nesta técnica; por exemplo, vide *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). A composição sendo administrada irá, em qualquer caso, conter uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o tratamento de uma doença ou condição de interesse de acordo com os ensinamentos aqui descritos.

[00159] As composições farmacêuticas aqui divulgadas são preparadas por métodos bem conhecidos na arte farmacêutica. Por exemplo, em certas modalidades, uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por injeção é preparada por combinação de um composto da invenção com água estéril, destilada, de modo a formar uma solução. Em algumas modalidades, um surfactante é adicionado para facilitar a formação de uma solução homogênea ou uma suspensão. Os surfactantes são compostos que não covalentemente interagem com o composto da invenção, de modo a facilitar a dissolução ou a suspensão homogênea do composto no sistema de entrega aquoso.

[00160] Os compostos da invenção, ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz, que irá variar dependendo de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregue; a estabilidade



metabólica e duração da ação do composto; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o modo e tempo de administração; a taxa de excreção; a combinação de drogas; a gravidade da desordem ou condição particular; e o indivíduo submetido à terapia.

### **Terapia de Combinação**

[00161] Em uma modalidade, um método para o tratamento ou prevenção de uma infecção pelo HIV em um humano que tem ou está em risco de ter a infecção é fornecido, que compreende a administração ao humano de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00162] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas que compreendem um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, e um veículo farmacologicamente aceitável, diluente ou excipiente são fornecidos.

[00163] Em uma modalidade, combinações de agentes farmacêuticos que compreendem um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais são fornecidos.

[00164] Nas modalidades acima, o agente terapêutico adicional pode ser um agente anti-HIV. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é selecionado dentre o grupo que consiste em HIV inibidores de protease, inibidores de HIV não nucleosídicos de transcriptase reversa, inibidores de nucleosídeos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de nucleotídeos de HIV de transcriptase reversa, inibidores de integrase de HIV, inibidores de integrase de sítio não catalítico de HIV (ou alostérico), inibidores de entrada (por exemplo, inibidores de CCR5, inibidores de gp41 (isto é, inibidores da fusão)

e inibidores da ligação CD4), inibidores de CXCR4, inibidores de gp120, inibidores de oxidase de G6PD e NADH, compostos que direcionam a cápside do HIV ("inibidores da cápside"; por exemplo, inibidores da polimerização da cápside ou compostos de rompimento da cápside tais como os divulgados no documento WO 2013/006738 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (Universidade da Pensilvânia), e WO 2013/006792 (Pharma Recursos), intensificadores de farmacocinética, e outras drogas para o tratamento de HIV, e suas combinações. Em outras modalidades, o agente terapêutico adicional é selecionado dentre um ou mais dos seguintes:

[00165] (1) inibidores da protease do HIV selecionados dentre o grupo consistindo de amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE -2147 (AG1776), L-756, 423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, e AG 1859;

[00166] (2) inibidores de HIV não nucleosídicos, ou não nucleotídicos da transcriptase reversa selecionados a partir do grupo consistindo em capravirina, emvirine, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC -963, MIV-150, TMC-120, rilpivirene, BILR 355 BS, VRX 840,773, Iersivirine (UK-453061), RDEA806, KM023 e MK-1439;

[00167] (3) inibidores de nucleosídeos de HIV da transcriptase reversa selecionados a partir do grupo que consiste em zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudina, MIV-210,  $\pm$ -FTC, D-d4FC, emtricitabina, phosphazide, tidoxil, foszivudine, apricitibine (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) e tidoxil foszavudine (anteriormente HDP 99, 0003);

[00168] (4) inibidores de nucleotídeos de HIV de transcriptase re-

versa selecionados a partir do grupo que consiste em tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamide fumarato (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), adefovir, adefovir dipivoxil, CMX-001 (Chimerix) ou CMX-157 (Chimerix);

[00169] (5) inibidores da integrase do HIV selecionados a partir do grupo que consiste em curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aúrico tricarbóxico, derivados do ácido aúrico tricarbóxico, fenetil ácido de éster cafeico, derivados de fenetil éster de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, RA-177, L-870,812 e L-870,810, raltegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS -707,035, MK-2048, BA 011, elvitegravir, dolutegravir e GSK-744;

[00170] (6) sítio não catalítico de HIV, ou alostérico, inibidores de integrase (NCINI), incluindo, mas não se limitando a, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, compostos revelados no documento WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences) cada um dos quais é aqui incorporado por referência na sua totalidade aqui;

[00171] (7) inibidores de gp41 selecionados a partir do grupo que consiste em enfuvirtida, sifuvirtida, albuvirtide, FB006M, e tri-1144;

[00172] (8) o inibidor de CXCR4 AMD-070;

[00173] (9) o inibidor SP01A de entrada;

[00174] (10) o inibidor de gp120 BMS-488043;

[00175] (11) o inibidor de G6PD e NADH oxidase imunitina;

[00176] (12) inibidores de CCR5 selecionados a partir do grupo que consiste em aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140,

INCB15050, PF-232798 (Pfizer), e CCR5mAb004;

[00177] (13) inibidores de ligação CD4 selecionados a partir do grupo que consiste em ibalizumab (TMB-355) e BMS-068 (BMS-663068);

[00178] (14) potenciadores farmacocinéticos selecionados a partir do grupo que consiste em cobicistat e SPI-452; e

[00179] (15) outras drogas para o tratamento do HIV selecionadas a partir do grupo que consiste em BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, AP-457 (bevirimat), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, ALG 889 e PA-1050040 (PA- 040), e suas combinações

[00180] Em certas modalidades, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em certas modalidades, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com dois agentes terapêuticos adicionais. Em outras modalidades, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com três agentes terapêuticos adicionais. Noutras modalidades, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com quatro agentes terapêuticos adicionais. Os dois, três quatro ou mais agentes terapêuticos adicionais podem ser diferentes agentes terapêuticos selecionados de entre a mesma classe de agentes terapêuticos, ou eles podem ser selecionados a partir de diferentes classes de agentes terapêuticos. Em uma modalidade específica, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com um inibidor de nucleotídeos de HIV da transcriptase reversa e um HIV inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa. Em uma outra modalidade específica, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com um inibidor de nucleotídeos de HIV da transcriptase

reversa, e uma protease do HIV composto inibidor. Em uma outra modalidade, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com um inibidor de nucleotídeos de HIV da transcriptase reversa, um inibidor não nucleósido de HIV da transcriptase reversa, e um composto inibidor de HIV da protease. Em uma modalidade adicional, um composto aqui descrito, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, é combinado com um inibidor de HIV de nucleotídeos da transcriptase reversa, um inibidor não nucleósido de HIV da transcriptase reversa, e um potenciador farmacocinético.

[00181] Em certas modalidades, quando um composto aqui divulgado é combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, como descrito acima, os componentes da composição são administrados como um regime simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações.

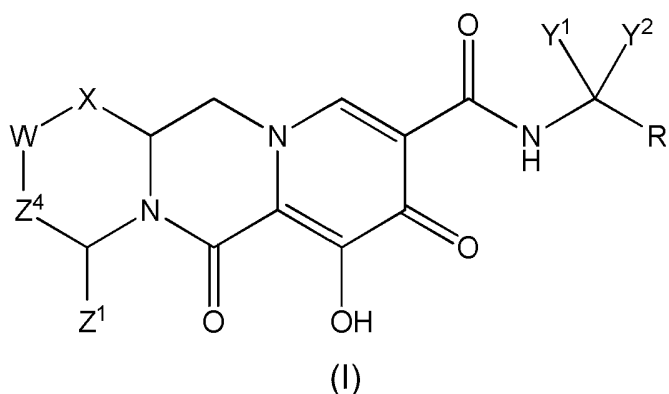
[00182] Em certas modalidades, um composto aqui divulgado é combinado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, em uma forma de dosagem unitária para administração simultânea, a um paciente, por exemplo, como uma forma de dosagem sólida para administração oral.

[00183] Em certas modalidades, um composto aqui descrito é administrado com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. A co-administração de um composto aqui descrito com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, em geral, refere-se a administração simultânea ou sequencial de um composto aqui descrito e um ou mais agentes terapêuticos adicionais, divulgados de modo que quantidades terapêuticamente eficazes do composto aqui descrito e um ou mais agentes terapêuticos adicionais divulgados estejam ambos presentes no corpo do paciente.

[00184] A co-administração inclui a administração de dosagens uni-

tárias dos compostos aqui descritos antes ou após a administração de doses unitárias de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, por exemplo, a administração do composto aqui descrito dentro de segundos, minutos ou horas da administração de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, em algumas modalidades, uma dose unitária de um composto aqui descrito é administrada primeiro, seguida dentro de segundos ou minutos, pela administração de uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Alternativamente, em outras modalidades, uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais é administrada primeiro, seguida pela administração de uma dose unitária de um composto aqui divulgado dentro de segundos ou minutos. Em algumas modalidades, uma dose unitária de um composto aqui descrito é administrada primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1-12 horas), pela administração de uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em outras modalidades, uma dose unitária de um ou mais agentes terapêuticos adicionais é administrada primeiro, seguida, após um período de horas (por exemplo, 1-12 horas), pela administração de uma dose unitária de um composto aqui divulgado.

[00185] Os Exemplos que se seguem ilustram vários métodos de preparação de compostos da presente invenção, isto é, composto de Fórmula (I):



[00186] em que R<sup>1</sup>, X, W, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, ou Z<sup>4</sup> são como definidos

acima. Entende-se que um versado na técnica pode ser capaz de fazer estes compostos por métodos semelhantes ou através da combinação de outros métodos conhecidos por um versado na técnica. Também é entendido que um versado na técnica seria capaz de fazer, de um modo semelhante como descrito abaixo, outros compostos de Fórmula (I) não especificamente ilustrados a seguir, utilizando os componentes de partida apropriados, e modificando os parâmetros da síntese, conforme necessário. Em geral, os componentes de partida podem ser obtidos a partir de fontes tais como a Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI e Fluorochem EUA, etc, ou sintetizados de acordo com fontes conhecidas pelos versados na técnica (vide, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 5ª edição (Wiley, Dezembro de 2000)) ou preparadas como aqui descrito.

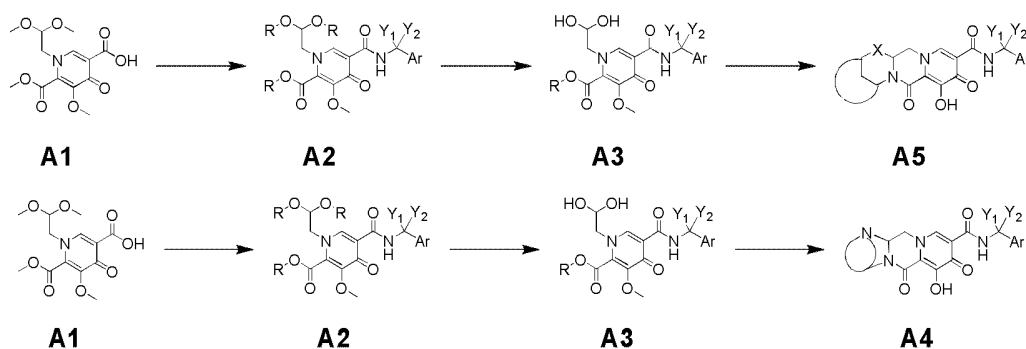
[00187] Os exemplos seguintes são proporcionados para fins de ilustração, não de limitação.

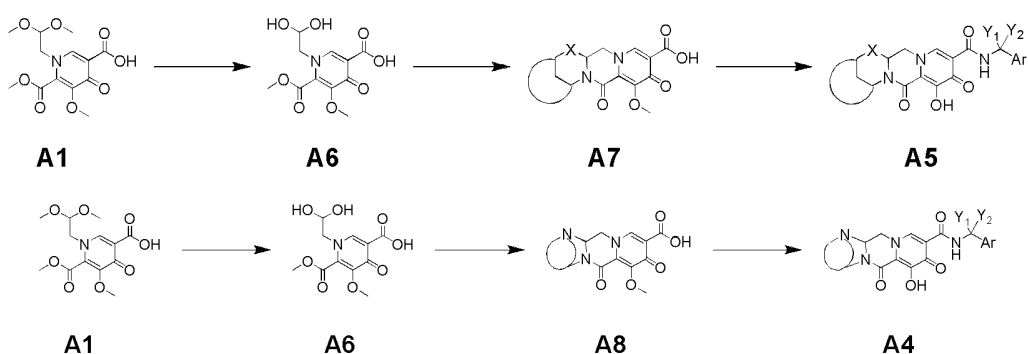
## EXEMPLOS

### ESQUEMAS GERAIS DE SÍNTESE

[00188] Esquemas 1-3 são proporcionados como outras modalidades da invenção e ilustram os métodos gerais que foram utilizados para preparar compostos com a Fórmula (I) e que podem ser utilizados para preparar o composto adicional com a Fórmula (I).

#### Esquema 1

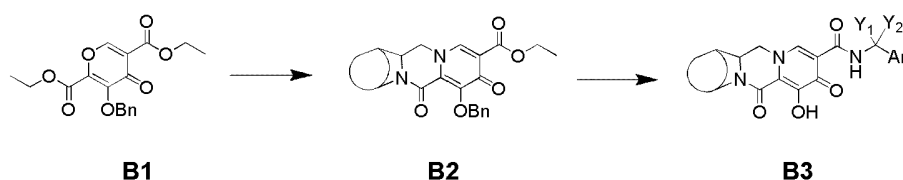




[00189] A1 pode ser convertido em amida A2, com uma amina apropriada e um reagente de acoplamento tal como HATU ou EDCI. A2 pode ser convertido em A3 com um ácido forte tal como ácido metanossulfônico. A3 pode ser convertido em qualquer um A4 ou A5 por aquecimento com uma diamina cíclica apropriada ou aminoálcool cíclico, seguido por desproteção de metila com um reagente tal como brometo de magnésio.

[00190] Alternativamente, A1 pode ser convertido em A6, por tratamento com um ácido forte tal como o ácido metanossulfônico. A6 pode ser condensado com uma diamina cíclica apropriada ou aminoálcool cíclico, seguido por desproteção de metila com um reagente tal como brometo de magnésio para formar ou A7 ou A8, respectivamente. A7 ou A8 podem ser convertidos em amidas A5 e A4 por tratamento com uma amina apropriada e um reagente de acoplamento tal como HATU ou EDCI seguido de desproteção de metilao com um reagente tal como brometo de magnésio.

### Esquema 2



[00191] B1 (como descrito em WO2012/018065) é condensado com diamina sob condições de refluxo para se obter B2. B2 é hidrolisado e acoplado com uma amina através de um método de formação de amida para se obter o produto B3 após a remoção de um grupo protetor



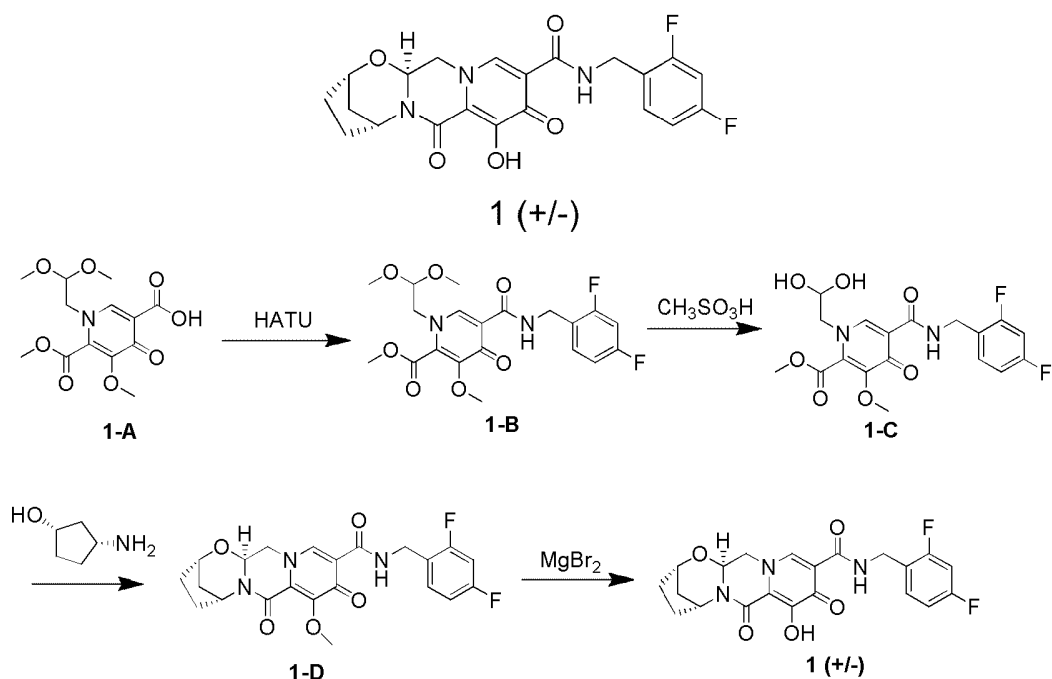
benzila.

## COMPOSTOS REPRESENTATIVOS

### EXEMPLO 1

#### Preparação de Composto 1

**N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



#### Etapa 1

[00192] Ácido 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metóxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (1-A, 0,300 g, 0,95 mmol), preparado como descrito em WO2011/119566 A1, foi evaporado uma vez a partir de tolueno seco, suspenso em acetonitrila (4 mL) e tratado com N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,329 mL, 1,90 mmol), 2,4-difluorobenzilamina (0,125 mL, 1,05 mmol) e HATU (0,433 g, 1,14 mmol). A mistura de reação foi agitada por 10 minutos e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica-gel (10 a 60% de acetato de etila:diclorometano) para render o composto 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-

dihidropiridina-2-carboxilato de metila, 1-B.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd,  $J = 15,4, 8,6$  Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ : 441,15; encontrado: 441,2.

## **Etapa 2**

[00193] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-B, 0,106 g, 0,24 mmol) em acetonitrila (0,9 mL) e ácido acético (0,1 mL) foi tratado com ácido metanossulfônico (0,005 mL, 0,072 mmol), vedado com uma tampa amarela, e aquecido a 70 °C. Após 16 horas, a mistura foi resfriada para render uma solução bruta de 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila, 1-C. LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ : 413,12; encontrado: 413,1.

## **Etapas 3 e 4**

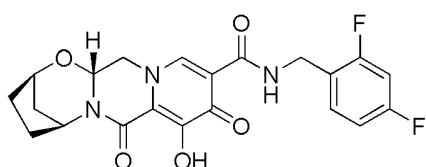
[00194] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 0,65 mL da mistura bruta a partir da etapa anterior, 0,17 mmol) foi tratado com acetonitrila (0,65 mL) e *cis*-3-aminociclopentanol (0,06 mL). A mistura de reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Após 30 minutos, a mistura de reação foi resfriada e brometo de magnésio (0,063 g, 0,34 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada novamente e aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi particionada entre diclorometano e ácido clorídrico (0,2 M aq). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. Purificação por prep-HPLC (30-70% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 1 como uma mistura racêmica.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,45 (br s, 1H), 10,35 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H),

7,37 (dd,  $J = 15,4, 8,6$  Hz, 1H), 7,23 (dt,  $J = 2,5, 9,9$  Hz, 1H), 7,05 (dt,  $J = 2,2, 8,7$  Hz, 1H), 5,43 (dd,  $J = 9,6, 4,0$  Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd,  $J = 13,2, 4,0$  Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd,  $J = 12,6, 9,4$  Hz), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,0$  Hz), 1,57 (dt,  $J = 12,2, 3,2$  Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2.

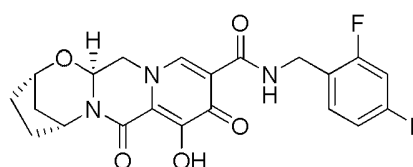
### EXEMPLOS 2 E 3

#### Preparação de Compostos 2 e 3

[00195] (2R, 5S, 13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (2) e (2S, 5R, 13aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida (3)



2

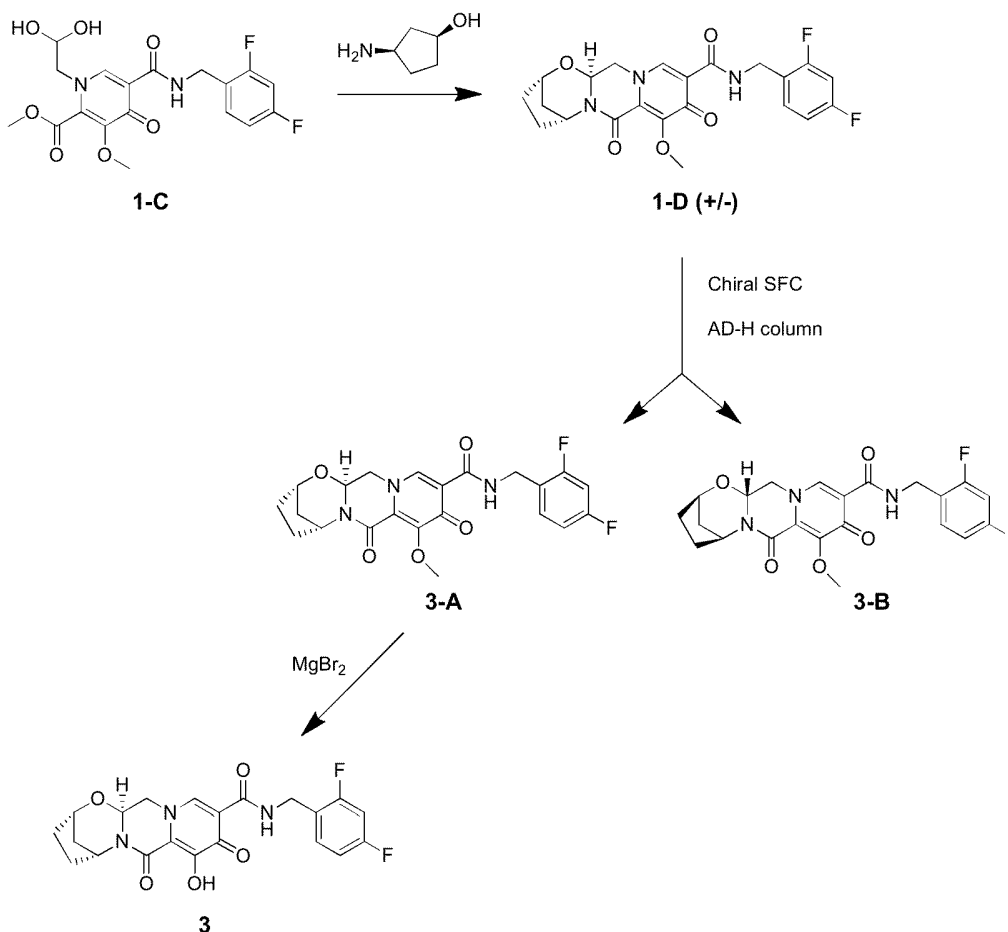


3

[00196] Composto 1 (16 mg) foi separado por HPLC quiral usando Chiralpak AS-H com 100% de etanol como eluente para render os Compostos 2 e 3 em forma enantiomericamente enriquecida. Para o Composto 2: LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2, Chiral HPLC retention time = 4,50 minutos (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). Para o Composto 3: LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2, Tempo de retenção de HPLC quiral = 6,84 minutos (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd,  $J = 15,2, 8,4$  Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt,  $J = 1,8$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd,  $J = 9,6, 4,0$  Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd,  $J = 12,8,$

4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd,  $J = 12,6, 9,4$  Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

[00197] Alternativamente, Composto 3 foi preparado como segue:



[00198] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 1,2 mmol em 5 mL de 9:1 acetonitrila:ácido acético contendo 0,026 mL de ácido metanossulfônico) foi tratado com acetonitrila (5,0 mL) e *cis*-3-aminociclpentanol (0,24 g, 2,4 mmol). A mistura de reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Após 30 minutos, a mistura de reação foi resfriada, tratada com carbonato de potássio (0,332 g, 2,4 mmol), vedado e reaquecido a 90 °C. Após 15 minutos, a mistura foi resfriada e particionada entre dichlormetano e ácido clorídrico (0,2 M aquoso). A camada orgânica foi removida e a solução aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de

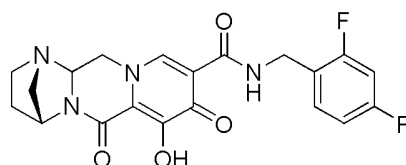
sódio (anidro), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (0-8% de etanol (contendo 11% de hidróxido de amônio aquoso saturado) em diclorometano) para render Intermediário 1-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2

[00199] Intermediário 1-D (270 mg) foi separado por SFC quiral sobre uma coluna Chiralpak AD-H de 50 mm usando 50% (1:1 metanol:acetonitrila) em dióxido de carbono supercrítico como eluente para render Intermediários 3-A (primeiro pico de eluição) e 3-B (segundo pico de eluição) em uma forma enantiomericamente enriquecida. Para 3-A: LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2. For 3-B: LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2.

[00200] Intermediário 3-A (0,110 g, 0,247 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi tratado porção a porção com brometo de magnésio (0,091 g, 0,494 mmol), vedado e aquecido a 50 °C. Após 10 minutos a mistura foi resfriada e particionada entre diclorometano e ácido clorídrico (0,2 M aquoso). A camada orgânica foi separada e a aquosa extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. Purificação por HPL preparativa (30-70% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 3 em uma forma enantiomericamente enriquecida. Tempo de retenção de HPLC quiral = 6,51 minutos (Chiralpak AS-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,45 (br s, 1H), 10,35 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, *J* = 1,8 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,6, 4,0 Hz), 5,09 (br s, 1H), 4,68 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,4 Hz, 1H), 1,93 (br s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,57 (m, 1H).

EXEMPLO 4Preparação de Composto 4

**(1S, 4R)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-1,4-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidina-9-carboxamida**



4

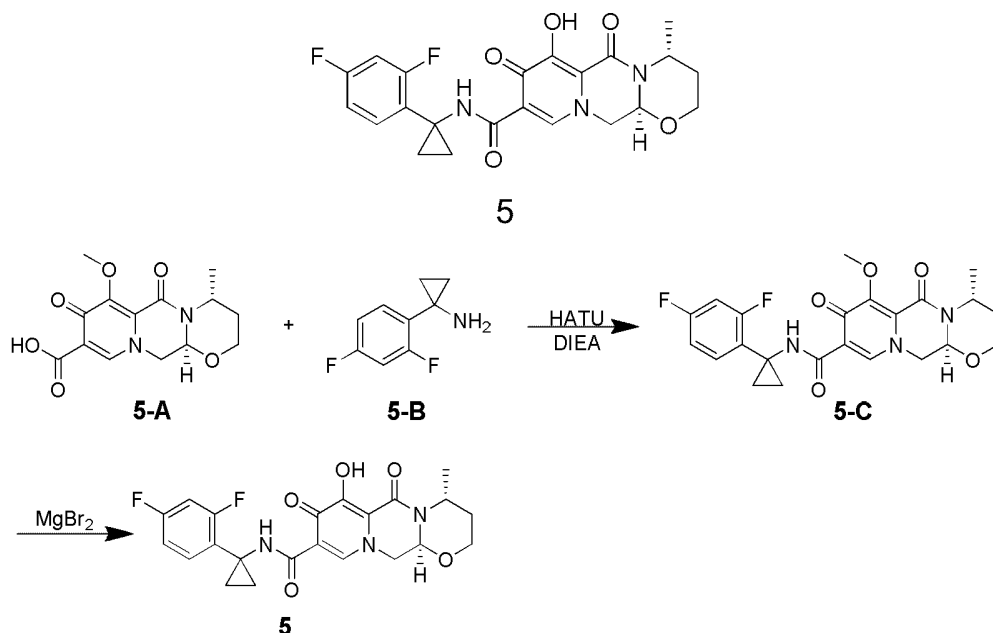
[00201] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 0,12 mmol em 0,53 mL de 9:1 acetonitrila:ácido acético contendo 0,002 mL de ácido metanossulfônico) foi tratado com acetonitrila em seguida (R)-pirrolidin-3-amina (0,032 mL, 0,36 mmol). A mistura de reação foi tampada e aquecida a 90 °C por 5,5 horas. Após resfriar, a mistura foi particionada entre diclorometano e bicarbonato de sódio (1M aquoso). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio (anidro), filtradas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (1 mL), tratado com brometo de magnésio (0,022 g, 0,12 mmol), tampado e aquecido a 50 °C por 10 minutos. Após resfriar a mistura foi particionada entre diclorometano e cloreto de amônio (sat). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com diclorometano. A camada aquosa foi ajustada para pH = 1 com HCl (aq) e extraída novamente com diclorometano. A solução aquosa foi ajustada para pH = 3 com NaOH (aq) e extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas. Purificação por HPL preparativa (10-55% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 4. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8,42 (s, 1H), 7,42, (q, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 –

6,90 (m, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,73 (br d,  $J = 10,8$  Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (br d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 4,07 (t,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 3,4- 3,0 (m, 3H), 2,76 (br d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 417,14; encontrado: 417,2.

## EXEMPLO 5

### Preparação de Composto 5

**(4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida**



### Etapa 1

[00202] ácido (4R,12aS)-7-metóxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxílico (Intermediário 5-A) foi preparado de uma maneira análoga a ácido (3S,11aR)-6-metóxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidrooxazolo[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-8-carboxílico como descrito em WO2011/119566, substituindo (R)-3-aminobutan-1-ol por (S)-2-aminopropan-1-ol. WO2011/119566 é incorporado aqui para referência em sua totalidade. Uma suspensão de Intermediário 5-A (24,8 mg,

0,080 mmol), sal HCL de 1-(2,4-difluorofenil)ciclopropanamina (5-B, 21,9 mg, 0,107 mmol), e HATU (48 mg, 0,126 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,1 mL, 0,574 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila antes de lavar com 10% de solução de ácido cítrico aquoso (x1) e solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (x1). Após as frações aquosas serem extraídas com acetato de etila (x1), as frações orgânicas foram combinadas, secas (MgSO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por combiflash (12 g de coluna) usando hexanos, acetato de etila, e 20% de metanol em acetato de etila para obter (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-metóxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida, Intermediário 5-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 460,17; encontrado 460,2.

## **Etapa 2**

[00203] Uma suspensão de Intermediário 5-C (39 mg, 0,080 mmol) e brometo de magnésio (42 mg, 0,2282 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi agitada a 50 °C. Após 1 hora, a mistura de reação foi agitada a 0 °C de banho quando HCl a 1 N (2 mL) foi adicionado. Após a mistura resultante ser diluída com água (~20 mL), o produto foi extraído com diclorometano (x3) e os extratos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para obter (4R,12aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-7-hidróxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-d]pirido[1,2-a]pirazina-9-carboxamida, composto 5, com sal de TFA. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,72 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (dd, J = 5,6 e 4,4 Hz, 1H), 4,98 (br quint, J = ~6,5 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 13,6 e 4,4 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 13,6 e 5,6 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,55 (br dd, J = 13,8 e 1,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22-1,31 (m, 4H). <sup>19</sup>F RMN

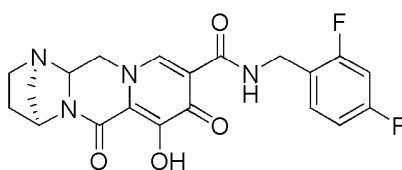


(376,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76,38 (s, 3F), -111,69 ~ -111,645 (m, 2F).  
LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2.

### EXEMPLO 6

#### Preparação de Composto 6

**(1R, 4S)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-1,4-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a]pirimidina-9-carboxamida**



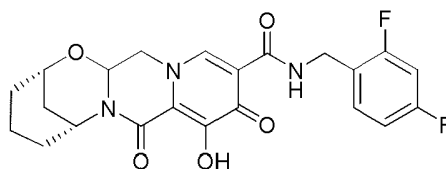
6

[00204] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 0,100 g, 0,243 mmol), (S)-pirrolidin-3-amina (0,043 mL, 0,485 mmol) e carbonato de potássio (0,067 g, 0,485 mmol) foram suspensos em acetonitrila (1,9 mL) e ácido acético (0,1 mL) e aquecidos a 90 °C por 1,5 horas. Após resfriar, a mistura foi tratada com brometo de magnésio (0,090 g) e aquecido a 50 °C por 30 minutos. Após resfriar, a mistura particionada entre diclorometano e HCl a 0,2 M. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio (anidro), filtradas e concentradas. Purificação por HPL preparativa (25-50% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 6. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 6,97 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,99 – 2,76 (m, 3H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 417,14; encontrado: 417,2.

### EXEMPLO 7

**Preparação de Composto 7**

**(2S, 6R)-N-(2,4-difluorobenzil)-9-hidróxi-8, 10-dioxo-3, 4,5, 6,8, 10, 14, 14a-octa-hidro-2H-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazocina-11-carboxamida**



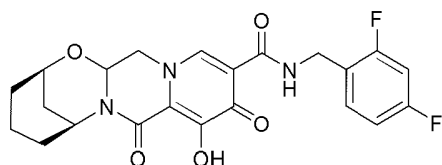
7

[00205] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 0,050 g, 0,121 mmol), (1S, 3R)-3-aminociclohexanol (0,028 g, 0,243 mmol) e carbonato de potássio (0,034 g, 0,243 mmol) foram suspensos em acetonitrila (0,95 mL) e aquecidos a 90 °C por 0,5 hora. Após resfriar, ácido acético (0,050 mL) foi adicionado e a mistura foi reaquecida a 90 °C por 2h. Após resfriar a mistura foi tratada com brometo de magnésio (0,044 g) e aquecida a 50 °C por 1 hora. Após resfriar, uma segunda porção de brometo de magnésio (0,044 g) foi adicionada e a mistura foi reaquecida a 50 °C por 15 minutos. Após resfriar, a mistura particionada entre diclorometano e HCl a 0,2 M. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio (anidro), filtradas e concentradas. Purificação por HPL preparativa (40-80% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 7. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 6,97 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 10,0, 4,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, *J* = 12,7, 4,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 4,40 – 4,29 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 12,5, 10,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 1,98 – 1,63 (m, 4H), 1,57 – 1,30 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2.

**EXEMPLO 8**

**Preparação de Composto 8**

**(2R, 6S)-N-(2,4-difluorobenzil)-9-hidróxi-8, 10-dioxo-3, 4,5, 6,8, 10, 14, 14a-octa-hidro-2H-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazocina-11-carboxamida**

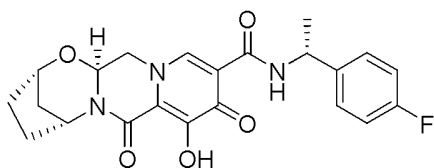


8

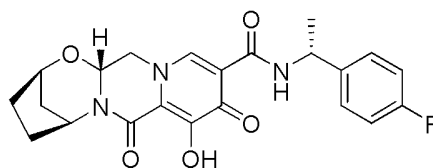
[00206] Composto 8 foi preparado de uma maneira similar ao composto 7 usando (1R,3S)-3-aminociclohexanol no lugar de (1S, 3R)-3-aminociclohexanol.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,40 (s, 1H), 10,36 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 1H), 7,23 (td,  $J = 10,6, 2,7$  Hz, 1H), 7,05 (td,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1H), 5,56 (dd,  $J = 10,1, 4,1$  Hz, 1H), 4,70 (dd,  $J = 12,8, 3,9$  Hz, 1H), 4,52 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 4,06 (dd,  $J = 12,6, 10,0$  Hz, 1H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,00 – 1,64 (m, 4H), 1,58 – 1,30 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 446,15; encontrado: 446,2.

**EXEMPLOS 9 E 10****Preparação de Compostos 9 e 10**

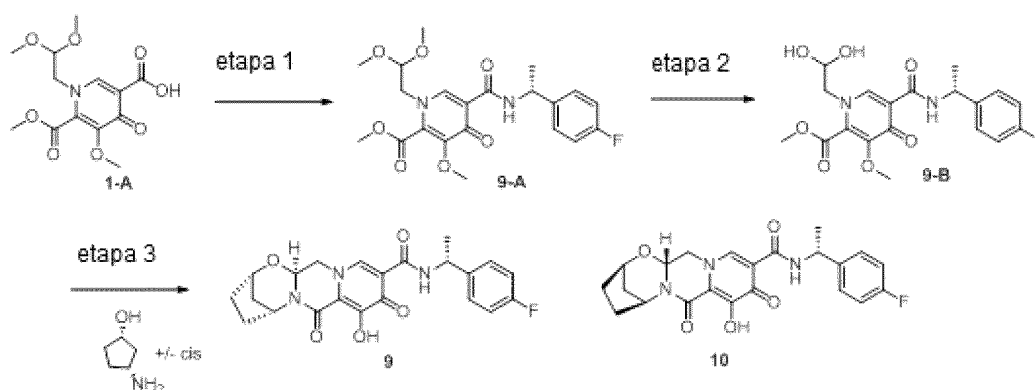
**(2S, 5R, 13aS)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida 9 e (2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida 10**



9



10



### **Etapa 1**

[00207] Ácido 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metóxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (1-A, 0,500 g, 1,59 mmol), foi suspenso em acetonitrila (6 mL) e tratado com N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,550 mL, 3,17 mmol), (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,242 mg, 1,74 mmol) e HATU (0,661 g, 1,74 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas e particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e lavada com HCl (10% aq), bicarbonato de sódio (1M aq), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para render 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)-metila bruto que foi usado sem purificação na próxima etapa: LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 437,17; encontrado: 437,1.

### **Etapa 2**

[00208] 1-(2,2-dimetoxietil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)-metila foi suspenso em acetonitrila (5,7 mL) e ácido acético (0,6 mL) e tratado com ácido metanossulfônico (0,031 mL, 0,477 mmol). A mistura foi tampada e aquecida a 75 °C. Após 7h, a mistura foi resfriada e usada sem purificação na próxima etapa: LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 409,14; encontrado: 409,0.

### **Etapa 3**

[00209] 1-(2,2-dihidroxi-etil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-

metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)-metila (3,6 mL da mistura bruta a partir da Etapa 2, 0,8 mmol) foi diluído com acetonitrila (3,6 mL) e tratado com *cis*-3-aminociclopentanol, Sal de HCl (0,219 g, 1,6 mmol) e carbonato de potássio (0,276 g, 2,0 mmol). A mistura foi tampada e aquecida a 90 °C. Após 20 minutos, a mistura de reação foi resfriada e particionada entre diclorometano e HCl (0,2 M aq). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram tratadas com uma pequena quantidade de acetonitrila, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas.

[00210] O resíduo foi suspenso em acetonitrila (4 mL) e tratado com brometo de magnésio (0,177 g). A mistura foi tampada e aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi resfriada e particionada entre diclorometano e HCl (0,2 M aq). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica-gel (0-8% de etanol:DCM) para render uma mistura diastereomérica de 9 e 10 desejado.

[00211] A mistura foi separada por HPLC quiral usando Chiralpak AD-H com 100% de etanol como eluente para render os Compostos 9 e 10 em forma enantiomericamente enriquecida:

[00212] Para o Composto 9: LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 428,16; encontrado: 428,1. Tempo de retenção de HPLC quiral = 10,177 minutos (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,44 (dd, *J* = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 5,17 – 5,04 (m, 2H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (dd, *J* = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,1, 3,4 Hz, 1H), 1,44

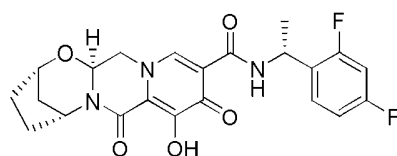
(d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

[00213] Para o Composto 10: LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 428,16; encontrado: 428,1. Tempo de retenção de HPLC quiral = 14,061 minutos (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min EtOH). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,44 (s, 1H), 10,46 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,6, 5,6$  Hz, 2H), 7,15 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,42 (dd,  $J = 9,6, 4,1$  Hz, 1H), 5,18 – 5,02 (m, 2H), 4,67 (dd,  $J = 12,8, 4,2$  Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd,  $J = 12,7, 9,6$  Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,57 (dt,  $J = 13,0, 3,5$  Hz, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

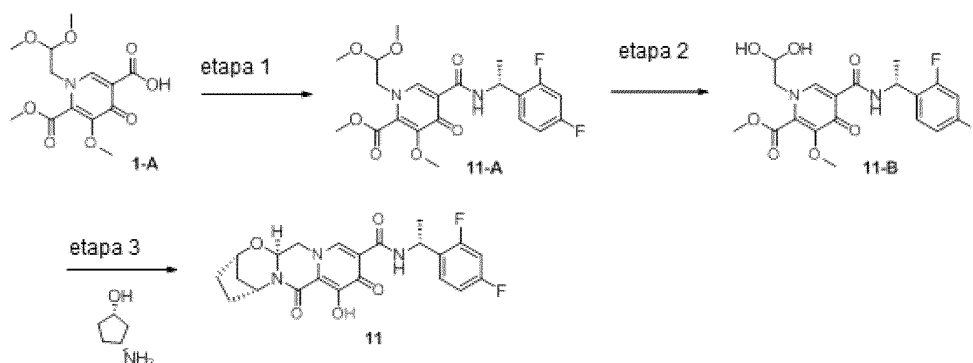
### EXEMPLO 11

#### Preparação de Composto 11

**(2S, 5R, 13aS)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



11



#### Etapa 1

[00214] Ácido 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metóxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (1-A, 0,315 g, 1,00 mmol), foi sus-

penso em acetonitrila (4 mL) e tratado com N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,348 mL, 2,00 mmol), (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina Sal de HCl (0,213 mg, 1,10 mmol) e HATU (0,418 g, 1,10 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora e particionada entre diclorometano e HCl (10% aq). A camada orgânica foi separada e lavada com bicarbonato de sódio (1M aq), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para render 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)-metila bruto que foi usado sem purificação na próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 455,16; encontrado: 455,1.

### **Etapa 2**

[00215] 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)-metila foi suspenso em acetonitrila (3,6 mL) e ácido acético (0,4 mL) e tratado com ácido metanossulfônico (0,020 mL). A mistura foi tampada e aquecida a 75 °C. Após 16 horas, a mistura bruta foi resfriada e usada sem purificação na próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 427,13; encontrado: 427,1.

### **Etapa 3**

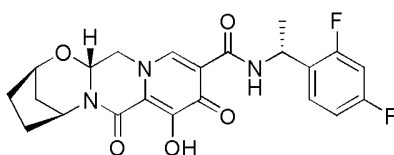
[00216] 5-(1-(2,4-difluorofenil)etilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)metila (metade da mistura bruta da etapa 2, aprox 0,5 mmol) foi diluído com acetonitrila (2,5 mL) e tratado com (1S, 3R)-3-aminociclopentanol (0,110 g, 1,09 mmol) e carbonato de potássio (0,069 g, 0,50 mmol). A mistura foi tampada e aquecida a 90 °C. Após 15 minutos, a mistura de reação foi resfriada e brometo de magnésio (0,184 g) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura foi resfriada e tratada com uma porção adicional de brometo de magnésio (0,184 g). A mistura de reação foi reaquecida a 50 °C e agitada por 10 minutos.

Após resfriar, a mistura foi particionada entre diclorometano e HCl (0,2 M aq). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. Purificação por HPL preparativa (30-60% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto desejado 11. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,1. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 1H), 7,13 – 6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 5,28 (p, *J* = 7,3, 6,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 13,2, 4,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 13,1, 9,6 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,56 (dt, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

## EXEMPLO 12

### Preparação de Composto 12

**(2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



12

[00217] Composto 12 foi preparado de uma maneira similar ao composto 11 usando (1R,3S)-3-aminociclopentanol no lugar de (1S, 3R)-3-aminociclopentanol. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,12 (m, 1H), 7,11 – 6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, *J* = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 5,35 – 5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, *J* = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, *J* = 12,8, 9,5 Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, *J* =

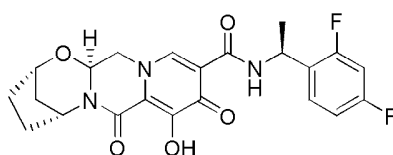


11,5 Hz, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,1.

### EXEMPLO 13

#### Preparação de Composto 13

**(2S, 5R, 13aS)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



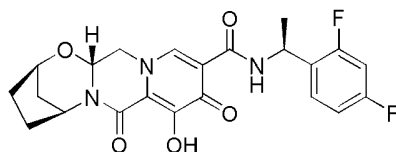
13

[00218] Composto 13 foi preparado de uma maneira similar ao composto 11 usando (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanaminano lugar de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina, e usando apenas uma única porção de brometo de magnésio (0,184 g). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,32 – 7,14 (m, 1H), 7,05 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 5,42 (dd,  $J = 9,5, 4,2$  Hz, 1H), 5,29 (p,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd,  $J = 12,9, 4,3$  Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd,  $J = 12,6, 9,8$  Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2.

### EXEMPLO 14

#### Preparação de Composto 14

**(2R, 5S, 13aR)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



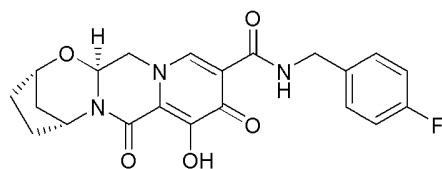
14

[00219] Composto 14 foi preparado de uma maneira similar ao composto 11 usando (S)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina no lugar de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina e usando (1R,3S)-3-aminociclopentanol no lugar de (1S, 3R)-3-aminociclopentanol.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 10,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 7,05 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,44 (dd,  $J = 9,8, 3,8$  Hz, 1H), 5,28 (p,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd,  $J = 12,9, 4,0$  Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd,  $J = 12,5, 9,6$  Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J = 13,0, 3,3$  Hz, 1H), 1,45 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 446,15; encontrado: 446,1.

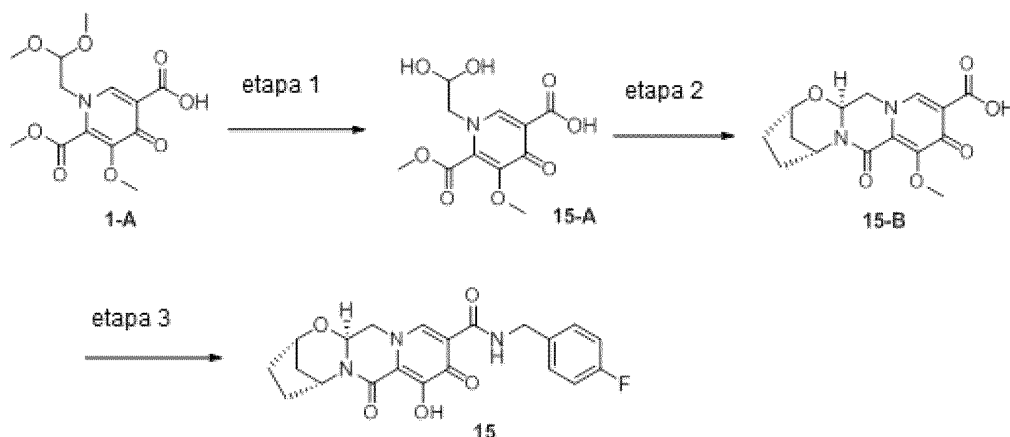
#### EXEMPLO 15

##### Preparação de Composto 15

**(2S, 5R, 13aS)-N-(4-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



15



### **Etapa 1**

[00220] Ácido 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metóxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (1-A, 3,15 g, 10,0 mmol), suspenso em acetonitrila (36 mL) e ácido acético (4 mL) foi tratado com ácido metanossulfônico (0,195 mL). A mistura aquecida a 75 °C. Após 7 horas, a mistura bruta foi resfriada e armazenada a -10°C por três dias. A mistura bruta foi reaquecida a 75 °C por 2 horas, resfriada e usada sem purificação na próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 288,07; encontrado: 288,1.

### **Etapa 2**

[00221] Ácido 1-(2,2-dihidroxietil)-5-metóxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico bruto (16,8 mL de mistura bruta a partir da Etapa 1, aprox 4 mmol) foi combinado com (1S, 3R)-3-aminociclopentanol (0,809 g, 8 mmol), diluído com acetonitrila (16,8 mL), e tratado com carbonato de potássio (0,553 g, 4 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 85 °C, agitada por 15 minutos, resfriada à temperatura ambiente e agitada por mais 16 horas. HCl (50 mL, 0,2M aq) foi adicionado e a solução amarela clara foi extraída três vezes com diclorometano. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados para um sólido amarelo. Este material bruto foi precipitado a partir de diclorometano/hexanos para

render intermediário desejado 15-B como um pó bege claro.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 5,42 (dd,  $J = 9,6, 4,1$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd,  $J = 13,0, 3,7$  Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd,  $J = 12,5, 9,6$  Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$ : 321,11; encontrado: 321,2.

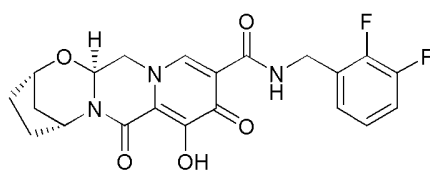
### **Etapa 3**

[00222] Intermediário 15-B (0,040 g, 0,125 mmol) e (4-fluorofenil)metanamina (0,017 g, 0,137 mmol) foram suspensos em acetonitrila (1 mL) e tratados com N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,033 mL, 0,187 mmol) e HATU (0,052 g, 0,137 mmol). Após agitação por 30 minutos, a mistura de reação foi tratada com brometo de magnésio (0,046 g, 0,25 mmol) e aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi resfriada e tratada com HCl (2 mL, 10% aq). Após uns poucos minutos, o precipitado foi filtrado e lavado com HCl (10% aq) e água. Purificação por HPL preparativa do precipitado (20-65% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto desejado 15.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,44 (s, 1H), 10,36 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 5,43 (dd,  $J = 9,6, 4,0$  Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd,  $J = 12,8, 4,1$  Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58 – 4,42 (m, 3H), 4,02 (dd,  $J = 12,7, 9,6$  Hz, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J = 12,0, 3,4$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$ : 414,15; encontrado: 414,2.

### **EXEMPLO 16**

#### **Preparação de Composto 16**

**(2S, 5R, 13aS)-N-(2,3-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



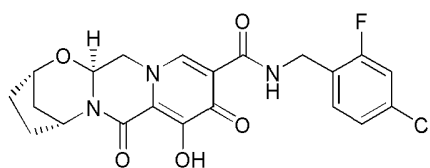
16

[00223] Composto 16 foi preparado de uma maneira similar ao composto 15 usando (2,3-difluorofenil)metanamina no lugar de (4-fluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 10,41 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,05 (m, 2H), 5,44 (dd,  $J = 9,5, 3,9$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd,  $J = 12,8, 4,0$  Hz, 1H), 4,65 – 4,53 (m, 3H), 4,02 (dd,  $J = 12,7, 9,8$  Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 1,57 (dt,  $J = 11,5, 3,0$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 432,14; encontrado: 432,2.

#### EXEMPLO 17

##### Preparação de Composto 17

**(2S, 5R, 13aS)-N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



17

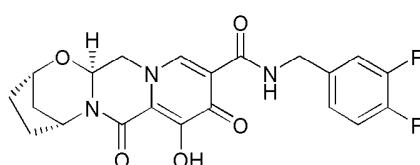
[00224] Composto 17 foi preparado de uma maneira similar ao composto 15 usando (4-cloro-2-fluorofenil)metanamina no lugar de (4-fluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 10,45 – 10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,26 (dd,  $J = 8,4, 1,8$  Hz, 1H), 5,50 – 5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd,  $J = 13,0, 4,0$  Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd,  $J = 12,8, 9,7$  Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,0$  Hz,

1H), 1,57 (dt,  $J = 11,9, 3,4$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 448,11; encontrado: 448,2.

### EXEMPLO 18

#### Preparação de Composto 18

**(2S, 5R, 13aS)-N-(3, 4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



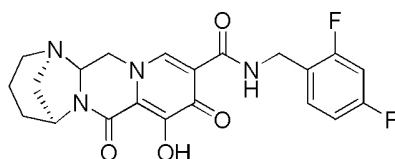
18

[00225] Composto 18 foi preparado de uma maneira similar ao composto 15 usando (3, 4-difluorofenil)metanamina no lugar de (4-fluorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,46 (s, 1H), 10,51 – 10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,03 (m, 1H), 5,44 (dd,  $J = 9,5, 3,6$  Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,02 (dd,  $J = 12,6, 9,8$  Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,57 (dt,  $J = 12,0, 3,4$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2.

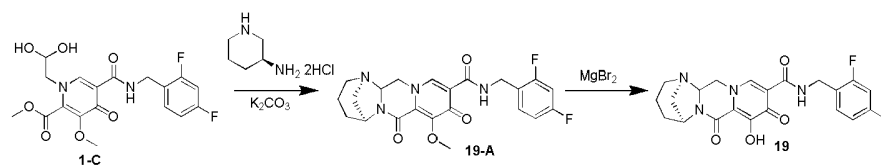
### EXEMPLO 19

#### Preparação de Composto 19

**(1R, 5S)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-1, 5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][1,3]diazepina-10-carboxamida**



19



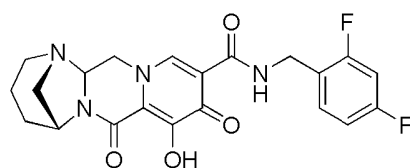
## **Etapas 1 e 2**

[00226] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 97,5 mg, 0,236 mmol) foi tratado com acetonitrila (1,9 mL), ácido acético (0,1 mL), carbonato de potássio (145 mg, 1,05 mmol), e cloridrato de (S)-piperidin-3-amina (82 mg, 0,472 mmol). A mistura de reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi resfriada particionada entre salmoura e diclorometano. A fase aquosa foi três vezes extraída em diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e brometo de magnésio (89,1 mg, 0,48 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada novamente e aquecida a 50 °C. Após 90 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com ~5 mL de 0,2M HCl(aq), o pH ajustado para ~10, diluído com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (Acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 19. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,43 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 6,81 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89 (dd, J = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,70 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 431,15; encontrado: 431,2.

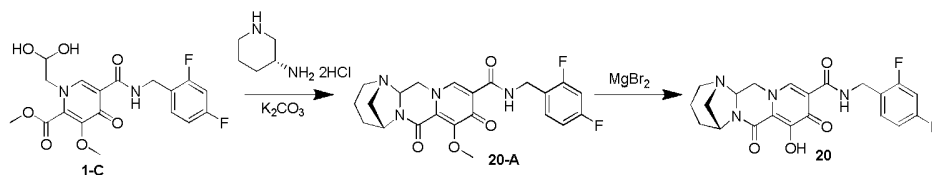
## **EXEMPLO 20**

### **Preparação de Composto 20**

(1S, 5R)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-1, 5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-a][1,3]diazepina-

**10-carboxamida**

20

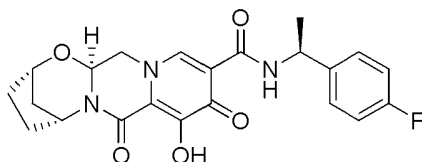
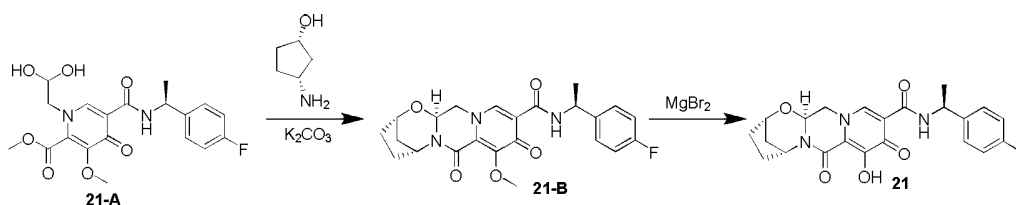
**Etapas 1 e 2**

[00227] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 103,3 mg, 0,25 mmol) foi tratado com acetonitrila (1,9 mL), ácido acético (0,1 mL), carbonato de potássio (159,8 mg, 1,16 mmol), e (R)-piperidin-3-amina dihydrochloride (90 mg, 0,52 mmol). A mistura de reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Após 40 minutos, a mistura de reação foi resfriada particionada entre salmoura e diclorometano. A fase aquosa foi três vezes extraída em diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e brometo de magnésio (96,5 mg, 0,52 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada novamente e aquecida a 50 °C. Após 80 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com ~5 mL de 0,2M HCl (aq), o pH ajustado para ~10, diluído com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (Acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 20. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 11,4, 3,5 Hz, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,07 – 2,89 (m, 4H), 1,85 – 1,73 (m, 3H), 1,54 – 1,46 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 431,15; encontrado: 431,2.



**EXEMPLO 21****Preparação de Composto 21**

**(2S, 5R, 13aS)-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**

**21****Etapas 1 e 2**

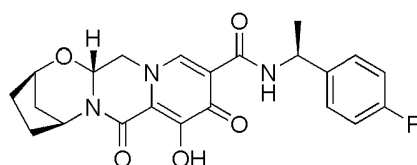
[00228] 1-(2,2-dihidroxi-etil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (S)-Metila (21-A, 1 mL, solução a 0,23 M em 19:1 acetonitrila:ácido acético, preparado como per 1-(2,2-dihidroxi-etil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (R)-metila 9-A a partir do Exemplo 9 usando (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina no lugar de (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina) foi tratado com (1S, 3R)-3-aminociclopentanol (62 mg, 0,61 mmol) e carbonato de potássio (34 mg, 0,25 mmol). A mistura de reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Ap ós 60 minutos, a mistura de reação foi resfriada particionada entre salmoura e diclorometano. A fase aquosa foi três vezes extraída em diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram combinadas, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas. O produto bruto foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e brometo de magnésio (74 mg, 0,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada novamente e aquecida a 50 °C. Ap ós 100 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com 0,2M HCl (aq), diluído com sal-

moura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 21.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,42 (br s, 1H), 10,45 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,36 (dd,  $J = 8,6, 5,5$  Hz, 2H), 7,14 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,42 (dd,  $J = 9,6, 4,2$  Hz, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 2H), 4,72 – 4,55 (m, 2H), 4,02 (dd,  $J = 12,7, 9,7$  Hz, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 4H), 1,82 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J = 11,9, 3,3$  Hz, 1H), 1,43 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$ : 428,16; encontrado: 428,1.

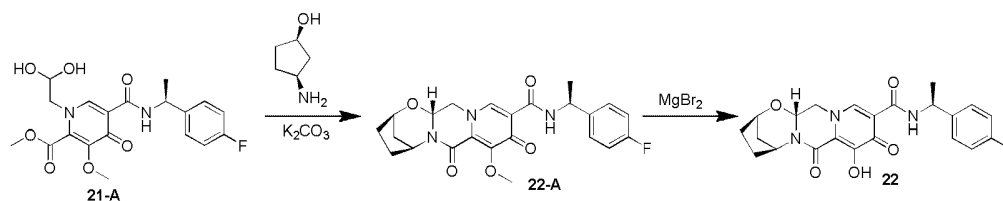
## EXEMPLO 22

### Preparação de Composto 22

**(2R, 5S, 13aR)-N-((S)-1-(4-fluorofenil)etil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



22



### Etapas 1 e 2

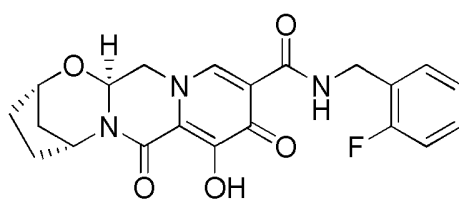
[00229] 1-(2,2-dihidroxi-etil)-5-(1-(4-fluorofenil)etilcarbamoil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de (S)-metila (21-A, 1 mL, solução a 0,23 M em 19:1 acetonitrila:ácido acético) foi tratado com (1R,3S)-3-aminociclopentanol (52 mg, 0,51 mmol) e carbonato de potássio (31 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi vedada e aquecida a 90 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi resfriada particionada entre salmoura e diclorometano. A fase aquosa foi três vezes extraída em diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram

combinadas, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, e concentradas. O produto bruto foi dissolvido em acetonitrila (2 mL) e brometo de magnésio (91 mg, 0,49 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada novamente e aquecida a 50 °C. Após 100 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com 0,2M HCl(aq), diluído com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 22.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,44 (br s, 1H), 10,45 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd,  $J = 8,5, 5,6$  Hz, 2H), 7,14 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,43 (dd,  $J = 9,6, 4,0$  Hz, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 2H), 4,66 (dd,  $J = 12,8, 3,9$  Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,99 (dd,  $J = 12,6, 9,5$  Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J = 12,0, 3,0$  Hz, 1H), 1,44 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$ : 428,16; encontrado: 428,1.

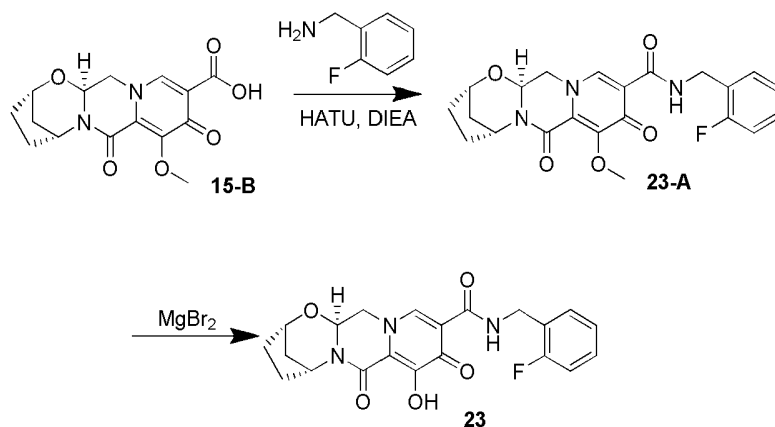
### EXEMPLO 23

#### Preparação de Composto 23

**(2S, 5R, 13aS)-N-(2-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



23



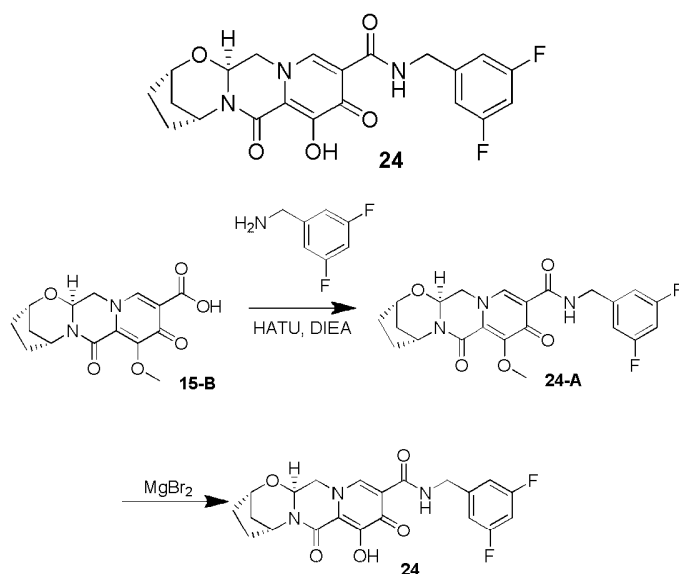
### **Etapas 1 e 2**

[00230] 15-B (41 mg, 0,13 mmol) foi tratado com acetonitrila (1 mL), (2-fluorofenil)metanamina (17 mg, 0,14 mmol), HATU (67 mg, 0,18 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (24 mg, 0,19 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e brometo de magnésio (47 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada e aquecida a 50 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com 0,2M HCl (aq), diluída com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (Acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 23. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 2H), 5,40 – 5,32 (m, 1H), 5,29 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 2,20 – 1,96 (m, 4H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 414,15; encontrado: 414,2.

### **EXEMPLO 24**

#### **Preparação de Composto 24**

**(2S, 5R, 13aS)-N-(3,5-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13, 13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



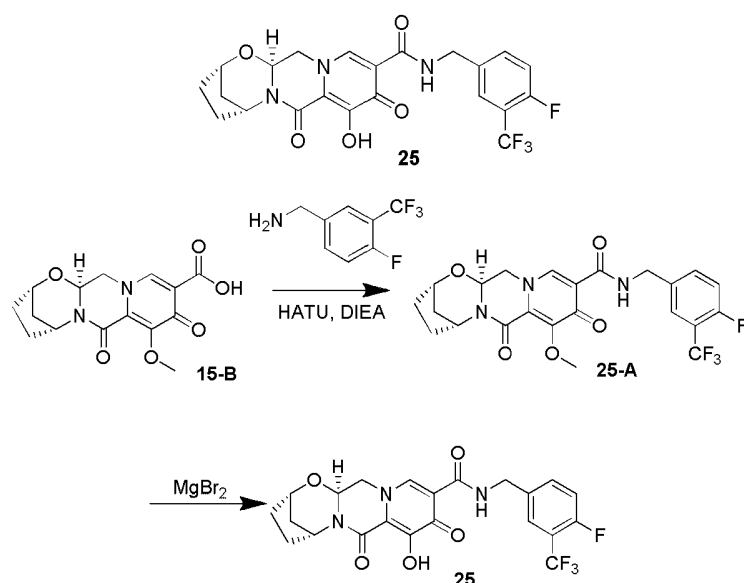
### **Etapas 1 e 2**

[00231] 15-B (44 mg, 0,14 mmol) foi tratado com acetonitrila (1 mL), (3,5-difluorofenil)metanamina (32 mg, 0,23 mmol), HATU (54 mg, 0,14 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (37 mg, 0,29 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e brometo de magnésio (57 mg, 0,31 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada e aquecida a 50 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com 0,2M HCl (aq), diluída com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (Acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 24. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78 – 4,41 (m, 3H), 4,32 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,30 – 1,97 (m, 4H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,59 (d, J = 12,3 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2.

### **EXEMPLO 25**

#### **Preparação de Composto 25**

**(2S, 5R, 13aS)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-**

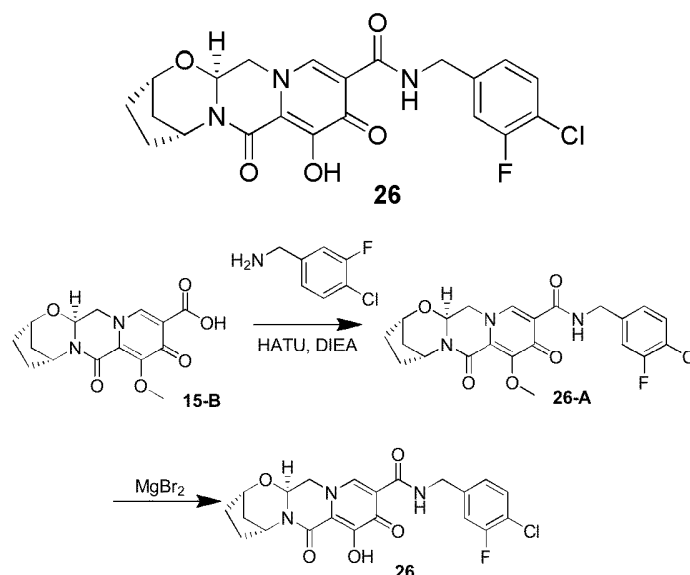
**carboxamida****Etapas 1 e 2**

[00232] 15-B (43 mg, 0,13 mmol) foi tratado com acetonitrila (1 mL), (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanamina (29 mg, 0,15 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (26 mg, 0,20 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e brometo de magnésio (62 mg, 0,34 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada e aquecida a 50 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com 0,2M HCl(aq), diluída com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (Acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 25. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 2H), 7,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 5,30 (dd, J = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65 – 4,45 (m, 3H), 4,21 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 12,4, 9,7 Hz, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 4H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,53 (dt, J = 12,4, 3,2 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 482,14; encontrado: 482,2.

**EXEMPLO 26****Preparação de Composto 26**

(2S, 5R, 13aS)-N-(4-cloro-3-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-

**2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-  
metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-  
carboxamida**



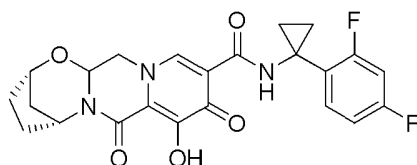
**Etapas 1 e 2**

[00233] 15-B (41 mg, 0,13 mmol) foi tratado com acetonitrila (1 mL), (4-cloro-3-fluorofenil)metanamina (40 mg, 0,25 mmol), HATU (60 mg, 0,16 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (28 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e brometo de magnésio (48 mg, 0,26 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada e aquecida a 50 °C. Após 60 minutos, a mistura de reação foi arrefecida com 0,2M HCl (aq), diluído com salmoura, e três vezes extraída em DCM. Purificação com HPLC (Acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 26. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,13 – 6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 9,1,3,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,11 – 1,90 (m, 4H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,53 (d, J = 12,2 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 448,11; encontrado: 448,2.

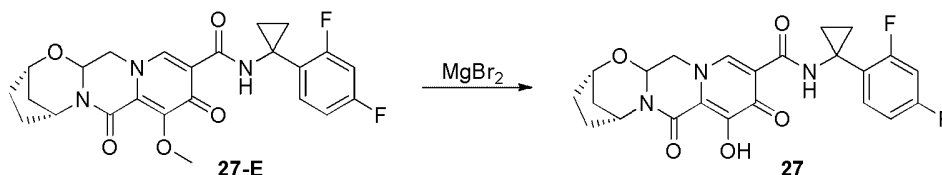
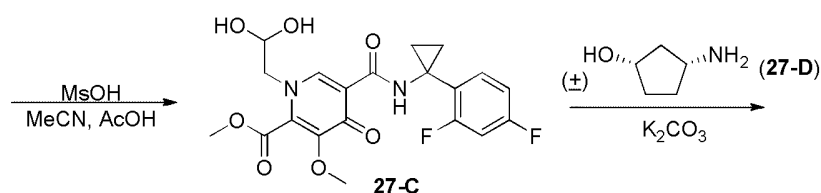
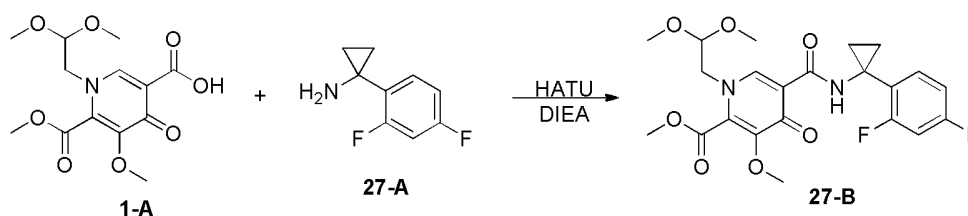
**EXEMPLO 27**

**Preparação de Composto 27**

**(2S, 5R)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



27



**Etapa 1**

[00234] Uma suspensão de the composto 1-A (1,004 g, 3,19 mmol), a amina 27-A (688 mg, 3,35 mmol), e HATU (1,453 g 3,82 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) foi agitada em banho a 0 °C como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2 mL, 11,48 mmol) foi adicionado. Após 1 hora a 0 °C, a mistura de reação foi concentrada para xarope, diluída com acetato de etila, e lavada com água (x 2). Após as frações aquosas serem extraídas com acetato de etila (x 1), as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por combiflash (120 g de coluna) usando hexanos- acetato de etila como eluentes. O maior pico foi combinado e concentrado para



render 1,082 g (73%) do produto 27-B. O menor pico ser combinado e concentrado, o resíduo concentrado foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e alguns materiais insolúveis foram filtrados. o filtrado foi concentrado para dar 361 mg (24%) do produto adicional 27-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ : 467,16; encontrado: 467,1.

### **Etapa 2 e 3**

[00235] Composto 27-B (81 mg, 0,174 mmol) foi dissolvido em uma mistura (1 mL) de acetonitrila (22 mL), AcOH (2 mL), e ácido metanosulfônico (0,14 mL, 2,16 mmol) à temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada a 65 °C por 20 horas.

[00236] Após a solução resultante ser coletada à temperatura ambiente, o aminoálcool 27-D (50 mg, racêmico, 0,363 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 mg, 0,362 mmol), e acetonitrila (2 mL) foram adicionados à solução. A mistura resultante foi agitada em banho a 65 °C por 1 hora. Após a mistura de reação ser resfriada à temperatura ambiente, ela foi acidificada com HCl a 1 N (~2 mL), diluída com água (~8 mL), e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 3). Extratos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrados, e purificados por combiflash para obter 67 mg (82%) do composto 27-E. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, *J* = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,57 (m, 2H), 5,33 (br, 1H), 5,26 (dd, *J* = 9,6, 3,9 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, *J* = 12,7,9,6 Hz, 1H), 2,11 – 1,91 (m, 4H), 1,88 – 1,71 (m, 1H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,31 – 1,10 (m, 4H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ -111,80 (q, *J* = 8,8 Hz, 1F), -112,05 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 472,17; encontrado: 472,1.

### **Etapa 4**

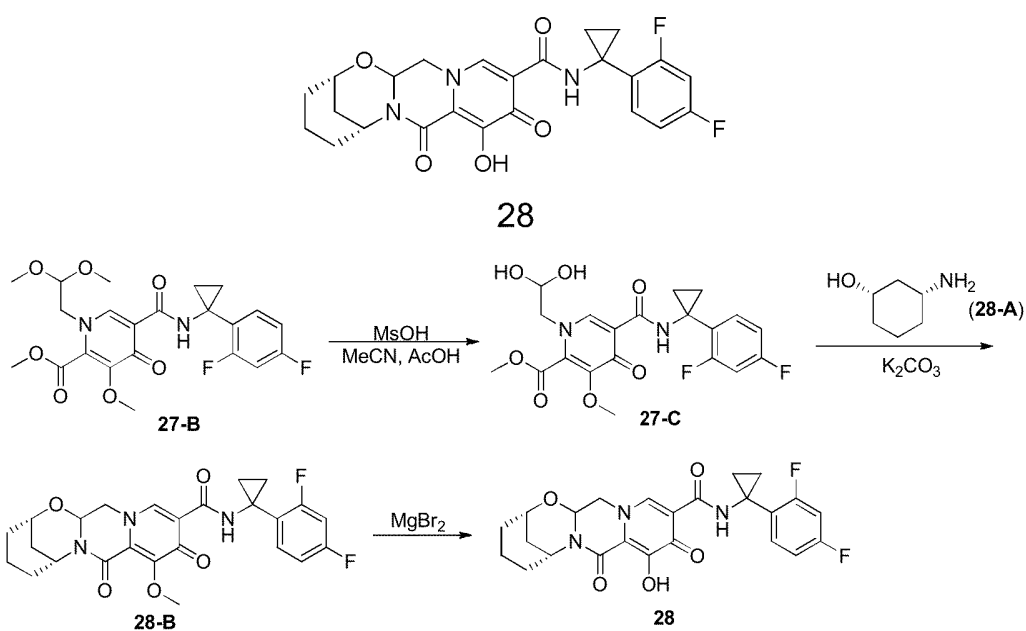
[00237] Uma mistura do composto 27-E (67 mg, 0,142 mmol) e  $\text{MgBr}_2$  (66 mg, 0,358 mmol) em MeCN (3 mL) foi agitada a 50 °C por 30 minutos e resfriada a 0 °C antes de tratar com HCl a 1 N (3 mL).

Após a mistura ser diluída com água (~30 mL), o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 3), e os extratos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados. O produto foi purificado por HPLC preparativa e seco por congelamento para obter o produto 27 como uma mistura 1:1 com ácido trifluoroacético. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, *J* = 14,3, 4,0 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 13,2, 3,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 12,8, 9,3 Hz, 1H), 2,28 – 1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, *J* = 12,1, 8,6, 3,7 Hz, 1H), 1,71 – 1,49 (m, 1H), 1,38 – 1,11 (m, 4H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~ -111,75 (m, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 458,15; encontrado: 458,1.

### EXEMPLO 28

#### Preparação de Composto 28

(2S, 6R)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hidróxi-8, 10-dioxo-3, 4,5, 6,8, 10, 14, 14a-octa-hidro-2H-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazocina-11-carboxamida



#### Etapa 1 e 2

[00238] Composto 27-B (87 mg, 0,187 mmol) foi dissolvido em uma

mistura (2 mL) de acetonitrila (22 mL), AcOH (2 mL), e ácido metanosulfônico (0,14 mL, 2,16 mmol) à temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada a 65 °C por 20 horas.

[00239] Após a solução resultante ser coletada à temperatura ambiente, o aminoálcool 28-A (44 mg, racêmico, 0,382 mmol) e acetonitrila (2 mL) foram adicionados à solução. Após a mistura resultante foi agitada em banho a 65 °C por 30 minutos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41 mg, 0,297 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 65 °C por 21 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, ela foi acidificada com HCl a 1 N (~2 mL), diluída com água (~8 mL), e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 3). Extratos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrados, e purificados por HPLC preparativa e a fração contendo o produto foi seca por congelamento. Após o resíduo ser dissolvido em acetato de etila, a solução foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (x 1), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrada para obter 18 mg (20%) do composto 28-B como uma mistura 1:1 com ácido trifluoroacético. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,76 (dddd, *J* = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J* = 9,6, 3,7 Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 2,41 – 2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, *J* = 19,7, 9,3, 8,8, 4,4 Hz, 2H), 1,74 (dd, *J* = 14,6, 2,5 Hz, 1H), 1,62 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,14 (m, 5H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111,75 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,01 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 486,18; encontrado: 486,2.

### **Etapa 3**

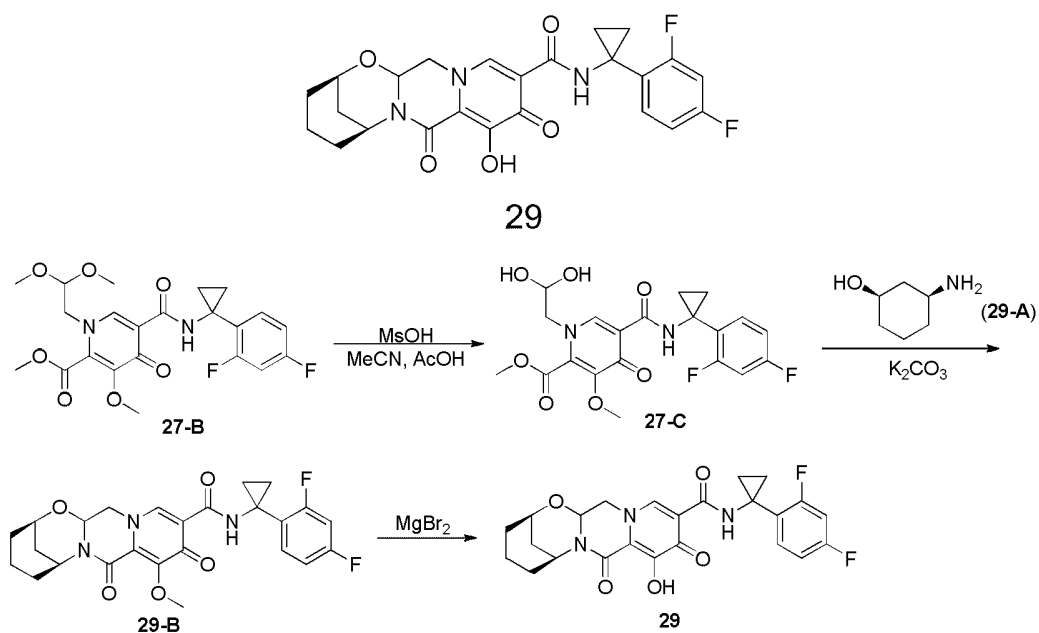
[00240] Composto 28-B (18 mg, 0,037 mmol) foi tratado com MgBr<sub>2</sub> como descrito na etapa 4 na síntese do composto 27-E para obter composto 28. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, *J* = 9,9, 4,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 12,9, 4,1

Hz, 1H), 3,99 (dd,  $J = 12,8, 9,8$  Hz, 1H), 2,56 – 2,35 (m, 1H), 2,14 (dd,  $J = 16,1, 5,9$  Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,66 – 1,37 (m, 3H), 1,28 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 1,26 – 1,19 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  - 76,41 (s, 3F, -111,79 (m, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 472,17; encontrado: 472,1.

### EXEMPLO 29

#### Preparação de Composto 29

(2R, 6S)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-9-hidróxi-8, 10-dioxo-3, 4,5, 6,8, 10, 14, 14a-octa-hidro-2H-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazocina-11-carboxamida



#### Etapa 1 e 2

[00241] Composto 29-B (13 mg, 14%) foi preparado a partir do composto 27-B (87 mg, 0,187 mmol) e o aminoálcool 29-A (45 mg, 0,391 mmol) de uma maneira aquela descrita na etapa 1 da síntese do composto 28-B.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td,  $J = 8,6, 6,6$  Hz, 1H), 6,76 (dddd,  $J = 21,9, 11,2, 8,7, 2,3$  Hz, 2H), 5,39 (dd,  $J = 9,6, 3,7$  Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,09 (dd,  $J = 12,8, 3,7$  Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd,  $J = 12,7, 9,7$  Hz, 1H), 2,41 –

2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd,  $J = 19,7,9,3, 8,8, 4,4$  Hz, 2H), 1,74 (dd,  $J = 14,6, 2,5$  Hz, 1H), 1,62 – 1,35 (m, 2H), 1,34 – 1,14 (m, 5H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -111,75 (q,  $J = 8,9$  Hz, 1F), -112,01 (p,  $J = 7,9$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 486,18; encontrado: 486,2.

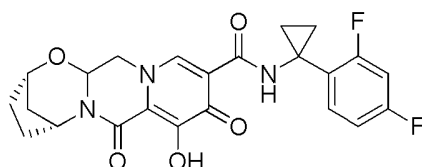
### **Etapa 3**

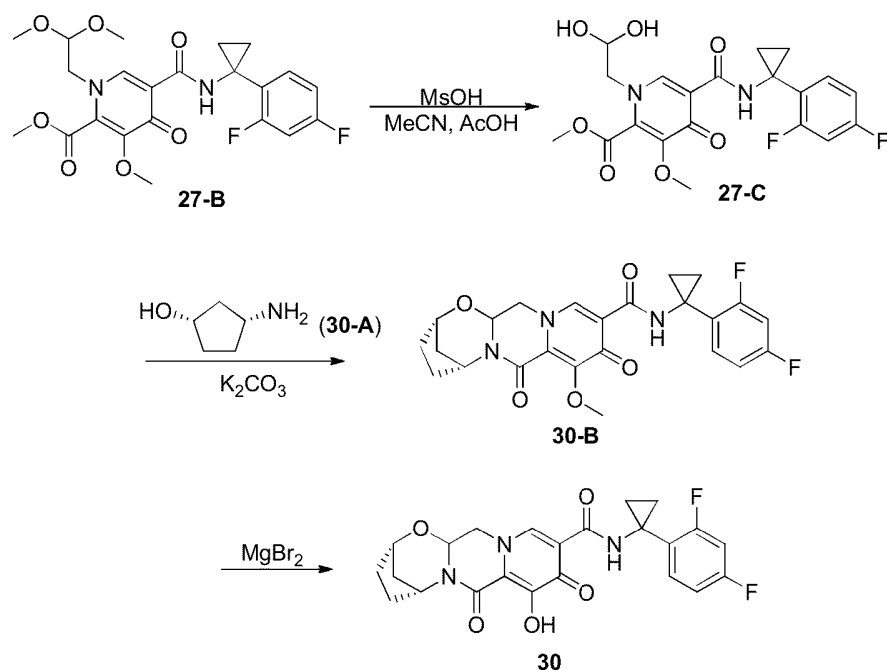
[00242] Composto 29 foi preparado a partir do composto 29-B de uma maneira aquela descrita na etapa 2 da síntese do composto 16.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td,  $J = 8,5, 6,6$  Hz, 1H), 6,89 – 6,60 (m, 2H), 5,51 (dd,  $J = 9,9, 4,0$  Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 4,21 (dd,  $J = 12,9, 4,1$  Hz, 1H), 3,99 (dd,  $J = 12,8, 9,8$  Hz, 1H), 2,56 – 2,35 (m, 1H), 2,14 (dd,  $J = 16,1, 5,9$  Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,66 – 1,37 (m, 3H), 1,28 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 1,26 – 1,19 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 472,17; encontrado: 472,1.

### **EXEMPLO 30**

#### **Preparação de Composto 30**

**(2S, 5R, 13aS)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**





### Etapa 1 e 2

[00243] Composto 27-B (150 mg, 0,322 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (2 mL), AcOH (0,2 mL), e ácido metanossulfônico (0,007 mL, 0,108 mmol) à temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada a 65 °C por 20 horas. Após a solução resultante ser coletada à temperatura ambiente, o aminoálcool 30-A (72,1 mg, chiral, 0,713 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89,4 mg, 0,647 mmol), e acetonitrila (2 mL) foram adicionados à solução. A mistura resultante foi agitada em banho a 65 °C por 0,5 hora. Após a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, ela foi acidificada com HCl a 1 N (~3 mL), diluída com água (~12 mL), e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 3). Extratos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrada, e purificada por combiflash para obter 128 mg (84%) do composto 30-B. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, J = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,65 (m, 2H), 5,33 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 4H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, J = 12,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 4H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111,79 (q, J = 8,8 Hz, 1F), -112,05 (p, J = 7,9 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calcula-

do para  $C_{24}H_{24}F_2N_3O_5$ : 472,17; encontrado: 472,2.

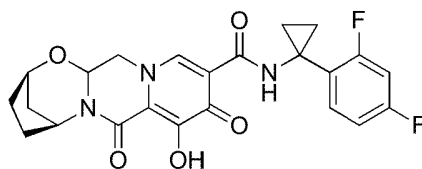
### **Etapa 3**

[00244] Uma mistura do composto 30-B (128 mg, 0,272 mmol) e  $MgBr_2$  (130 mg, 0,706 mmol) em MeCN (5 mL) foi agitada a 50 °C por 30 minutos e resfriada a 0 °C antes de tratar com HCl a 1 N (4 mL). Após a mistura ser diluída com água, o produto foi extraído com  $CH_2Cl_2$  (x 3), e os extratos combinados foram secos ( $Na_2SO_4$ ) e concentrados. O produto foi purificado por combiflash para obter o produto 30.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td,  $J = 8,6, 6,6$  Hz, 1H), 6,96 – 6,54 (m, 2H), 5,36 – 5,23 (m, 2H), 4,66 (t,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J = 12,8, 9,4$  Hz, 1H), 2,20 – 1,95 (m, 4H), 1,89 (td,  $J = 11,4, 9,8, 6,7$  Hz, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 1H), 1,32 – 1,15 (m, 4H).  $^{19}F$ -RMN (376,1 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -111,87 (q,  $J = 8,9$  Hz, 1F), -112,21 (p,  $J = 7,9$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{22}F_2N_3O_5$ : 458,15; encontrado: 458,2.

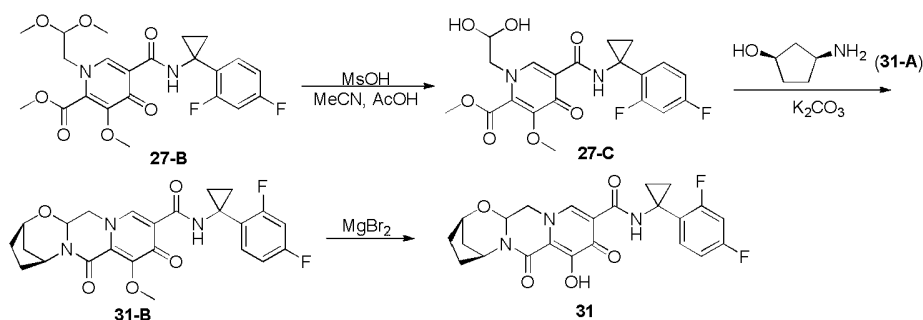
### **EXEMPLO 31**

#### **Preparação de Composto 31**

**(2R, 5S)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



31



### Etapa 1 e 2

[00245] Composto 31-B (123 mg, 81%) foi preparado a partir do composto 27-B (150 mg, 0,322 mmol) e o aminoálcool 31-A (70,3 mg, 0,695 mmol) de uma maneira aquela descrita na etapa 1 e 2 da síntese do composto 30-B. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,63 (m, 2H), 5,33 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (dd, *J* = 12,7, 9,5 Hz, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 4H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, *J* = 12,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 4H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111,79 (q, *J* = 9,2, 8,7 Hz, 1F), -112,03 (h, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 472,17; encontrado: 472,1.

### Etapa 3

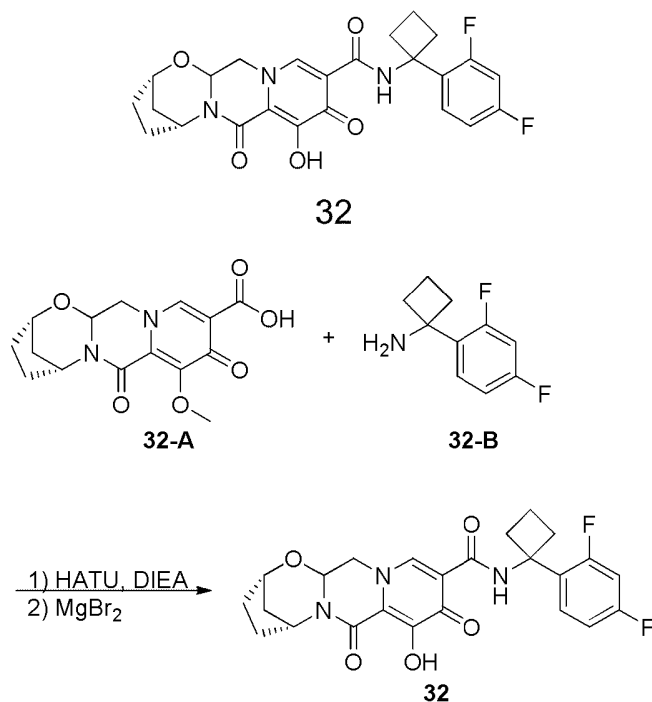
[00246] Composto 31 foi preparado a partir do composto 31-B de uma maneira aquela descrita na etapa 3 da síntese do composto 30. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,26 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (td, *J* = 8,6, 6,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,56 (m, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,64 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 1H), 2,28 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 - 1,08 (m, 4H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111,95 (q, *J* = 8,9 Hz, 1F), -112,22 (p, *J* = 7,9 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 458,15; encontrado: 458,1.

### EXEMPLO 32

#### Preparação de Composto 32



(2S, 5R)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclobutil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida



[00247] Uma solução do composto 32-A (22,2 mg, 0,069 mmol), composto 32-B (18,7 mg, 0,102 mmol), e HATU (43 mg, 0,113 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,075 mL, 0,431 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água (x 2). Após as frações aquosas serem extraídas com EA (x 1), as frações orgânicas foram combinadas, secas, concentradas, e secas sob vácuo.

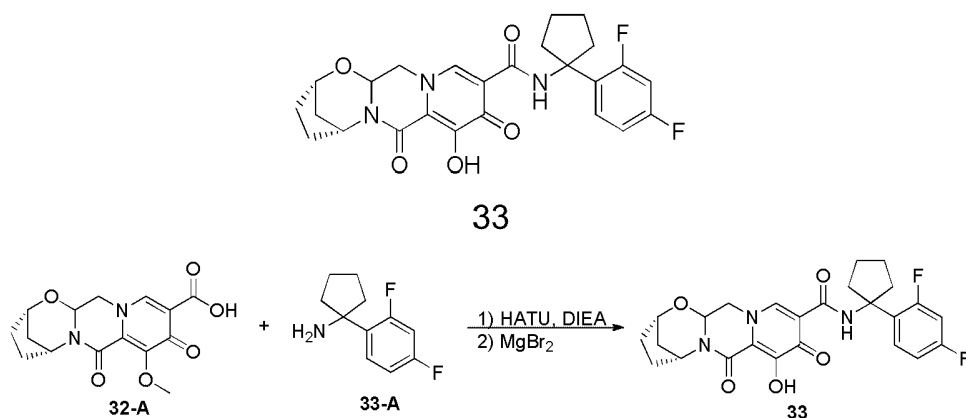
[00248] Uma mistura do produto bruto acima e MgBr<sub>2</sub> (35 mg, 0,190 mmol) em MeCN (2 mL) foi agitada em banho a 50 °C por 1 hora e resfriada a 0 °C antes de ser tratada com HCl a 1 N (~ 1 mL). A solução resultante foi diluída com água, e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 3). Os extratos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados. O produto foi purificado por HPLC preparativa e seco por congelamento para

obter composto 32.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,87 (s, 1H), ~9,3 (br, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td,  $J = 8,7, 6,3$  Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd,  $J = 11,2, 8,9, 2,6$  Hz, 1H), 5,48 - 5,12 (m, 2H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J = 13,0, 4,1$  Hz, 1H), 3,98 (dd,  $J = 12,9, 9,4$  Hz, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33 - 1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd,  $J = 12,4, 4,1, 2,7$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F-RMN}$  (376,1 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -76,39 (s, 3F), -110,50 (q,  $J = 9,2$  Hz, 1F), -112,65 (p,  $J = 7,8$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 472,17; encontrado: 472,0.

### EXEMPLO 33

#### Preparação de Composto 33

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopentil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida



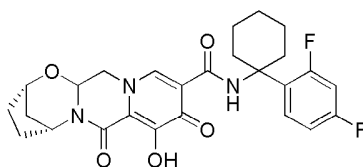
[00249] Composto 33 foi obtido a partir do composto 32-A e composto 33-A como descrito na síntese do composto 32.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,70 (s, 1H), ~9,5 (br, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td,  $J = 8,9, 6,4$  Hz, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd,  $J = 11,5, 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 5,48 - 5,18 (m, 2H), 4,68 (t,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 4,26 (dd,  $J = 13,0, 4,1$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 13,0, 9,4$  Hz, 1H), 2,72 - 2,45 (m, 2H), 2,22 - 1,96 (m, 6H), 1,96 - 1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd,  $J = 12,5, 4,1, 2,7$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F-RMN}$  (376,1 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -76,41 (s, 3F), -107,86 (q,  $J = 9,4$  Hz, 1F), -113,13 (p,  $J = 8,0$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado

para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 486,18; encontrado: 485,9.

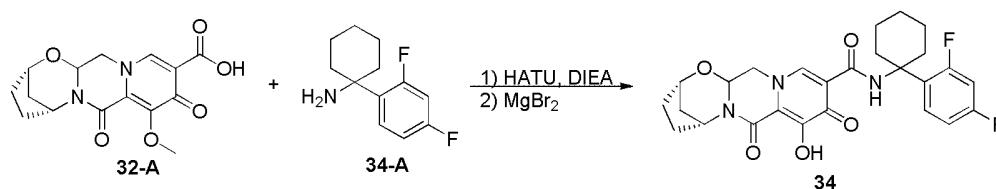
### EXEMPLO 34

#### Preparação de Composto 34

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclohexil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida



34



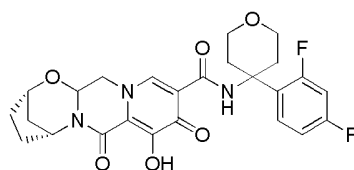
[00250] Composto 34 foi obtido a partir do composto 32-A e composto 34-A como descrito na síntese do composto 32. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,83 (s, 1H), ~9,6 (br, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 6,97 - 6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, J = 11,9, 8,8, 2,7 Hz, 1H), 5,48 - 5,18 (m, 2H), 4,68 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 13,0, 9,4 Hz, 1H), 2,60 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,29 - 1,96 (m, 4H), 1,95 - 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,65 (m, 4H), 1,61 (ddd, J = 12,5, 4,1, 2,7 Hz, 1H), 1,30 (br, 1H). <sup>19</sup>F-RMN (376,1 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, J = 9,4 Hz, 1F), -113,13 (p, J = 8,0 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 500,20; encontrado: 500,0.

### EXEMPLO 35

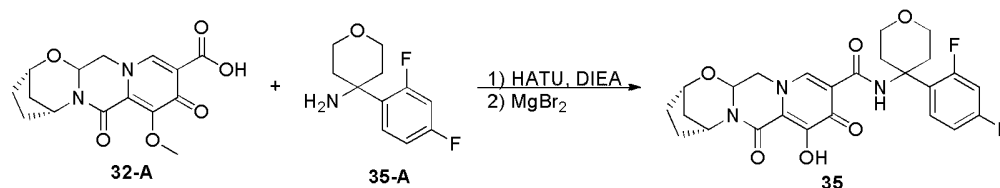
#### Preparação de Composto 35

(2S, 5R)-N-(4-(2,4-difluorofenil)tetra-hidro-2H-piran-4-il)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-

## carboxamida



35

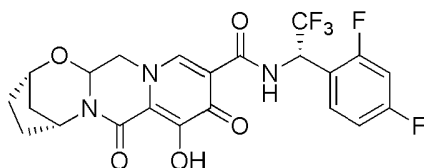


[00251] Composto 35 foi obtido a partir do composto 32-A e composto 35-A como descrito na síntese do composto 32.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), ~7,6 (br, 1H), 7,38 (td,  $J = 9,0, 6,3$  Hz, 1H), 6,85 (td,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 6,73 (ddd,  $J = 11,7, 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 5,32 (dt,  $J = 14,4, 4,0$  Hz, 2H), 4,68 (t,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 4,24 (dd,  $J = 13,0, 3,9$  Hz, 1H), 4,11 - 3,81 (m, 5H), 2,60 (d,  $J = 13,7$  Hz, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 2H), 2,18 - 1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt,  $J = 12,5, 3,3$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376,1 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -76,40 (s, 3F), -108,78 (q,  $J = 10,3, 9,8$  Hz, 1F), -112,63 (p,  $J = 8,0$  Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$ : 502,18; encontrado: 502,0.

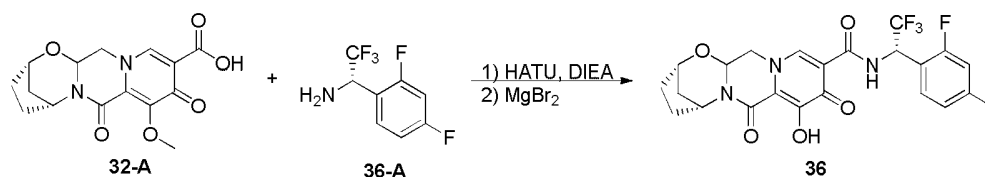
## EXEMPLO 36

**Preparação de Composto 36**

**(2S, 5R)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenil)-2, 2,2-trifluoroetil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



36

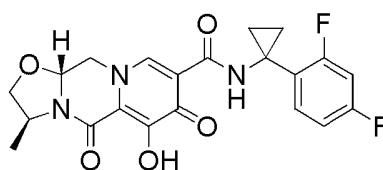


[00252] Composto 36 foi obtido a partir do composto 32-A e composto 36-A como descrito na síntese do composto 32.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,31 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd,  $J = 9,6, 5,6, 2,0$  Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,15 (h,  $J = 7,4$  Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5,41 (dd,  $J = 9,5, 4,0$  Hz, 1H), 5,31 (t,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,34 (dd,  $J = 12,8, 3,9$  Hz, 1H), 4,05 (dd,  $J = 12,9, 9,4$  Hz, 1H), 2,26 - 1,99 (m, 4H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,62 (dt,  $J = 12,6, 3,4$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -75,23 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3F), -76,33 (s, 3F), -108,31 (m, 1F), -112,30 (p,  $J = 8,0$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_5$ : 500,12; encontrado: 500,1.

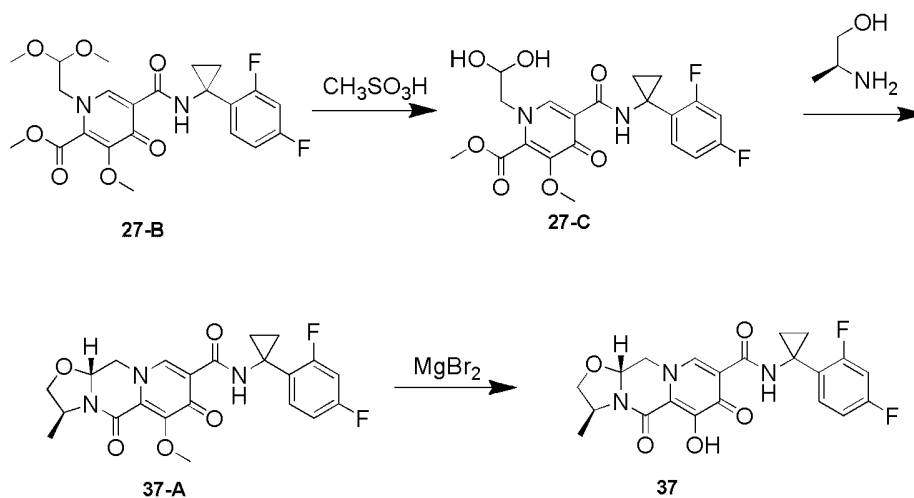
### EXEMPLO 37

#### Preparação de Composto 37

**(3S, 11aR)-N-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil)-6-hidróxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidrooxazolo[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida**



37



### Etapa 1

[00253] 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dimetoxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (27-B, 0,150 g, 0,32 mmol) em acetonitrila (1,5 mL) e ácido acético (0,2 mL) foi tratado com ácido metanossulfônico (0,05 mL), vedado com uma tampa amarela, e aquecido a 70 °C. Após 16 horas, a mistura foi resfriada para render uma solução bruta de 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila 27-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 439; encontrado: 439.

### Etapas 2 e 3

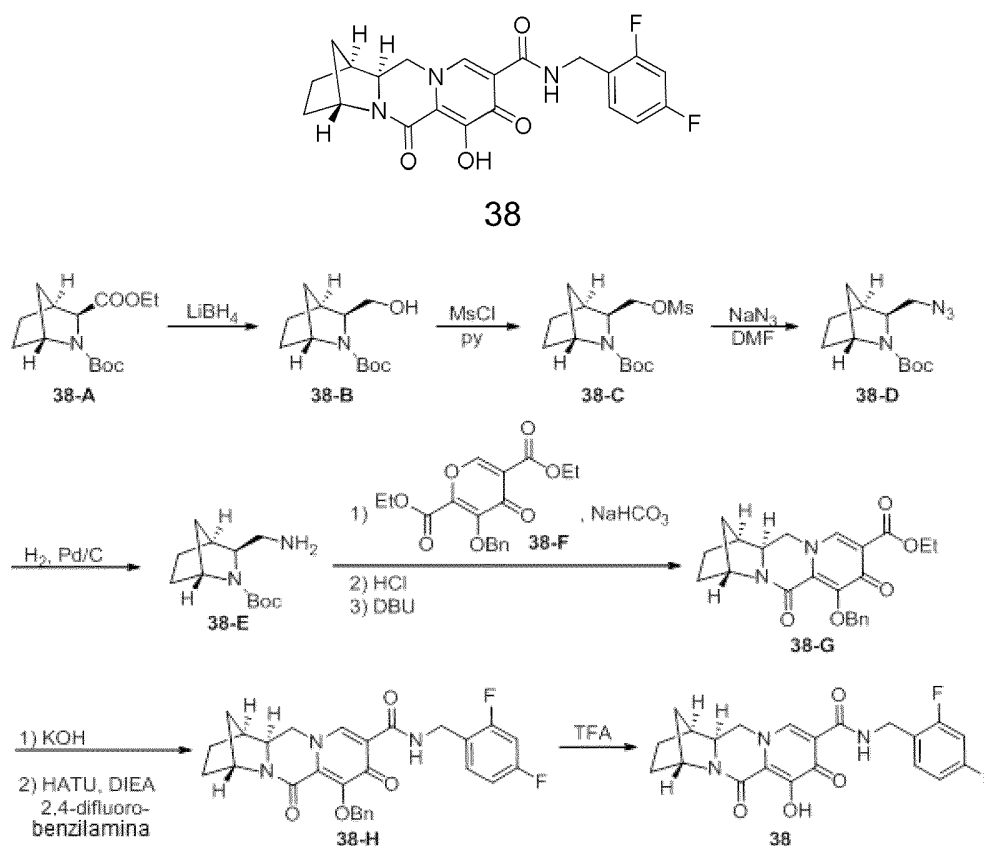
[00254] 5-(1-(2,4-difluorofenil)ciclopropilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (27-C, 0,32 mmol, a mistura bruta a partir da etapa anterior) foi dissolvido em acetonitrila (1,5 mL) e ácido acético (0,2 mL). (S)-2-aminopropan-1-ol (0,048 g, 0,64 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,088 g, 0,64 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi vedada e aquecida a 70 °C. Após 3 horas, a mistura de reação foi resfriada e brometo de magnésio (0,081 g, 0,44 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada novamente e aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi resfriada para 0 °C e ácido clorídrico a 1 N (0,5 mL) foi adicionado. Em seguida a mistura de reação foi diluída com MeOH (2

mL). Após filtração, o bruto foi purificado por Prep-HPLC (30-70% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) para render o Composto 37 como um sal de TFA.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,31 (s, 1H), 7,62 (td,  $J = 9,2, 8,7, 6,5$  Hz, 1H), 7,02 – 6,78 (m, 2H), 5,53 – 5,20 (m, 1H), 4,68 (dd,  $J = 12,3, 4,2$  Hz, 1H), 4,40 (dq,  $J = 19,1, 6,7$  Hz, 2H), 3,98 (dd,  $J = 12,2, 10,0$  Hz, 1H), 3,71 (dd,  $J = 8,3, 6,3$  Hz, 1H), 1,41 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H), 1,22 (s, 4H).  $^{19}\text{F-RMN}$  (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  -113,66 – -113,95 (m, 1F), -113,94 – -114,29 (m, 1F). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 432.; encontrado: 432.

### EXEMPLO 38

#### Preparação de Composto 38

(1S, 4R,12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



#### Etapa 1

[00255] Uma solução do composto 38-A (1562 mg, 5,799 mmol)

(see Exemplo 41b em WO 97/05139) em THF (10 mL) foi agitada a -78 °C as 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (3,2 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 horas, mais 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (3,2 mL) foi adicionado e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 17,5 horas. Após a mistura de reação ser diluída com acetato de etila e adicionado água vagarosamente, duas fases foram separadas, e a fração aquosa separada foi extraída com acetato de etila (x 1). As duas frações orgânicas foram lavadas com água (x 1), combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por combiflash (40 g de coluna) usando hexanos - acetato de etila como eluentes para render o Composto 38-B. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,11 (s, 1H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28 - 1,23 (d, J = 10 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 228,16; encontrado: 227,7.

### **Etapa 2**

[00256] Uma solução do composto 38-B (589 mg, 2,591 mmol) e NEt<sub>3</sub> (0,47 mL, 3,369 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) foi agitada a 0 °C como MsCl (0,22 mL, 2,842 mmol) foi adicionado. Após 1 hora à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água (x 2). As frações orgânicas foram extraídas com acetato de etila (x 1), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por Combi Flash (40 g de coluna) usando hexanos - acetato de etila como eluentes para render o Composto 38-C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 0,6H), 3,86 (t, J = 9,6 Hz, 0,4H), 3,51 (dd, J = 9,3, 3,7 Hz, 0,6H), 3,43 (dd, J = 9,3, 3,6 Hz, 0,4H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,82 - 1,58 (m, 4H), 1,51 - 1,44 (m, 9H), 1,41 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

### **Etapa 3**



[00257] A uma solução do composto 38-C (769 mg, 2,518 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado azida de sódio (819 mg, 12,6 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 15 horas, a 80 °C por 5 horas, e a 100 °C por 19 horas. A mistura de reação foi diluída com 5% LiCl solution e o produto foi extraído com acetato de etila (x 2). Após as frações orgânicas serem lavadas com água (x 1), as duas frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por combiflash (40 g de coluna) usando hexanos - acetato de etila como eluentes para render o Composto 38-D. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,61 (dd, *J* = 12,2, 3,6 Hz, 0,6H), 3,51 (dd, *J* = 12,1, 3,2 Hz, 0,4H), 3,38 (dd, *J* = 9,4, 3,4 Hz, 0,6H), 3,26 (dd, *J* = 9,8, 3,3 Hz, 0,4H), 3,06 (dd, *J* = 12,2, 9,4 Hz, 0,6H), 3,01 – 2,92 (m, 0,4H), 2,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,82 – 1,57 (m, 4H), 1,46 (d, *J* = 3,0 Hz, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 0,6H), 1,27 – 1,23 (m, 0,4H).

#### **Etapa 4**

[00258] A uma solução do composto 38-D (507 mg, 2,009 mmol, ) em acetato de etila (10 mL) e EtOH (10 mL) foi adicionado 10% de Pd/C (52 mg). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub> por 1,5 hora. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para render crude composto 38-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 227,18; encontrado: 226,8.

#### **Etapa 5**

[00259] A mistura de composto bruto 38-E (206 mg, 0,910 mmol), composto 38-F (330 mg, 0,953 mmol), e NaHCO<sub>3</sub> (154 mg, 1,833 mmol) em água (3 mL) e EtOH (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas. Após a mistura de reação ser diluída com água e extraída com acetato de etila (x 2), os extratos foram lavados com água (x 1), combinados, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados para render o produto de piridina bruto.

[00260] O resíduo bruto (388 mg) foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) e HCl a 4 N em dioxano (4 mL). Após 1,5 horas, mais HCl a 4 N em dioxano (4 mL) foi adicionado e agitado por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada até *secura*, coevaporada com tolueno (x 1) e seca sob vácuo por 30 minutos.

[00261] O resíduo bruto e 1, 8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (1,06 mL, 7,088 mmol) em tolueno (10 mL) foi agitada em banho a 110 °C. Após 30 minutos, a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por combiflash (40 g de coluna) usando acetato de etila - 20% de MeOH/acetato de etila como eluentes para obter composto 38-G. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 3H), 5,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 12,2, 3,3 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,59 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 409,18; encontrado: 409,2.

### **Etapa 6**

[00262] A mistura do composto 38-G (232 mg, 0,568 mmol) em THF (3 mL) e MeOH (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente como KOH a 1 N (3 mL) foi adicionado. Após 1 hora, a mistura de reação foi neutralizada com HCl a 1 N (~3,1 mL), concentrada, e o resíduo foi concentrado com tolueno (x 3). Após o resíduo ser seco sob vácuo por 30 minutos, uma suspensão do resíduo bruto, 2,4-difluorobenzilamina (86 mg, 0,601 mmol), e HATU (266 mg, 0,700 mmol) foram em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) e DMF (4 mL) foi agitado a 0 °C como N,N-di-iso propiletilamina (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol) foi adicionado. Após 45 minutos, mais 2,4-difluorobenzilamina (86 mg, 0,559 mmol), HATU (266 mg, 0,700 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,7 mL, 4,019 mmol) foram adicionados à temperatura ambiente. Após 1,25 horas, a mistura foi

concentrada para remover a maioria do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , diluída com acetato de etila, e lavada com 5% de LiCl (x 2). Após as frações aquosas serem extraídas com acetato de etila (x 1), as frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por combiflash (40 g de coluna) usando acetato de etila -20% de MeOH/acetato de etila como eluentes para render o Composto 38-H.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 5,39 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 12,1,3,3 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 1,88 - 1,62 (m, 4H), 1,59 - 1,42 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -112,17 (q, J = 7,6 Hz, 1F), -114,79 (q, J = 8,6 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ : 506,19; encontrado: 506,2.

### **Etapa 7**

[00263] Composto 38-H (240 mg, 0,475 mmol) foi dissolvido em TFA (3 mL) à temperatura ambiente por 30 minutos, e a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por combiflash (40 g de coluna) usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -20% de MeOH em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluentes. Após as frações de produto coletadas serem concentradas, o resíduo foi triturado em MeCN (~2 mL) a 0 °C por 15 minutos, e os sólidos foram filtrados e lavados com MeCN. Os sólidos coletados foram secos sob vácuo para render o Composto 38.

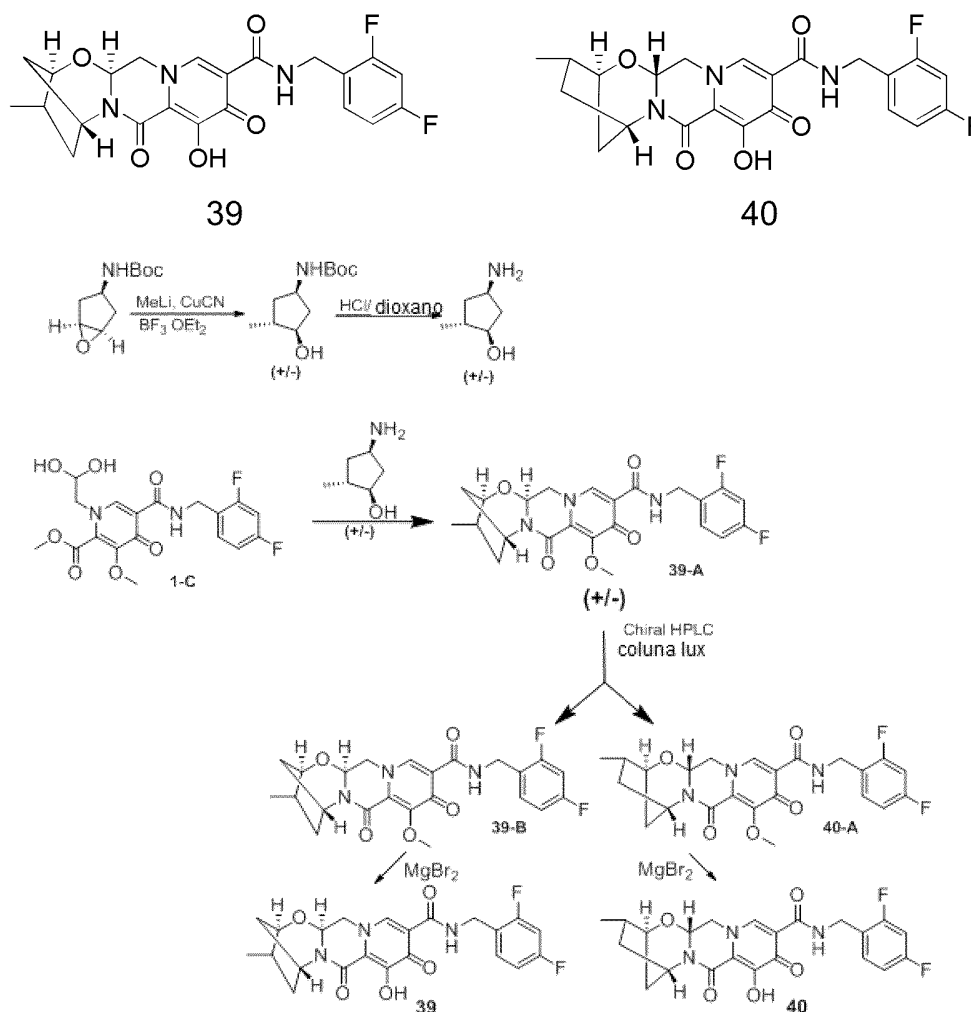
[00264] O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em MeCN (~1 mL) e água (~1 mL) por aquecimento. A solução foi vagorosamente resfriada à temperatura ambiente e em seguida em banho de gelo por 15 minutos. Os sólidos foram filtrados e lavados com MeCN, e secos sob vácuo para render additional composto 38.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  11,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 4,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,53

(m, 2H), 4,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,90 - 3,67 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -112,28 (m, 1F), -114,74 (m, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416,14; encontrado: 416,3.

### EXEMPLOS 39 E 40

#### Preparação de Compostos 39 e 40

(2R, 3S, 5R, 13aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-3-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida 39 e (2S, 3R, 5S, 13aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-3-metil-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida 40



**Etapa 1**

[00265] Cianeto cuproso (290 mg, 3,27 mmol) foi suspenso em 3,3 mL de THF e resfriado a -78 °C. Uma solução a 1,6M de MeLi (4,1 mL, 6,56 mmol) em dietil éter foi adicionado gota a gota, a solução resultante foi permitida aquecer à temperatura ambiente durante o curso de 2 horas, e resfriada novamente a -78 °C. (1R, 3R, 5S)-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-3-ilcarbamato de terc-butila (330 mg, 1,66 mmol) foi adicionado gota a gota em 3,3 mL THF, seguido por dietil eterato de trifluoreto de boro (0,25 mL, 1,99 mmol), permitida aquecer a -30 °C durante 30 minutos, e agitada entre -35 °C e -25 °C por uma hora. A solução de reação foi em seguida aquecida à temperatura ambiente e arrefecida com uma mistura de NH<sub>3</sub>(aq)/NH<sub>4</sub>(aq) saturado, extraída para EtOAc, lavada com salmoura, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada, e purificada por SGC (0-10% de EtOH/DCM) para render (1S, 3S, 4S)-3-hidróxi-4-metilciclopentilcarbamato terc-butil racêmico. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,65 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,23 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 1,98 (dt, *J* = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,58 – 1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

**Etapa 2**

[00266] 3 mL de HCl/dioxano (4M, 12 mmol) foi adicionado a uma solução de (1S, 3S, 4S)-3-hidróxi-4-metilciclopentilcarbamato de terc-butila racêmico (182 mg, 0,85 mmol) em 3 mL de dioxano. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas, concentrada e duas vezes capturado com tolueno para render (1S, 2S, 4S)-4-amino-2-metilciclopentanol racêmico.

**Etapa 3**

[00267] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxi-etil)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 310 mg, 0,75

mmol), (1S, 2S, 4S)-4-amino-2-metilciclopentanol racêmico (115 mg, 0,76 mmol), e carbonato de potássio (232 mg, 1,68 mmol) foram tomados em 3,8 mL de acetonitrila/0,2 mL de ácido acético e agitada a 90 °C por 2 horas, após o que a mistura de reação foi particionada entre DCM e salmoura, a fase aquosa extraída para DCM, fases orgânicas combinadas secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por SGC (0-10% de EtOH/DCM) para render intermediário 39-A.

#### **Etapa 4**

[00268] Intermediário 39-A (190 mg) foi separado por Prep-HPLC quiral sobre uma Coluna Lux Celulose-2 usando 9:1 ACN:MeOH como eluente para render Intermediários 39-B (primeiro pico de eluição) e 40-A (segundo pico de eluição) em uma forma enantiomericamente enriquecida. For intermediário 39-B: (estereoquímica absoluta confirmada por cristalografia de Raio X), Tempo de retenção de HPLC quiral = 3,98 minutos (Lux Cellulose-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 mL/min 9:1 ACN:MeOH). Para intermediário 40-A: (estereoquímica absoluta confirmada por cristalografia de Raio X), Tempo de retenção de HPLC quiral = 6,35 minutos (Lux Cellulose-2 IC, 150 x 4,6 mm, 2 mL/min 9:1 ACN:MeOH).

#### **Etapa 5a**

[00269] Brometo de magnésio (68 mg, 0,37 mmol) foi adicionado a uma solução de intermediário 39-B (83 mg, 0,18 mmol) em 2 mL de acetonitrila. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1 hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída para diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por cromatografia de sílica-gel (0-10% de EtOH/DCM) para render o Composto 39. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,63 (d, J =

5,9 Hz, 2H), 4,23 (d,  $J = 23,0$  Hz, 2H), 3,99 (dd,  $J = 12,7,9,5$  Hz, 1H), 3,72 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,51 (dq,  $J = 13,7, 6,8, 6,1$  Hz, 1H), 2,15 (ddd,  $J = 14,7, 8,3,2,3$  Hz, 1H), 1,94 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,77 (ddd,  $J = 12,7, 4,0, 2,9$  Hz, 1H), 1,61 (dt,  $J = 14,6, 5,2$  Hz, 2H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,09 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2.

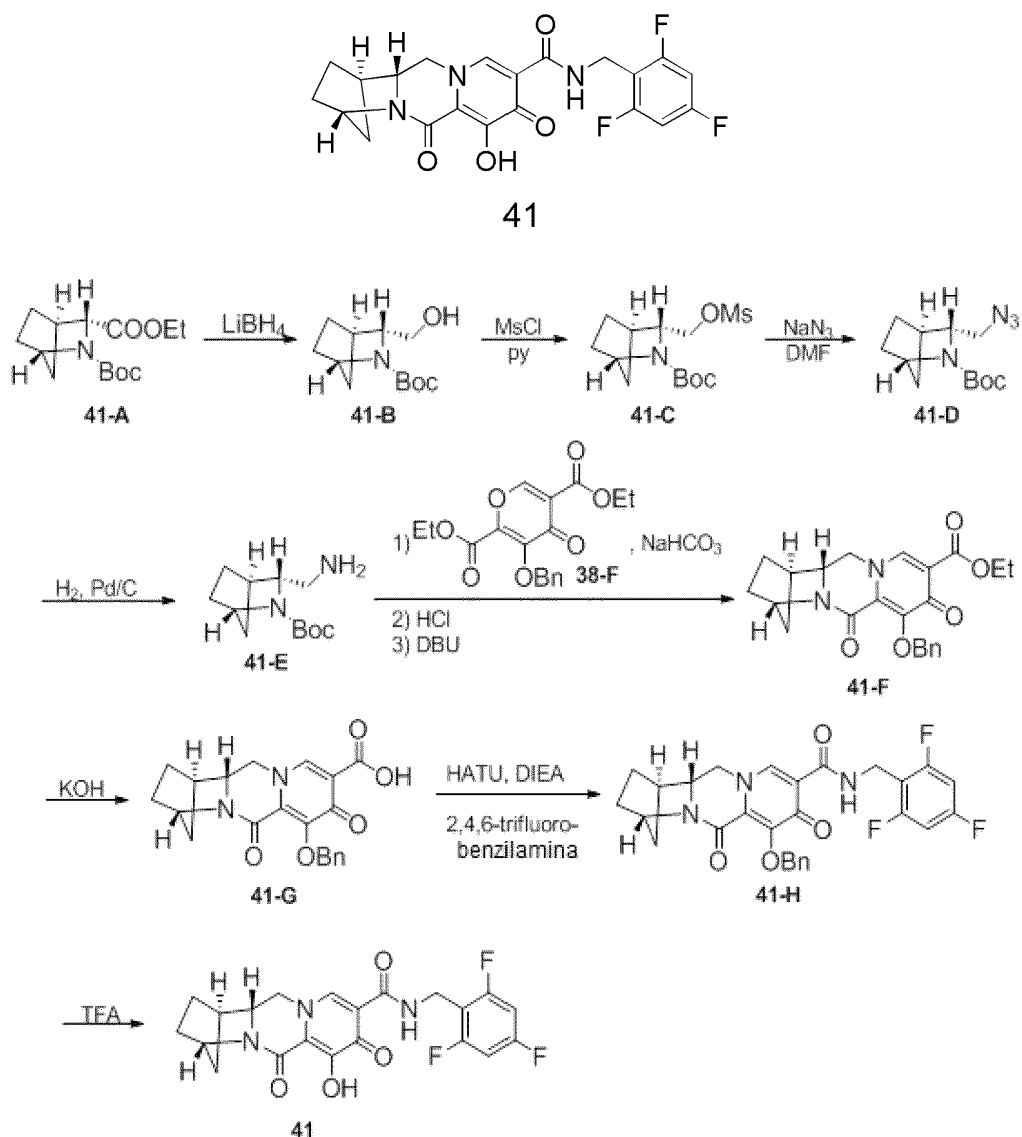
### **Etapa 5b**

[00270] Brometo de magnésio (59 mg, 0,32 mmol) foi adicionado a uma solução de intermediário 40-A (70 mg, 0,15 mmol) em 2 mL de acetonitrila. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1 hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída para diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por cromatografia de sílica-gel (0-10% de EtOH/DCM) para render o Composto 40. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 5,37 (dd,  $J = 9,5, 4,1$  Hz, 1H), 5,28 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,63 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H), 4,23 (d,  $J = 23,0$  Hz, 2H), 3,99 (dd,  $J = 12,7,9,5$  Hz, 1H), 3,72 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,51 (dq,  $J = 13,7, 6,8, 6,1$  Hz, 1H), 2,15 (ddd,  $J = 14,7, 8,3,2,3$  Hz, 1H), 1,94 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H), 1,77 (ddd,  $J = 12,7, 4,0, 2,9$  Hz, 1H), 1,61 (dt,  $J = 14,6, 5,2$  Hz, 2H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,09 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446,15; encontrado: 446,2.

### **EXEMPLO 41**

#### **Preparação de Composto 41**

**(1R, 4S, 12aR)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



### Etapa 1

[00271] Uma solução da 41-A (2020 mg, 7,463 mmol) (preparado pelo mesmo método que 38-A) em THF (14 mL) foi agitada a 0 °C as 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (7,5 mL, 15 mmol) foi adicionado. Após a mistura resultante foi agitada a rt por 21 h, ela foi resfriada a 0 °C e diluída com EA antes de água ser adicionada vagarosamente para arrefecer. Após duas fases serem separadas, a fração aquosa foi extraída com EA (x 1) e duas frações orgânicas foram lavadas com água (x 1), combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por combiflash (120 g de coluna) usando hexanos - EA como eluentes pa-



ra dar 41-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>: 172,10; encontrado: 171,95.

### **Etapa 2**

[00272] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com reagente 41-B (1,6 g, 7,05 mmol) e trietilamina (0,94 g, 9,3 mmol) em DCM (20 mL). Cloreto de matnossulfonila (0,91 g, 8,0 mmol) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com água (2x). As frações orgânicas foram extraídas com EA (1x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por Combi Flash (120 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 41-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 306; encontrado: 306.

### **Etapa 3**

[00273] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com reagente 41-C (2,1 g, 6,9 mmol) e azida de sódio (2,3 g, 34,5 mmol) em DMF (10 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada a 100 °C durante a noite. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com água (2x). As frações orgânicas foram extraídas com EA (1x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por Combi Flash (120 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 41-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 253; encontrado: 253.

### **Etapa 4**

[00274] A uma solução (purgada com N<sub>2</sub>) de reagente 41-D (1,3 g) em EA (20 mL) e EtOH (20 mL) foi adicionado Pd/C (130 mg). A mistura foi agitada sob H<sub>2</sub> por 3 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para render o Composto 41-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 227; encontrado: 227.

**Etapa 5**

[00275] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com reagente 41-E (1,05 g, 4,62 mmol) e reagente 38-F (1,6 g, 4,62 mmol) em etanol (20 mL). Bicarbonato de sódio (0,77 g, 9,2 mmol) em água (20 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com água (2x). As frações orgânicas foram extraídas com EA (1x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O produto bruto (2,4 g) foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 556; encontrado: 556.

[00276] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com o produto bruto a partir da reação anterior em HCl a 4 N /dioxano (24,7 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, o intermediário (2,1 g) e DBU (3,27 g, 21,5 mmol) em tolueno (30 mL) foi aquecido a 110 °C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por combiflash (120 g de coluna) usando hexanos - acetato de etila como eluentes para render 41-F. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 409; encontrado: 409.

**Etapa 6**

[00277] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com reagente 41-F (0,5 g, 1,22 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL). KOH a 1 N (3,7 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (3,7 mL), concentrada para remover a maioria dos solventes orgânicos, e extraída com EtOAc (2 X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas para render o Composto 41-G.

**Etapa 7**

[00278] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com reagente 41-G (0,14 g, 0,37 mmol), (2,4,6-trifluorofenil)metanamina (0,12 g, 0,73 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,24 g, 1,84 mmol) e HATU (0,28 g, 0,74 mmol) foram dissolvidos em DCM (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render o Composto 41-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 524,5; encontrado: 524,5.

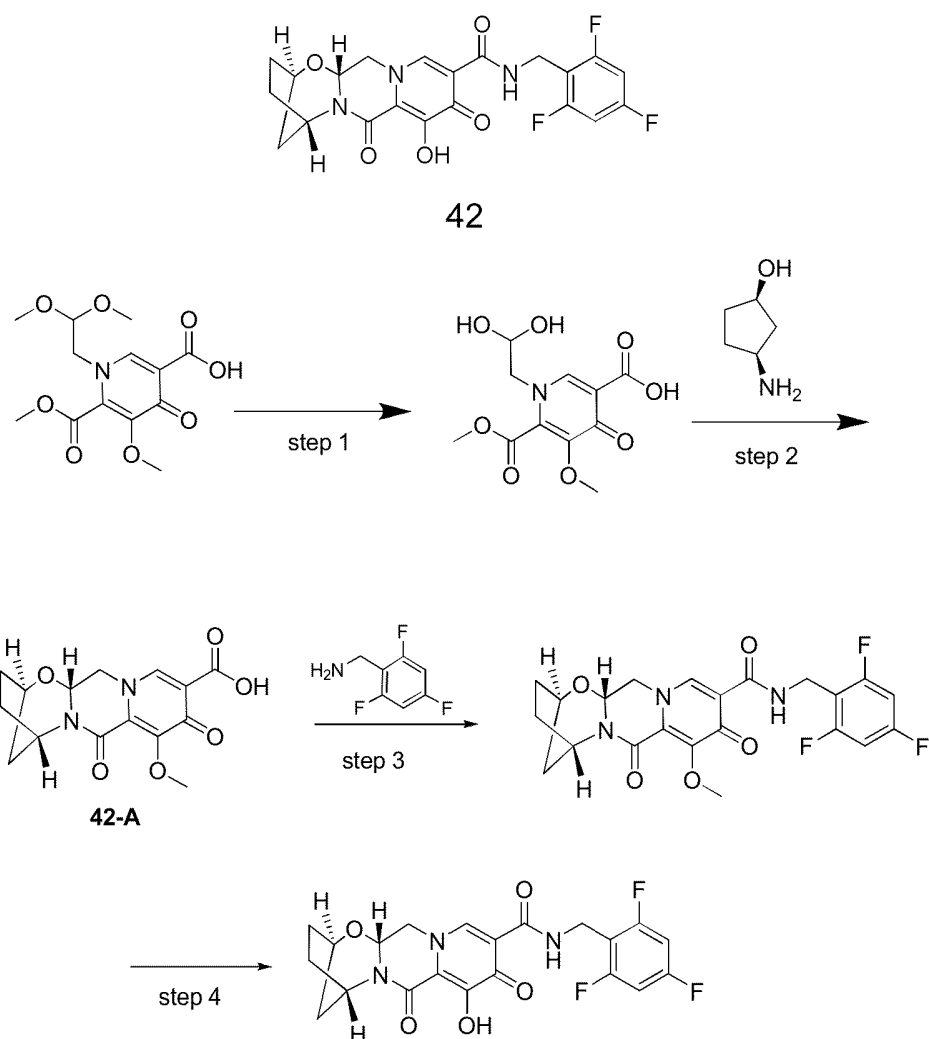
### **Etapa 8**

[00279] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com reagente 41-H (0,13 g, 0,25 mmol) em TFA (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 41. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70 - 10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 6,1,2,4 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,58 (m, 2H), 2,67 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,41 (m, 7H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -109,22 (d, J = 11,6 Hz, 1F), -111,04 - -112,79 (m, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 434.; encontrado: 434.

### **EXEMPLO 42**

#### **Preparação de Composto 42**

**(2R, 5S, 13aR)-8-hidróxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7, 9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



### **Etapa 1**

[00280] Ácido 1-(2,2-dimetoxietil)-5-metóxi-6-(metoxicarbonil)-4-oxo-1,4-dihidropiridina-3-carboxílico (3,15 g, 10 mmol) em acetonitrila (36 mL) e ácido acético (4 mL) foi tratado com ácido metanossulfônico (0,195 mL, 3 mmol) e colocado em um banho a 75 °C. A mistura de reação foi agitada por 7 h, resfriada e armazenada a -10 °C por 3 dias e reaquecida a 75 °C por mais 2 h. Este material foi resfriado e realizado sobre bruto para a próxima etapa.

### **Etapa 2**

[00281] A mistura de reação bruta da etapa 1 (20 mL, 4,9 mmol) foi transferida para um frasco contendo (1R,3S)-3-aminociclopentanol (0,809 g, 8 mmol). A mistura foi diluída com acetonitrila (16,8 mL), tratado com

carbonato de potássio (0,553 g, 4 mmol) e aquecido a 85 °C. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e agitada durante a noite. 0,2M HCl (50 mL) foi adicionado, e a solução amarela clara foi extraída com diclorometano (2x150 mL). As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas to 1,49 g de um sólido laranja claro. Recristalização from dichlormetano:hexanos rendeu o intermediário desejado 42A: LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 321,11; encontrado: 321,3.

### **Etapa 3**

[00282] Intermediário 42-A (0,225 g, 0,702 mmol) e (2,4,6-trifluorofenil)metanamina (0,125 g, 0,773 mmol) foram suspensos em acetonitrila (4 mL) e tratado com N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,183 mmol, 1,05 mmol). A esta suspensão foi adicionado hexafluorofosfato (dimetilamino)-*N,N*-dimetil(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ilóxi)metaniminio hexafluorophosphate (HATU, 0,294 g, 0,774 mmol). Após 1,5 horas, the a mistura de reação bruta foi taken on para a próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 464,14; encontrado: 464,2.

### **Etapa 4**

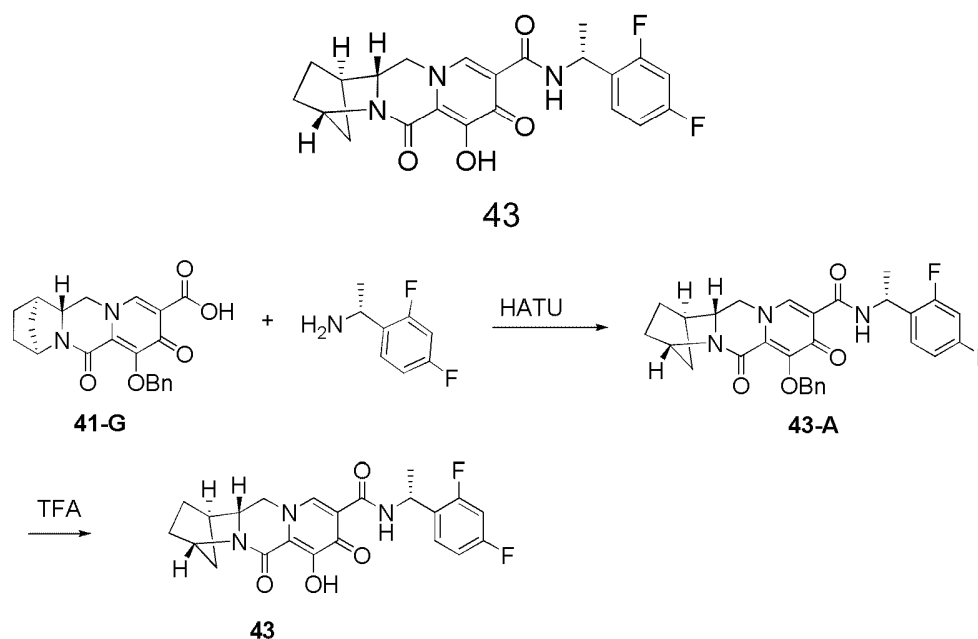
[00283] A esta mistura de reação bruta da etapa anterior foi adicionado MgBr<sub>2</sub> (0,258 g, 1,40 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 10 minutos, acidificada com 10% de HCl aquoso, e extraída duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por cromatografia de sílica-gel (EtOH/dichlormetano) seguido por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 42: <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (dd, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, *J* = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, *J* =

12,0 Hz, 1H), 1,56 (dt,  $J = 12,0, 3,4$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 450,13; encontrado: 450,2.

### EXEMPLO 43

#### Preparação de Composto 43

(12aR)-N-((R)-1-(2,4-difluorofenil)etil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



#### Etapa 1

[00284] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com reagente 41-G (0,14 g, 0,37 mmol), (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanamina (0,12 g, 0,74 mmol), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,24 g, 1,84 mmol) e HATU (0,28 g, 0,74 mmol) e foram dissolvidos em DCM (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render o Composto 43-A. LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 520; encontrado: 520.

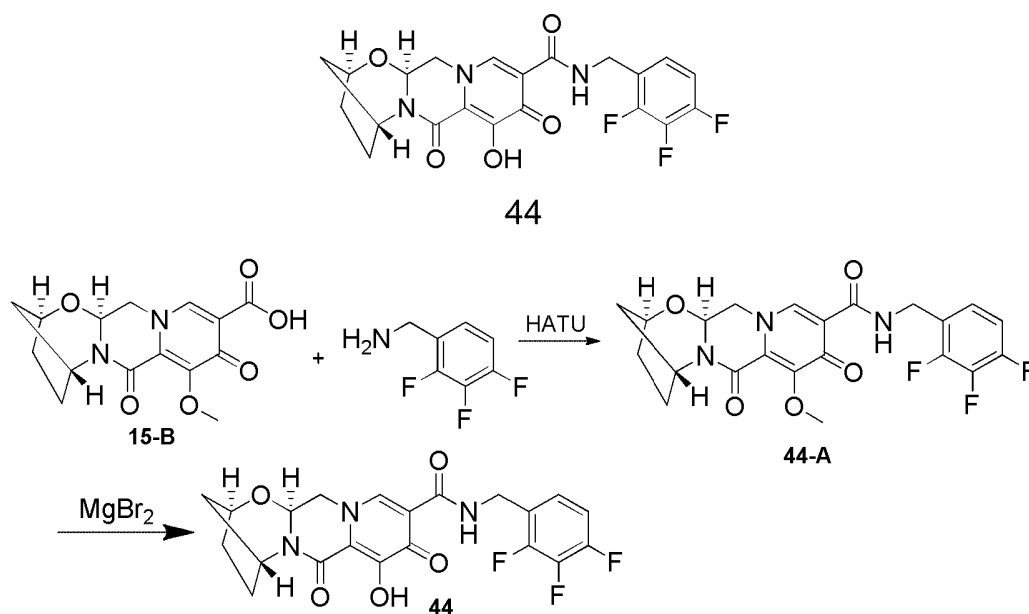
#### Etapas 2

[00285] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com reagente 43-A (0,14 g, 0,27 mmol) em TFA (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 43.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99 - 6,62 (m, 2H), 5,64 - 5,32 (m, 1H), 4,90 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 4,04 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 3,93 - 3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08 - 1,40 (m, 9H).  $^{19}\text{F-RMN}$  (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 430.; encontrado: 430.

#### EXEMPLO 44

##### Preparação de Composto 44

**(13aS)-8-hidróxi-7,9-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



#### Etapa 1

[00286] Composto 15-B (40 mg, 0,12 mmol) foi tomado em 1 mL de acetonitrila e tratado com 2,3,4-trifluorobenzilamina (29 mg, 0,18

mmol), HATU (53 mg, 0,14 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (20 mg, 0,16 mmol), e agitada à temperatura ambiente por 2 horas, após o que Análise LCMS revelou consumo completo do composto 15-B e formação de intermediário 44-A. A mistura de reação foi realizada na próxima etapa.

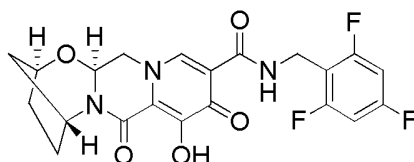
## **Etapa 2**

[00287] À solução de reação bruta da etapa anterior foi adicionado  $MgBr_2$  (63 mg, 0,34 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por uma hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída para diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/ $H_2O$  com 0,1% de Modificador de TFA) to composto 44.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,45 (s, 1H), 10,38 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,27 (q,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,16 (q,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,42 (dd,  $J = 9,5, 4,0$  Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,76 – 4,47 (m, 4H), 4,01 (dd,  $J = 12,8, 9,7$  Hz, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 1,55 (dt,  $J = 12,2, 2,9$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$ : 450,13; encontrado: 450,2.

## **EXEMPLO 45**

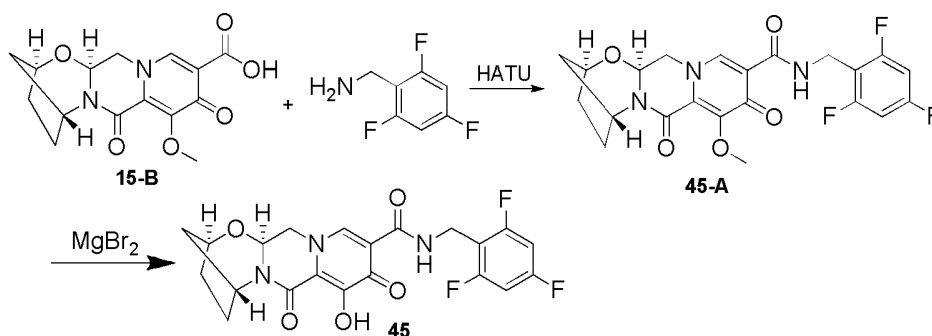
### **Preparação de Composto 45**

**(13aS)-8-hidróxi-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



45





### **Etapa 1**

Composto 15-B (38 mg, 0,12 mmol) foi tomado em 1 mL de acetonitrila e tratado com 2,4,6-trifluorobenzilamina (34 mg, 0,21 mmol), HATU (50 mg, 0,13 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (23 mg, 0,18 mmol), e agitada à temperatura ambiente por 2 horas, após o que Análise LCMS revelou consumo completo do composto 15-B e formação de intermediário 45-A. A mistura de reação foi realizada na próxima etapa.

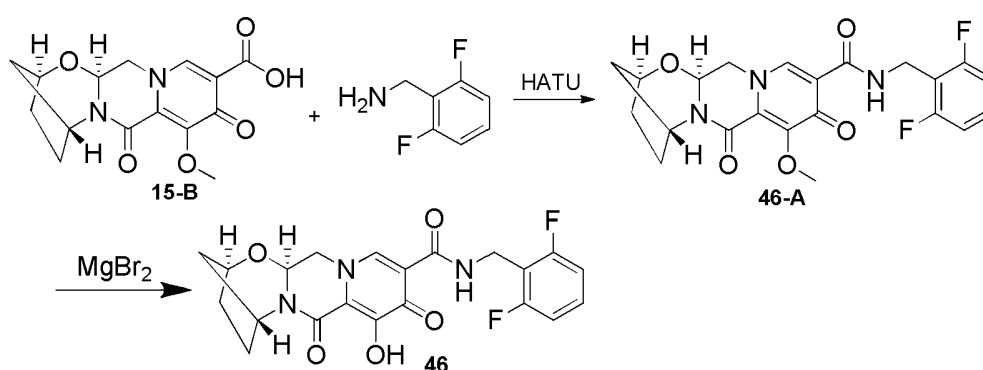
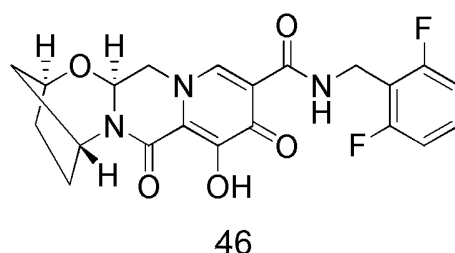
### **Etapa 2**

[00288] À solução de reação bruta da etapa anterior foi adicionado MgBr<sub>2</sub> (55 mg, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por uma hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 45. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,37 (s, 1H), 10,37 – 10,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,37 (dd, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66 – 4,40 (m, 4H), 3,95 (dd, *J* = 12,8, 9,6 Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,50 (dt, *J* = 11,8, 3,2 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 450,13; encontrado: 450,2.

### **EXEMPLO 46**

#### **Preparação de Composto 46**

**(13a*S*)-N-(2,6-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-**

**b)[1,3]oxazepina-10-carboxamida****Etapa 1**

[00289] Composto 15-B (38 mg, 0,12 mmol) foi tomado em 1 mL de acetonitrila e tratado com 2,6-difluorobenzilamina (19 mg, 0,14 mmol), HATU (56 mg, 0,15 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (20 mg, 0,15 mmol), e agitado à temperatura ambiente por 90 minutos, após o que Análise LCMS revelou consumo completo do composto A e formação de intermediário 46-A. A mistura de reação foi realizada na próxima etapa.

**Etapa 2**

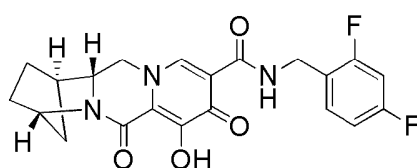
À solução de reação bruta da etapa anterior foi adicionado  $MgBr_2$  (50 mg, 0,27 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por uma hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/ $H_2O$  com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 46.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,37 (s, 1H), 10,33 – 10,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,05 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 5,37 (dd,  $J = 9,5, 4,1$  Hz, 1H), 5,02 (s, 1H),

4,66 – 4,45 (m, 4H), 3,95 (dd,  $J = 12,7,9,6$  Hz, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,50 (dt,  $J = 12,2, 3,5$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432,14; encontrado: 432,2.

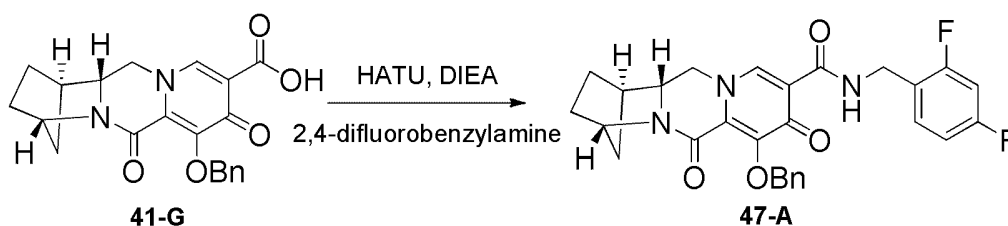
### EXEMPLO 47

#### Preparação de Composto 47

(1R, 4S, 12aR)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

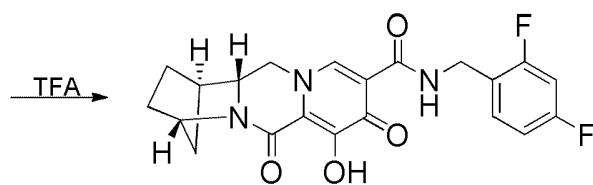


47



41-G

47-A



47

#### Etapa 1

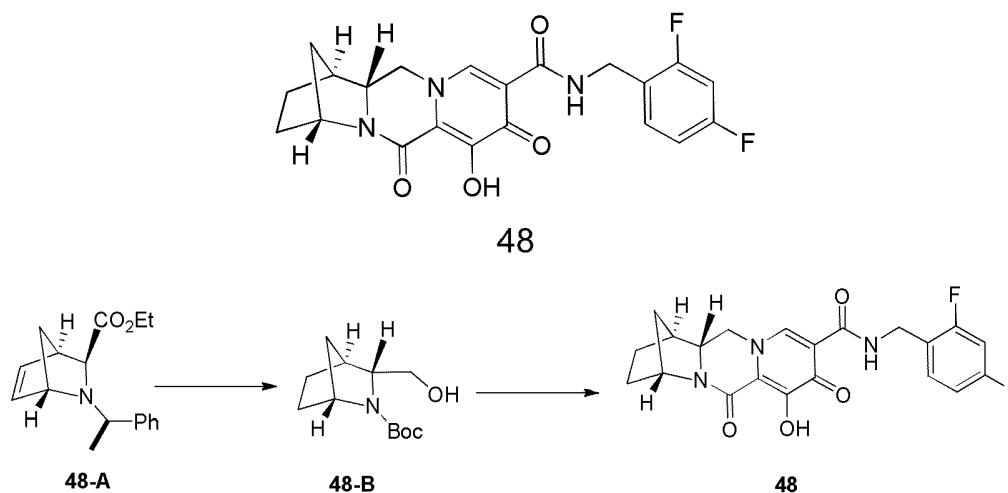
[00290] O ácido bruto 41-G (0,45 g, 1,18 mmol), 2,4-difluobenzilamina (0,35 g, 2,44 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,79 g, 6,11 mmol) e HATU (0,93 g, 2,44 mmol) foram dissolvidos em DCM (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render o Composto 47-A. LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 506; encontrado: 506.

**Etapa 2**

[00291] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com reagente 47-A (0,5 g, 0,99 mmol) em TFA (6 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 47.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  11,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60 - 7,29 (m, 1H), 6,95 - 6,58 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,02 - 3,54 (m, 3H), 2,68 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 2,00 - 1,40 (m, 8H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -112,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1F), -114,77 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 416.; encontrado: 416.

**EXEMPLO 48****Preparação de Composto 48**

**(1S, 4R,12aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12, 12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



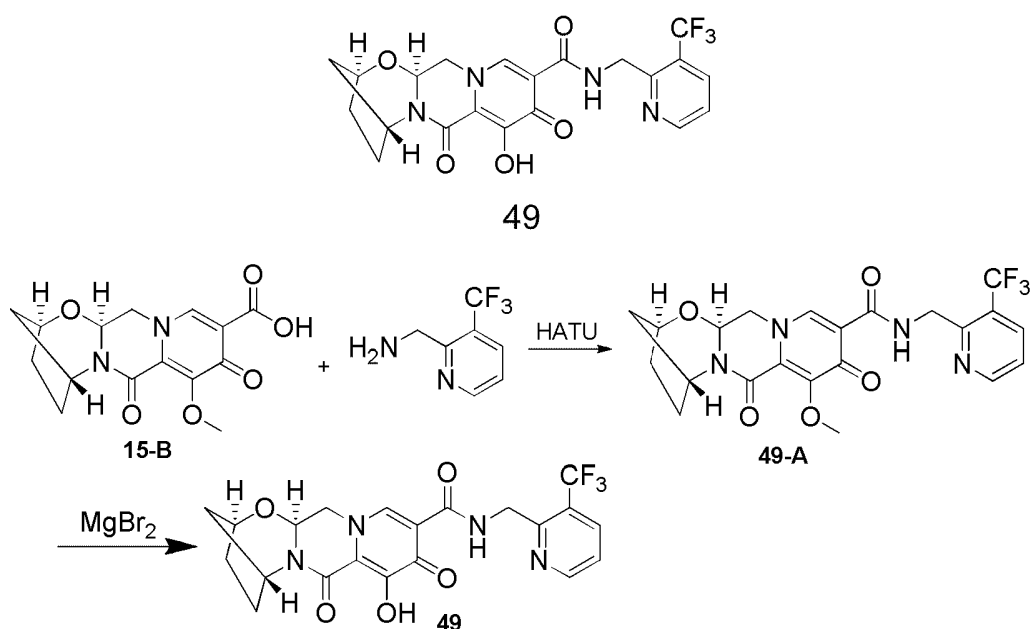
[00292] 48-B foi preparado analogamente a 55-H no Exemplo 55, substituindo 48-A por 55-A. Composto 48 foi preparado como descrito para o Composto 38 no Exemplo 38, substituindo 48-B por 38-B para render o Composto 48.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,07 – 4,03

(m, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 6H).  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, Cloro-fórmio-d)  $\delta$  -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416,14.; encontrado: 416,07.

#### EXEMPLO 49

#### Preparação de Composto 49

**(2S, 5R, 13aS)-8-hidróxi-7,9-dioxo-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



#### Etapa 1

[00293] Composto 15-B (44 mg, 0,14 mmol) foi tomado em 1 mL de acetonitrila e tratado com (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (38 mg, 0,18 mmol, Sal de HCl), HATU (69 mg, 0,18 mmol), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,07 mL, 0,40 mmol), e agitada à temperatura ambiente por 1 hora, após o que Análise LCMS revelou consumo completo do composto 15-B e formação de intermediário 49-A. A mistura de reação foi realizada na próxima etapa.

#### Etapa 2

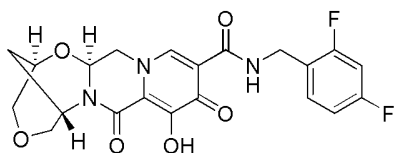
[00294] À solução de reação bruta da etapa anterior foi adicionado

MgBr<sub>2</sub> (51 mg, 0,28 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 90 minutos, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e trituradas por metanol seguido por dietil éter para render o Composto 49. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,42 (s, 1H), 10,80 – 10,70 (m, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86 – 4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, *J* = 12,9, 4,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,6, 9,8 Hz, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,60 – 1,52 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 465,14; encontrado: 465,2.

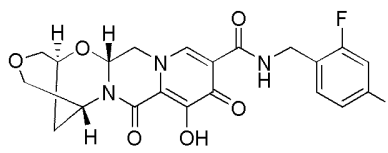
#### EXEMPLOS 50 E 51

#### Preparação de Compostos 50 e 51

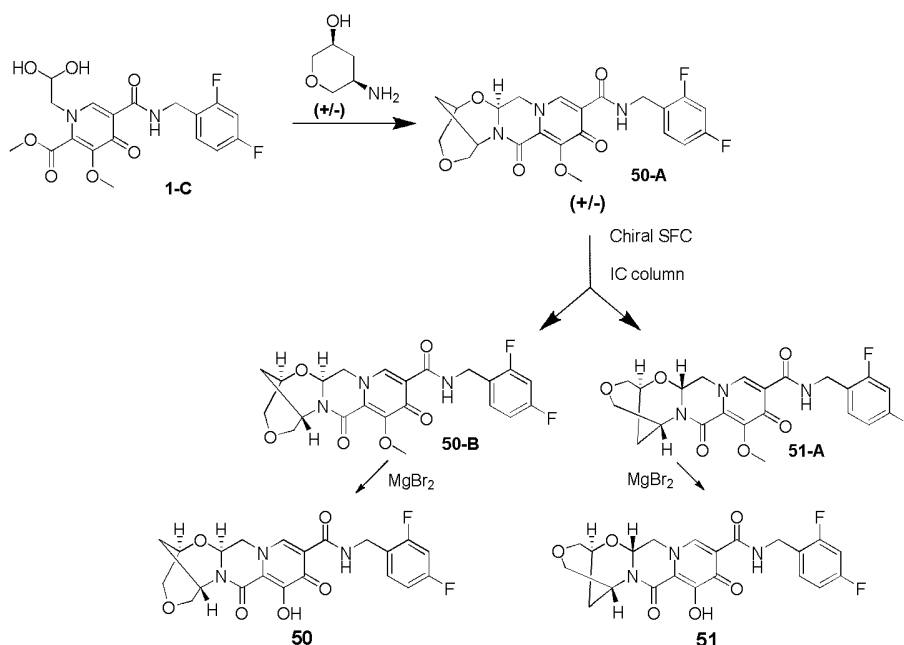
**N-(2,4-difluorobenzil)-9-hidróxi-8, 10-dioxo-2, 3, 5, 6,8, 10, 14, 14a-octa-hidro-2,6-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1, 6, 3]dioxazocina-11-carboxamida 50 e 51**



50



51



### **Etapa 1**

[00295] 5-(2,4-difluorobenzilcarbamoil)-1-(2,2-dihidroxietyl)-3-metóxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina-2-carboxilato de metila (1-C, 392 mg, 0,95 mmol) (Exemplo 87), *cis*-5-aminotetra-hidro-2H-piran-3-ol racêmico (WO 2012/145569 Bennett, B. L. et al, filed April 20, 2012 ) (112 mg, 0,95 mmol), e carbonato de potássio (134 mg, 0,97 mmol) foram tomados em 3,8 mL de acetonitrila/0,2 mL ácido acético e agitados a 90 °C por 90 minutos, após o que a mistura de reação foi particionada entre DCM e salmoura, a fase aquosa extraída com DCM, fases orgânicas combinadas secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por SGC (0-10% de EtOH/DCM) para render intermediário 50-A.

### **Etapa 2**

[00296] Intermediário 50-A (40 mg) foi separado por SFC quiral on a Chiralpak IC coluna usando 10% DMF em dióxido de carbono supercrítico como eluente para render Intermediários 50-B (primeiro pico de eluição) e 51-A (segundo pico de eluição) em uma forma enantiomericamente enriquecida. For intermediário 50-B: (estereoquímica absoluta desconhecida), Tempo de retenção de HPLC quiral = 11,48 minutos (Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min MeOH). For intermediário 51-A:

(estereoquímica absoluta desconhecida), Tempo de retenção de HPLC quiral = 14,35 minutos (Chiralpak IC, 150 x 4,6 mm, 1 mL/min MeOH).

### **Etapa 3a**

[00297] Brometo de magnésio (12 mg, 0,06 mmol) foi adicionado a uma solução de intermediário 50-B (10,5 mg, 0,02 mmol, estereoquímica absoluta desconhecida) em 1 mL de acetonitrila. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1 hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 50. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, *J* = 8,6,8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, *J* = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, *J* = 12,4, 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,27 (dt, *J* = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 448,40; encontrado: 448,2.

### **Etapa 3b**

[00298] Brometo de magnésio (13 mg, 0,07 mmol) foi adicionado a uma solução de intermediário 51-A (13,2 mg, 0,03 mmol, estereoquímica absoluta desconhecida) em 1 mL de acetonitrila. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 1 hora, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 51. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,47 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, *J* = 8,6,8,2 Hz, 1H), 6,81 (q, *J* = 8,7, 8,0 Hz, 2H), 6,41 (dd, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36 – 4,26 (m,

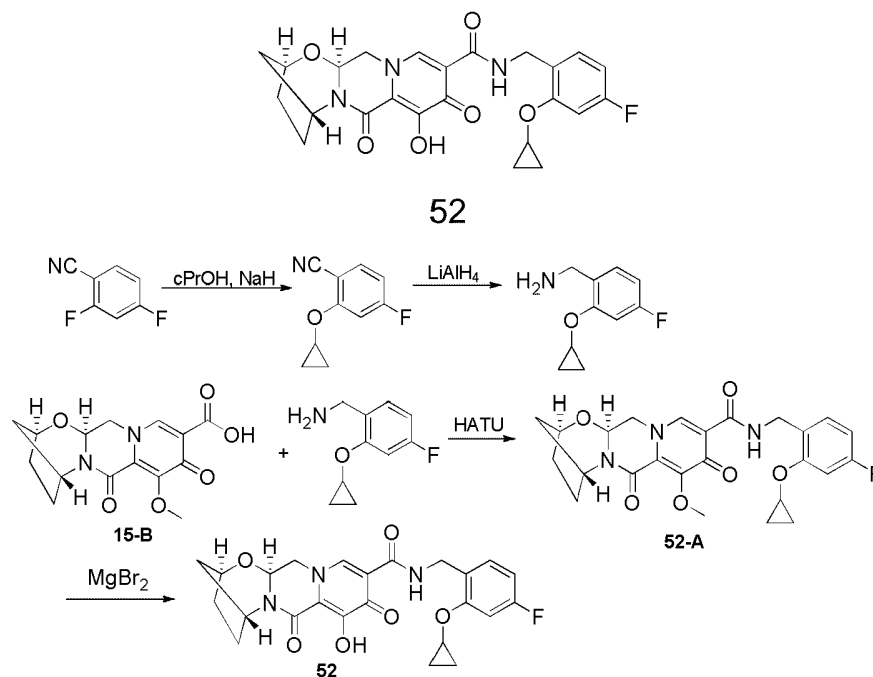


2H), 4,20 – 4,08 (m, 2H), 3,98 (dd,  $J = 12,4, 10,2$  Hz, 1H), 3,88 (t,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 2,27 (dt,  $J = 13,3, 3,1$  Hz, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 448,40; encontrado: 448,2.

### EXEMPLO 52

#### Preparação de Composto 52

(2S, 5R, 13aS)-N-(2-ciclopropóxi-4-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida



#### Etapa 1

[00299] Uma solução de ciclopropanol (1,9 g, 29 mmol) em 20 mL de dioxano foi adicionado gota a gota a uma solução a 0 °C de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 1,04 g, 26 mmol) em 80 mL de dioxano. A mistura de reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente, 2,4-difluorobenzonitrila (3,48 g, 25 mmol) foi adicionado porção a porção, e temperatura de reação subiu para 95 °C. A solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente após agitação por 18 horas, diluída com acetato de etila, lavada duas vezes com água e duas

vezes com salmoura, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, e concentradas onto sílica-gel. Purificação por cromatografia de sílica-gel (0-10% de EtOAc/hexanos) rendeu 2-ciclopropóxi-4-fluorobenzonitrila.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,52 (dd,  $J = 8,6, 6,2$  Hz, 1H), 7,05 (dd,  $J = 10,5, 2,3$  Hz, 1H), 6,73 (td,  $J = 8,2, 2,3$  Hz, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

### **Etapa 2**

[00300] A uma suspensão de  $0^\circ\text{C}$  de hidreto de alumínio de lítio em THF (1M, 15 mL, 15 mmol) foi adicionado 2-ciclopropóxi-4-fluorobenzonitrila em 14 mL dietil éter gota a gota. A solução de reação foi agitada por 3 horas, gradualmente aquecendo à temperatura ambiente, neste ponto ela foi resfriada novamente a  $0^\circ\text{C}$ , mais 8 mL de hidreto de alumínio de lítio em THF (1M, 8 mmol) adicionado, e agitada por mais 90 minutos. A reação foi arrefecida por adição sequencial de 0,9 mL de água, 0,9 mL 15% de  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ , e 2,7 mL de água. A reação foi filtrada através de celite com dietil éter lavada, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , e concentrada para render 2-ciclopropóxi-4-fluorobenzilamina de pureza suficiente para realizar como bruto.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,96 (dd,  $J = 10,9, 2,4$  Hz, 1H), 6,61 (td,  $J = 8,3, 2,5$  Hz, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 3H), 0,89 – 0,72 (m, 4H).

### **Etapa 3**

[00301] Composto 15-B (46 mg, 0,14 mmol) foi tomado em 1 mL de acetonitrila e tratado com 2-ciclopropóxi-4-fluorobenzilamina (32 mg, 0,18 mmol), HATU (62 mg, 0,16 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,04 mL, 0,22 mmol), e agitado à temperatura ambiente por 2 horas, após o que Análise LCMS revelou consumo completo do composto 15-B e formação de intermediário 52-A. A mistura de reação foi realizada na próxima etapa.

### **Etapa 4**

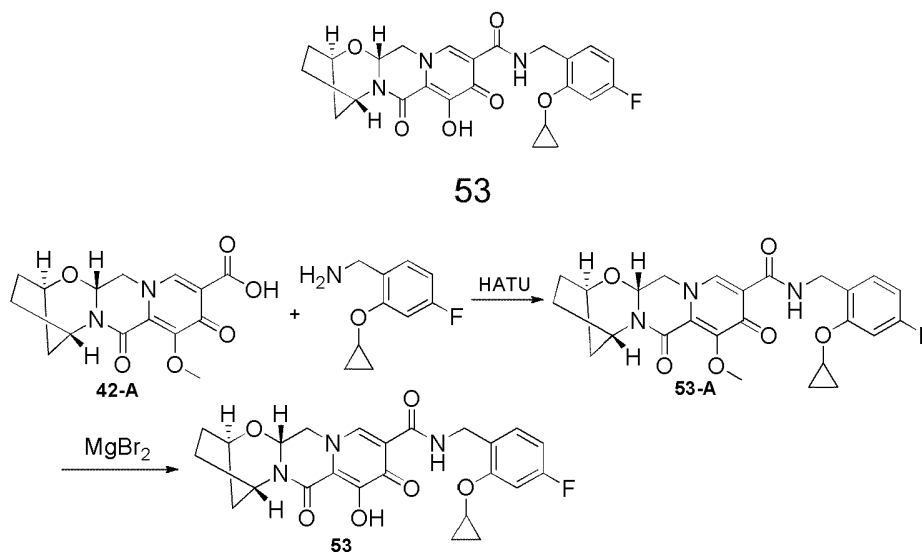
[00302] À solução de reação bruta da etapa anterior foi adicionado

MgBr<sub>2</sub> (56 mg, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 90 minutos, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 52. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, *J* = 12,8, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,55 (dt, *J* = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 0,80 (q, *J* = 6,3, 5,7 Hz, 2H), 0,72 (q, *J* = 6,0, 4,9 Hz, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 470,17; encontrado: 470,1.

### EXEMPLO 53

#### Preparação de Composto 53

(2R, 5S, 13aR)-N-(2-ciclopropóxi-4-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida



#### Etapa 1

[00303] Composto 42-A (46 mg, 0,14 mmol) foi tomado em 1 mL de acetonitrila e tratado com 2-ciclopropóxi-4-fluorobenzilamina (33 mg, 0,18 mmol), HATU (61 mg, 0,16 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,04 mL, 0,24 mmol), e agitada à temperatura ambiente por 2 horas, após o que Análise LCMS revelou consumo completo do composto 42-A e formação de intermediário 53-A. A mistura de reação foi realizada na próxima etapa.

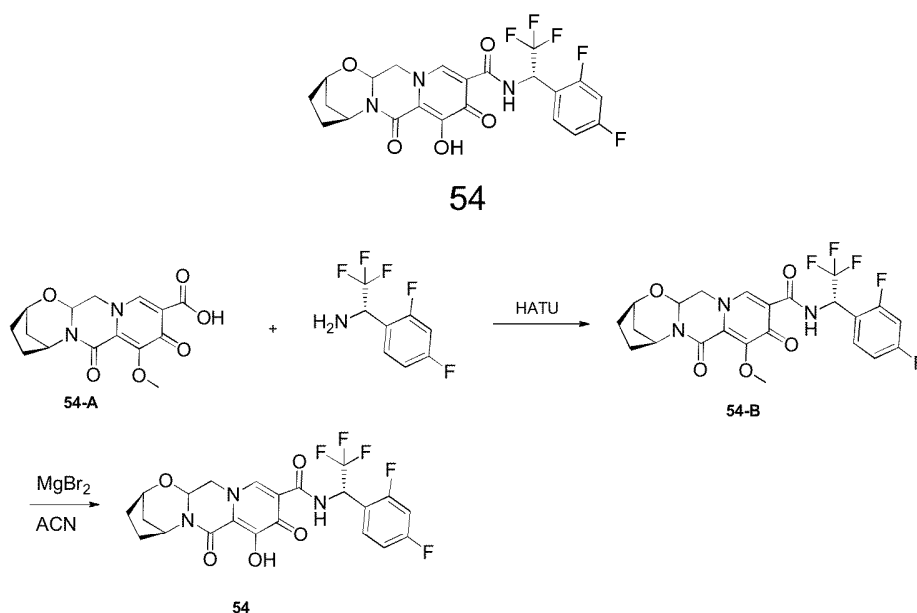
## **Etapa 2**

[00304] À solução de reação bruta da etapa anterior foi adicionado  $\text{MgBr}_2$  (55 mg, 0,30 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 90 minutos, acidificada com 10% de HCl aquoso, particionada entre o aquoso e diclorometano, e a fase aquosa extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas, e purificadas por HPLC (ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  com 0,1% de Modificador de TFA) para render o Composto 53.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,44 (s, 1H), 10,21 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J = 11,2, 2,5$  Hz, 1H), 6,72 (td,  $J = 8,5, 2,5$  Hz, 1H), 5,42 (dd,  $J = 9,6, 4,1$  Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd,  $J = 12,8, 4,1$  Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd,  $J = 5,6, 2,4$  Hz, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 1,55 (dt,  $J = 12,4, 3,5$  Hz, 1H), 0,80 (q,  $J = 6,3, 5,7$  Hz, 2H), 0,72 (q,  $J = 6,0, 4,9$  Hz, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$ : 470,17; encontrado: 470,1.

## **EXEMPLO 54**

### **Preparação de Composto 54**

**(2R, 5S)-N-((S)-1-(2,4-difluorofenil)-2, 2,2-trifluoroetil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



### Etapa 1

[00305] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com reagente 54-A (0,02 g, 0,06 mmol), (S)-1-(2,4-difluorofenil)-2, 2,2-trifluoroetanamina (0,019 g, 0,09 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,048 g, 0,38 mmol) e HATU (0,036 g, 0,09 mmol) em DCM (2 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, re-dissolvida em EtOAc (50 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para obter 54-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 514; encontrado: 514.

### Etapa 2

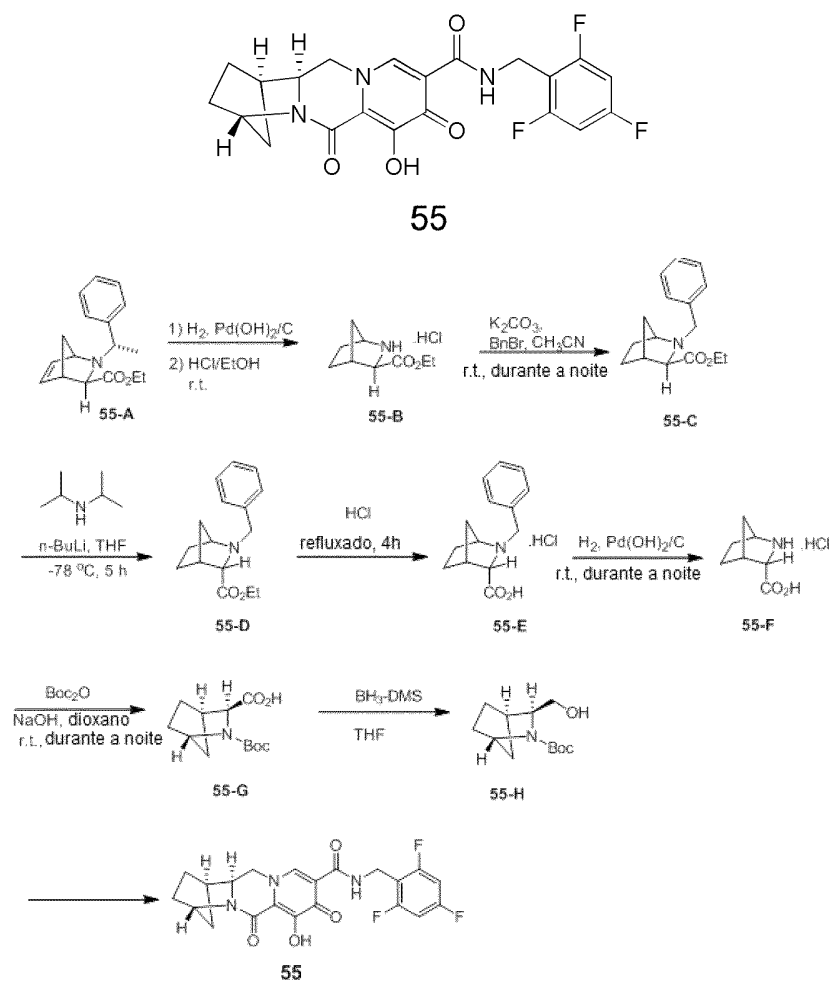
[00306] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com reagente 54-B (0,03 g, 0,058 mmol) e brometo de magnésio (0,03 g, 0,15mmol) em acetonitrila (2 mL). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi resfriada para 0 °C e ácido clorídrico a 1 N (0,5 mL) foi adicionado in. Em seguida a mistura de reação foi diluída com MeOH (2 mL). Após filtração, o bruto foi purificado por pré-purificação com HPLC (30-70% acetonitrila:água, 0,1% de TFA) rendeu o Composto 54 com sal de TFA. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,

Clorofórmio-d)  $\delta$  11,28 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,12 - 6,76 (m, 2H), 6,40 - 5,98 (m, 1H), 5,57 - 5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd,  $J = 13,1, 4,0$  Hz, 1H), 4,05 (dd,  $J = 12,9, 9,3$  Hz, 1H), 2,39 - 1,94 (m, 4H), 1,86 (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 1,60 (dt,  $J = 12,6, 3,4$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -75,30 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 F), -108,33 (dd,  $J = 8,6, 6,3$  Hz, 1F), -111,56 - -113,23 (m, 1 F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 500.; encontrado: 500.

### EXEMPLO 55

#### Preparação de Composto 55

(1R, 4S, 12aS)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8, 12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



**Etapa 1**

[00307] Uma mistura do composto 55-A (40,60 g, 150 mmol) e Pd(OH)<sub>2</sub>/C (12 g) em EtOH (400 mL) sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e tratado com HCl/EtOH (400 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi concentrada para dar o composto 55-B, que foi usado na próxima etapa sem purificação. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NO: 170,1.; encontrado: 170,2.

**Etapa 2**

[00308] A uma solução do composto 55-B (92,25 g, 0,45 mol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186,30 g, 1,35 mol) em CH<sub>3</sub>CN (1 L) foi adicionado brometo de benzila (76,50 g, 0,45 mol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel para dar o composto 55-C.

**Etapa 3**

[00309] A uma mistura de di-isopropilamina (50 g, 0,50 mol) em THF (400 mL) foi adicionado n-BuLi (200 mL, 0,50 mol) at -78 °C em atmosfera de N<sub>2</sub>. Após 0,5 h, a mistura de reação foi aquecida a 20 °C e agitada por 0,5 h. A mistura foi resfriada para -78 °C e adicionada uma solução do composto 55-C (64,75 g, 0,25 mol) em THF (600 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura foi agitada por 4 h e arrefecida com Solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel para dar o composto 55-D.

**Etapa 4**

[00310] Uma mistura do composto 55-D (129,50 g 0,50 mol) em 4N HCl (1,30 L) foi refluxada for 4 h. a mistura foi concentrada. O resíduo

foi purificado por HPLC para dar o composto 55-E.

### **Etapa 5**

[00311] A uma mistura do composto 55-E (47 g, 176 mmol) e Pd(OH)<sub>2</sub>/C (9 g) em EtOH (400 mL) sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada para dar o composto 55-F, que foi usado na próxima etapa sem purificação. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,96-1,93 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 142,1.; encontrado: 142,1.

### **Etapa 6**

[00312] A uma misturado composto 55-F (29,20 g, 165 mmol) e 2N NaOH solution (330 mL, 0,66 mol) em dioxano (120 mL) foi adicionado Boc<sub>2</sub>O (39,60 g, 181 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi ajustada com HCl a 3N para pH=5~6 e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para dar 55-G. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,76-1,74 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>: 264,1.; encontrado: 264,1.

### **Etapa 7**

[00313] A uma mistura do composto 55-G (500 mg, 2,07 mmol) em THF (10 mL) resfriado a 0 °C foi adicionado complexo BH<sub>3</sub>-DMS THF (2N em THF, 8,23 mmol, 4,1 mL) vagarosamente. Evolução de gás ocorreu. Temperatura interna foi monitorada para assegurar nenhuma exoterminação maior. Reação foi permitida aquecer a r.t. durante a noite. Algum material de partida permaneceu por LC/MS, mais 2 mL de complexo BH<sub>3</sub>-DMS THF foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 3 h em seguida a reação foi resfriada para 0 °C e vagarosamente arrefe-



cida com metanol (evolução de gás ocorre). Temperatura interna para assegurar exoterminação abaixo de 25 °C. A mistura foi concentrada em seguida purificada por cromatografia de sílica-gel (20-40% de EtO-Ac/Hexanos) para render 55-H.

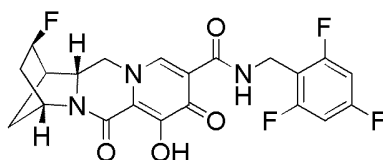
### **Etapa 8**

[00314] Composto 55 foi preparado como descrito para o Exemplo 41, substituindo 55-H por 41-B para render o Composto 55. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,59 – 4,48 (m, 4H), 4,16 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 5H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -109,3 (m, 1F), -112,5 (m, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434,13.; encontrado: 434,32.

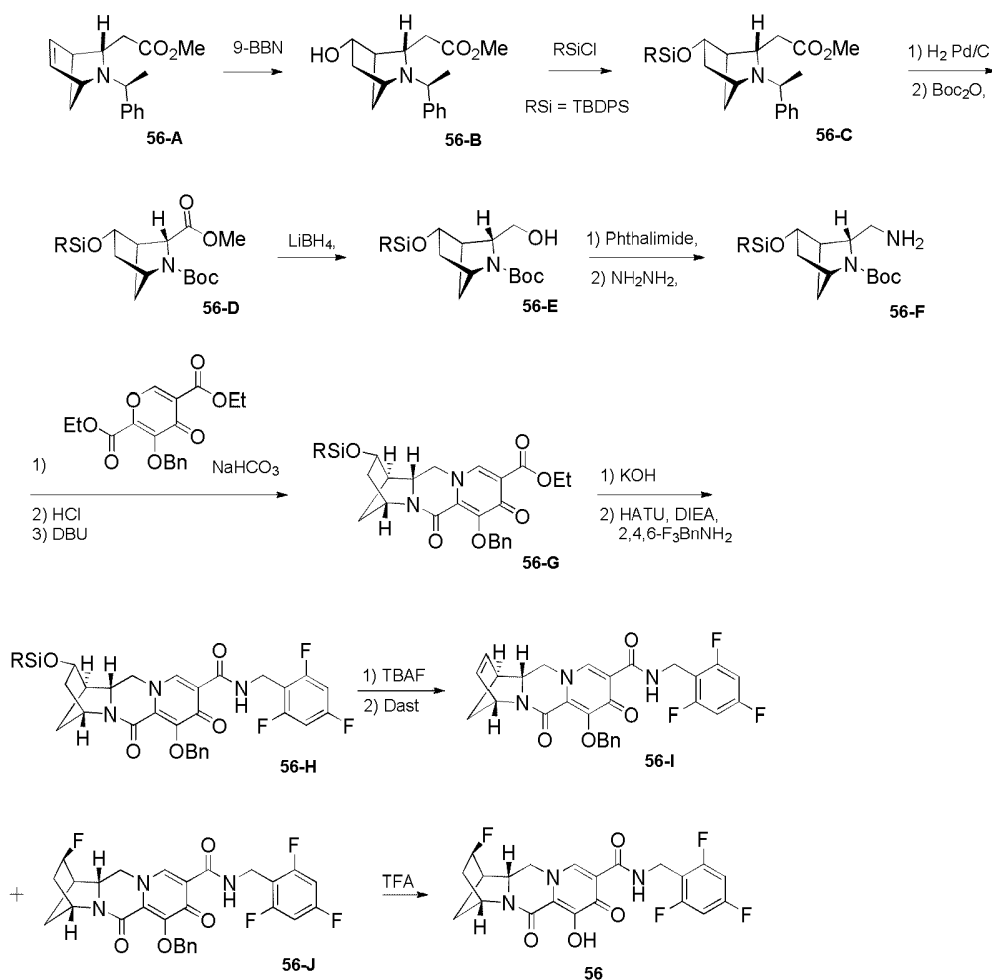
### **EXEMPLO 56**

#### **Preparação de Composto 56**

**(1R, 2S, 4R,12aR)-2-fluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



56



### Etapa 1

[00315] Uma solução de 56-A (5 g, 19,43 mmol) em tetra-hidrofurfano (65 ml) foi resfriada em um banho de gelo como 0,5 M 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (48,58 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. Após 18 horas, a reação foi resfriada a 0 °C e uma mistura de 2M de hidróxido de sódio (34 ml) e peróxido de hidrogênio (9,34 ml, 97,15 mmol) foi adicionado gota a gota. Após 2 horas a 0 °C, a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com água. As frações orgânicas foram extraídas com EtOAc, e as frações orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (50-70% de EtOAc/hexanos) para render 56-B (3,05 g, 57%).

LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 275,34; encontrado: 276,122.

### **Etapa 2**

[00316] A uma solução de 56-B (1,45 g, 5,27 mmol) em N,N-dimetilformamida (12 ml) foi adicionado terc-butilclorodifenilsilano (1,51 ml, 5,79 mmol) e imidazol (1,08 g, 15,8 mmol). Após 18 horas, a mistura foi diluída com água, extraída em EtOAc (2x), as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (10-20% de EtOAc/hexanos) para render 56-C (2,6 g, 96,1%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>Si: 513,74; encontrado: 514,625.

### **Etapa 3**

[00317] A uma solução de 56-C (3,27 g, 6,36 mmol) em EtOH (26 mL) e ácido acético (3 mL) foi adicionado 10% de PdOH/C (0,52 g, 3,7 mmol) e a suspensão foi agitada em um aparelho Parr a 50 atm por 20 horas. Após filtração através de celite, a torta foi lavada com EtOH, o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em etanol (26 ml) e ácido acético (3 ml, 52,4 mmol), tratado com 10% de PdOH/C (0,52 g, 3,7 mmol) e agitado em um aparelho Parr a 50 atm por 20 horas. Filtrado através de celite, a torta foi lavada com EtOH, o filtrado foi concentrado sob vácuo até secura para render o produto bruto desprotegido (2,07g, 79,4 %). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>Si: 409,59; encontrado: 410,485.

[00318] A resíduo bruto (2 g, 4,88 mmol) e dicarbonato di-terc-butila 97% (2,14 g, 9,79 mmol) em THF (20 ml) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,14 ml, 12,27 mmol). Após 20 h, a mistura de reação foi diluída com água, extraída em EtOAc (2x) e as duas frações orgânicas foram lavadas com água, combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (10-20% de EtOAc/Hexanos) para render 56-D

(2,13 g, 86,14%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>Si: 523,74; encontrado: 523,922.

#### **Etapa 4**

[00319] Uma solução de 56-D (2,07 g, 4,06 mmol) em THF (20 ml) foi agitada em um banho de gelo como 2,0 M de LiBH<sub>4</sub> em THF (4,07 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Após, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e tratada vagarosamente com água. As duas fases foram separadas, e a fração aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As duas frações orgânicas foram lavadas com água, combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (20-40% EOAc/hexanos) para render 56-E (1,59 g, 81,3%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>Si: 481,7; encontrado: 482,337.

#### **Etapa 5**

[00320] Uma mistura de 56-E (1,58 g, 3,28 mmol), ftalamida (0,79 g, 5,38 mmol) e trifetilfosfina (1,93 g, 7,37 mmol) em THF (90 ml) foi resfriada em um banho de gelo. Azodicarboxilato de di-isopropila, 95% (1,46 ml, 7,42 mmol) foi adicionado. A mistura foi em seguida aquecida até temperatura ambiente e agitada por 20 h. Após, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em éter, resfriada em um banho de gelo e agitada por 1,5 h. Os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (10-30% de EtOAc/hexanos) para render o composto de amino protegido (1,86 g, 92,8%).

[00321] Uma solução do composto de amino protegido 56-F (1,85 g, 3,03 mmol) e hidrato de hidrazina (0,6 ml, 12,39 mmol) em etanol (19 ml) foi agitada a 70 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, éter (10 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 min. O sólido formado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob

vácuo até securo.

### **Etapa 6**

[00322] Uma mistura de composto de amino bruto 56-F (991 mg, 2,06 mmol), composto 38-F (Exemplo 38) (714 mg, 2,06 mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (347 mg, 4,12 mmol) em água (15 mL) e EtOH (15 mL) foi agitada por 20 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi re-extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada. O resíduo (1,5 g) foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) e 4N HCl em dioxano (18,6 mL) foi adicionado. Após 1,5 horas a mistura foi concentrada até securo, co-evaporada com tolueno e seca em vácuo.

[00323] O resíduo bruto (1,38 g) e DBU (1,4 ml, 9,38 mmol) em tolueno (25 ml) foi agitado a 110 °C. Após 35 minutos a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (5-15% de MeOH/EtOAc) para render 56-G (450 mg, 72,3%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ : 662,85; encontrado: 663,766.

### **Etapa 7**

[00324] A mistura de 56-G (890 mg, 1,34 mmol) em MeOH (14 ml) e THF (14 ml) foi agitada à temperatura ambiente como KOH a 1M (7,09 ml) foi adicionado. Após 30 min a mistura de reação foi neutralizada com 1N HCl, extraída em EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados.

[00325] Uma suspensão de o resíduo bruto (850 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamina (248 mg, 1,54 mmol) e HATU (662 mg, 1,74 mmol) em diclorometano (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (1,63 ml, 9,37 mmol) foi adicionado. Após 1 h, mais 2,4,6-difluorobenzilamina (32 mg, 0,2 mmol), HATU (153 mg, 0,4 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,12 ml, 0,67 mmol) foram adicionados. Após 30 minutos a mistura foi diluída com água,

extraída em EtOAc (3x) As fases orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (50-75% de EtOAc/hexanos) para render 56-H (919 mg, 88,23%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ : 777,9; encontrado: 778,409.

### **Etapa 8**

[00326] Uma solução de 56-H (915 mg, 1,18 mmol) em THF (5 ml) foi agitada em um banho de gelo como 1,0 M de fluoreto de tetrabutílamônio em THF (1,18 ml) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com água, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (50-75% de EtOAc/hexanos em seguida 5% de MeOH/EtOAc). O material resultante (248 mg, 0,46 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  as tri-fluoreto de dietilaminoenxofre (0,07 mL, 0,55 mmol) foi adicionado gota a gota e a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 h. A reação foi resfriada em um banho de gelo e arrefecida com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, duas fases foram separadas, e a fração aquosa separada foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As duas frações orgânicas foram combinadas e secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (1% de MeOH/EtOAc) para render 56-J (75 mg) (LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ : 541,49; encontrado: 542,320) e 56-I (30 mg) (LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 521,49; encontrado: 522,05).

### **Etapa 9**

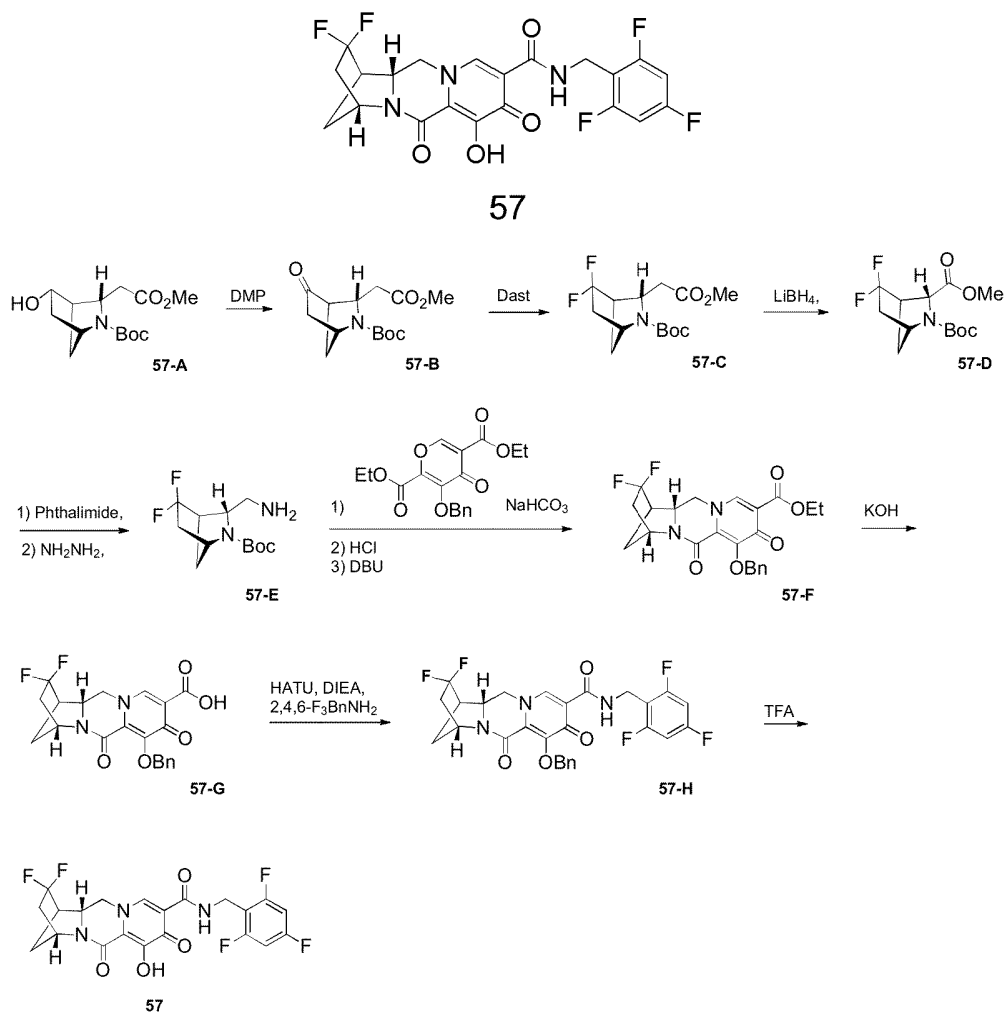
[00327] Composto 56-J (75 mg, 139 mmol) foi dissolvido em TFA (1 mL), agitado à temperatura ambiente por 10 minutos, e a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (Ge-

mini, 15 to 43% ACN/H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA) para render o Composto 56.  
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,45 – 5,18 (m, 1H), 4,70 – 4,39 (m, 3H), 4,23 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,11 – 3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 2,34 – 2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55 – 1,33 (m, 2H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -74,20 (m), -106,95 – -116,45 (m), -190,65 – -194,54 (m).

### EXEMPLO 57

#### Preparação de Composto 57

(1R, 4R,12aR)-2,2-difluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



#### Etapa 1

[00328] Uma solução de 57-A (1,45 g, 5,34 mmol) em dicloromet-

no (30 ml) foi resfriada em um banho de gelo como Dess Martin periodinano (4,53 g, 10,69 mmol) foi adicionado em portions e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. A reação foi arrefecida by pela adição de água, o precipitado foi filtrado e uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  foi adicionada. A mistura foi agitada até a solução bifásica voltar em seguida  $\text{NaHCO}_3$  saturado foi adicionado e a camada aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As frações orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (30-50% de EtOAc/Hexanos) para render 57-B (1,13 g, 78,2 %). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : 269,29; encontrado: 269,722.

### **Etapa 2**

[00329] Uma solução de 57-B (0,5 g, 1,86 mmol) em diclorometano (10 ml) foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  como trifluoreto de dietilaminoxofre (0,52 mL, 3,91 mmol) foi adicionado gota a gota e a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 18 h. A reação foi resfriada em um banho de gelo e arrefecida com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, duas fases foram separadas, e a fração aquosa separada foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As duas frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (20-50% de EtOAc/hexanos) para render 57-C (518 mg, 95,39%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  4,43 (s, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,30 – 1,98 (m, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 9H).

### **Etapa 3**

[00330] Uma solução de 57-C (935 mg, 3,21 mmol) em THF (10 ml) foi agitada em um banho de gelo como 2,0 M de  $\text{LiBH}_4$  em THF (3,22 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Após, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e água foi adicionado vagarosamente. As duas fases foram sepa-



radas, e a fração aquosa separada foi extraída com acetato de etila. As duas frações orgânicas foram lavadas com água, combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (20-40% de EtOAc/hexanos) para render 57-D (724 mg, 85,67%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  4,30 – 3,48 (m, 5H), 2,75 – 2,56 (m, 1H), 2,24 – 1,90 (m, 3H), 1,86 – 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

#### **Etapa 4**

[00331] Uma mistura de 57-D (720 mg, 2,74 mmol), ftalamida (402 mg, 2,73 mmol) e trifetilfosfina (1,61 g, 6,15 mmol) em THF (45 ml) foi resfriada em um banho de gelo. Azodicarboxilato de di-isopropila, 95% (1,22 ml, 6,19 mmol), foi adicionado. A mistura foi em seguida aquecida até temperatura ambiente e agitada por 20 h. Após, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em éter, resfriada em um banho de gelo e agitada por 1,5 h. Após os sólidos foram filtrados, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (40-60% de EtOAc/hexanos) para render o aduto de ftalamida (1,07 g, 99,7%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 392,4; encontrado: 393,204

[00332] Uma solução do aduto de ftalamida (1,07 g, 2,73 mmol) e hidrato de hidrazina (0,54 mL, 11,15 mmol) em etanol (10 ml) foi agitada a 70 °C por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e éter (10 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 30 min. O sólido formado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob vácuo até *secura* para render 57-E bruto.

#### **Etapa 5**

[00333] Uma mistura de 57-E bruto (709 mg, 2,7 mmol) composto 38-F (Exemplo 38) (936 mg, 2,7 mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (454 mg, 5,41 mmol) em água (15 mL) e EtOH (15 mL) foi agitada por 20 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi particionada entre

água e EtOAc. A camada aquosa foi re-extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas. O resíduo (1,5 g) foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) e HCl a 4N em dioxano (26,9 mL) foi adicionado. Após 1,5 horas a mistura foi concentrada até secar, co-evaporada com tolueno e seca sob vácuo. O resíduo bruto (1,3 g) e DBU (2 ml, 13,4 mmol) em tolueno (25 ml) foi agitado a 110 °C. Após 35 minutos a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (5-15% de MeOH/EtOAc) para render 57-F (426 mg, 36,17%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 444,43; encontrado: 445,280.

### **Etapa 6**

[00334] A mistura do composto 57-F (426 mg, 0,96 mmol) em MeOH (7 ml) e THF (7 ml) foi agitada à temperatura ambiente como KOH a 1M (5,06 ml) foi adicionado. Após 30 minutos a mistura de reação foi neutralizada com 1N HCl, extraída em EtOAC (2x) e os extratos orgânicos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada para 57-G bruto.

### **Etapa 7**

[00335] Uma suspensão do resíduo bruto 57-G (189 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamina (95 mg, 0,59 mmol) e HATU (276 mg, 0,73 mmol) em diclorometano (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,59 ml, 3,4 mmol) foi adicionada. Após 1 h a mistura foi diluída com água, extraída em EtOAC (3x). As fases orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas para 57-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ : 559,48; encontrado: 560,24.

### **Etapa 8**

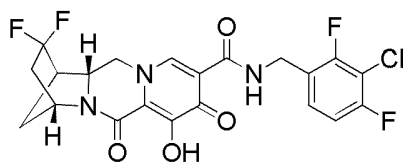
[00336] Composto 57-H (150 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em TFA (2 mL), agitada à temperatura ambiente por 10 min, e a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (Ge-

mini, 15 to 60% ACN/H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA), para render o Composto 57 (85 mg, 67,5%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 469,36; encontrado: 470,229. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22 – 1,97 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 1H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -69,88,-71,77,-74,09,-88,33 (dd, *J* = 222,6, 23,8 Hz), -109,15 – -109,60 (m), -110,04,-112,44 (t, *J* = 7,6 Hz).

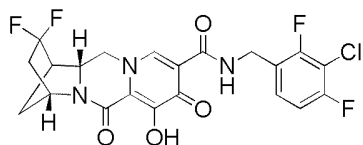
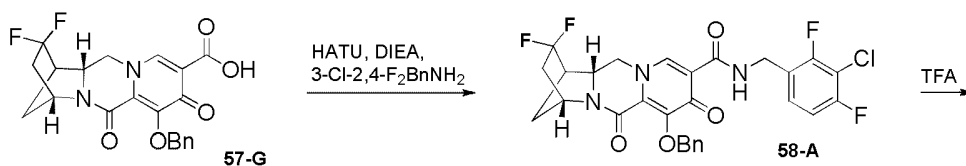
### EXEMPLO 58

#### Preparação de Composto 58

(1R, 4R,12aR)-N-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-2,2-difluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-*a*:1',2'-*d*]pirazina-9-carboxamida



58



58

#### Etapa 1

[00337] Uma suspensão de o resíduo bruto 57-G (120 mg), 3-cloro, 2,4-difluorobenzilamina (67 mg, 0,38 mmol) e HATU (175 mg, 0,46 mmol) em diclorometano (3 ml) foi agitada à temperatura ambiente

como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,38 ml, 0,28 mmol) foi adicionado. Após 1 h a mistura foi diluída com água, extraída em EtOAc (3x) As fases orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas para render 58-A. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ : 575,94; encontrado: 576,394.

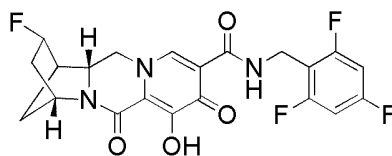
## **Etapa 2**

[00338] Composto 58-A (166 mg) foi dissolvido em TFA (2 mL), agitada à temperatura ambiente por 10 min, e a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (Gemini, 15 a 70% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1% de TFA), para render o Composto 57 (60 mg, 42,8%). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ : 485,82; encontrado: 486,135. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,77 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64 – 4,40 (m, 2H), 4,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42 – 2,17 (m, 1H), 2,14 – 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -87,63,-88,23,-108,67,-109,27,-116,42 (t, *J* = 7,0 Hz), -118,48 (d, *J* = 7,8 Hz).

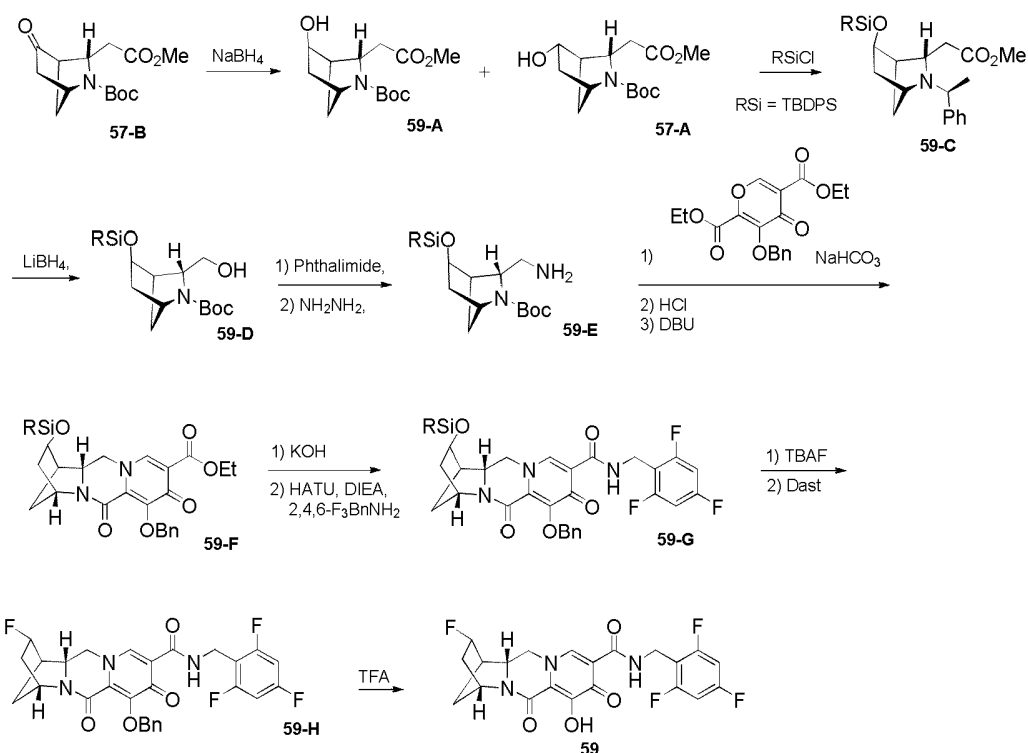
## **EXEMPLO 59**

### **Preparação de Composto 59**

**(1R, 2R, 4R,12aR)-2-fluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



59



### Etapa 1

[00339] Uma solução de 57-B (1,9 g, 7,06 mmol) em metanol (35 mL) foi agitada a 0 °C como borohidreto de sódio (667 mg, 17,64 mmol) foi adicionada porção a porção e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, arrefecida pela adição de água e concentrada. O resíduo foi particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi re-extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (30-60% de EtOAc/hexanos) para render 59-A (1,49 g).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  4,57 (s, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d,  $J = 2,1$  Hz, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,08 – 1,87 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 23,1$  Hz, 10H) e 57-A (96 mg):  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  4,65 – 4,40 (m, 2H), 4,34 – 4,02 (m, 1H), 3,73 (d,  $J = 2,3$  Hz, 3H), 2,74 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 2,12 – 1,55 (m, 3H), 1,52 – 1,18 (m, 11H).

### Etapa 2

[00340] A uma solução de 59-A (686 mg, 2,53 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml) foi adicionado terc-butilclorodifenilsilano (0,723 mL, 2,78 mmol) e imidazol (516 mg, 7,56 mmol). Após 18 h, a mistura foi diluída com água, extraída em EtOAc (2x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (10-20% de EtOAc/hexanos) para render 59-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si}$ : 509,71; encontrado: 510,793.

### **Etapa 3**

[00341] Uma solução de 59-C (1,23 g, 2,41 mmol) em THF (13 ml) foi agitada em um banho de gelo como 2,0 M  $\text{LiBH}_4$  em THF (2,42 mL, 4,84 mmol)) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. Após a mistura de reação ser diluída com acetato de etila água foi adicionada vagorosamente, duas fases foram separadas, e a fração aquosa separada foi extraída com acetato de etila. As duas frações orgânicas foram lavadas com água, combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (20-40% de EtOAc/hexanos) para render 59-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$ : 481,7; encontrado: 482,741.

### **Etapa 4**

[00342] Uma mistura de 59-D (963 mg, 2,0 mmol), ftalamida (482 mg, 3,28 mmol) e trifetilfosfina (1,18 g, 4,49 mmol) em THF (50 ml) foi resfriada em um banho de gelo. Azodicarboxilato de di-isopropila, 95% (0,89 mL, 4,52 mmol) foi adicionado. A mistura foi em seguida aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 20 h. Após, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em éter, resfriada em um banho de gelo e agitada por 1,5 h. Após, os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (10-30% de EtOAc/hexanos) para render o aduto de

ftalamida. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si: 610,81; encontrado: 611,935.

[00343] Uma solução da aduto de ftalamida (1,2 g, 1,97 mmol) e hidrato de hidrazina (0,4 ml, 8,03 mmol) em etanol (12 ml) foi agitada a 70 °C por 2h. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e éter (10 ml) foi adicionado, a mistura foi agitada por 30 min. O sólido formado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob vácuo até securo para render 59-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si: 480,71; encontrado: 481,356.

### **Etapa 5**

[00344] Uma mistura de 59-E bruto (770 mg, 1,60 mmol), composto 38-F (Exemplo 38) (555 mg, 1,60 mmol) e NaHCO<sub>3</sub> (269 mg, 3,20 mmol) em água (12 mL) e EtOH (12 mL) foi agitada por 20 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi re-extraída com EtOAc e as camadas orgânicas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas.

[00345] O resíduo (1,29 g) foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) e 4N HCl em dioxano (15,6 mL) foi adicionado. Após 1,5 horas a mistura foi concentrada até securo, co-evaporada com tolueno e seca sob vácuo. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si: 708,91; encontrado: 709,782.

[00346] O resíduo bruto (1,09 mg) e DBU (1,17 ml, 7,8 mmol) em tolueno (20 ml) foi agitada a 110 °C. Após 35 min a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (5-15% de MeOH/EtOAc) para render 59-F. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: 662,85; encontrado: 663,677.

### **Etapa 6**

[00347] Uma mistura de 59-F (680 mg, 1,03 mmol) em MeOH (10 ml) e THF (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente como KOH a 1M (5,42 ml) foi adicionado. Após 30 min a mistura de reação foi neutrali-

zada com 1N HCl, extraída em EtOAc (2x) e os extratos orgânicos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ : 634,79; encontrado: 635,466.

[00348] Uma suspensão de o resíduo bruto (650 mg), 2,4,6-trifluorobenzilamina (214 mg, 1,33 mmol) e HATU (623 mg, 1,64 mmol) em diclorometano (6 ml) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (1,34 ml, 7,68 mmol) foi adicionado. Após 2 h, a mistura foi diluída com água, extraída em EtOAc (3x) nad. As fases orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentradas e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (50-75% de EtOAc/hexanos) para render 59-G. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ : 777,9; encontrado: 778,566.

### **Etapa 7**

[00349] Uma solução de 59-G (648 mg, 0,83 mmol ) em THF (10 ml) foi agitada em um banho de gelo como 1,0 M fluoreto de tetrabutílamônio em THF (0,83 ml) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. Additional 1,0 M fluoreto de tetrabutílamônio em THF (0,1 ml) foi adicionado gota a gota. Após 30 minutos, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com água, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (5% de MeOH/EtOAc). Uma solução de o resíduo (290 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (3 ml) foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  como trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,09 mL, 0,65 mmol) foi adicionado gota a gota e a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 2,5 h. A reação foi resfriada em um banho de gelo, arrefecida com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, duas fases foram separadas, e a fração aquosa separada foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As duas frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (1% de MeOH/EtOAc) para render 59-H. LCMS-



ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 541,49; encontrado: 542,320.

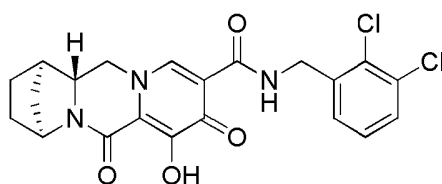
### **Etapa 8**

[00350] Composto 59-H (103 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em TFA (1,4 mL) à temperatura ambiente por 15 min, e a solução foi concentrada. O resíduo foi suspenso em DMF, filtrado, e o produto precipitado foi lavado com água, seco sob vácuo para render o Composto 59. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 451,37, encontrado: 452,226. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,15 – 4,88 (m, 1H), 4,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 12,4, 3,7 Hz, 1H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,26 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,64 (m, 3H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -73,93, -74,74 (d, J = 28,8 Hz), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

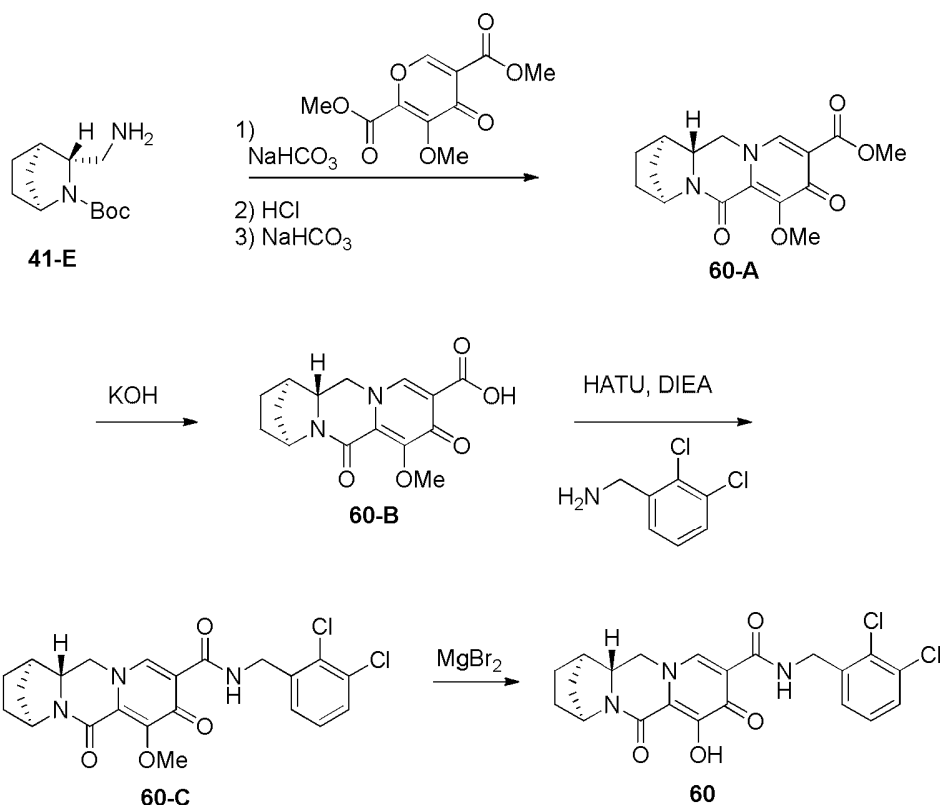
### **EXEMPLO 60**

#### **Preparação de Composto 60**

(1R, 4S, 12aR)-N-(2,3-diclorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12, 12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



60



### **Etapa 1**

[00351] A uma solução de 3-metóxi-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetial (5,5 g, 23 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado 41-E (Exemplo 41) (5 g, 22 mmol) e bicarbonato de sódio (3,6 g, 43 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. HCl a 4M (em dioxano, 55 mL, 221 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecido a 50 °C por 2h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada em *vácuo*. O óleo resultante foi dissolvido em bicarbonato de sódio e lavada com EtOAc. As camadas aquosas foram em seguida extraídas com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x). As extrações de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  combinadas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas para fornecer 60-A. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ : 319,13; encontrado: 319,20.

### **Etapa 2**

[00352] A uma suspensão de 60-A (3,7 g, 11,6 mmol) em MeOH (12 mL) e THF (23 mL) foi adicionado KOH aquoso (2M, 15,7 mL, 31,4

mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. Voláteis foram removidos em *vácuo*, e a camada aquosa resultante foi acidificada com 1N HCl. O sólido branco resultante foi filtrado, lavado com água, e seco em *vácuo* para fornecer 60-B.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  8,36 (s, 1H), 5,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,1,3,1 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95 - 1,71 (m, 4H), 1,70 - 1,54 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 305,11; encontrado: 305,15.

### **Etapa 3**

[00353] A uma solução de 60-B (0,10 g, 0,33 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 mL) foi adicionado (2,3-diclorofenil)metanamina (0,12 g, 0,70 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,29 mL, 1,64 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente até julgar finalizada por LC/MS. A mistura de reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com 1N HCl. A camada aquosa foi extraída de volta com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e as camadas orgânicas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas em *vácuo*. O material bruto foi dissolvido em DMF quente e permitida precipitar ao resfriar. Filtração proveu 60-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 462,10; encontrado: 462,14.

### **Etapa 4**

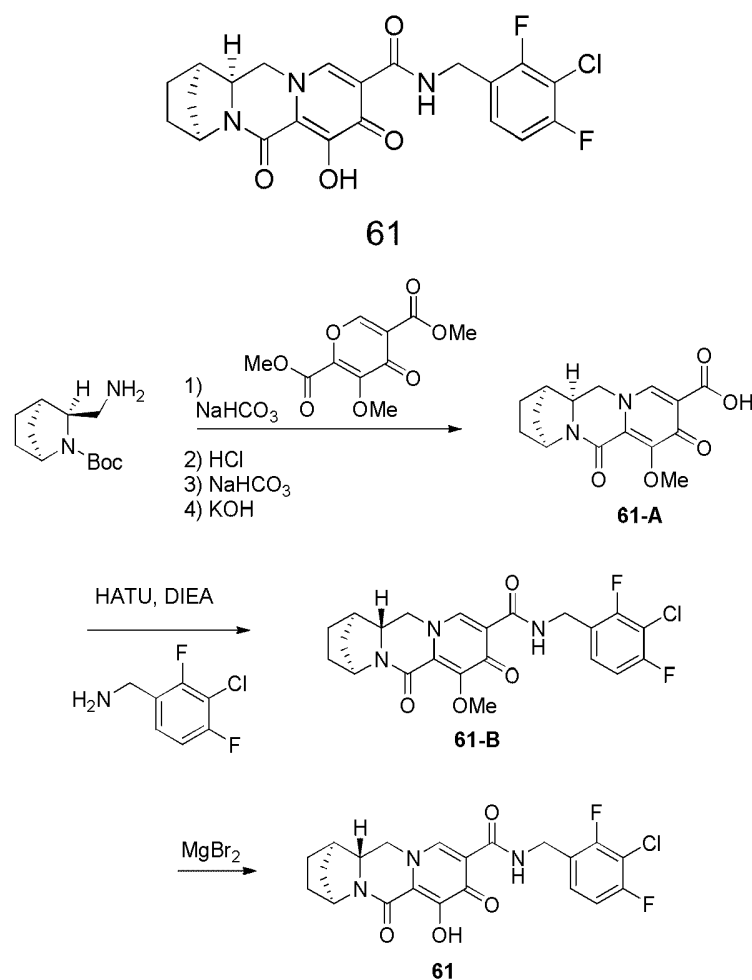
[00354] A uma pasta fluida de 60-C (0,11 g, 0,24 mmol), em acetonitrila (4,5 mL), foi adicionado brometo de magnésio (0,089 g, 0,48 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 45 °C por 2,5 h e em seguida resfriada à temperatura ambiente. A pasta fluida foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com HCl a 1N e salmoura. As camadas aquosas foram extraídas de volta com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) e as camadas orgânicas foram secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentradas em *vácuo*. O sólido bruto foi triturado com metanol e filtrado para fornecer 60.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H),

7,40 – 7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 3H), 1,66 – 1,40 (m, 4H).  
 LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 448,08; encontrado: 448,18.

### EXEMPLO 61

#### Preparação de Composto 61

**(1R, 4S, 12aS)-N-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



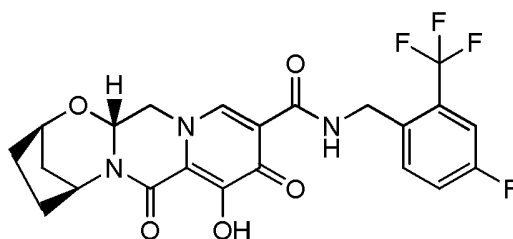
[00355] 61 foi preparado analogamente ao Exemplo 60, substituindo 3-(aminometil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de (1S, 3S, 4R)-terc-butila (preparado no Exemplo 55) por 41-E, e (3-cloro-2,4-difluorofenil) metanamina por (2,3-diclorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63 - 4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73 - 1,54 (m, 5H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450,10; encontrado: 450,15.

#### EXEMPLO 62

##### Preparação de Composto 62

**(2R, 5S, 13aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



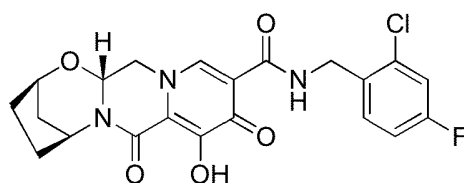
62

[00356] Composto 62 foi preparado de uma maneira similar ao composto 42 usando (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Cloroformio-d) δ 10,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 4H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 482,13; encontrado: 482,145.

#### EXEMPLO 63

##### Preparação de Composto 63

**(2R, 5S, 13aR)-N-(2-cloro-4-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



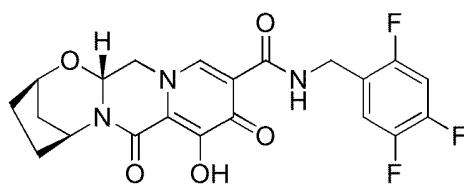
63

[00357] Composto 63 foi preparado de uma maneira similar ao composto 42 usando (2-cloro-4-fluorofenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (t, 1H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_5$ : 448,10; encontrado: 448,143.

#### EXEMPLO 64

##### Preparação de Composto 64

**(2R, 5S, 13aR)-8-hidróxi-7,9-dioxo-N-(2, 4,5-trifluorobenzil)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**

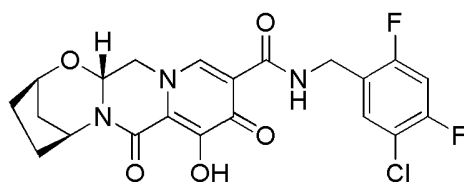


64

[00358] Composto 64 foi preparado de uma maneira similar ao composto 42 usando (2, 4,5-trifluorofenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 4H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ : 450,12; encontrado: 450,119.

EXEMPLO 65Preparação de Composto 65

**(2R, 5S, 13aR)-N-(5-cloro-2,4-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**

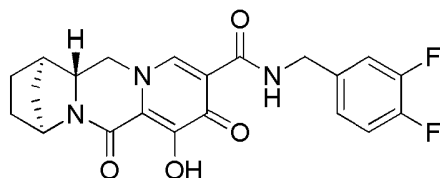


65

[00359] Composto 65 foi preparado de uma maneira similar ao composto 42 usando (5-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,47 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 4H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 466,09; encontrado: 466,107.

EXEMPLO 66Preparação de Composto 66

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3, 4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



66

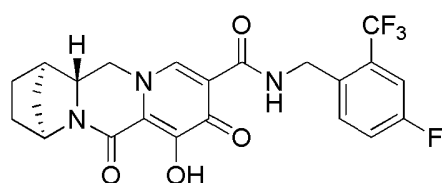
[00360] Composto 66 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3, 4-difluorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,59 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (d,

3H), 3,94 – 3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416,13; encontrado: 416,415.

### EXEMPLO 67

#### Preparação de Composto 67

**(1R, 4S, 12aR)-N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



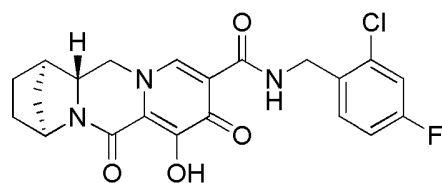
67

[00361] Composto 67 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,72 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, 3H), 4,11 (s, 1H), 1,99 – 1,80 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 466,13; encontrado: 466,297.

### EXEMPLO 68

#### Preparação de Composto 68

**(1R, 4S, 12aR)-N-(2-cloro-4-fluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



68

[00362] Composto 68 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (2-cloro-4-fluorofenil)metanamina no lugar de

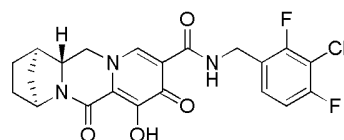


(2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 1H), 3,88 – 3,70 (m, 2H), 2,00 – 1,79 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 432,10; encontrado: 432,214.

### EXEMPLO 69

#### Preparação de Composto 69

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3-cloro-2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



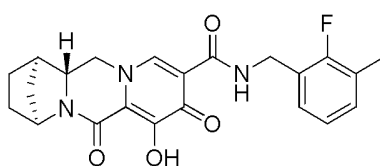
69

[00363] Composto 69 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  11,71 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91 – 3,69 (m, 2H), 2,01 – 1,79 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,71 – 1,44 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450,10; encontrado: 450,27.

### EXEMPLO 70

#### Preparação de Composto 70

**(1R, 4S, 12aR)-N-(2-fluoro-3-metilbenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



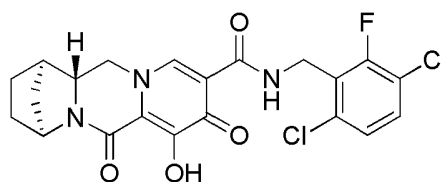
70

[00364] Composto 70 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (2-fluoro-3-metilfenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  11,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,78 - 1,39 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$ : 412,16; encontrado: 412,26.

### EXEMPLO 71

#### Preparação de Composto 71

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3, 6-dicloro-2-fluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3, 4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



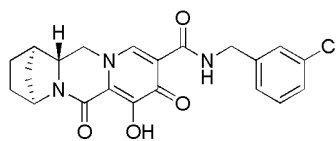
71

[00365] Composto 71 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3, 6-dicloro-2-fluorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  11,62 (s, 1H), 10,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 1,99 - 1,53 (m, 8H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4$ : 466,07; encontrado: 466,257.

### EXEMPLO 72

#### Preparação de Composto 72

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3-clorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12, 12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



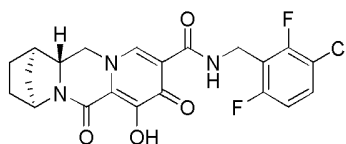
72

[00366] Composto 72 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3-clorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87 - 1,69 (m, 3H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 414,11; encontrado: 414,21.

### EXEMPLO 73

#### Preparação de Composto 73

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3-cloro-2,6-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



73

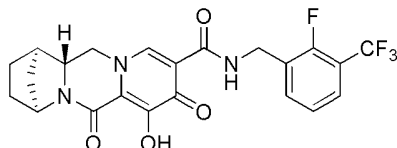
[00367] Composto 73 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450,10; encontrado: 450,16.

### EXEMPLO 74

#### Preparação de Composto 74

**(1R, 4S, 12aR)-N-(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil)-7-hidróxi-6,8-**

**dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



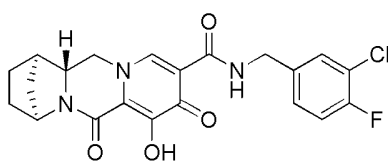
74

[00368] Composto 74 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ : 466,13; encontrado: 466,142.

**EXEMPLO 75**

**Preparação de Composto 75**

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3-cloro-4-fluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6, 8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**

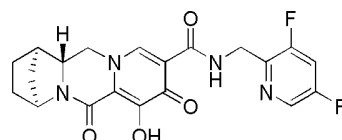


75

[00369] Composto 75 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3-cloro-4-fluorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ : 432,10; encontrado: 432,159.

**EXEMPLO 76****Preparação de Composto 76**

**(1R, 4S, 12aR)-N-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**

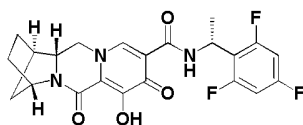


76

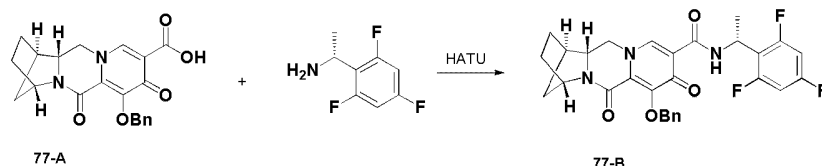
[00370] Composto 76 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando (3,5-difluoropiridin-2-il)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 417,13; encontrado: 417,189.

**EXEMPLO 77****Preparação de Composto 77**

**(1R, 4S, 12aR)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-((R)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**

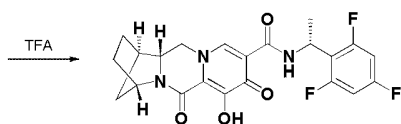


77



77-A

77-B



77

**Etapa 1**

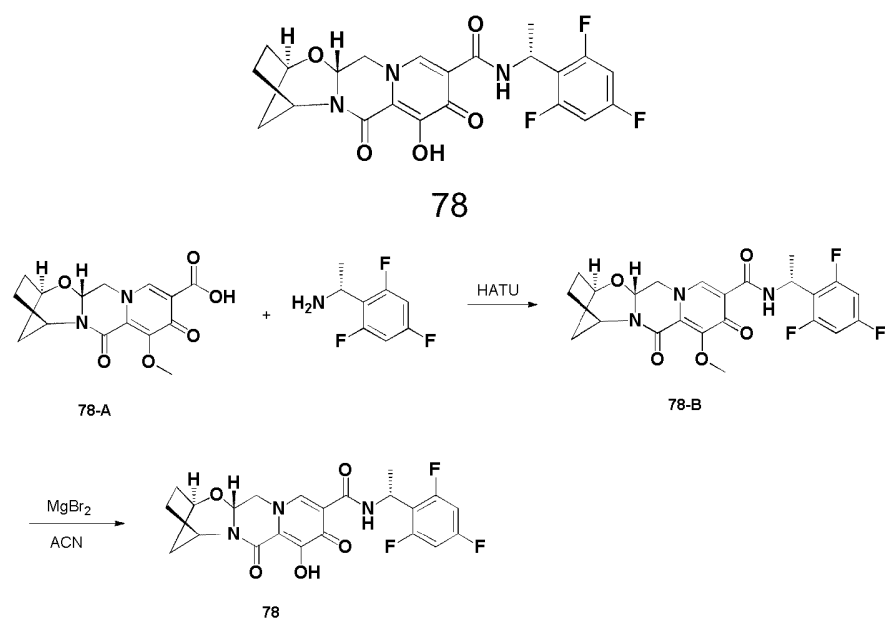
[00371] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 77-A (0,15 g, 0,39 mmol), (*R*)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanamina (0,14 g, 0,78 mmol), *N,N*-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,25 g, 1,97 mmol) e HATU (0,29 g, 0,79 mmol) em DCM (10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi concentrada, redissolvida em EtOAc (50 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para obter 77-B como um sólido branco. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 538.

**Etapa 2**

[00372] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 77-B (0,20 g, 0,37 mmol) em TFA (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc-20% de MeOH em EtOAc como eluentes para render o Composto 77. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,60 (dd, *J* = 8,1, 6,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,71 (dd, *J* = 12,4, 3,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 3H), 1,97 - 1,57 (m, 9H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-*d*) δ -109,65 - -111,29 (m), -111,76 - -113,09 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 448.

**EXEMPLO 78****Preparação de Composto 78**

**(2*R*, 13*aR*)-8-hidróxi-7,9-dioxo-*N*-((*R*)-1-(2,4,6-trifluorofenil)etil)-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-*b*][1,3]oxazepina-10-carboxamida**



### **Etapa 1**

[00373] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 78-A (0,30 g, 0,94 mmol), (R)-1-(2,4,6-trifluorofenil) etanamina (0,39 g, 1,87 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,61 g, 4,87 mmol) e HATU (0,71 g, 1,87 mmol) em DCM (10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, redissolvida em EtOAc (50 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para obter 78-B como um sólido branco. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>; encontrado: 478.

### **Etapa 2**

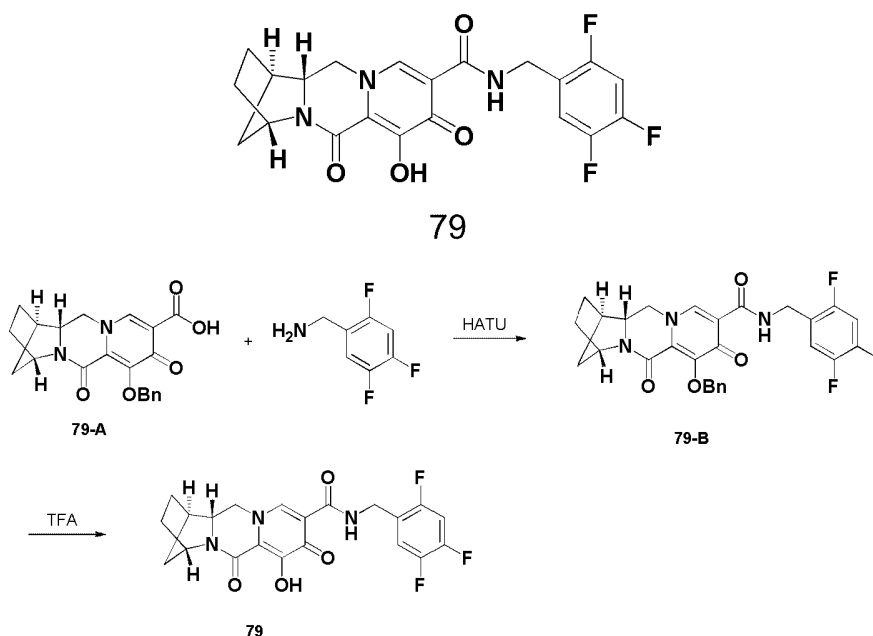
[00374] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 78-B (0,4 g, 0,84 mmol) e brometo de magnésio (0,4 g, 2,2 mmol) em acetonitrila (5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi resfriada para 0 °C e ácido clorídrico a 1 N (4 mL) foi adicionado. Mais água (~ 5 mL) foi adicionada e o sólido foi filtrado e lavado com água e seca para render composto 78. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 12,30 (s, 1H), 10,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,60 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,37

(dd,  $J = 9,4, 4,1$  Hz, 1H), 5,31 - 5,09 (m, 1H), 4,64 (t,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J = 12,9, 4,1$  Hz, 2H), 3,96 (dd,  $J = 12,8, 9,4$  Hz, 2H), 2,21 - 1,85 (m, 4H), 1,71 - 1,43 (m, 3H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -110,37 (tt,  $J = 8,7, 6,1$  Hz), -112,19 (t,  $J = 7,2$  Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  encontrado: 464.

### EXEMPLO 79

#### Preparação de Composto 79

**(1R, 4S, 12aR)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2, 4,5-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



#### Etapa 1

[00375] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 79-A (0,12 g, 0,32 mmol), (2, 4,5-trifluorofenil)metanamina (0,10 g, 0,63 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) e HATU (0,24 g, 0,63 mmol) em DCM (10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi concentrada, redissolvida em EtOAc (50 mL), lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2x),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com



hexano-EtOAc para obter 79-B como um sólido branco. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>; encontrado: 524.

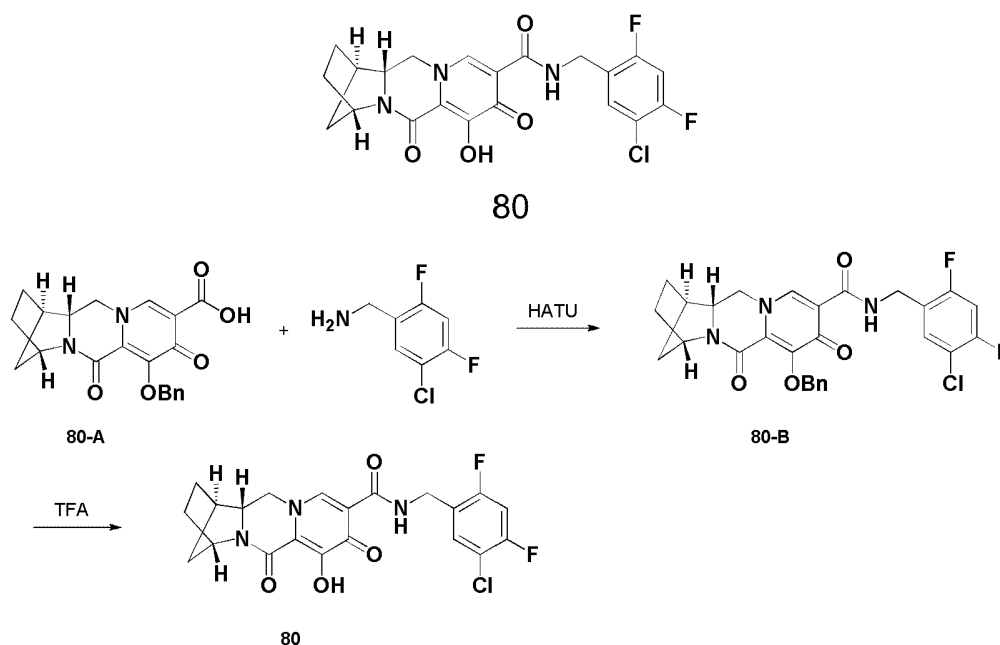
## **Etapas 2**

[00376] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 79-B (0,15 g, 0,29 mmol) em TFA (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. A solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc-20% de MeOH em EtOAc como eluentes para render o Composto 79. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65 - 10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 3,96 - 3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15 - 1,43 (m, 6H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ 120,53 - -120,85 (m), -134,68 - -136,79 (m), -142,26 - -144,11 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 434.

## **EXEMPLO 80**

### **Preparação de Composto 80**

**(1R, 4S, 12aR)-N-(5-cloro-2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



**Etapa 1**

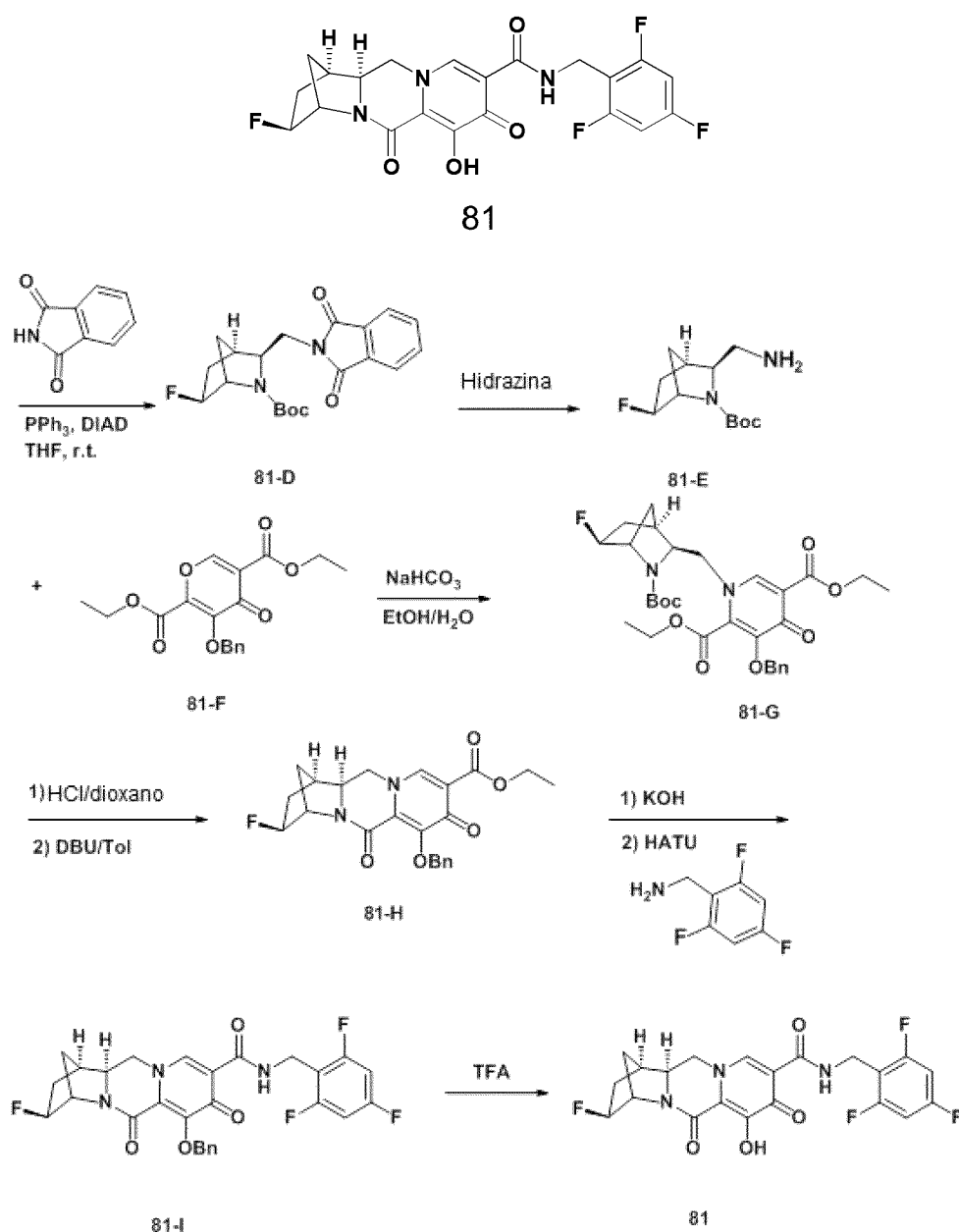
[00377] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 80-A (0,12 g, 0,32 mmol), (5-cloro-2,4-difluorofenil)metanamina (0,11 g, 0,63 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,20 g, 1,58 mmol) e HATU (0,24 g, 0,63 mmol) em DCM (10 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura de reação foi concentrada, redissolvida em EtOAc (50 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para obter 80-B como um sólido branco. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup>; encontrado: 541.

**Etapa 2**

[00378] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 80-B (0,14 g, 0,26 mmol) em TFA (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc-20% de MeOH em EtOAc como eluentes para render o Composto 80. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,78 - 4,48 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 11,3,2,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,63 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,22 - 1,51 (m, 7H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -113,37 (q, J = 8,1 Hz), -116,37 (q, J = 8,0 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 451.

**EXEMPLO 81****Preparação de Composto 81**

**(1R,3S, 4S, 12aS)-3-fluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



### Etapa 1

[00379] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 81-A (1,0 g, 3,7 mmol) em DCM (10 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST) (0,58 mL, 4,1 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi resfriada de volta para 0 °C. NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) foi adicionado gota a gota para resfriar bruscamente a reação. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat., sal-

moura, e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 81-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 274.

### **Etapa 2**

[00380] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 81-B (0,8 g, 3,0 mmol) em THF (10 mL). A mistura de reação foi agitada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . 2,0 M  $\text{LiBH}_4$  em THF (3,2 mL, 6,4 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi aquecida e agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e tratada vagarosamente com água (evolução de  $\text{H}_2$ ). Após as duas fases serem separadas, a fração aquosa foi extraída com EtOAc e as duas frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água, e secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 81-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 246.

### **Etapa 3**

[00381] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 81-C (0,57 g, 2,3 mmol), trifetilfosfina (1,3 g, 5,1 mmol) e ftalamida (0,55 g, 3,7 mmol) em THF (15 mL). Em seguida a mistura de reação foi resfriada para  $0\text{ }^\circ\text{C}$  com agitação. Azodicarboxilato de di-isopropila (DIAD) (1,0 mL, 5,1 mmol) foi vagarosamente adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 81-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 375.

### **Etapa 4**

[00382] A uma solução de 81-D (0,8 g, 2,1 mmol) EtOH (40 mL) foi adicionado monidrato de hidrazina (0,6 mL). A mistura de reação foi aquecida a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  com agitação por 3 horas. Após filtração para remo-

ver o sólido, o filtrado foi concentrado para render 81-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 245.

### **Etapa 5**

[00383] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 81-E (0,49 g, 2,0 mmol) e 81-F (0,7 g, 2,0 mmol) em etanol (7 mL). Bicarbonato de sódio (0,34 g, 4,0 mmol) em água (7 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água (2 x). As frações orgânicas foram extraídas com EtOAc (1 x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O 81-G bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 573.

### **Etapa 6**

[00384] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 81-G (1,1 g, 1,9 mmol) em HCl a 4 N /dioxano (11 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, 1,0 g intermediário foi obtido. O intermediário e DBU (1,3 g, 8,8 mmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 81-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 413.

### **Etapa 7**

[00385] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 81-H (0,56 g, 1,4 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL). KOH a 1 N (4 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (4 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3 x). Metade do ácido bruto,

2,4,6-trifluorobenzilamina (0,2 g, 1,3 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,41 g, 3,1 mmol) e HATU (0,48 g, 1,25 mmol) foram dissolvidos em DMF (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 81-I. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 542.

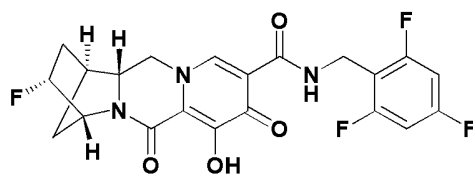
### **Etapa 8**

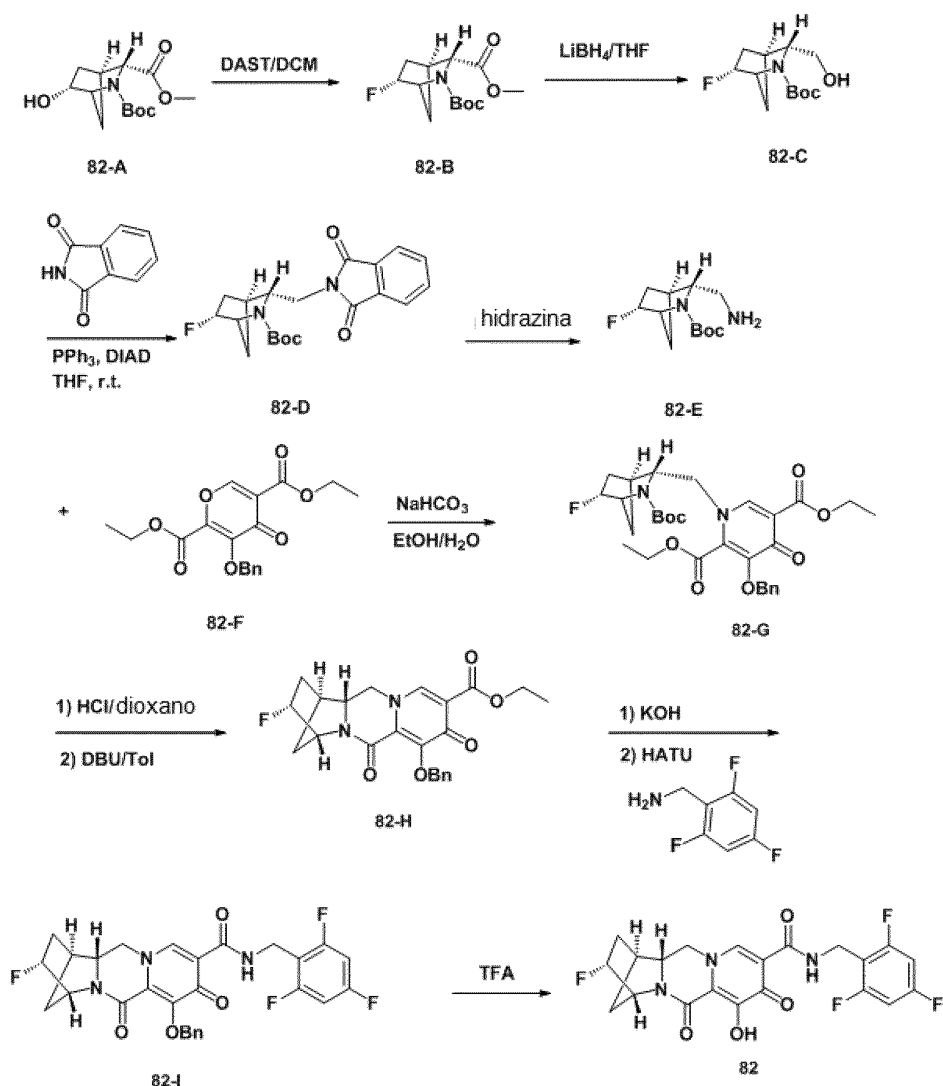
[00386] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 81-I (0,31 g, 0,58 mmol) em TFA (3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 81. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 5,05 - 4,75 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25 - 1,97 (m, 2H), 1,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): encontrado: 452.

### **EXEMPLO 82**

#### **Preparação de Composto 82**

**(1S, 3R, 4R,12aR)-3-fluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**





### Etapa 1

[00387] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 82-A (0,6 g, 2,1 mmol) em DCM (6 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. DAST (0,35 mL, 3,0 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi resfriada de volta para 0 °C. NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) foi adicionado gota a gota para resfriar bruscamente a reação. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat., salmoura, e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 82-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):

[M+H]<sup>+</sup> encontrado: 274.

### **Etapa 2**

[00388] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 82-B (0,4 g, 1,5 mmol) em THF (10 mL). A mistura de reação foi agitada a -78 °C. 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (1,6 mL, 3,2 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi aquecida e agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e adicionado água vagarosamente (H<sub>2</sub> evolution). Após as duas fases foram separadas, a fração aquosa foi extraída com EtOAc e as duas frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 82-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 246.

### **Etapa 3**

[00389] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 82-C (0,25 g, 1,0 mmol), trifenilfosfina (0,59 g, 2,2 mmol) e ftalamida (0,24 g, 1,6 mmol) em THF (10 mL). Em seguida a mistura de reação foi resfriada para 0 °C com agitação. DIAD (0,44 mL, 2,2 mmol) foi vagarosamente adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 82-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 375.

### **Etapa 4**

[00390] A uma solução de 82-D (0,35 g, 0,9 mmol) EtOH (20 mL) foi adicionado monidrato de hidrazina (0,3 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C com agitação por 3 horas. Após filtração para remover o sólido, o filtrado foi concentrado para render 82-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 245.



**Etapa 5**

[00391] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 82-E (0,21 g, 0,87 mmol) e 82-F (0,3 g, 0,87 mmol) em etanol (7 mL). Bicarbonato de sódio (0,15 g, 1,7 mmol) em água (7 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água (2 x). As frações orgânicas foram extraídas com EtOAc, e as frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O 82-G bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 573.

**Etapa 6**

[00392] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 82-G (0,49 g, 0,86 mmol) em HCl a 4 N /dioxano (5 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, 0,4 g intermediário foi obtido. O intermediário e DBU (0,6 g, 4,0 mmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 82-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 413.

**Etapa 7**

[00393] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 82-H (0,2 g, 0,49 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL). KOH a 1 N (1,5 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (1,5 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3 x). O ácido bruto, 2,4,6-trifluobenzilamina (0,15 g, 0,95 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,31 g, 2,4 mmol) e HATU (0,36 g, 0,95 mmol) foram dissol-

vidos em DCM (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 82-I. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 542.

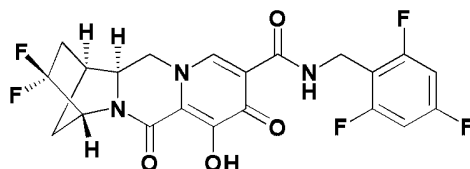
### **Etapa 8**

[00394] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 82-I (0,22 g, 0,41 mmol) em TFA (3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 82. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,15 - 4,77 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,32 - 3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,86 (dd, J = 144,8, 72,3 Hz, 6H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -108,98 (t, J = 8,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,2 Hz), -168,00. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): encontrado: 452.

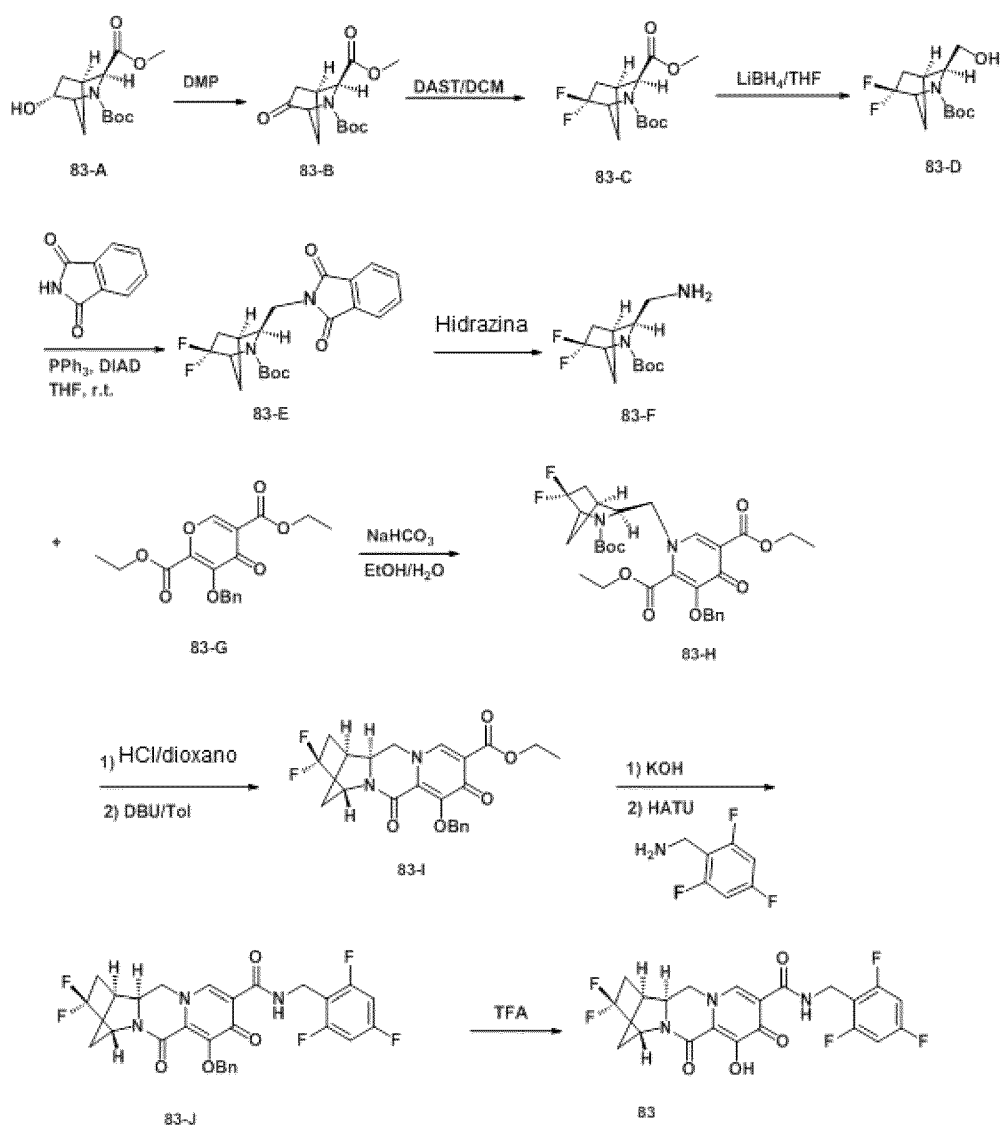
### **EXEMPLO 83**

#### **Preparação de Composto 83**

**(1S, 4R,12aS)-3, 3-difluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



83



### Etapa 1

[00395] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-A (1,0 g, 3,7 mmol) em DCM (20 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Dess-Martin periodinano (1,8 g, 4,2 mmol) foi vagorosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 83-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 270.

### Etapa 2

[00396] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-B (0,85 g, 3,2 mmol) em DCM (15 mL). A mistura de reação foi res-

friada para 0 °C. DAST (1,5 mL, 11,3 mmol) foi vagorosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada de volta para 0 °C. NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) foi adicionado gota a gota para resfriar bruscamente a reação. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com NaHCO<sub>3</sub> sat., salmoura, e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 83-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 292.

### **Etapa 3**

[00397] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-C (0,44 g, 1,5 mmol) em THF (6 mL). A mistura de reação foi agitada a -78 °C. 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (1,6 mL, 3,2 mmol) foi vagorosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi aquecida e agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e adicionado água vagorosamente (evolução H<sub>2</sub>). Após as duas fases foram separadas, a fração aquosa foi extraída com EtOAc e as duas frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água, e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 83-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 264.

### **Etapa 4**

[00398] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-D (0,17 g, 0,65 mmol), trifenilfosfina (0,37 g, 1,4 mmol) e ftalamida (0,15 g, 1,0 mmol) em THF (10 mL). Em seguida a mistura de reação foi resfriada para 0 °C com agitação. DIAD (0,28 mL, 1,4 mmol) foi vagorosamente adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos -

EtOAc como eluentes para render 83-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 393.

#### **Etapa 5**

[00399] A uma solução de 83-E (0,25 g, 0,64 mmol) EtOH (20 mL) foi adicionado monidrato de hidrazina (0,3 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C com agitação por 3 horas. Após filtração para remover o sólido, o filtrado foi concentrado para render 83-F. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 263.

#### **Etapa 6**

[00400] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-F (0,18 g, 0,69 mmol) e 83-G (0,324g, 0,69 mmol) em etanol (7 mL). Bicarbonato de sódio (0,12 g, 1,4 mmol) em água (7 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água. As frações orgânicas foram extraídas com EtOAc, e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O 83-H bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 591.

#### **Etapa 7**

[00401] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-H (0,4 g, 0,68 mmol) em HCl a 4 N /dioxano (3,8 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, 0,35 g intermediário foi obtido. O intermediário e DBU (0,51 g, 3,3 mmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 83-I. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 431.

#### **Etapa 8**

[00402] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 83-I (0,2 g, 0,47 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL). KOH a 1 N (1,4 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (1,4 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3 x). O ácido bruto, 2,4,6-trifluobenzilamina (0,14 g, 0,91 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,29 g, 2,2 mmol) e HATU (0,35 g, 0,91 mmol) foram dissolvidos em DCM (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 83-J. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 560.

### **Etapa 9**

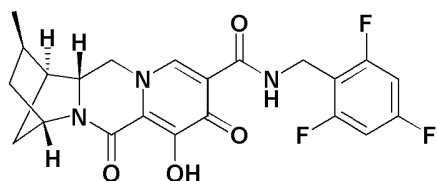
[00403] Um rbf de 50 mL foi carregado com 83-J (0,18 g, 0,32 mmol) em TFA (3 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 83 como um sólido branco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,36 - 4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,08 (m, 3H), 2,12 - 1,94 (m, 2H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ - 92,32 (ddd, J = 225,6, 22,5, 9,1 Hz), -107,64 - -109,54 (m), -112,05 (t, J = 7,0 Hz), -114,67 (d, J = 226,7 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): encontrado: 470.

### **EXEMPLO 84**

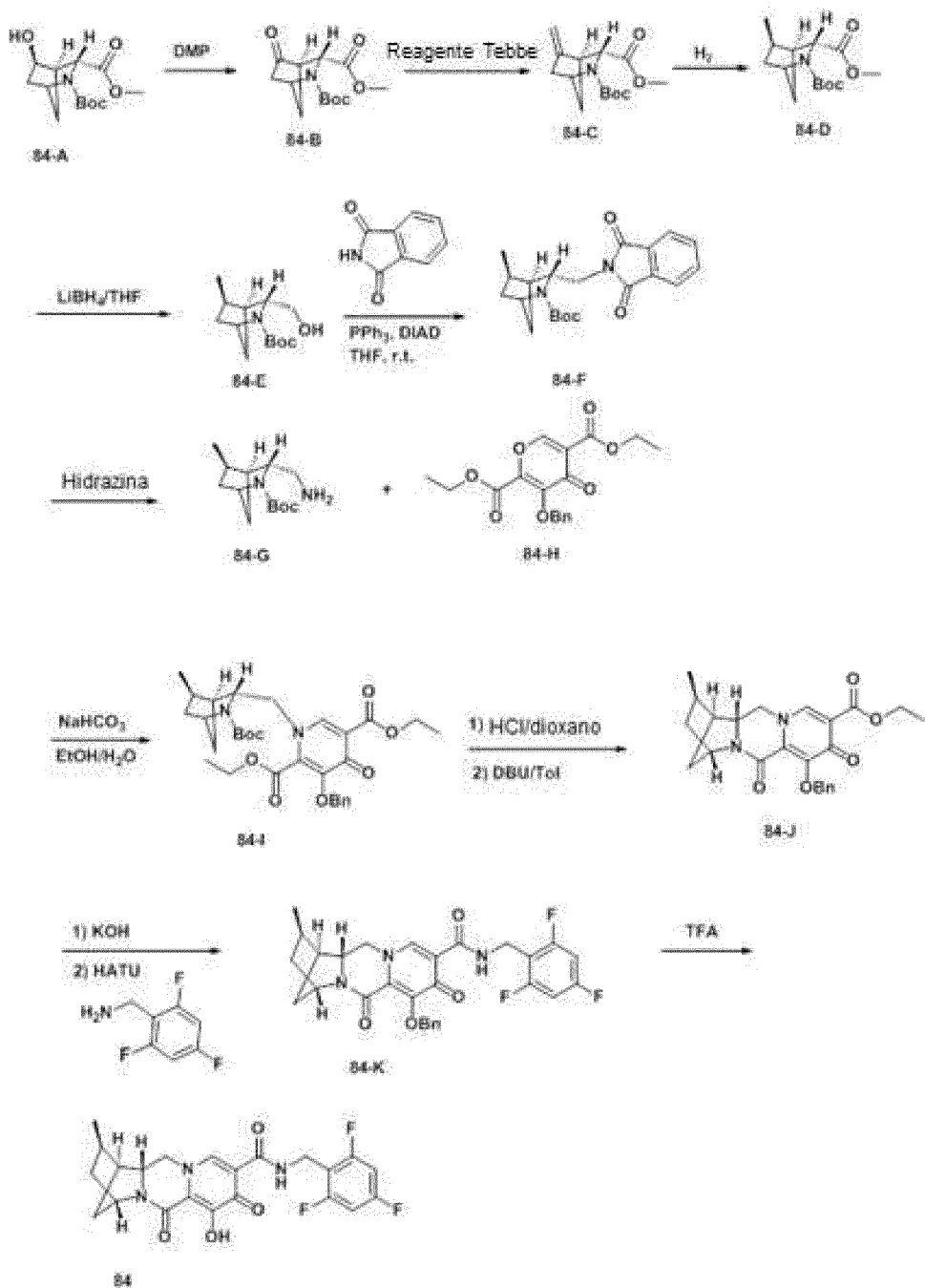
#### **Preparação de Composto 84**

**(1S, 2R, 4S, 12aR)-7-hidróxi-2-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-**

## metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



84

**Etapa 1**

[00404] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com

84-A (1,6 g, 5,9 mmol) em DCM (20 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Dess-Martin periodinano (4,9 g, 11,7 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 84-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 270.

### **Etapa 2**

[00405] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 84-B (1,3 g, 4,8 mmol) em THF (30 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Tebbe reagent (0,5 M em tolueno, 19,4 mL, 9,7 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi resfriada de volta para 0 °C. NaHCO<sub>3</sub> saturada (5 mL) foi adicionado gota a gota para resfriar bruscamente a reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por mais 15 minutos e filtrado através de celite. A torta filtrada foi lavada com DCM (2 x). Os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 84-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 268.

### **Etapa 3**

[00406] A uma solução (purgada com N<sub>2</sub>) de 84-C (0,9 g, 3,4 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado Pd/C (0,18 g). A mistura foi agitada sob H<sub>2</sub> por 3 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para render 84-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 270.

### **Etapa 4**

[00407] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 84-D (0,9 g, 3,3 mmol) em THF (6 mL). A mistura de reação foi agitada a -78 °C. 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (13,2 mL, 26,4 mmol) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi aquecida e agitada à



temperatura ambiente por 3 horas. Em seguida a mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e adicionada água vagarosamente (evolução  $H_2$ ). Após as duas fases foram separadas, a fração aquosa foi extraída com EtOAc e as duas frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água, e secas sobre  $Na_2SO_4$ . Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 84-E. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 242.

### **Etapa 5**

[00408] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 84-E (0,4 g, 1,66 mmol), trifenilfosfina (0,96 g, 3,6 mmol) e ftalamida (0,39 g, 2,7 mmol) em THF (15 mL). Em seguida a mistura de reação foi resfriada para 0 °C com agitação. DIAD (0,7 mL, 3,6 mmol) foi vagarosamente adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 84-F. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 371.

### **Etapa 6**

[00409] A uma solução de 84-F (0,55 g, 1,5 mmol) EtOH (20 mL) foi adicionado monidrato de hidrazina (0,3 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C com agitação por 3 horas. Após filtração para remover o sólido, o filtrado foi concentrado para render 84-G. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 241.

### **Etapa 7**

[00410] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 84-G (0,35 g, 1,4 mmol) e 84-H (0,5g, 1,4 mmol) em etanol (10 mL). Bicarbonato de sódio (0,24 g, 2,8 mmol) em água (10 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura foi diluída com

EtOAc (50 mL) e lavada com água (2 x). As frações orgânicas foram extraídas com EtOAc, e as frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O 84-I bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 583.

### **Etapa 8**

[00411] Um rbf de 100 mL foi carregado com 84-I (0,84 g, 1,4 mmol) em HCl a 4 N /dioxano (8,2 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, 0,74 g de intermediário foi obtido. O intermediário e DBU (1,1 g, 7,2 mmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para render 84-J. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 409.

### **Etapa 9**

[00412] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi carregado com 84-J (0,4 g, 0,98 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (5 mL). KOH a 1 N (3,0 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (3,0 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3 x). O ácido bruto, 2,4,6-trifluobenzilamina (0,32 g, 1,96 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,63 g, 4,9 mmol) e HATU (0,74 g, 1,9 mmol) foram dissolvidos em DCM (10 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2x),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (2x) e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 84-K. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 538.

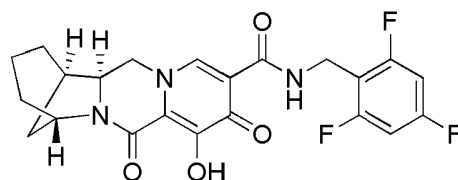
### **Etapa 10**

[00413] Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 84-K (0,5 g, 0,93 mmol) em TFA (6 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtO-Ac-MeOH para render o Composto 84.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,77 - 4,52 (m, 3H), 4,08 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H), 3,88 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H), 2,47 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 (ddd,  $J = 14,3, 11,2, 3,6$  Hz, 1H), 1,93 - 1,57 (m, 3H), 1,29 - 1,19 (m, 1H), 1,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $^{19}\text{F-RMN}$  (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -109,24, -111,98. LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): encontrado: 448.

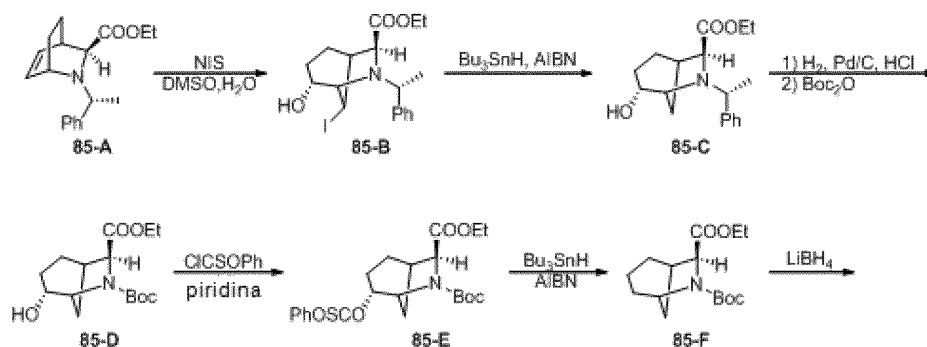
### EXEMPLO 85

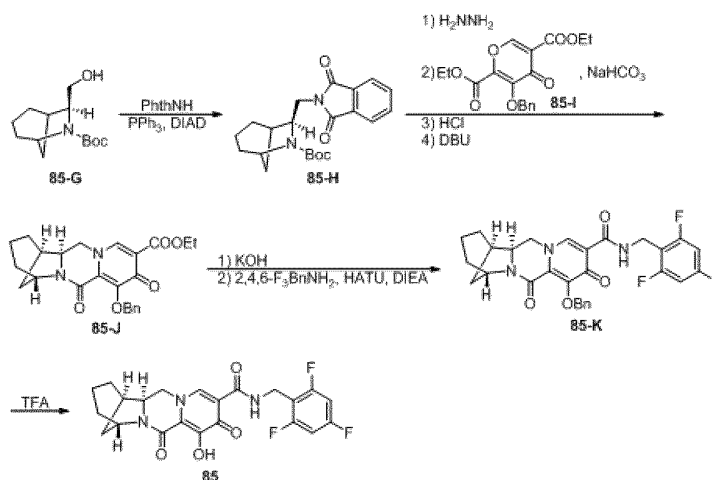
#### Preparação de Composto 85

(6a*S*, 7*R*, 11*S*)-1-hidróxi-2,13-dioxo-*N*-(2,4,6-trifluorobenzil)-6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 13-octa-hidro-2*H*-7,11-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[1,2-*a*]azepina-3-carboxamida



85





### Etapa 1

[00414] Uma solução de 85-A (1100 mg, 3,855 mmol) em DMSO (6 mL) e água (0,75 mL) foi agitada à temperatura ambiente como N-iodosuccinimida (885 mg, 3,934 mmol) foi adicionado. Após 2 h, mais N-iodosuccinimida (88 mg, 0,391 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. O marrom escuro para a mistura de reação foi diluído com EtOAc, e lavado com uma mistura de 10 % de solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aq. e solução de NaHCO<sub>3</sub> aq. (~1:4 de mistura) e em seguida com água (com alguma salmoura). Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para obter 85-B. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,77 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,27 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,30 (dddd, J = 14,8, 13,1, 7,2,5,8 Hz, 1H), 2,14 (dddd, J = 14,8, 13,0, 6,1,2,1 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 4H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>INO<sub>3</sub>: 430,1; encontrado: 430,0.

### Etapa 2

[00415] Uma solução de 85-B (993 mg, 2,313 mmol), AIBN (305

mg, 1,857 mmol), e hidrido tributilina (1392 mg, 4,799 mmol) em tolueno (15 mL) foi agitada a 100 °C. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, e lavada com água e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, as frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para obter 85-C.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 4,24 - 4,02 (m, 2H), 3,97 (q,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,83 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,48 (t,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,58 (p,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 2,30 (dddd,  $J = 14,7, 13,1, 7,0, 4,5$  Hz, 1H), 1,98 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,64 (tdd,  $J = 13,3, 6,2, 2,6$  Hz, 1H), 1,49 - 1,33 (m, 3H), 1,37 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ : 304,2; encontrado: 304,1.

### **Etapa 3**

[00416] Uma mistura de 85-C (725 mg, 2,39 mmol) e 20% de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (351 mg) em EtOH (25 mL) e HCl a 4 N em dioxano (0,9 mL) foi agitada sob atmosfera de  $\text{H}_2$ . Após 2 h, a mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ : 200,13; encontrado: 200,1. Após o resíduo foi coevaporada com tolueno (x 2), o resíduo e  $\text{Boc}_2\text{O}$  (720 mg, 3,299 mmol) em THF (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente como  $\text{N,N}$ -diisopropiletilamina (DIPEA) (1,2 mL, 6,889 mmol) foi adicionado. Após 1 h, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (x 2). Após os extratos orgânicos serem lavados com água, os extratos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados. O resíduo foi purificado por flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para obter 85-D que pareceu ser uma mistura de rotâmeros.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,42 - 3,97 (m, 5H), 2,62 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,80 (td,  $J = 13,7, 6,7$  Hz, 1H), 1,66 (dd,  $J =$

12,3, 6,6 Hz, 2H), 1,55 – 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,42 (s, 7H), 1,28 (dt, J = 9,5,7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>: 300,2; encontrado: 299,7.

#### **Etapa 4**

[00417] A uma solução de 85-D (568 mg, 1,897 mmol) e piridina (0,25 mL, 3,091 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado clorotioformiato de fenila (0,3 mL, 2,169 mmol) a 0 °C, que produziu material insolúvel rapidamente. Após ~30 min a 0 °C, maispiridina (0,3 mL, 3,709 mmol) e clorotioformiato de fenila (0,3 mL, 2,169 mmol) foram adicionados. Após 1,5 h a 0 °C e 1 h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e água. Após separação das duas camadas, a fração orgânica foi lavada com ~0. HCl a 1 N, NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, as frações orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc/hexanos como eluentes para render 85-E. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 2H), 5,54 (dt, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 4,50 (dt, J = 9,8, 5,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 21,4,5,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,30 (dt, J = 9,4, 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>S: 436,2; encontrado: 435,8.

#### **Etapa 5**

[00418] Uma mistura de 85-E (602 mg, 1,382 mmol), AIBN (182 mg, 1,108 mmol), e hidrido tributilina (608 mg, 2,096 mmol) em tolueno (8 mL) foi agitada a 100 °C. Após 1 h, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtOAc antes de lavar com água e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, as frações orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado com flash cromatografia usando EtO-

Ac/hexanos como eluentes para dar 85-F que pareceu ser uma mistura de rotâmeros.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,37 - 4,06 (m, 4H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93 - 1,80 (m, 1,35H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M-C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ : 228,1; encontrado: 227,9.

### **Etapa 6**

[00419] 85-F (420 mg) foi repurificado e o 85-F purificado em THF (3 mL) foi agitada a 0 °C como 2,0 M de  $\text{LiBH}_4$  em THF (1,5 mL) foi adicionado. Após 5 min, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 17 h e mais 2,0 M de  $\text{LiBH}_4$  em THF (1,5 mL) foi adicionado à temperatura ambiente. Após 23 h à temperatura ambiente, mais 2,0 M  $\text{LiBH}_4$  em THF (3 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por ~72 h. Após a mistura de reação ser agitada a 0 °C como água foi vagarosamente adicionada e adicionalmente diluída com água, o produto foi extraído com EtOAc (x 2). Os extratos foram lavados com água, combinados, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexano - EtOAc como eluentes para dar 85-G.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,12 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 3,99 (dd,  $J = 12,0, 7,9$  Hz, 1H), 3,85 (dd,  $J = 8,0, 4,7$  Hz, 1H), 3,73 (dd,  $J = 11,9, 1,4$  Hz, 1H), 2,28 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43 - 1,33 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M-C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$ : 186,1; encontrado: 186,0.

### **Etapa 7**

[00420] Uma solução de 85-G (198 mg, 0,820 mmol), ftalamida (200 mg, 1,359 mmol), e  $\text{PPh}_3$  (488 mg, 1,861 mmol) em THF (10 mL) foi agitada a banho a 0 °C como DIAD (0,36 mL, 1,828 mmol) foi adicionado. Após 30 min a 0 °C, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 17 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexano-EtOAc como eluentes

para 85-H que pareceu ser uma mistura de rotâmeros.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (dd,  $J = 5,4, 3,1$  Hz, 2H), 7,69 (dd,  $J = 5,4, 3,1$  Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31 - 2,14 (m, 1H), 2,05 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61 - 1,30 (m, 12H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ : 371,2; encontrado: 370,8.

### **Etapa 8**

[00421] A uma solução de 85-H (270 mg, 0,729 mmol) em EtOH (12 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,145 mL, 3,083 mmol) à temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada a 70 °C. Após 1,5 h, a mistura foi resfriada para 0 °C e diluído com éter (30 mL) antes da agitação por 1 h a 0 °C. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e filtrado para remover algum material insolúvel. O filtrado resultante foi concentrado. O resíduo, combinado com 85-I (257 mg, 0,742 mmol), e  $\text{NaHCO}_3$  (131 mg, 1,559 mmol) em água (3 mL) e EtOH (3 mL) foi agitado à temperatura ambiente. Após 1 h, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc (x 2). Após os extratos serem lavados com água, os extratos orgânicos foram combinados, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrados. A uma solução de o resíduo em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (6 mL). Após 1,5 h à temperatura ambiente, a solução foi concentrada e coevaporada com tolueno. Uma mistura do resíduo e DBU (0,6 mL, 4,012 mmol) em tolueno (5 mL) foi agitada em banho a 100 °C. Após 1 h, mais DBU (0,3 mL, 2,006 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada mais 1 h a 100 °C. Após a mistura ser concentrada, o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc - 20% de MeOH/EtOAc como eluentes para dar 85-J.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,44 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 5,10 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 3H), 4,23 (t,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 3,99 (ddt,  $J = 10,2, 6,3, 3,6$  Hz, 2H), 2,44



- 2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 10,8, 5,3 Hz, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 3H), 1,57 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,48 (ddd, J = 20,9, 12,3, 5,5 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423,2; encontrado: 423,3.

### **Etapa 9**

[00422] Uma mistura de 85-J (214 mg, 0,507 mmol) em THF (4 mL) e MeOH (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente como KOH a 1 N (1,1 mL) foi adicionado. Após 30 min, a mistura de reação foi concentrada a ~1 mL, acidificada com HCl a 1 N (~1,2 mL), e diluída com salmoura antes de extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL x 2). Os extratos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados para obter o ácido bruto. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 395,2; encontrado: 395,3.

[00423] Uma mistura de o ácido bruto (199 mg, 0,505 mmol), 2,4,6-trifluorobenzil amina (130 mg, 0,807 mmol), e HATU (304 mg, 0,800 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,62 mL, 3,559 mmol) foi adicionado. Após 30 min, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (x 2), NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (x 2), e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, duas frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado por flash usando EtOAc-20% de MeOH/EA como eluentes para obter 85-K. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, J = 7,7, 6,3, 1,5 Hz, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,74 - 6,60 (m, 2H), 5,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,76 - 4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,91 (dt, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 11,8, 6,2 Hz, 1H), 1,92 (dt, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 3H), 1,67 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,52 (dddt, J

= 25,5, 17,0, 11,8, 5,3 Hz, 2H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109,15 (dq,  $J = 15,0, 7,5,7,1$  Hz, 1F), -111,85 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 538,2; encontrado: 538,3.

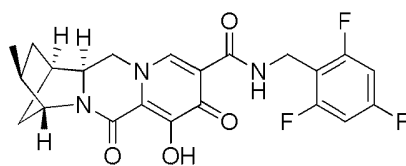
### **Etapa 10**

[00424] 85-K (187 mg, 0,348 mmol) foi dissolvido em trifluoroácido acético (3 mL) à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente. Após 1 h, a solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após a solução foi lavada com 0. HCl a 1 N, a fração aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x 2). As frações orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -20% de MeOH em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluentes para obter 150 mg (96%) do composto 85. Composto 85 foi ainda purificado por recristalização a partir de metanol (10 mL) para dar o composto 85.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,09 (s, 1H), 10,39 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74 - 6,48 (m, 2H), 4,64 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 4,59 (dd,  $J = 6,1, 4,4$  Hz, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 2H), 4,12 (dt,  $J = 12,4, 4,1$  Hz, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,98 - 1,66 (m, 4H), 1,66 - 1,48 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109,23 (ddd,  $J = 15,1, 8,6, 6,0$  Hz, 1F), -112,02 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 448,2; encontrado: 448,3.

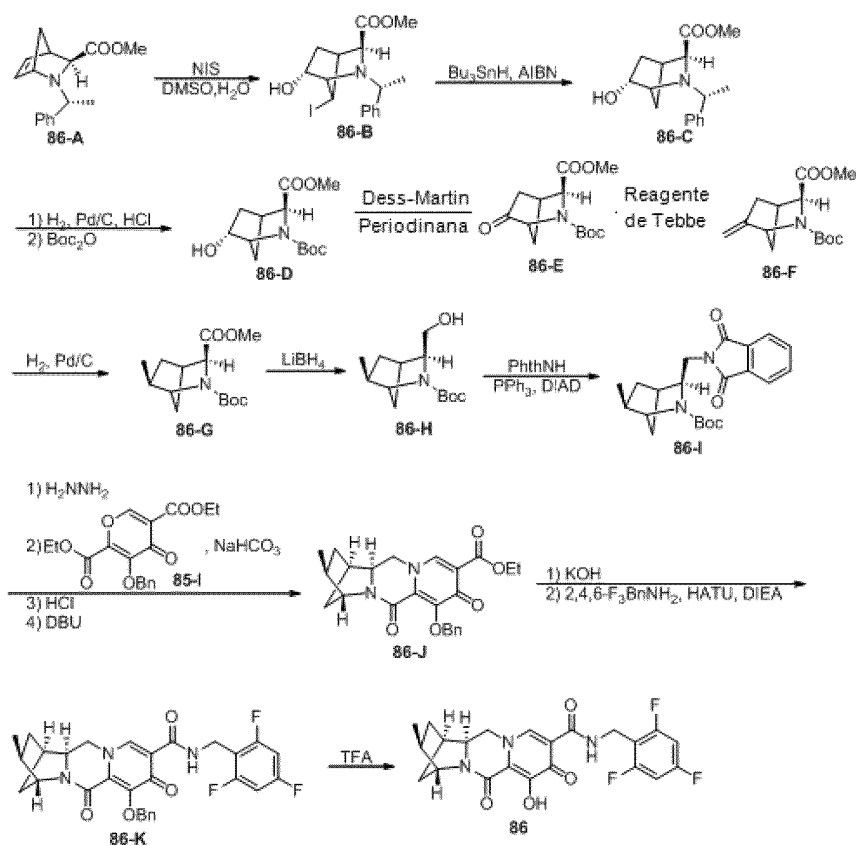
### **EXEMPLO 86**

#### **Preparação de Composto 86**

**(1R,3S, 4R,12aS)-7-hidróxi-3-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



86



### Etapa 1

[00425] Uma solução de 86-A (10,160 g, 39,48 mmol) em DMSO (52 mL) e água (6,5 mL) foi agitada à temperatura ambiente como N-iodosuccinimida (8,888 g, 39,50 mmol) foi adicionado. Após 30 min, a mistura de reação marrom escura foi diluída com EtOAc, e lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, 10 % de solução aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para obter 86-B como um sólido branco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 - 7,19 (m, 5H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 3,79 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 3,72 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,13 (ddd, J = 14,3, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,91 (dtd, J = 14,1, 4,0, 1,5 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>

calculado para  $C_{16}H_{21}NO_3$ : 402,1; encontrado: 402,0.

### **Etapa 2**

[00426] Uma solução de 86-B (12,468 g, 31,07 mmol), azobisisobutironitrila (AIBN) (4,082 g, 24,86 mmol), e hidreto de tributiltina (18,047 g, 62,22 mmol) em tolueno (150 mL) foi agitada a 100 °C. Após 30 min, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, e lavada com água e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, as frações orgânicas foram combinadas, secas ( $Na_2SO_4$ ), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash duas vezes usando hexanos - EtOAc como eluentes para obter 86-C.  $^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 1,92 (ddd, J = 13,6, 6,8, 2,4 Hz, 1H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 1,47 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 - 1,07 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{22}NO_3$ : 276,2; encontrado: 276,1.

### **Etapa 3**

[00427] Uma mistura de 86-C (4,187 g, 15,21 mmol) e 20%  $Pd(OH)_2/C$  (1,022 g) em EtOH (100 mL) e HCl a 4 N em dioxano (5,7 mL) foi agitada sob atmosfera de  $H_2$ . Após 1,5 h, a mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. Após o resíduo foi coevaporada com tolueno, o resíduo foi usado para a próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_8H_{14}NO_3$ : 172,1; encontrado: 172,1.

[00428] Após o resíduo foi coevaporada com tolueno, o resíduo e  $Boc_2O$  (5,712 g, 26,17 mmol) em THF (45 mL) foi agitada à temperatura ambiente como *N,N*-di-isopropiletilamina (DIPEA) (8 mL, 45,93 mmol) foi adicionado. Após 30 min, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc (x 2). Após os extratos orgânicos serem lavados com água, os extratos combinados foram secos ( $Na_2SO_4$ ) e

concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para obter 86-D.  $^1\text{H}$  RMN espectro sugere uma mistura de rotâmeros.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,20 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 4,08 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 1,97 (ddd,  $J = 13,6, 6,9, 2,8$  Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,79 - 1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ : 272,2; encontrado: 271,6.

#### **Etapa 4**

[00429] Uma solução de 86-D (1659 mg, 6,115 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) foi agitada a banho a 0 °C como Dess-Martin periodinana (5,183 g, 12,22 mmol) foi adicionado em porções. Após 5 min, a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, arrefecida com água, e filtrado. O filtrado foi lavado com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para dar 86-E.  $^1\text{H}$  RMN espectro sugere dois Rotâmeros.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,43 (d,  $J = 3,8$  Hz, 0,5H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d,  $J = 4,5$  Hz, 0,5H), 2,19 (d,  $J = 4,4$  Hz, 0,5H), 2,12 (d,  $J = 4,4$  Hz, 0,5H), 2,07 (d,  $J = 4,2$  Hz, 0,5H), 2,01 (dd,  $J = 4,5, 2,2$  Hz, 0,5H), 1,98 (dt,  $J = 4,3, 1,9$  Hz, 0,5H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d,  $J = 2,8$  Hz, 4,5H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_5$ : 214,1; encontrado: 213,8.

#### **Etapa 5**

[00430] Uma solução de 86-E (528 mg, 1,961mmol) em THF (12 mL) foi agitada a 0 °C as 0,5 M de solução de reagente de Tebbe em tolueno (7,9 mL, 3,95 mmol) foi adicionado gota a gota. Após adição, a solução marrom foi permitida aquecer à temperatura ambiente vagarosamente e foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 h. A mistura de

reação foi agitada a banho a 0 °C como a reação foi arrefecida cuidadosamente pela adição de solução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado. Após a mistura ser diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, a mistura resultante foi filtrado através de almofada de celite e a torata do filtro foi lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após as duas frações no filtrado serem separadas, a fração aq. foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc como eluentes para dar 86-F. <sup>1</sup>H RMN espectro sugere dois Rotâmeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,55 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, J = 3,7 Hz, 0,4H), 4,24 (d, J = 3,7 Hz, 0,6H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74 - 1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 268,2; encontrado: 267,6.

### **Etapa 6**

[00431] Uma mistura de 86-F (333 mg, 1,246 mmol) e 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (53 mg) em EtOH (5 mL) foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub>. Após 30 min, a mistura foi filtrado e o filtrado foi concentrado para dar 86-G. <sup>1</sup>H RMN spectrum suggests dois Rotâmeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (two s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 270,2; encontrado: 269,7.

### **Etapa 7**

[00432] Uma solução de 86-G (336 mg, 1,482 mmol) em THF (5 mL) foi agitada a 0 °C as 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (1,5 mL) foi adicionado. Após 5 min, a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 2 h, mais 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (1,5 mL) foi adicionado. Após 21 h à temperatura ambiente, mais 2,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (3 mL) foi adicionado. Após

3 h à temperatura ambiente, a solução foi aquecida at 35 °C for 18 h. A mistura de reação foi resfriada para 0 °C e arrefecida cuidadosamente com água. Após a mistura ser extraída com EtOAc (x 2), As duas frações orgânicas foram lavadas com água, combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexanos - EtOAc para dar 86-H. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,95 - 4,09 (br, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, J = 11,5,7,7 Hz, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,66 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,03 (dqdd, J = 11,4, 7,0, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (ddd, J = 13,2, 4,7, 2,6 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: 242,2; encontrado: 241,7.

### **Etapa 8**

[00433] Uma solução de 86-H (218 mg, 0,903 mmol), ftalamida (218 mg, 1,482 mmol), e PPh<sub>3</sub> (535 mg, 2,040 mmol) em THF (10 mL) foi agitada a banho a 0 °C como DIAD (0,40 mL, 2,032 mmol) foi adicionado. Após 10 min a 0 °C, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 19 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash usando hexano-EtOAc como eluentes para dar 86-I. <sup>1</sup>H RMN sugere dois Rotâmeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (dt, J = 7,3, 3,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,53 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 3,89 (m, 2H), 3,89 - 3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,65 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19 - 1,01 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 371,2; encontrado: 370,8.

### **Etapa 9**

[00434] A uma solução de 86-I (319 mg, 0,861 mmol) em EtOH (12 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,17 mL, 3,494 mmol) à temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada em um banho a 70 °C. Após 1,5 h, a mistura foi resfriada para 0 °C e diluído com éter

(25 mL) antes da agitação por 1 h a 0 °C. A mistura foi filtrado e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e filtrado para remover algum material insolúvel. O filtrado resultante foi concentrado para dar crude amina. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 241,2; encontrado: 240,9.

[00435] Após a amina bruta ser coevaporada com tolueno, uma mistura da amina bruta, 85-I (300 mg, 0,866 mmol), e NaHCO<sub>3</sub> (150 mg, 1,845 mmol) em água (3 mL) e EtOH (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Após 2 h, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc (x 2). Após os extratos foram lavados com água, os extratos orgânicos foram combinados, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados. A uma solução de o resíduo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (6 mL). Após 1,5 h à temperatura ambiente, a solução foi concentrada e coevaporada com tolueno. Uma mistura do resíduo e DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) em tolueno (6 mL) foi agitada a 100 °C. Após 1 h, mais DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 100 °C. Mais DBU (0,65 mL, 4,347 mmol) foi adicionado após 1 h e a mistura foi agitada mais 2,5 h a 100 °C. A mistura foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavada com água contendo 3 mL de HCl a 1 N. A fração orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc-20% de MeOH/EtOAc como eluentes para dar 86-J. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 5,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (dt, J = 12,2, 3,0 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,28 (qd, J = 7,2, 3,1 Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,80 - 1,56 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423,2; encontrado: 423,2.

## **Etapa 10**



[00436] Uma mistura de 86-J (83 mg, 0,196 mmol) em THF (2 mL) e EtOH (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente como KOH a 1 N (0,4 mL) foi adicionado. Após 30 min, a mistura de reação foi diluída com água e lavada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após a fração aquosa foi acidificada com HCl a 1 N 0,45 mL), o produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). Os extratos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrados para obter o ácido bruto. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 395,2; encontrado: 395,2.

[00437] Uma mistura de o ácido bruto (69 mg, 0,175 mmol), 2,4,6-trifluorobenzil amina (42 mg, 0,261 mmol), e HATU (106 mg, 0,279 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente como N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,25 mL, 1,435 mmol) foi adicionado. Após 30 min, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavada com NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (x 2), NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (x 2), e salmoura. Após as frações aquosas serem extraídas com EtOAc, duas frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando EtOAc-20% de MeOH/EtOAc como eluentes para obter 86-K. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 2H), 5,36 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 12,4, 3,1 Hz, 1H), 3,81 (dt, J = 12,3, 3,1 Hz, 1H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, J = 11,4, 7,1, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 1,94 (ddd, J = 13,5, 11,2, 4,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 2H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03-1,09 (m, 1H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109,14 (ddd, J = 15,2, 8,7, 6,2 Hz, 1F), -111,86 (t, J = 7,0 Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M +H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 538,2; encontrado: 538,1.

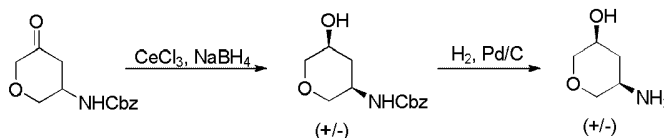
### **Etapa 11**

[00438] 86-K (61 mg, 0,113 mmol) foi dissolvido em trifluoroácido

acético (2 mL) e agitada à temperatura ambiente. Após 1 h, a solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após a solução foi lavada com 0.1N HCl a 1 N, a fração aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x 2). As frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-20% de MeOH em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluentes para obter composto 86. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 4,05 (dt, J = 12,0, 3,1 Hz, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,31 m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, J = 13,9, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109,22 (ddd, J = 15,1, 8,7, 6,1 Hz, 1F), -112,05 (t, J = 6,9 Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 448,2; encontrado: 448,3.

### EXEMPLO 87

#### **Preparação de *cis*-5-aminotetra-hidro-2H-piran-3-ol**



#### **Etapa 1**

[00439] Uma solução de benzila (5-oxotetra-hidro-2H-piran-3-il)carbamate (740 mg, 3,0 mmol) e heptahidrato de cloreto de cério(III) (1,12 g, 3,0 mmol) em 20 mL metanol foi resfriada a 0 °C e boroidreto de sódio (120 mg, 3,2 mmol) foi em seguida adicionada porção a porção. A mistura de reação foi permitida agitar a 0 °C por 45 minutos e em seguida arrefecida pela adição vagarosa de 1 mL acetona seguido por 3 horas agitando à temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre água e diclorometano e a fase aquosa extraída em diclorometano seguido por 2-butanol. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas, e o resíduo purificado por cromatografia flash (0-100% de EtOAc/hexanos)

para render o ((3R,5S)-5-hidróxitetra-hidro-2H-piran-3-il)carbamato de *cis*-benzila desejado.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  7,39 – 7,26 (m, 5H), 6,06 (br s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 3,69 – 3,47 (m, 4H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,76 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H). O *trans*-isômero não desejado foi também isolado.

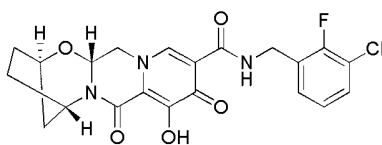
## **Etapa 2**

[00440] A uma solução de ((3R, 5S)-5-hidróxitetra-hidro-2H-piran-3-il)carbamato de *cis*-benzila (290 mg, 1,16 mmol) em 5 mL 1:1 DCM:EtOH foi adicionado 10% em peso de Pd/C (255 mg). Esta mistura foi agitada sob hidrogênio em balão de pressão por 18 horas e paládio removido por filtração através de celite com lavagem de etanol. Da concentração do filtrado, o *cis*-5-aminotetra-hidro-2H-piran-3-ol foi fornecido e realizado como bruto.

## **EXEMPLO 88**

### **Preparação de Composto 88**

**'(2R, 5S, 13aR)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7, 9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**

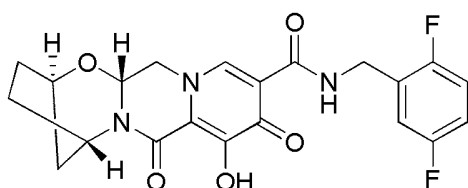


**88**

[00441] Composto 88 foi preparado de uma maneira similar ao composto 15 usando (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina no lugar de (4-fluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,43 (br s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,02 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,36 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 4,24 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,00 (dd,  $J = 12,7,9,5$  Hz, 1H), 2,18 – 1,96 (m, 4H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,60 (dt,  $J = 12,4, 3,1$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 448,11; encontrado: 448,2.

EXEMPLO 89Preparação de Composto 89

**(2R, 5S, 13aR)-N-(2,5-difluorobenzil)-8-hidróxi-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octa-hidro-2,5-metanopirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazepina-10-carboxamida**

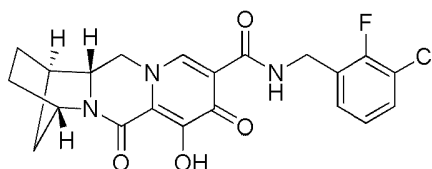


89

[00442] Composto 89 foi preparado de uma maneira similar ao composto 15 usando (2,5-difluorofenil)metanamina no lugar de (4-fluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,32 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,15 – 6,89 (m, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,40 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 3H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 2,16 – 1,85 (m, 5H), 1,60 – 1,50 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 432,14; encontrado: 432,2.

EXEMPLO 90Preparação de Composto 90

**(1R, 4S, 12aR)-N-(3-cloro-2-fluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



90

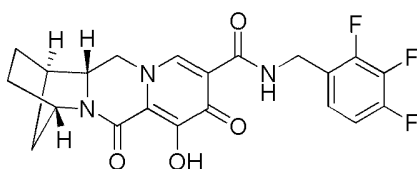
[00443] Composto 90 foi preparado de uma maneira similar ao composto 41 usando (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$

9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,06 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 3H), 4,06 – 3,83 (m, 2H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97 – 1,58 (m, 6H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 432,11; encontrado: 432,2.

#### EXEMPLO 91

##### Preparação de Composto 91

**(1R, 4S, 12aR)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,3,4-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



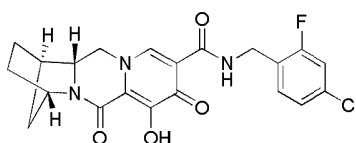
91

[00444] Composto 91 foi preparado de uma maneira similar ao composto 41 usando (2,3,4-trifluorofenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,10 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,97 – 1,57 (m, 6H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434,13; encontrado: 434,2.

#### EXEMPLO 92

##### Preparação de Composto 92

**(1R, 4S, 12aR)-N-(4-cloro-2-fluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



92

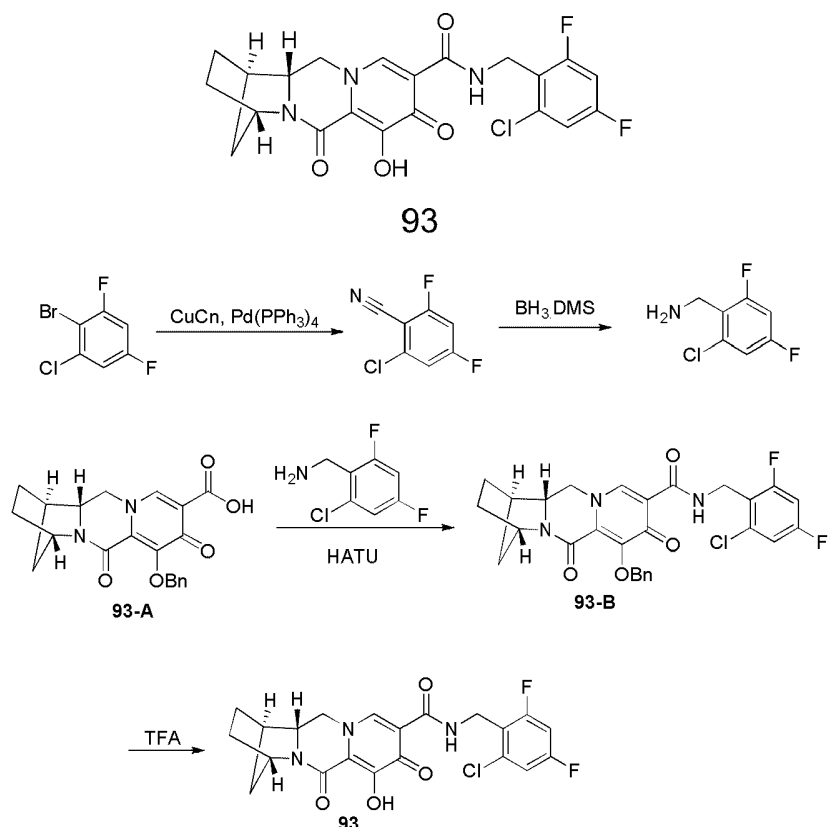
[00445] Composto 92 foi preparado de uma maneira similar ao

composto 41 usando (4-cloro-2-fluorofenil)metanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 – 6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,81 (q,  $J = 13,9,13,1$  Hz, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,99 – 1,50 (m, 6H). LCMS-ESI $^+$  ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4$ : 432,11; encontrado: 432,2.

### EXEMPLO 93

#### Preparação de Composto 93

**(1R, 4S, 12aR)-N-(2-cloro-4,6-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



#### Etapa 1

[00446] Um frasco de micro-ondas de 5 mL foi carregado com 2-bromo-1-cloro-3,5-difluorobenzeno (540 mg, 2,4 mmol), cianeto cuproso (436 mg, 4,87 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (63 mg, 0,05 mmol), vedado, e esvaziado/enchido novamente com nitrogênio. A isto

foi adicionado 5 mL desgaseificado DMF. O frasco vedado foi aquecido a 110 °C por 18 horas, diluído com acetato de etila, e lavado sequencialmente duas vezes com 9:1 NH<sub>4</sub>OH:NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub>, duas vezes com 5% de LiCl<sub>(aq)</sub>, e salmoura. A fase orgânica foi em seguida seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash (100% hexanos) para render 2-cloro-4,6-difluorobenzonitrila. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,13 (dt, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H).

## **Etapas 2**

[00447] A uma solução de 2-cloro-4,6-difluorobenzonitrila (210 mg, 1,2 mmol) em 2,4 mL de THF foi adicionado a 2M solução de borano-DMS em THF (0,6 mL). A esta mistura de reação foi permitida agitar a temperatura de refluxo por 18 horas resultando em uma perda de todo o solvente. O resíduo foi redissolvido em 3 mL THF, resfriado a 0 °C, uma solução de HCl<sub>(aq)</sub> a 6M foi cuidadosamente adicionada, e a mistura retornou para refluxo por 30 minutos. A mistura de reação foi uma vez novamente resfriada a 0 °C e tratada com 4M NaOH<sub>(aq)</sub>. A fase aquosa foi extraída com DCM, fases orgânicas combinadas secas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia flash (0-10% de MeOH/DCM) para render (2-cloro-4,6-difluorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 6,95 (dt, *J* = 8,3,2,1 Hz, 1H), 6,76 (td, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H).

## **Etapas 3 e 4**

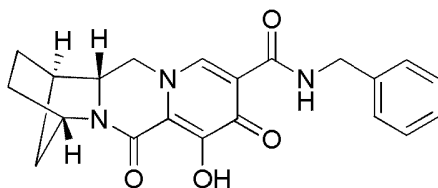
[00448] Uma solução de 93-A (74 mg, 0,11 mmol), (2-cloro-4,6-difluorofenil)metanamina (48,5 mg, 0,27 mmol), HATU (100 mg, 0,26 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (0,1 mL, 0,57 mmol) em 1 mL diclorometano foi agitada à temperatura ambiente por uma hora neste ponto desaparecimento completo de 93-A e formação de 93-B foi observado por LCMS. TFA (0,65 M) foi adicionado e a mistura foi agitada à

temperatura ambiente por uma hora, neste ponto 1 mL de DMF foi adicionado. A mistura de reação e em seguida concentrada e purificada por HPLC preparativa (ACN/H<sub>2</sub>O + 0,1% de TFA) para render o Composto 93. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 4,72 – 4,57 (m, 3H), 4,43 (dd, *J* = 12,5, 3,6 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 3H), 1,87 – 1,67 (m, 3H), 1,67 – 1,45 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450,10; encontrado: 450,2.

#### EXEMPLO 94

##### Preparação de Composto 94

**(1R, 4S, 12aR)-N-benzil-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



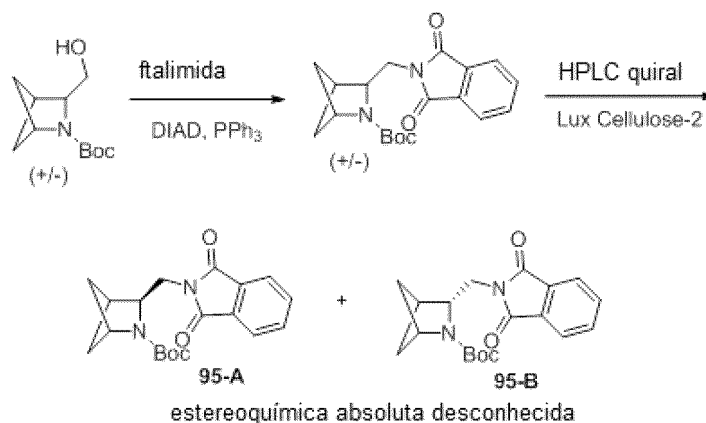
94

[00449] Composto 94 foi preparado de uma maneira similar ao composto 41 usando fenilmetanamina no lugar de (2,4,6-trifluorofenil)metanamina. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 – 7,19 (m, 5H), 4,55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 28,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 1,91 – 1,49 (m, 4H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 380,16; encontrado: 380,2.

#### EXEMPLO 95

**Preparação de 3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilatos de terc-butila quiral 95-A e 95-B**





### **Etapa 1**

[00450] A uma solução a 0 °C de 3-(hidróximetil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de terc-butila racêmico (285 mg, 1,34 mmol), trifenilfosfina (425 mg, 1,62 mmol), e ftalamida (240 mg, 1,62 mmol) em 9 mL de THF foi adicionado gota a gota uma solução de azodicarboxilato de di-isopropila (0,35 mL, 1,8 mmol) em 1 mL de THF. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente, agitada por 90 minutos, concentrada em sílica, e purificada por cromatografia flash (0-25% de EtOAc/hexanos) para render 3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de terc-butila como uma mistura racêmica. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 343,2; encontrado: 342,8.

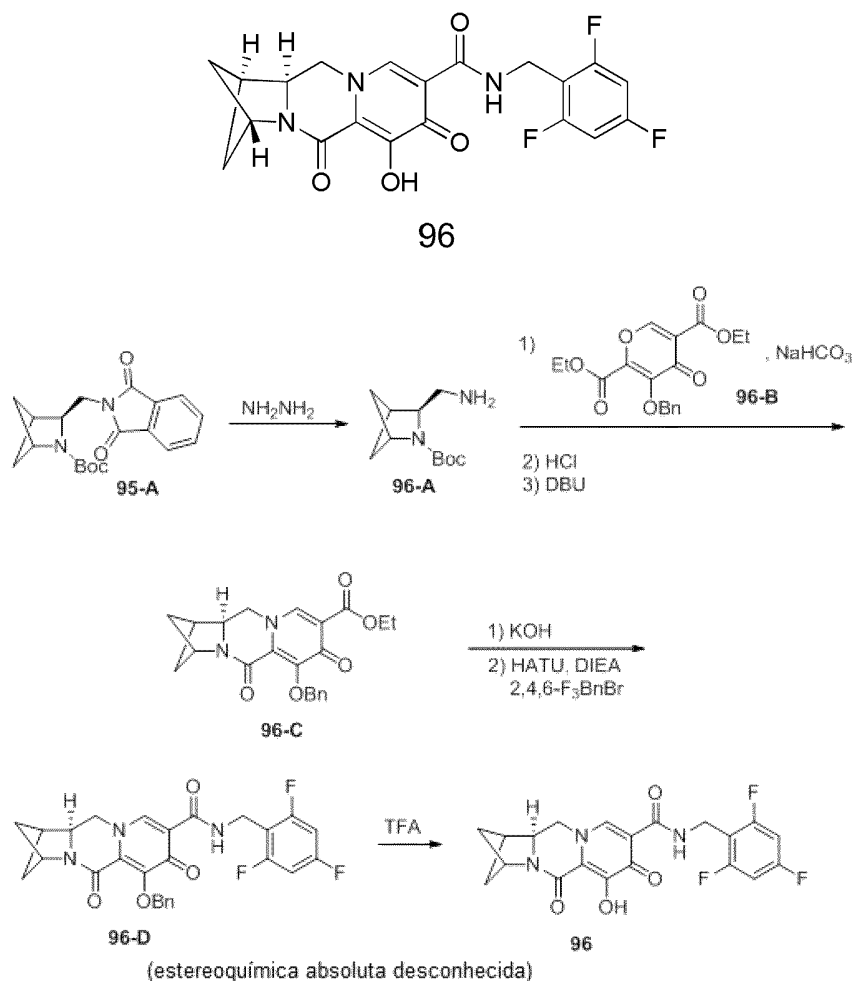
### **Etapa 2**

[00451] 3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-carboxilato de terc-butila racêmico (655 mg, 1,91 mmol) foi separado por HPLC quiral em uma Coluna Lux Celulose-2 usando um eluente de acetonitrila para render 95-A quiral (primeiro pico de eluição) e 95-B (segundo pico de eluição) em uma forma enantiomericamente enriquecida. Para 95-A: 144 mg, 98% de ee (estereoquímica absoluta desconhecida). Para 95-B: 242 mg, 49% de ee (estereoquímica absoluta desconhecida).

### **EXEMPLO 96**

#### **Preparação de Composto 96**

**(1R, 3R, 11aS)-6-hidróxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,5,7,11, 11a-hexahidro-1H-1,3-metanopirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazina-8-carboxamida**



### **Etapa 1**

[00452] A uma solução de intermediário 95-A (141 mg, 0,41 mmol, 98% de ee, estereoquímica absoluta desconhecida) em 9 mL de etanol foi adicionado hidrato de hidrazina (0,5 mL, 10,3 mmol) e agitada a 70 °C por 18 horas para render 96-A de estereoquímica absoluta desconhecida. Sólidos foram removidos por filtração e o filtrado concentrado e realizado como bruto.

### **Etapa 2**

[00453] Uma mistura de 96-A bruto (0,41 mmol presumido), 96-B (430 mg, 1,25 mmol), e bicarbonato de sódio (69 mg, 0,82 mmol) em 2

mL de água e 2 mL de etanol foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, após o que a mistura de reação foi diluída com água e três vezes extraída para acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo bruto (222 mg) foi dissolvido em 1,5 mL de DCM e HCl a 4 N em dioxano (4 mL) foi adicionado e agitado por 90 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada até secar e coevaporada com tolueno. O resíduo bruto e DBU (0,3 mL, 2,0 mmol) em 6 mL metanol foi agitado a 50 °C por 90 minutos. A mistura de reação foi em seguida concentrada sobre sílica-gel e purificada por cromatografia flash (0-10% de MeOH/DCM) para render 96-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 395,16; encontrado: 395,2.

### **Etapa 3**

[00454] Uma mistura de 96-C (112 mg, 0,28 mmol), 1M de hidróxido de potássio aquoso (1 mL), 4 mL de metanol, e 4 mL de THF foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, neste ponto a mistura foi diluída com diclorometano, acidificada pela adição de 1M de cloreto de hidrogênio aquoso, e a fase orgânica extraída para diclorometano. Os orgânicos combinados foram secos, filtrados, e concentrados a partir de tolueno. Após secagem sob vácuo, o resíduo foi suspenso em 1,5 mL de DCM e trifluorobenzilamina (62 mg, 0,38 mmol), HATU (220 mg, 0,58 mmol), e N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,15 mL, 0,86 mmol) foram adicionados. A esta mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas para render 96-D que foi realizado direto como bruto.

### **Etapa 4**

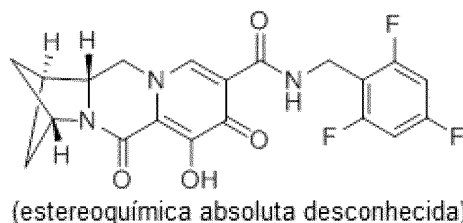
[00455] Trifluoroácido acético (1,7 mL, 22,2 mmol) foi adicionado à solução de reação bruta contendo 96-D a partir da etapa anterior e a mistura de reação permitida agitar à temperatura ambiente por 90 minutos. 1 mL de DMF foi em seguida adicionada, a mistura de reação

concentrada a ~1 mL, filtrada, e purificada por HPLC preparativa (ACN/água + 0,1% de TFA) para render o Composto 96 (estereoquímica absoluta desconhecida).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,45 – 10,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 4,67 (dd,  $J = 12,6, 4,8$  Hz, 2H), 4,53 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 4,20 (dd,  $J = 11,9, 3,8$  Hz, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,16 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,97 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H), 1,53 – 1,45 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 420,12; encontrado: 420,2.

### EXEMPLO 97

#### Preparação de Composto 97

**(1S, 3S, 11aR)-6-hidróxi-5,7-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-2,3,5,7,11,11a-hexahidro-1H-1,3-metanopirido[1,2-a]pirrolo[1,2-d]pirazina-8-carboxamida**



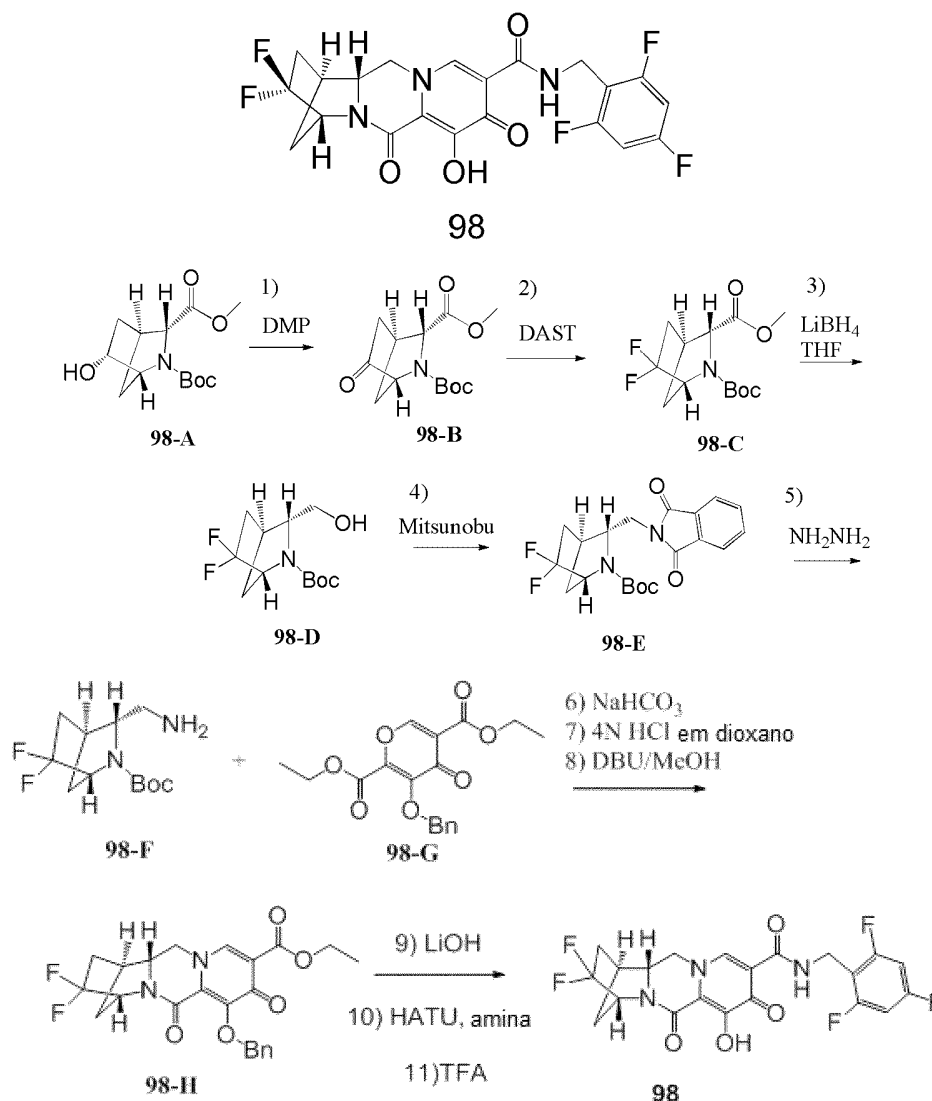
97

[00456] Composto 97 (49% de ee, estereoquímica absoluta desconhecida) foi preparado de uma maneira similar ao composto 96 usando intermediário 95-B (49% de ee, estereoquímica absoluta desconhecida) no lugar de intermediário enantiomericamente oposto 95-A.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,39 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 4,73 – 4,66 (m, 2H), 4,54 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 4,20 (dd,  $J = 12,3, 3,9$  Hz, 1H), 4,01 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 2,93 (dd,  $J = 6,7, 3,4$  Hz, 1H), 2,19 – 2,14 (m, 1H), 1,97 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 1,65 (dd,  $J = 10,4, 7,9$  Hz, 1H), 1,49 (dd,  $J = 10,5, 7,7$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 420,12; encontrado: 420,2.

### EXEMPLO 98

#### Preparação de Composto 98

**(1S, 4R,12aR)-3, 3-difluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



**Etapa 1**

[00457] 98-A (0,5g, 1,87mmol) foi dissolvido em DCM (20 mL) e resfriada a 0 °C sob nitrogênio. Dess-Martin Periodinano (1,59 g, 3,74 mmol) foi adicionado vagarosamente. A mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, arrefecida com solução saturada aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$  (7:1) (160 mL) e agitada vigorosamente até as duas camadas serem separadas. O produto bruto foi duas vezes extraído com DCM. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio

e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash sobre sílica-gel com 0-20% de MeOH/DCM para render 98-B.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  4,34 - 4,05 (m, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (dd,  $J = 4,4, 2,1$  Hz, 1H), 2,30 - 1,97 (m, 3H), 1,56 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H), 1,35 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : 269,13; encontrado: 270,78.

### **Etapa 2**

[00458] Uma solução de 98-B (504 mg, 1,87mmol) em DCM (15 mL) foi agitada a 0 °C. DAST (1ml) foi adicionado gota a gota à mistura de reação. Após durante a noite agitando à temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada de volta para 0 °C.  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 mL) foi adicionado vagorosamente. A mistura foi extraída com duas vezes com DCM e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia flash 0-50% de EtOAc/hexanos para dar 98-C.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  4,45 - 4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (d,  $J = 1,5$  Hz, 3H), 2,72 (ddd,  $J = 5,1,3,2, 1,6$  Hz, 1H), 2,27 - 1,52 (m, 4H), 1,41 (d,  $J = 21,9$  Hz, 9H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  -91,72 - -93,99 (m), -113,65 - -115,98 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$ : 291,13; encontrado: 291,55.

### **Etapa 3**

[00459] 98-C (476 mg, 1,634mmol) em THF (20 mL) foi agitada a 0 °C como 2,0 M  $\text{LiBH}_4$  em THF (2,4 mL, 4,8mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 4 h. A mistura de reação foi arrefecida com gelo e diluída com EtOAc e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (alguma evolução de  $\text{H}_2$ ). Após as duas fases foram separadas, a fração orgânica foi lavada com salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrada. O produto bruto de 98-D foi usado como é para a próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ : 263,13; encontrado: 164,10.

**Etapa 4**

[00460] 98-D (1,634mmol), ftalamida (0,36 g, 2,4 5mmol), e PPh<sub>3</sub> (0,855 g, 3,26mmol) em THF (10 mL) foram agitados em um banho a 0 °C como DIAD (0,642 mL, 3,26mmol) foram adicionados . Após adição, a mistura foi agitada a 0 °C por 30 min e em seguida à temperatura ambiente por 16 h. Ela foi diluída com EtOAc, e NH<sub>4</sub>Cl saturado. Após agitação por 5 min, um sólido foi filtrado e as duas fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash com 0-50%EA/Hex como eluentes para dar 98-E. <sup>1</sup>H-RMN sugere uma mistura de dois rotâmeros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, J = 16,6, 12,5, 6,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 71,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 1H), 3,83 - 3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,62 (m, 2H), 1,31 (d, J = 8,5 Hz, 9H); <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -91,22 - -93,58 (m), -113,20 - -115,45 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 392,15; encontrado: 393,3.

**Etapa 5**

[00461] A uma solução de 98-E (696 mg, 1,774mmol) em EtOH (10mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (1mL) à temperatura ambiente e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com etil éter (30 mL) e agitada a 0 °C por 60 min antes de filtração. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e filtrado. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash sobre sílica-gel com 0-20% de MeOH (0,2% de TEA) /DCM para dar 98-F. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 4,91 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,29 - 3,97 (m, 1H), 3,36 - 2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, J = 8,8, 5,2 Hz, 2H), 2,08 (dddd, J = 25,5, 14,0, 7,1, 4,9 Hz, 1H), 1,89 - 1,49 (m, 4H), 1,41 e 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 9H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -91,63 - -93,16 (m), -113,11 - -115,08 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*):

[M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 262,15; encontrado: 262,8.

### **Etapas 6, 7 e 8**

[00462] A mistura de 98-G (375,8 mg, 1,55 mmol), 98-E (370 mg, 1,41 mmol), e NaHCO<sub>3</sub> (261 mg, 3,10 mmol) em água (5 mL) e EtOH (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com salmoura e extraída com EtOAc (x 2). Os extratos foram combinados, secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), concentrados, e secos em vácuo para render A bruto. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 591,59. A bruto (1,38mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (5 mL). Após 2 h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada até seca. Ela foi coevaporada com tolueno uma vez e seca em vácuo para render B bruto. B (1,38mmol + 0,442mmol) e DBU (3 mL, 11mmol) em MeOH anidro (15 mL) foram agitados em um banho a 50 °C por 40 min. A mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (80 g de coluna) usando 0 - 20% de MeOH/DCM como eluentes para dar 98-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 444,15; encontrado: 445,36 (90%), 431,18 (10%).

### **Etapas 9, 10 e 11**

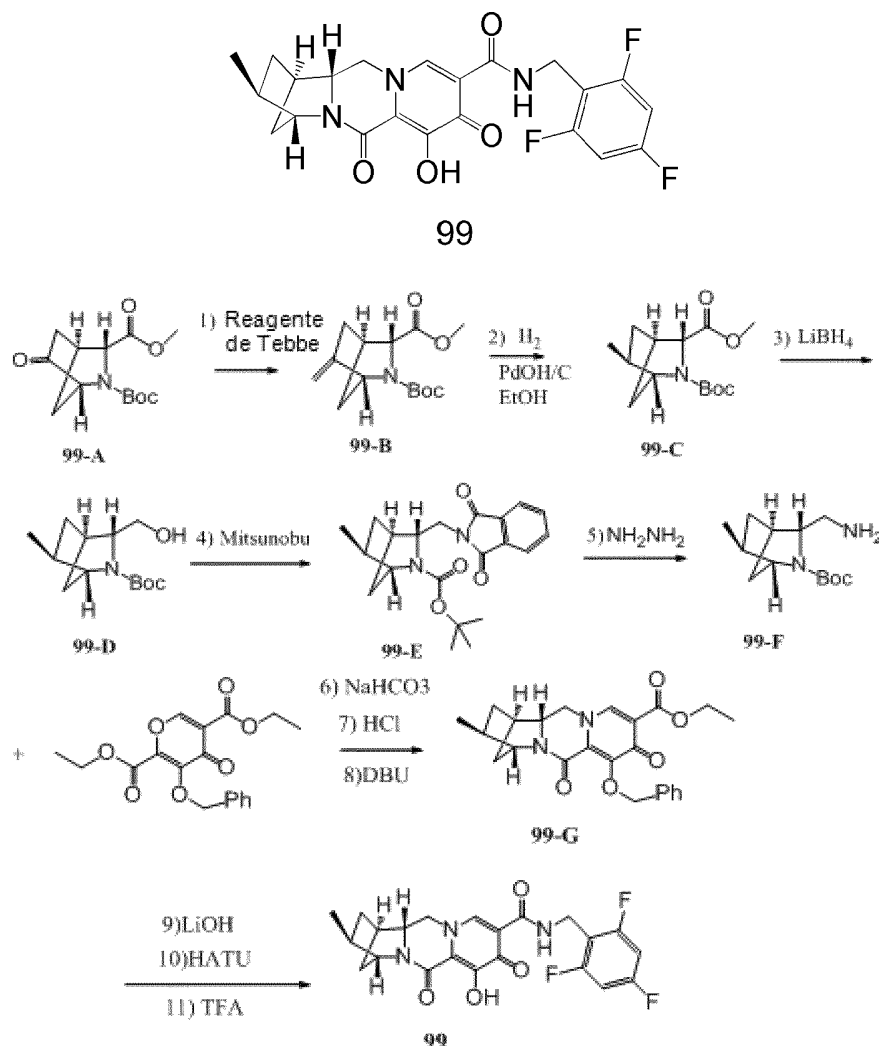
[00463] As etapas restantes foram realizadas usando procedimentos similares ao Exemplo 41 para render o composto 98 desejado. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 10,29 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72 - 4,58 (m, 2H), 4,36 - 4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,49 - 2,08 (m, 3H), 2,12 - 1,94 (m, 1H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -92,08 - -93,57 (m, 1F), -108,92 (ddd, J = 15,1, 8,8, 6,3 Hz, 1F), -109,30 - -110,65 (m, 1F), -112,16 (p, J = 7,3 Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 469,11; encontrado: 470,23.

### **EXEMPLO 99**

#### **Preparação de Composto 99**



(1R,3S, 4R,12aR)-7-hidróxi-3-metil-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



### Etapa 1

[00464] A uma solução agitada de 99-A (1 g, 3,71 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado gota a gota uma solução do reagente de Tebbe (0,5 M em tolueno, 14,85 mL, 7,42 mmol) a 0 °C. Após adição, a solução marrom foi permitida aquecer à temperatura ambiente vagarosamente e foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. A reação foi arrefecida cuidadosamente pela adição de solução de  $NaHCO_3$  saturado a 0 °C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente e por 15 minutos. A mistura foi filtrada através de celite, e a torta do filtro foi lavada com

éter e DCM (1:1) duas vezes. Após as camadas serem separadas, os orgânicos foram combinados e concentrados em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel coluna com 0-50% de EtOAc/hexanos para render 99-B.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  5,06 (dt,  $J = 48,6, 2,6$  Hz, 1H), 4,73 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 61,8$  Hz, 1H), 3,81 (d,  $J = 48,2$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J = 1,6$  Hz, 3H), 2,74 (dd,  $J = 9,4, 4,4$  Hz, 1H), 2,38 (ddt,  $J = 13,5, 4,5, 2,5$  Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,99 (dt,  $J = 10,2, 2,4$  Hz, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d,  $J = 25,5$  Hz, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : 267,15; encontrado: 267,65.

### **Etapa 2**

[00465] Uma mistura de 99-B (675 mg, 2,506 mmol) e 20% de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (500 mg) em EtOH (50 mL) foi agitada sob atmosfera de  $\text{H}_2$ . A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado para dar 99-C.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  4,23 - 3,99 (m, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 4H), 2,55 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 2,14 - 1,86 (m, 3H), 1,42 (d,  $J = 24,2$  Hz, 9H), 0,96 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,85 (ddd,  $J = 12,5, 4,8, 2,4$  Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : 269,16; encontrado: 269,69.

### **Etapa 3**

[00466] 99-C (670 mg, 2,488 mmol) em THF (20 mL) foi agitada a 0 °C as 2,0 M  $\text{LiBH}_4$  em THF (3,7mL, 7,46 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 4h. A mistura de reação foi arrefecida com gelo e diluída com EtOAc e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (alguma evolução de  $\text{H}_2$ ). Após duas fases foram separadas, a fração orgânica foi lavada com salmoura, seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrada. O álcool bruto 99-D foi usado como é para a próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : 241,17; encontrado: 241,76.

### **Etapas 4 e 5**

[00467] Etapas 4 e 5 foram realizadas usando procedimentos simi-

lares aqueles no Exemplo 41 para render 99-F. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 240,18; encontrado: 241,2.

### **Etapas 6, 7 e 8**

[00468] Etapas 6, 7 e 8 foram realizadas usando procedimentos similares aqueles do Exemplo 41 para dar 99-G. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 422,18; encontrado: 423,21.

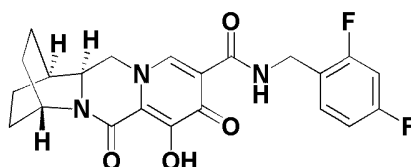
### **Etapas 9, 10 e 11**

[00469] As etapas restantes foram realizadas usando procedimentos similares a Exemplo 41 para render o Composto 99. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 4,12 (dd, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 12,3, 3,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,30 (ddq, J = 10,5,7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (td, J = 12,1, 4,4 Hz, 1H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 0,90 - 0,79 (m, 1H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -109,20 (ddd, J = 15,0, 8,8, 6,2 Hz), -112,03 (t, J = 7,0 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 447,14; encontrado: 448,32.

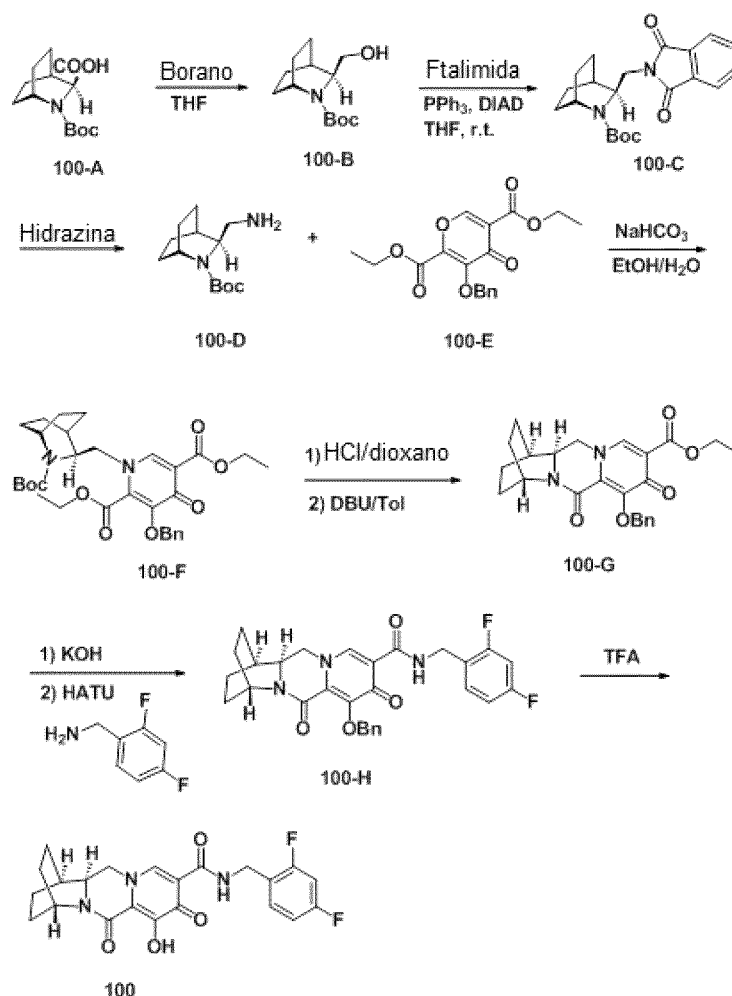
## **EXEMPLO 100**

### **Preparação de Composto 100**

(1R, 4R,12aS)-N-(2,4-difluorobenzil)-7-hidróxi-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12, 12a-octa-hidro-1,4-etanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



100



### Etapa 1

[00470] Um rbf de 100-mL foi carregado com 100-A (2,0 g, 7,8 mmol) em THF (20 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Sulfeto de dimetil borano (2 N em THF, 17,6 mL) foi vagarosamente adicionado. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura de reação foi resfriada de volta para 0 °C. Metanol (8 mL) foi adicionado gota a gota para resfriar bruscamente a reação. Após concentração, o resíduo foi purificado por Combi Flash (40 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 100-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 242.

### Etapa 2

[00471] Um rbf de 100-mL foi carregado com 100-B (1,8 g, 7,4

mmol), trifenilfosfina (4,3 g, 16,2 mmol) e ftalamida (1,8 g, 12,2 mmol) em THF (30 mL). Em seguida a mistura de reação foi resfriada para 0 °C com agitação. DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) foi vagarosamente adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por Combi Flash (80 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 100-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 371.

### **Etapa 3**

[00472] A uma solução de 100-C (2,5 g, 6,8 mmol) em EtOH (50 mL) foi adicionado monidrato de hidrazina (1,7 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C com agitação por 3 horas. Após filtração para remover o sólido, o filtrado foi concentrado para render 100-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 241.

### **Etapa 4**

[00473] Um rbf de 100 mL foi carregado com 100-D (1,6 g, 6,7 mmol) e 100-E (2,3 g, 6,7 mmol) em etanol (30 mL). Bicarbonato de sódio (1,2 g, 1,4 mmol) em água (30 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura foi diluída com EA (200 mL) e lavada com água (2 x). As frações orgânicas foram extraídas com EA (1 x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O 100-F bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 569.

### **Etapa 5**

[00474] Um rbf de 100 mL foi carregado com 100-F (3,7 g, 6,5 mmol) em HCl a 4 N /dioxano (38 mL). Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, 3,2 g intermediário foi obtido. O intermediário e DBU (5,1 g, 33,8 mmol) foram dissolvidos em tolueno (100 mL). A mistura de reação foi

aquecida a 110<sup>0</sup>C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por Combi Flash (80 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 100-G. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 423.

### **Etapa 6**

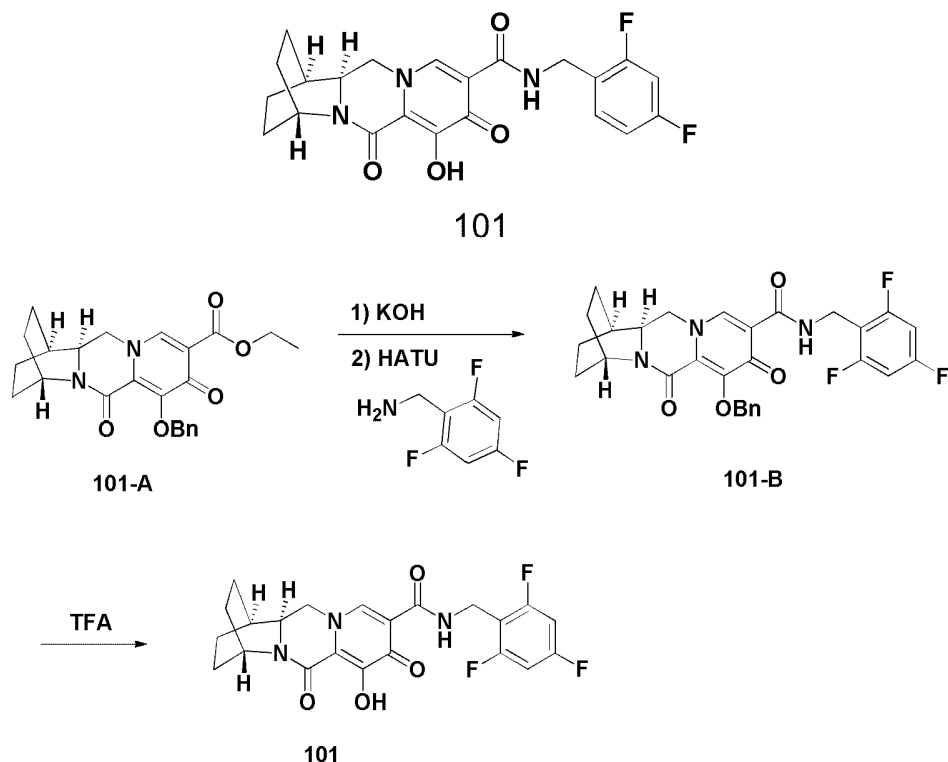
[00475] Um rbf de 100 mL foi carregado com 100-G (2,0 g, 4,7 mmol) em THF (20 mL) e MeOH (20 mL). KOH a 1 N (18,9 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (18,9 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3 x). O ácido bruto (0,28 g, 0,72 mmol), 2,4-difluobenzilamina (0,2 g, 1,44 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) e HATU (0,55 g, 1,44 mmol) foram dissolvidos em DCM (20 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 100-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 520.

### **Etapa 7**

[00476] Um rbf de 50 mL foi carregado com 100-H (0,36 g, 0,69 mmol) em TFA (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 100. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 - 7,29 (m, 1H), 6,98 - 6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, J = 14,8, 4,9 Hz, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,26 - 1,44 (m, 9H). <sup>19</sup>F-RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -112,38 (t, J = 7,7 Hz), -114,78 (q, J = 8,5 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): encontrado: 430.

EXEMPLO 101Preparação de Composto 101

(1R, 4R,12aS)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-etanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida

Etapa 1

[00477] Um rbf de 100 mL foi carregado com 101-A (0,3 g, 0,72 mmol) em THF (2 mL) e MeOH (2 mL). KOH a 1 N (2,1 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (2,1 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3 x). O ácido bruto (0,72 mmol), 2,4,6-trifluobenzilamina (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) e HATU (0,55 g, 1,44 mmol) foram dissolvidos em DCM (20 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 101-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 538.

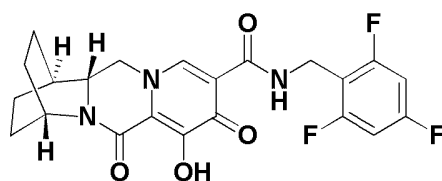
### **Etapa 2**

[00478] Um rbf de 50 mL foi carregado com 101-B (0,36 g, 0,67 mmol) em TFA (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 101. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,91 - 6,39 (m, 2H), 4,62 (ddd, J = 25,0, 6,5, 2,8 Hz, 3H), 4,21 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 12,2, 3,1 Hz, 1H), 2,35 - 1,39 (m, 9H). <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Clorofórmio-d) δ -112,38 (t, J = 7,7 Hz), -114,78 (q, J = 8,5 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): encontrado: 448.

### **EXEMPLO 102**

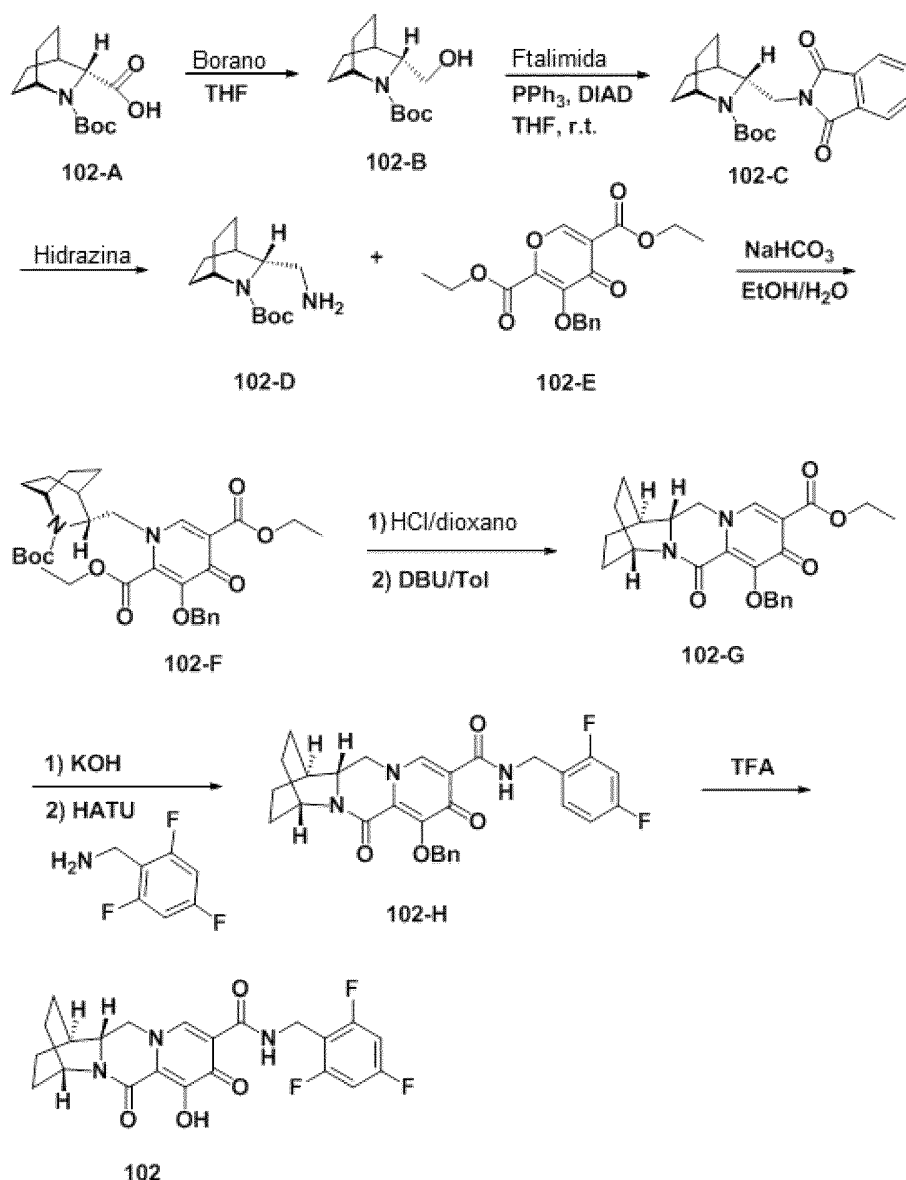
#### **Preparação de Composto 102**

**(1S, 4S, 12aR)-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-etanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida**



102





### Etapa 1

[00479] Um rbf de 100 mL foi carregado com 102-A (2,0 g, 7,8 mmol) em THF (20 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 °C. Sulfeto de dimetil borano (2 N em THF, 17,6 mL) foi vagarosamente adicionada. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura de reação foi resfriada de volta para 0 °C. Metanol (8 mL) foi adicionado gota a gota para resfriar bruscamente a reação. Após concentração, o resíduo foi purificado por Combi Flash (40 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 102-B. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontra-

do: 242.

### **Etapa 2**

[00480] Um rbf de 100 mL foi carregado com 102-B (1,8 g, 7,4 mmol), trifenilfosfina (4,3 g, 16,2 mmol) e ftalamida (1,8 g, 12,2 mmol) em THF (30 mL). Em seguida a mistura de reação foi resfriada para 0 °C com agitação. DIAD (3,2 mL, 16,2 mmol) foi vagarosamente adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. Após concentração, o resíduo foi purificado por Combi Flash (80 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 102-C. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 371.

### **Etapa 3**

[00481] A uma solução de 102-C (2,5 g, 6,8 mmol) em EtOH (50 mL) foi adicionado monidrato de hidrazina (1,7 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C com agitação por 3 horas. Após filtração para remover o sólido, o filtrado foi concentrado para render 102-D. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 241.

### **Etapa 4**

[00482] Um rbf de 100 mL foi carregado com 102-D (1,6 g, 6,7 mmol) e 102-E (2,3 g, 6,7 mmol) em etanol (30 mL). Bicarbonato de sódio (1,2 g, 1,4 mmol) em água (30 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por durante a noite. A mistura foi diluída com EA (200 mL) e lavada com água (2 x). As frações orgânicas foram extraídas com EA (1 x), e as frações orgânicas foram combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O 102-F bruto foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 569.

### **Etapa 5**

[00483] Um rbf de 100 mL foi carregado com 102-F (3,7 g, 6,5 mmol) em HCl a 4 N /dioxano (38 mL). Em seguida a mistura de rea-

ção foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Após concentração, 3,2 g intermediário foi obtido. O intermediário e DBU (5,1 g, 33,8 mmol) foram dissolvidos em tolueno (100 mL). A mistura de reação foi aquecida a 110°C com agitação por 1 hora. Após concentração, o resíduo foi purificado por Combi Flash (80 g de coluna, cartucho usado) usando hexanos - EA como eluentes para render 102-G. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 423.

### **Etapa 6**

[00484] Um rbf de 100 mL foi carregado com 102-G (0,3 g, 0,72 mmol) em THF (2 mL) e MeOH (2 mL). KOH a 1 N (2,1 mL) foi adicionado à mistura de reação. Em seguida a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada adicionando HCl a 1 N (2,1 mL). Após concentração, o resíduo foi coevaporada com tolueno (3x). O ácido bruto (0,72 mmol), 2,4,6-trifluobenzilamina (0,23 g, 1,44 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (DIPEA) (0,47 g, 3,6 mmol) e HATU (0,55 g, 1,44 mmol) foram dissolvidos em DCM (20 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EA (100 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), NH<sub>4</sub>Cl saturado (2x) e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com hexano-EtOAc para render 102-H. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> encontrado: 538.

### **Etapa 7**

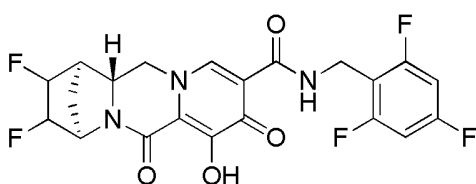
[00485] Um rbf de 50 mL foi carregado com 102-H (0,36 g, 0,67 mmol) em TFA (5 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após concentração, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica-gel com EtOAc-MeOH para render o Composto 102. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 12,13 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,64 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,89 - 4,41 (m, 3H), 4,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 12,3, 3,1

Hz, 1H), 3,95 (dd,  $J = 12,1, 4,1$  Hz, 1H), 2,45 - 1,60 (m, 9H).  $^{19}\text{F}$ -RMN (376 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  - 109,26 (ddd,  $J = 15,1, 8,8, 6,3$  Hz), - 111,99 (t,  $J = 6,9$  Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup> ( $m/z$ ): encontrado: 448.

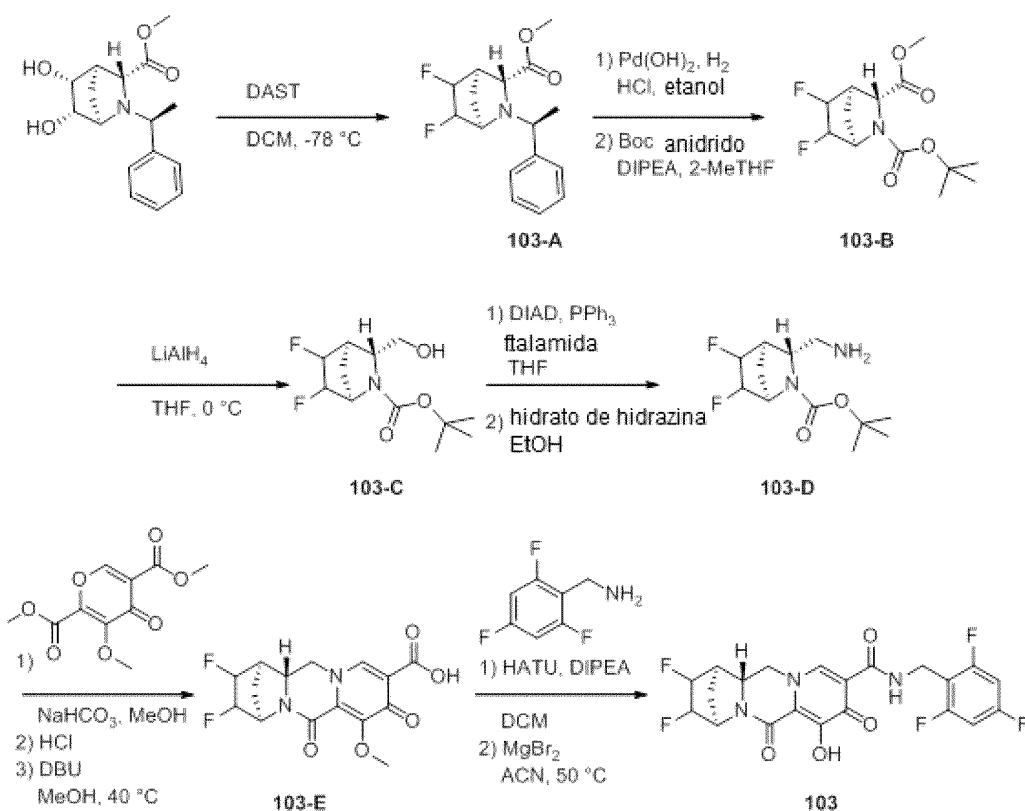
### EXEMPLO 103

#### Preparação de Composto 103

(1R, 4R,12aR)-2,3-difluoro-7-hidróxi-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzil)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octa-hidro-1,4-metanodipirido[1,2-a:1',2'-d]pirazina-9-carboxamida



103



#### Etapa 1

[00486] Uma solução de 5,6-dihidróxi-2-((S)-1-feniletil)-2-azabiciclo [2,2,1]heptano-3-carboxilato de (1R, 3R, 4R, 5R, 6S)-metila (2,0g, 6,9mmol) em DCM (27mL) foi resfriada a -78 °C em um banho de gelo

seco/acetona. A esta solução foi adicionado DAST (2,18 ml, 16,48 mmol) via pipeta com ponta de plástico. A solução foi agitada a -78 °C por 30 minutos após este tempo ela foi removida do banho, deixada aquecer vagarosamente à temperatura ambiente, e agitada à temperatura ambiente por uma hora. A reação foi arrefecida pela adição vagarosa da mistura de reação em uma solução de agitação de bicarbonato de sódio saturado (150mL) via pipeta com ponta de plástico. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída novamente com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica-gel (7-28% de acetato de etila/hexano) para fornecer 103-A. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7,43 – 7,16 (m, 5H), 5,01 – 4,60 (m, 2H), 3,85 (q, *J* = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 2,76 (dq, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

### **Etapas 2 e 3**

[00487] A uma solução de 103-A (0,96 g, 3,24 mmol) em etanol (36,01 ml) e 1,25M HCl-etanol (4,09 ml) foi adicionado 20% de PdOH/C (1,14 g, 1,62 mmol) a suspensão foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 22 horas. Após filtração através de celite, a torta foi lavada com EtOH, o filtrado foi concentrado sob vácuo até secar para render o produto bruto desprotegido que foi preumido ser de 3,24 mmol para a próxima etapa. LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: 192,08; encontrado: 192,110.

[00488] Ao resíduo bruto (0,62 g, 3,24 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butila (1,06 g, 4,86 mmol) em 2-Metiltetra-hidrofurano (32,43 ml) foi adicionado N,N-di-isopropiletilamina (0,56 ml, 0 mol). Ao finalizar, a mistura de reação foi diluída com água, extraída em EtOAc (2x) e as frações orgânicas foram lavadas com água, combinadas, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia

de coluna de sílica (0-55% de EtOAc/Hexanos) para render 103-B.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  5,12 - 5,01 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,24 - 1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,38 (s, 5H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>: 292,13; encontrado: 291,75.

#### **Etapas 4**

[00489] Uma solução de 103-B (0,68 g, 2,33 mmol) em THF (15 ml) foi agitada em um banho de gelo como 1,0 M LiBH<sub>4</sub> em THF (4,65 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 0 °C por 30 minutos neste momento ela foi mostrada estar finalizada por TLC. A mistura de reação foi cuidadosamente tratada com água (0,3 mL), em seguida com NaOH (~15%, 3,5M, 0,3 mL), em seguida finalmente com mais água (0,9 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos, e a ppt que se formou foi filtrada, lavada com dietil éter e o sobrenadante foi concentrado para render 103-C.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,78 - 3,47 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,36 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

#### **Etapas 5 e 6**

[00490] Uma mistura de 103-C (0,59 g, 2,25 mmol), ftalamida (0,53 g, 3,6 mmol) e trifenilfosfina (1,3 g, 4,95 mmol) em THF (11 ml) foi resfriada em um banho de gelo. Azodicarboxilato de di-isopropila (0,97 ml, 4,95 mmol) foi adicionado. A mistura foi em seguida aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 14h e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em éter, agitada por 1 h, em seguida os sólidos foram filtrados e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (10-31-91% de EtOAc/hexanos) para render o composto de amino protegido (presumido 2,25 de mmol de produto). LCMS-ESI<sup>+</sup> (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 393,15; encontrado: 392,77.

[00491] Uma solução do composto de amino protegido (0,88 g, 2,25 mmol) e hidrato de hidrazina (0,46 ml, 9,52 mmol) em etanol (22 ml) foi agitada a 60 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, éter (10 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 min. O sólido formado foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob vácuo até secar para dar 103-D. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 5,17 - 4,61 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,11 - 2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,83 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 263,15; encontrado: 262,86.

### **Etapas 7, 8 e 9**

[00492] Composto 103 foi preparado de uma maneira similar ao composto 60 usando 103-D no lugar de 41-E e usando (2,4,6-trifluorofenil)metanamina no lugar de (2,3-diclorofenil)metanamina. Um único diastereômero resultou. A estereoquímica do flúor é desconhecida. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,46 - 6,27 (m, 2H), 4,95 (d, J = 53,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 54,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (p, J = 1,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (dd, J = 33,3, 15,2 Hz, 1H), 0,95 (s, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 470,11; encontrado: ,470,13.

### **ENSAIO ANTIVIRAL**

#### **Exemplo 104**

#### **Ensaio Antivirais em Células MT4**

[00493] Para o ensaio antiviral utilizando células MT4, 0,4 µL de concentração de teste 189X de composto diluído serialmente 3 vezes em DMSO foi adicionado a 40 µL do meio de crescimento celular (RPMI 1640, 10% de FBS, 1% de penicilina/streptomicina, 1% de L-Glutamina, 1% de HEPES) em em cada poço de placas de ensaio de 384 poços (10 concentrações) em quadruplicata.

[00494] 1 mL de alíquotas de  $2 \times 10^6$  de células MT4 são pre-infectadas por 1 e 3 horas respectivamente a 37 °C com 25 µL (MT4) que de meio de crescimento celular (mock-infectado) ou um meio de diluição fresco 1:250 de um estoque de ABI concentrado HIV-IIIb (0,004 m.o.i. para células MT4). Células infectadas e não infectadas são diluídas em meio de crescimento celular e 35 µL de 2000 (para MT4) células são adicionados a cada poço das placas de ensaio.

[00495] Placas de ensaio foram em seguida incubadas em um incubador a 37 °C. Após 5 dias de incubação, 25 µL de Reagente CellTiter-Glo™ 2X concentrado (catálogo # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) foi adicionado a cada poço da placa de ensaio. Lise celular foi realizada incubando à temperatura ambiente por 2–3 minutos, e em seguida quimioluminescência foi lida usando o leitor Envision (PerkinElmer).

[00496] Compostos da presente invenção demonstram atividade antiviral neste ensaio como mostrado na Tabela 1 abaixo. Como tal, os compostos da invenção podem ser úteis para tratar a proliferação do vírus HIV, tratar AIDS, ou retardar o início dos sintomas da AIDS ou ARC.

**TABELA 1**

Número do Composto	nM em MT-4	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446
4	14,8	45769
5	8,1	10452
6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948



Número do Composto	nM em MT-4	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486

Número do Composto	nM em MT-4	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560
41	2,1	15675
42	2,5	3544
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765
46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (racêmico mixture)	1,9	37173
52	15,0	12943
53	14,3	3347
54	15,6	3236
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751
58	1,5	7694
59	3,1	22200
60	2,1	3308
61	1,8	25881
62	9,2	3492
63	2,5	3164
64	3,5	3332
65	2,4	2508
66	9,4	11848
67	10,7	2981

Número do Composto	nM em MT-4	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
68	2,7	4175
69	1,9	4767
70	5,1	8413
71	2,6	4660
72	4,3	6255
73	1,8	9194
74	29,3	4340
75	2,8	5292
76	17,8	34581
77	5,6	10145
78	5,6	3198
79	3,4	12092
80	4,6	5045
81	1,9	12298
82	2,9	30434
83	1,9	27501
84	2,9	9727
85	2,0	10378
86	2,3	22405
88	2,9	3230
89	8,4	4629
90	5,7	8086
91	5,0	7183
92	18,6	4553
93	2,2	6158
94	11,5	51173
96	2,6	26586
97	2,1	17341
98	2,4	17947

Número do Composto	nM em MT-4	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
99	2,0	8475
100	2,2	11580
101	2,1	11585
102	2,3	12042
103	10,3	35127

### Exemplo 105

#### Ensaio de Ativação de PXR Humano

[00497] Ensaio de Gene Repórter Luciferase. Uma linhagem celular de tumor estavelmente transformado (DPX2) foi colocada em placas de microtitulação de 96 poços. Células DPX2 ancorando no gene PXR (NR1I2) e um gene repórter luciferase ligado a dois promotores identificados no gene CYP3A4 humano, a saber XREM e PXRE. As células foram tratadas com seis concentrações de cada composto (0,15 ~ 50 µM) e incubadas por 24 horas. O número de células viáveis foi determinado e a atividade do gene repórter foi avaliada. Controle positivo: Rifampicina em 6 concentrações (0,1 ~ 20 µM). %d e E<sub>max</sub> em relação a indução de desdobramento máxima por 10 ou 20 µM de RIF foi calculado para compostos testes de acordo com a seguinte equação que ajusta para fundo de DMSO: %E<sub>max</sub> = (indução de desdobramento – 1)/( indução de desdobramento máxima por RIF – 1) x 100%.

**TABELA 2**

Número do Composto	%E <sub>max</sub> a 15 µM
2	4,5
3	7,5
4	3
5	32
6	0
7	6

<b>Número do Composto</b>	<b>%E<sub>max</sub> a 15 µM</b>
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3

<b>Número do Composto</b>	<b>%E<sub>max</sub> a 15 µM</b>
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3

Número do Composto	%E <sub>max</sub> a 15 µM
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

### Exemplo 106

#### Ensaio de Inibição de OCT2

[00498] A inibição dependente de dose de absorção mediada por OCT2 de um substrato modelo <sup>14</sup>C-tetraetilamônio (TEA) pelos compostos de teste foi estudada em células MDCKII de tipo selvagem e transfectadas com OCT2 em 7 concentrações de 0,014 µM a 10 µM.

[00499] Células MDCKII foram mantidas em meio essencial mínimo (MEM), com 1% de Pen/Strep, 10% de soro fetal de bovino, e 0,25 mg/ml de higromicina B em uma incubadora a 37 °C, 90% de umidade e 5% de CO<sub>2</sub>. 24 horas antes do ensaio, o meio contendo butirato de sódio a 5 mM foi adicionado a células MDCKII em frascos, e as células foram cultivadas a 80-90% de confluência. No dia do ensaio, as células foram tripsinizadas e ressuspensas em tampão de Krebs-Henseleit (KHB), pH 7,4 a 5 x 10<sup>6</sup> milhões de células/mL. As células foram pré-incubadas durante 15 min na placa de ensaio antes da adição de composto de teste ou substrato.

[00500] Os compostos de teste foram diluídos em série em DMSO e depois cravado (2 µL) em tampão em 0,4 ml de KHB contendo de células tipo selvagem ou transfectadas com OCT2 e incubados durante 10 minutos. O ensaio foi iniciado com a adição de 0,1 mL de 100 µM de <sup>14</sup>C-TEA em tampão KHB (20 µM de concentração final) depois da

mistura. A concentração de TEA é baseada no  $k_m$ . Após 10 minutos de incubação, a mistura de ensaio foi arrefecida com adição de 0,5 mL de tampão 1X PBS resfriado em gelo. As amostras foram em seguida centrifugadas a 1000 rpm durante 5 minutos e os sobrenadantes foram removidos. As etapas de lavagem foram repetidas quatro vezes com PBS resfriado em gelo. Finalmente, os péletes de células foram lisados com NaOH 0,2 N e deixados repousar à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos para assegurar uma lise completa. As amostras foram então contadas no contador de cintilação líquida e contagens dpm foram usadas para executar os cálculos necessários. A % de inibição foi calculada como se segue: % de inibição =  $[1 - \frac{[OCT2]_i - [WT]_{ni}}{[OCT2]_{ni} - [WT]_{ni}}] * 100$  onde,  $[OCT2]_i$  representa a contagem dpm na presença de composto de teste, quer para células OCT2,  $[OCT2]_{ni}$  representa a contagem de DPM na ausência de composto de teste para as células OCT2 e  $[WT]_{ni}$  representa a contagem de dpm na ausência de composto de teste para as células do tipo selvagem, respectivamente.

**TABELA 3**

Número do Composto	IC <sub>50</sub> (nM)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000
39	358
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200



<b>Número do Composto</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM)</b>
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357
98	3726
99	1506
100	450

[00501] Os dados e dados das Tabelas 1, 2 e 3 representam uma média ao longo do tempo de cada um dos ensaios para cada composto. Para certos compostos, múltiplos ensaios foram realizados ao longo da vida do projeto. Assim, os dados reportados nas Tabelas 1, 2 e 3 incluem os dados informados nos documentos prioritários, bem como dados de ensaios executados no período de intervenção.

### **Exemplo 107**

#### **Análise Farmacocinética Após Administração Oral ou Intravenosa em Cães Beagle**

[00502] A análise farmacocinética foi realizada em vários compostos de teste após à administração intravenosa ou oral em cães bigle.

[00503] Para a análise farmacocinética de compostos administrados por via intravenosa, os compostos de teste foram formulados em etanol a 5%, 55% de PEG 300, e 40% de água a 0,1 mg/mL para infusão IV. Para a análise farmacocinética de compostos administrados por via oral, os compostos de teste foram formulados na forma de uma suspensão aquosa, em 0,1% de Tween 20, 0,5% de HPMC em água DI LV100 a 1 mg/kg.

[00504] Cada grupo de dosagem consistiu em três cães beagle de

raça pura do sexo masculino não puros. No doseamento, os animais pesavam entre 10-13 kg. Os animais foram mantidos em jejum durante a noite antes da administração da dose e até 4 horas após a dosagem. Para os estudos de administração intravenosa, o artigo de teste foi administrado aos animais por infusão intravenosa ao longo de 30 min. A taxa de infusão foi ajustada de acordo com o peso corporal de cada animal para administrar uma dose de 0,5 mg/kg. Para os estudos de administração oral, o artigo de teste foi administrado de acordo com o peso corporal de cada animal para administrar uma dose de 1 mg/kg.

[00505] Para a análise farmacocinética de compostos administrados por via intravenosa, amostras seriadas de sangue venoso (cerca de 1 mL de cada) foram tomadas a partir de cada animal a 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0, e 24,0 horas depois dosagem. As amostras de sangue foram coletadas em tubos Vacutainer™ contendo EDTA-K2 como o anticoagulante e foram imediatamente colocadas em gelo úmido pendente em centrifugação para plasma. Um método LC/MS/MS foi utilizado para medir a concentração do composto de teste no plasma. Uma alíquota de 100 µl de cada amostra de plasma foi adicionada a uma placa de 96 poços limpos, e 400 µL da solução padrão de interna/acetonitrila fria (ACN)/(ISTD) foi adicionado. Após a precipitação de proteínas, uma alíquota de 110 µl do sobrenadante foi transferida para uma placa de 96 poços limpa e diluída com 300 mL de água. Uma alíquota de 25 µl da solução acima foi injetada em um sistema TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS utilizando uma coluna de HPLC Hypersil Gold C<sub>18</sub> (50 x 3,0 mm, 5 m; Thermo-Hypersil Parte # 25.105-053.030). Uma bomba binária em série da Agilent 1200 (P/N G1312A Bin Pump) foi utilizada para a eluição e separação, e um amostrador automático HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC) foi utilizado para injeção da amostra. Um espectrômetro de massa quadrupolo ultra triplo TSQ Quantum foi utilizado no modo de monitori-

zação de reação seletiva (Thermo Finnigan, San Jose, CA). A cromatografia líquida foi realizada utilizando duas fases móveis: a fase móvel A continha 1% de acetonitrila em 2,5 mM de solução aquosa de formiato de amônio com pH de 3,0, e a fase móvel B continha 90% de acetonitrila em 10 mM de formiato de amônio com pH de 4,6. A análise farmacocinética não compartimental foi realizada nos dados de concentração-tempo plasmática. Os dados resultantes estão apresentados nas três primeiras colunas da Tabela 4. Na Tabela 4, CL refere-se à recarga, o que caracteriza a taxa à qual a droga é removida do plasma. Quanto menor o afastamento de uma droga é, maior é a meia-vida de eliminação no corpo.  $V_{ss}$  refere-se ao volume de distribuição em estado estacionário e indica quão bem uma droga é distribuída para os tecidos. Quanto maior for o  $V_{ss}$ , mais tempo a meia-vida de eliminação tem no corpo. MRT refere-se ao tempo médio de residência, que é uma medida do tempo médio de moléculas que existem no corpo.

[00506] Para a análise farmacocinética de compostos administrados por via oral, as amostras de sangue venoso em série (cerca de 0,3 ml cada uma) foram tomadas a partir de cada animal nos pontos de tempo de 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 e 24,0 horas após a administração. As amostras de sangue foram coletadas, preparadas e analisadas de um modo semelhante ao dos estudos intravenosos descritos acima. A análise farmacocinética não compartimental foi realizada nos dados de concentração-tempo plasmática. Os dados resultantes estão apresentados nas últimas três colunas da Tabela 4. Na Tabela 4, F(%) refere-se a biodisponibilidade oral.  $C_{max}$  refere-se à concentração de pico no plasma do composto após a administração. AUC refere-se à área sob a curva e é uma medida da exposição total do plasma do composto indicado.

**TABELA 4**

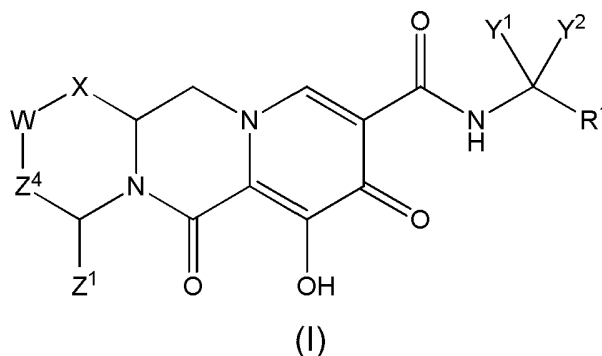
<b>Com- posto #</b>	<b>CL (L/h/kg)</b>	<b>V<sub>ss</sub> (L/kg)</b>	<b>MRT (h)</b>	<b>F (%) sus- pensão aquosa</b>	<b>C<sub>max</sub> (µM) suspensão aquosa</b>	<b>AUC (µM*h) suspensão aquosa</b>
98	0,047	0,16	3,3	n/a	n/a	n/a
83	0,161	0,38	2,4	n/a	n/a	n/a
55	0,058	0,24	4,2	n/a	n/a	n/a
77	0,300	0,64	2,2	n/a	n/a	n/a
41	0,015	0,11	7,5	10,7	2,4	16,3
42	0,020	0,15	7,1	28,0	4,5	28,6
47	0,014	0,10	7,4	12,6	2,8	20,4
8	0,498	0,87	1,8	n/a	n/a	n/a
7	0,510	1,20	2,3	n/a	n/a	n/a
3	0,047	0,23	4,9	18,7	1,2	9,2
2	0,030	0,20	6,5	40,7	7,8	66,1

[00507] Todas as patentes U.S., publicações de pedido de patente U.S., pedidos de patentes U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patentes estrangeiras e publicações não patentes referidas nesta especificação são aqui incorporadas por referência, na sua totalidade, na medida em que não são incompatíveis com a presente descrição.

[00508] A partir do que precede será apreciado que, embora modalidades específicas da invenção tenham sido aqui descritas para efeitos de ilustração, várias modificações podem ser feitas sem se desviar do espírito e âmbito da invenção. Por conseguinte, a invenção não está limitada exceto pelas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

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



ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

X é -O-;

W é -CHZ<sup>2</sup>-;

em que Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup>, tomados juntos, formam -L- em que L é -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-;

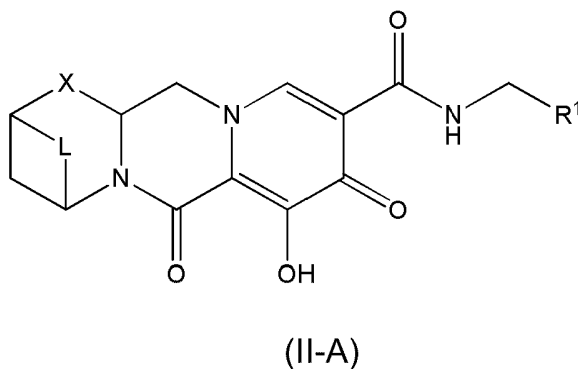
Z<sup>4</sup> é -CH<sub>2</sub>-;

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio, C<sub>1-3</sub>alquila ou C<sub>1-3</sub>haloalquila;

R<sup>1</sup> é fenila substituída com um a três halogênios; e

cada R<sup>a</sup> é, independentemente, hidrogênio, halo, hidroxila ou C<sub>1-4</sub>alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte Fórmula (II-A):



3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que cada  $R^a$  é hidrogênio.

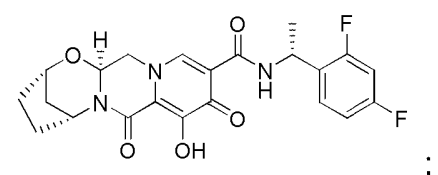
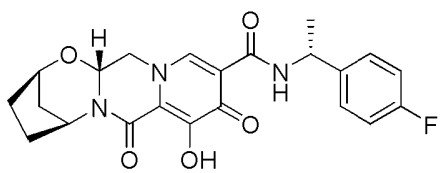
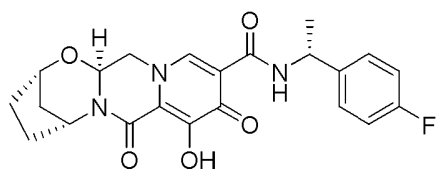
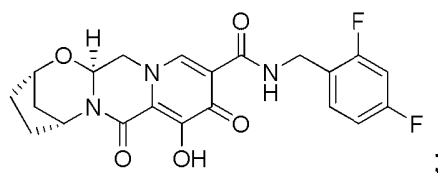
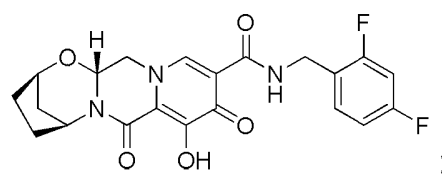
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que  $Y^1$  e  $Y^2$  são cada um independentemente hidrogênio, metila ou trifluorometila.

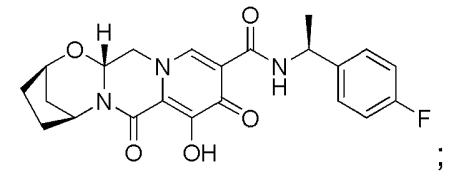
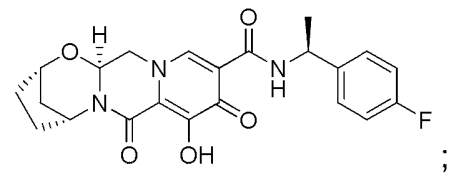
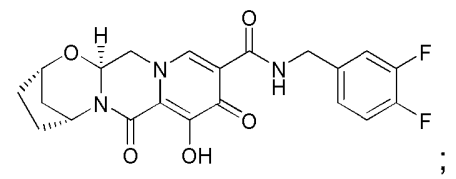
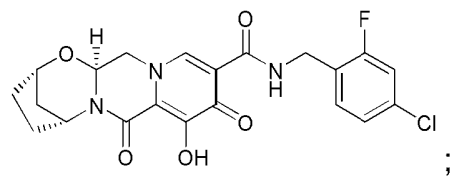
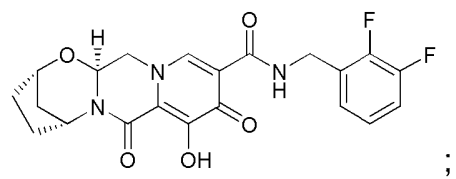
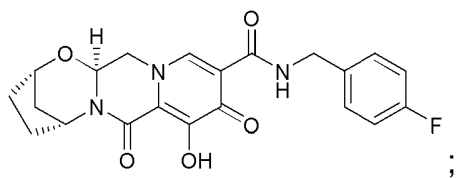
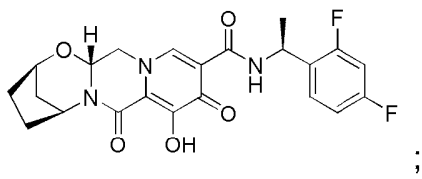
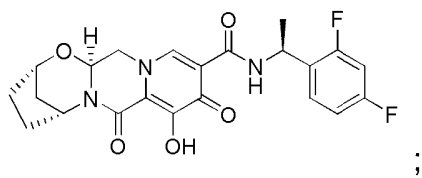
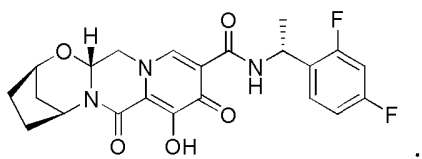
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é substituído com três halogênios.

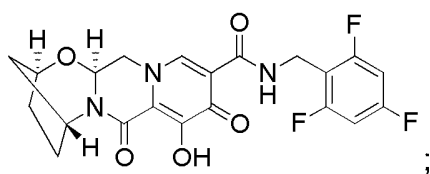
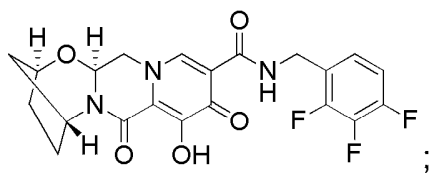
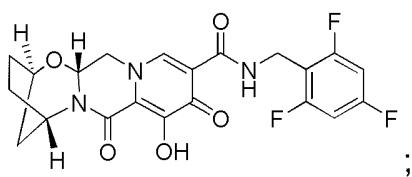
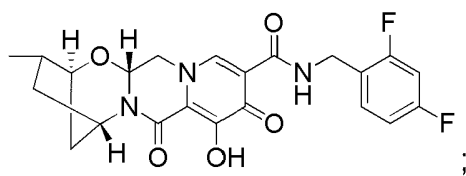
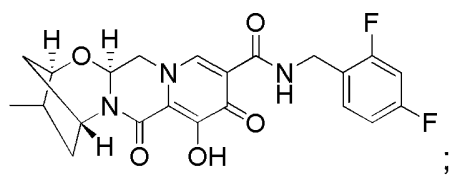
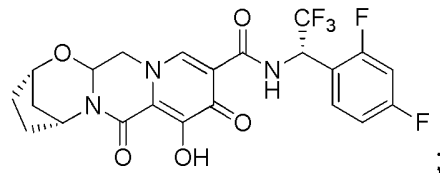
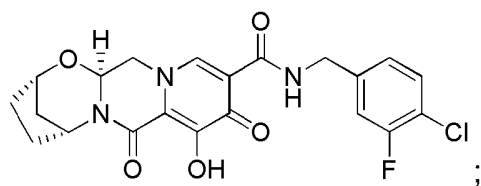
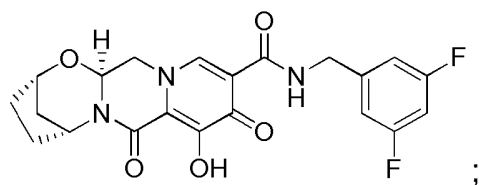
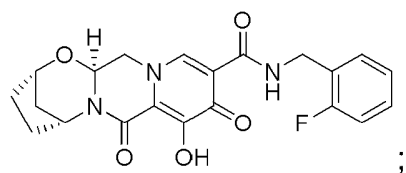
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é 2,4,6-trifluorofenila ou 2,3,4-trifluorofenila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é 2,4,6-trifluorofenila.

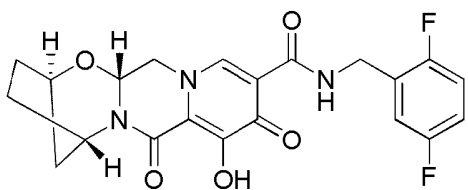
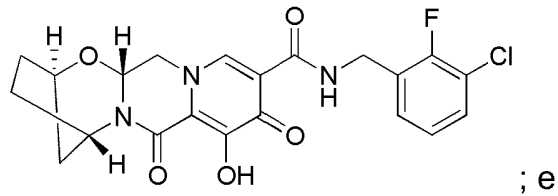
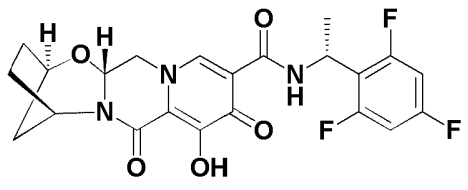
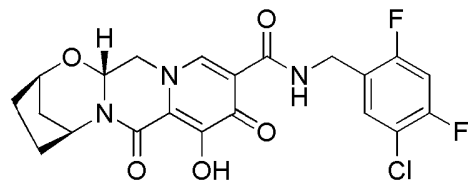
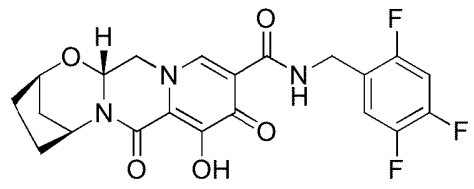
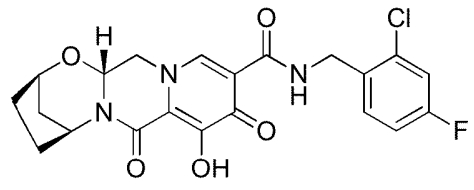
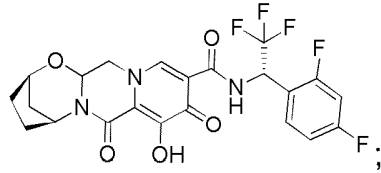
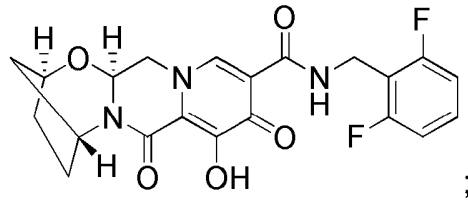
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:



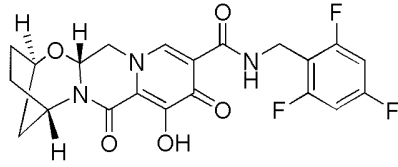




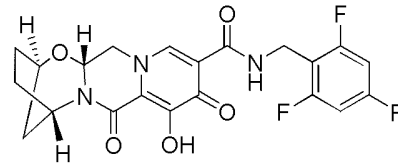




9. Composto, caracterizado pelo fato de que é:



10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto que é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um seu estereoisômero ou sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é um agente anti-HIV.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o um ou mais agentes terapêuticos adicionais é selecionado do grupo consistindo em inibidores de HIV da protease, inibidores de HIV não nucleosídicos de transcriptase reversa, inibidores de HIV de nucleosídeos de transcriptase reversa, inibidores de HIV de nucleotídeos da transcriptase reversa, e suas combinações.

15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para prepara-

ção de uma composição para o tratamento de uma infecção pelo HIV em um humano tendo ou que está em risco de ter a infecção.

16. Uso de um uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 10 a 14, caracterizado pelo fato de que ser para preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção pelo HIV em um humano que tem ou está em risco de ter a infecção.

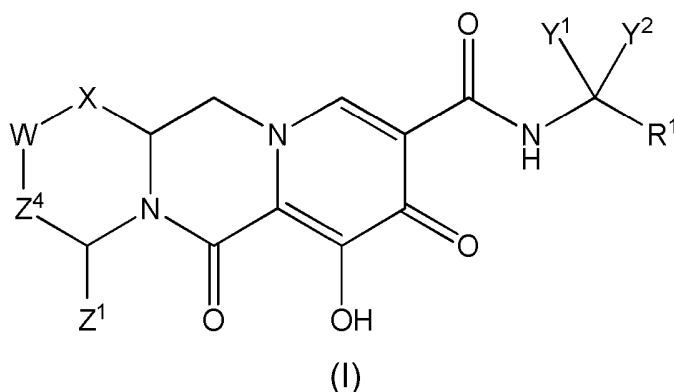
17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para utilização em terapia médica.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que é para utilização no tratamento terapêutico de uma infecção por HIV.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS CARBAMOILPIRIDONA POLI-CÍCLICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEU USO FARMACÊUTICO**".

A presente invenção refere-se a compostos para uso no tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os compostos têm a seguinte fórmula (I):



incluindo estereoisômeros e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R<sup>1</sup>, X, W, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup>, e Z<sup>4</sup> são como definidos aqui. Métodos associados com a preparação e o uso de tais compostos, bem como composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, são também descritos.