



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

**(21) BR 112020003783-4 A2**



**(22) Data do Depósito: 23/08/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 01/09/2020**

---

**(54) Título:** MACROCICLO CONTENDO AMINOPIRAZOL E PIRIMIDINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DA MESMA

**(51) Int. Cl.:** C07D 498/22; A61K 31/519; A61P 29/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 23/08/2017 CN 201710728132.X.

**(71) Depositante(es):** CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.; CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.; LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD..

**(72) Inventor(es):** DAI, LIGUANG; DUAN, XIAOWEI; YANG, YANQING; LIU, XIJIE; LI, HONGJUAN; ZHAO, NA; SUN, YINGHUI; KONG, FANSHENG; ZHANG, JIUQING; ZHU, YIZHONG; YANG, LING; LIU, FEI.

**(86) Pedido PCT:** PCT CN2018101960 de 23/08/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/037761 de 28/02/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 21/02/2020

**(57) Resumo:** MACROCICLO CONTENDO AMINOPIRAZOL E PIRIMIDINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DA MESMA, representado pela Fórmula (I), para a inibição da atividade da quinase do receptor de tropomiosina (Trk) e no tratamento de doenças em mamíferos que são mediados por Trk.

**“MACROCICLO CONTENDO AMINOPIRAZOL E PIRIMIDINA E  
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DA MESMA”**

**Referência ao Pedido Relacionado**

[001] O presente pedido reivindica a prioridade e o benefício do pedido de patente da invenção chinesa nº 201710728132.X depositado na Administração de propriedade intelectual nacional da China em 23 de agosto de 2017, que está incorporado aqui por referência na íntegra.

**Campo de Aplicação**

[002] O presente pedido se refere a um composto macrocíclico contendo aminopirazolopirimidina, um processo para preparar o mesmo, uma composição farmacêutica compreendendo o composto e um uso do mesmo no tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

**Descrição do Estado da Técnica**

[003] NTRK/TRK (Quinase do receptor de tropomiosina) é um receptor da tirosina quinase do fator neurotrófico e pertence à família da tirosina quinase receptora. A família de Trk inclui principalmente três membros, a saber NTRK1/TrkA, NTRK2/TrkB e NTRK3/TrkC, em que NGF (fator de crescimento do nervo) se liga a TrkA; BDNF (fator neurotrófico derivado) se liga a TrkB; e NT3 (fator neurotrófico 3) se liga a TrkC.

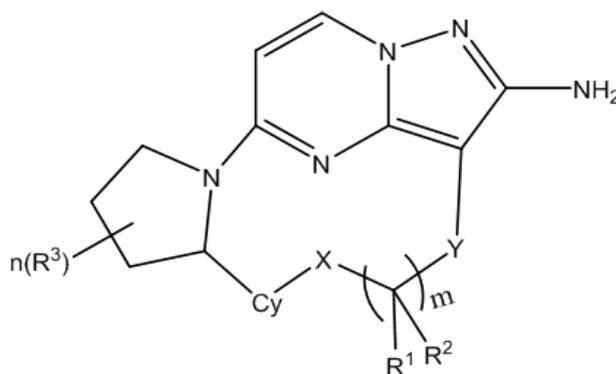
[004] Trk quinase exerce um papel fisiológico importante no desenvolvimento dos nervos. Inúmeros estudos mostraram que a ativação do caminho de sinalização de Trk também é muito correlacionado com a ocorrência e desenvolvimento de um tumor. As proteínas de sinalização de Trk ativadas são encontradas em neuroblastoma, adenocarcinoma de pulmão, carcinoma pancreático, carcinoma de mama e assim por diante. A descoberta de várias proteínas de fusão de Trk recentemente demonstrou ainda sua função biológica na promoção da tumorigênese. A primeira proteína de fusão

TPM3-TrkA foi encontrada em células de câncer de cólon. Posteriormente, diferentes tipos de proteínas de fusão de Trk, tais como CD74-NTRK1, MPRIP-NTRK1, QKI-NTRK2, ETV6-NTRK3, BTB1-NTRK3 e assim em diante, foram encontrados em diferentes tipos de amostras de paciente com tumor que sofrem de tais como câncer de pulmão, câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama, câncer da tireoide, glioma e assim em diante. Estas proteínas de fusão NTRK diferentes per se estão em um estado altamente ativado de atividade de quinase sem a necessidade de se ligar a um ligante e, assim, pode fosforilar continuamente os caminhos de sinalização a jusante, induzir a proliferação celular e promover a ocorrência e o desenvolvimento de um tumor. Além do mais, os inibidores de Trk são eficazes na inibição do crescimento do tumor e prevenção da metástase do tumor em um modelo pré-clínico de um câncer. Desta forma, recentemente, as proteínas de fusão de Trk se tornaram um alvo anticancerígeno eficaz. Por exemplo, WO2010048314, WO2012116217, WO2010033941, WO2011146336, WO2017035354 e assim em diante revelam inibidores de Trk quinase com diferentes estruturas de núcleo.

[005] Em vista das importantes funções fisiológicas das Trk quinases, é essencial encontrar um inibidor de Trk quinase eficaz.

### **Breve Descrição da Invenção**

[006] Em um aspecto, o presente pedido se refere a um composto da Fórmula (I)

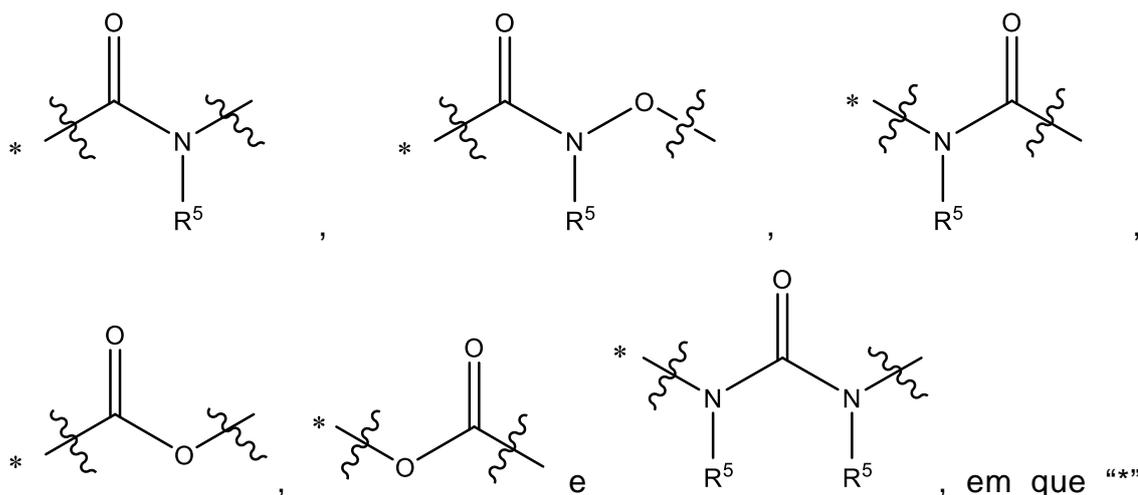


Fórmula (I)

ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, em que:

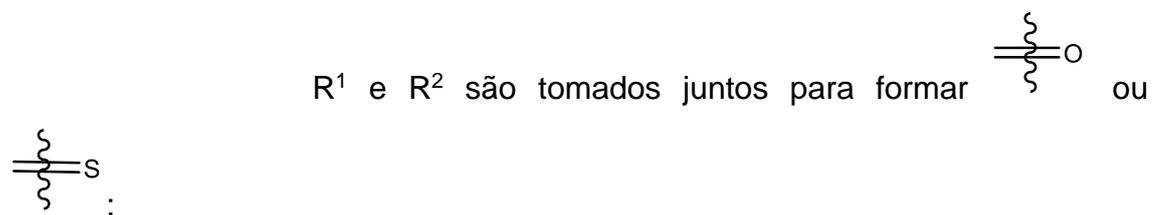
X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, -S- e -NR<sub>4</sub>-;

Y é selecionado do grupo que consiste em



representa a extremidade do grupo Y anexado ao anel de aminopirazolopirimidina;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, nitro, hidróxi, ciano e amino; ou



R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, nitro, hidróxi, ciano e amino;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

n é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

Cy é selecionado do grupo que consiste em um anel aromático de 6 a 10 membros, um heterociclo aromático de 5 a 10 membros, um heterociclo alifático de 3 a 10 membros e um anel cicloalquila de 3 a 10 membros, em que o anel aromático de 6 a 10 membros, heterociclo aromático de 5 a 10 membros, heterociclo alifático de 3 a 10 membros ou anel cicloalquila de 3 a 10 membros é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, , halo, nitro, hidróxi, ciano e amino.

[007] Em outro aspecto, o presente pedido se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I) do presente pedido ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[008] Em um aspecto adicional, o presente pedido se refere a um método para tratar uma doença mediada por Trk quinase em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero, preferivelmente um humano, em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo.

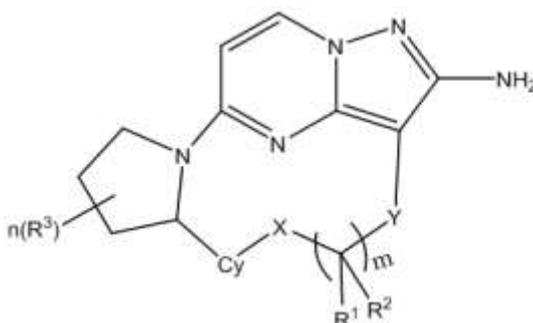
[009] Ainda em outro aspecto, o presente pedido se refere a um use do composto da Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo na preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

[010] Ainda em outro aspecto, o presente pedido se refere

ao composto da Fórmula (I) ou um sal farmacêticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo para uso na profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

### Descrição Detalhada da Invenção

[011] O presente pedido se refere a um composto da Fórmula (I)

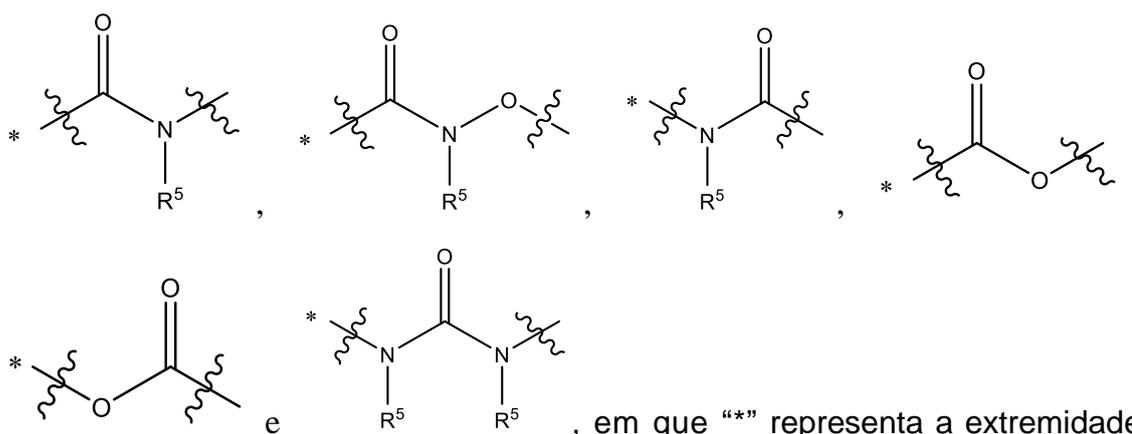


Fórmula (I)

ou um sal farmacêticamente aceitável do mesmo, em que:

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, -S- e -NR<sup>4</sup>-;

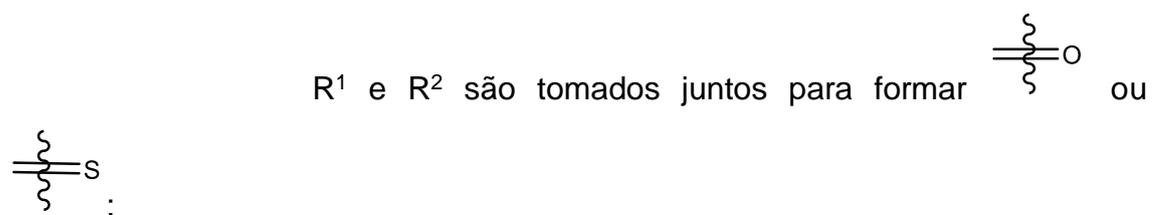
Y é selecionado do grupo que consiste em



em que "\*" representa a extremidade do grupo Y anexado ao anel de aminopirazolopirimidina;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados do grupo

que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, nitro, hidróxi, ciano e amino; ou



R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, nitro, hidróxi, ciano e amino;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

n é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

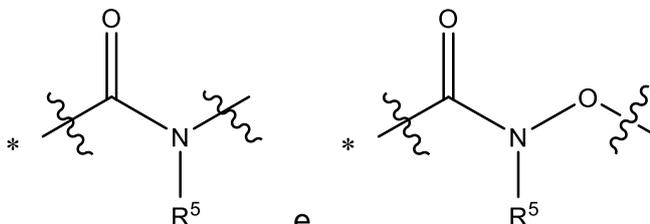
Cy é selecionado do grupo que consiste em um anel aromático de 6 a 10 membros, um heterociclo aromático de 5 a 10 membros, um heterociclo alifático de 3 a 10 membros e um anel cicloalquila de 3 a 10 membros, em que o anel aromático de 6 a 10 membros, heterociclo aromático de 5 a 10 membros, heterociclo alifático de 3 a 10 membros ou anel cicloalquila de 3 a 10 membros é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, , halo, nitro, hidróxi, ciano e amino.

[012] Em algumas modalidades, X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação e -O-.

[013] Em algumas modalidades,  $R^4$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila  $C_1-C_3$ , preferivelmente hidrogênio.

[014] Em algumas modalidades, Y é selecionado do grupo



que consiste em  $R^5$  e em que “\*” representa a extremidade do grupo Y anexado ao anel de aminopirazolopirimidina.

[015] Em algumas modalidades,  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila  $C_1-C_3$ . Em algumas modalidades típicas,  $R^5$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e metila.

[016] Em algumas modalidades mais típicas, Y é selecionado do grupo que consiste em \*-CONH-, \*-CON(CH<sub>3</sub>)- e \*-CONHO-, em que “\*” representa a extremidade do grupo Y anexado ao anel de aminopirazolopirimidina.

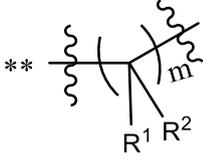
[017] Em algumas modalidades,  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila  $C_1-C_3$ , alcóxi  $C_1-C_3$ , flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila  $C_1-C_3$  e alcóxi  $C_1-C_3$  são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino.

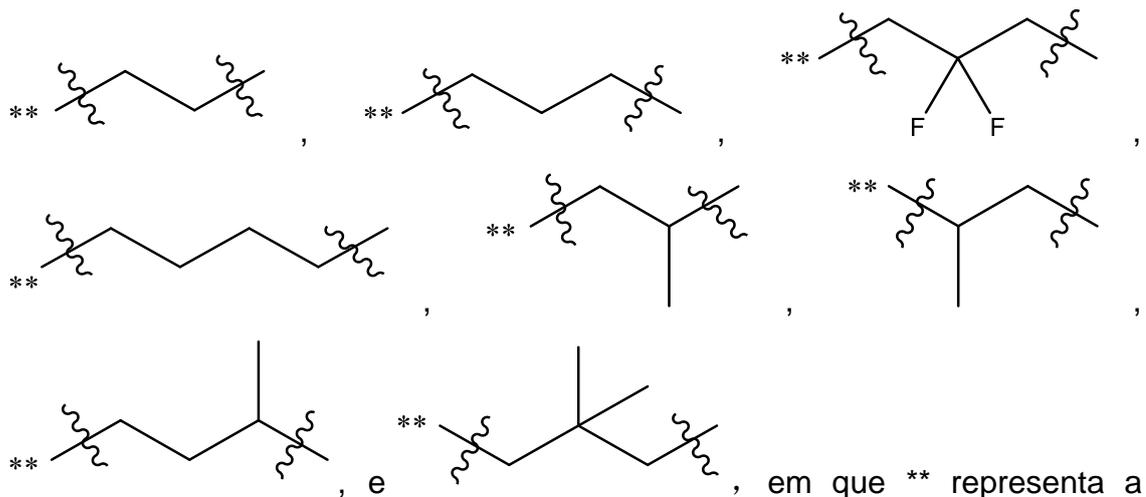
[018] Em algumas modalidades típicas,  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila  $C_1-C_3$ . Em algumas modalidades mais típicas,  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e metila.

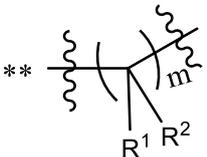
[019] Em algumas modalidades, m é selecionado de 1, 2,

3, 4 ou 5. Em algumas modalidades típicas, m é selecionado de 2, 3 ou 4.

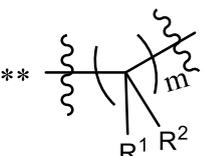
[020] Em algumas modalidades acima de tudo típicas, a

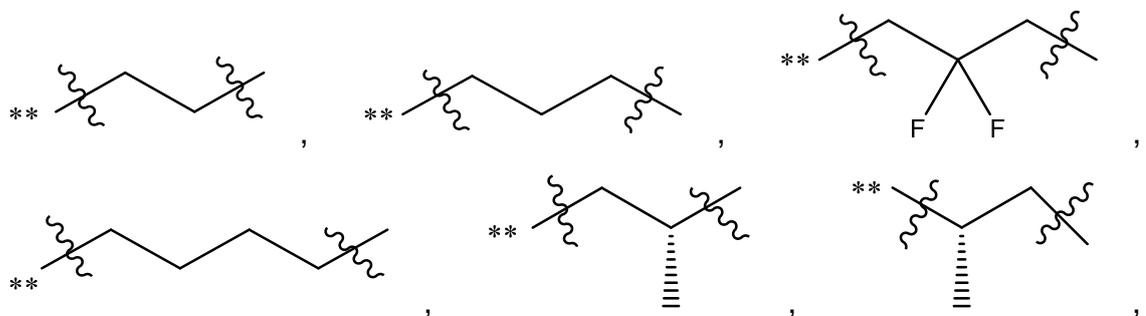
unidade estrutural  é selecionada do grupo que consiste em

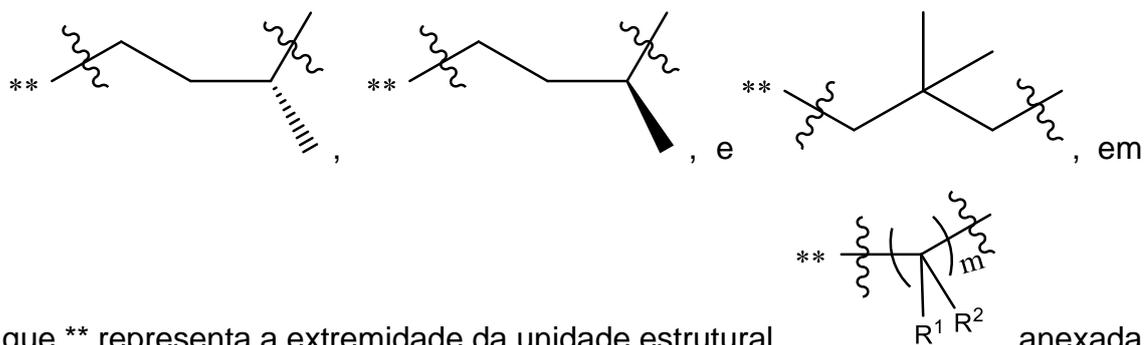


extremidade da unidade estrutural  anexada ao X.

[021] Em algumas modalidades acima de tudo típicas, a

unidade estrutural  é selecionada do grupo que consiste em





[022] Em algumas modalidades,  $R^3$  é selecionado do grupo que consiste em alquila  $C_1-C_3$ , alcóxi  $C_1-C_3$ , flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila  $C_1-C_3$  e alcóxi  $C_1-C_3$  são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino.

[023] Em algumas modalidades típicas,  $R_3$  é selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, iodo e hidróxi. Em algumas modalidades mais típicas,  $R_3$  é selecionado do grupo que consiste em flúor e hidróxi.

[024] Em algumas modalidades,  $n$  é selecionado de 0, 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades típicas,  $n$  é selecionado de 0 ou 1.

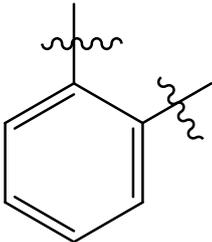
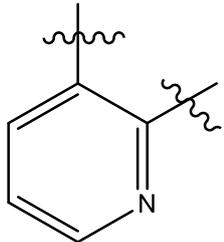
[025] Em algumas modalidades,  $Cy$  é selecionado do grupo que consiste em anel de benzeno, anel de naftaleno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, oxirane, tetra-hidrofurano, di-hidrofurano, pirrolidina, di-hidropirrolidina, 2H-piridina, piperidina, piperazina, pirazolidina, tetra-hidropirano, morfolina, tiomorfolina, tetra-hidrotiofeno, ciclopropano, ciclopentano e ciclo-hexano, cada um dos quais opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do

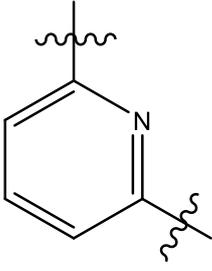
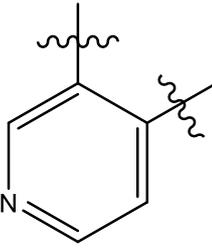
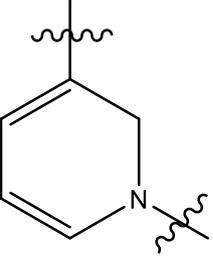
grupo que consiste em alquila  $C_1-C_3$ , alcóxi  $C_1-C_3$ , , flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino.

[026] Em algumas modalidades típicas, Cy é selecionado do grupo que consiste em anel de benzeno, piridina e 1, 2-2H-piridina, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor e .

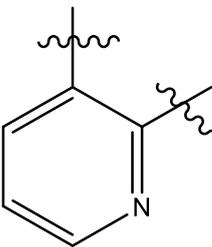
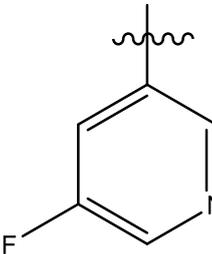
[027] Em algumas modalidades mais típicas, Cy é

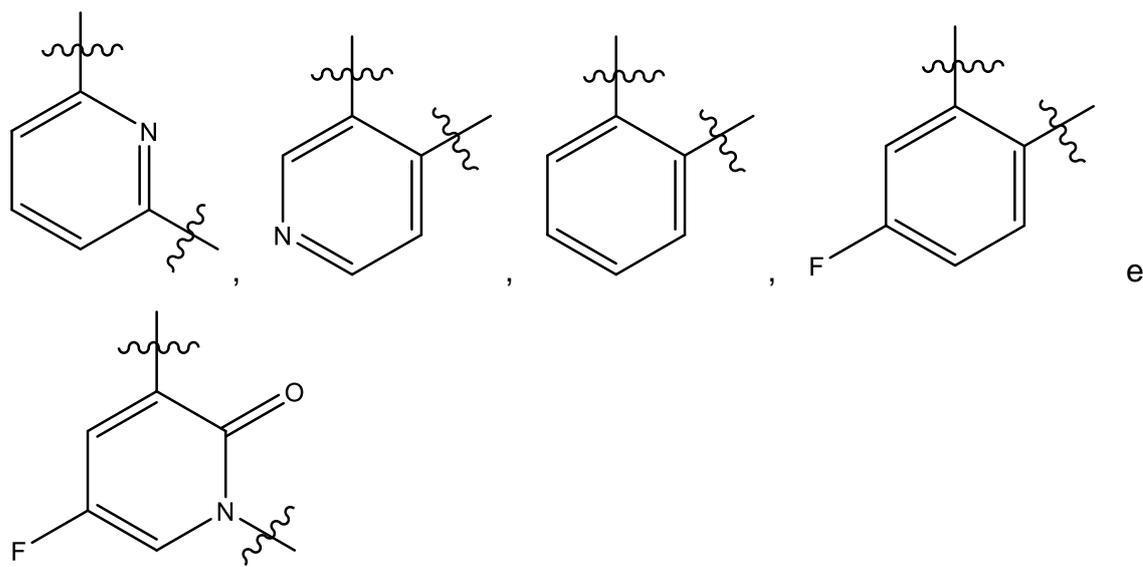
selecionado do grupo que consiste em , ,

,  e , cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente

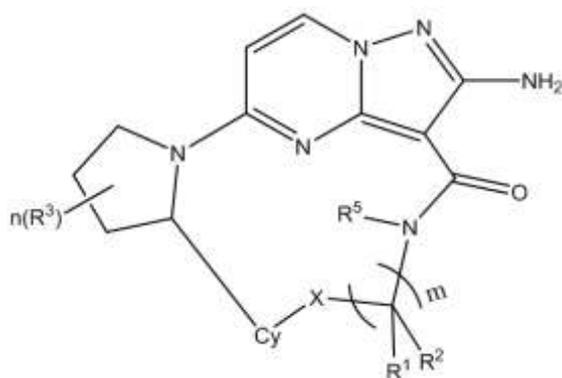
selecionados do grupo que consiste em flúor e .

[028] Em algumas modalidades mais típicas, Cy é

selecionado do grupo que consiste em , ,



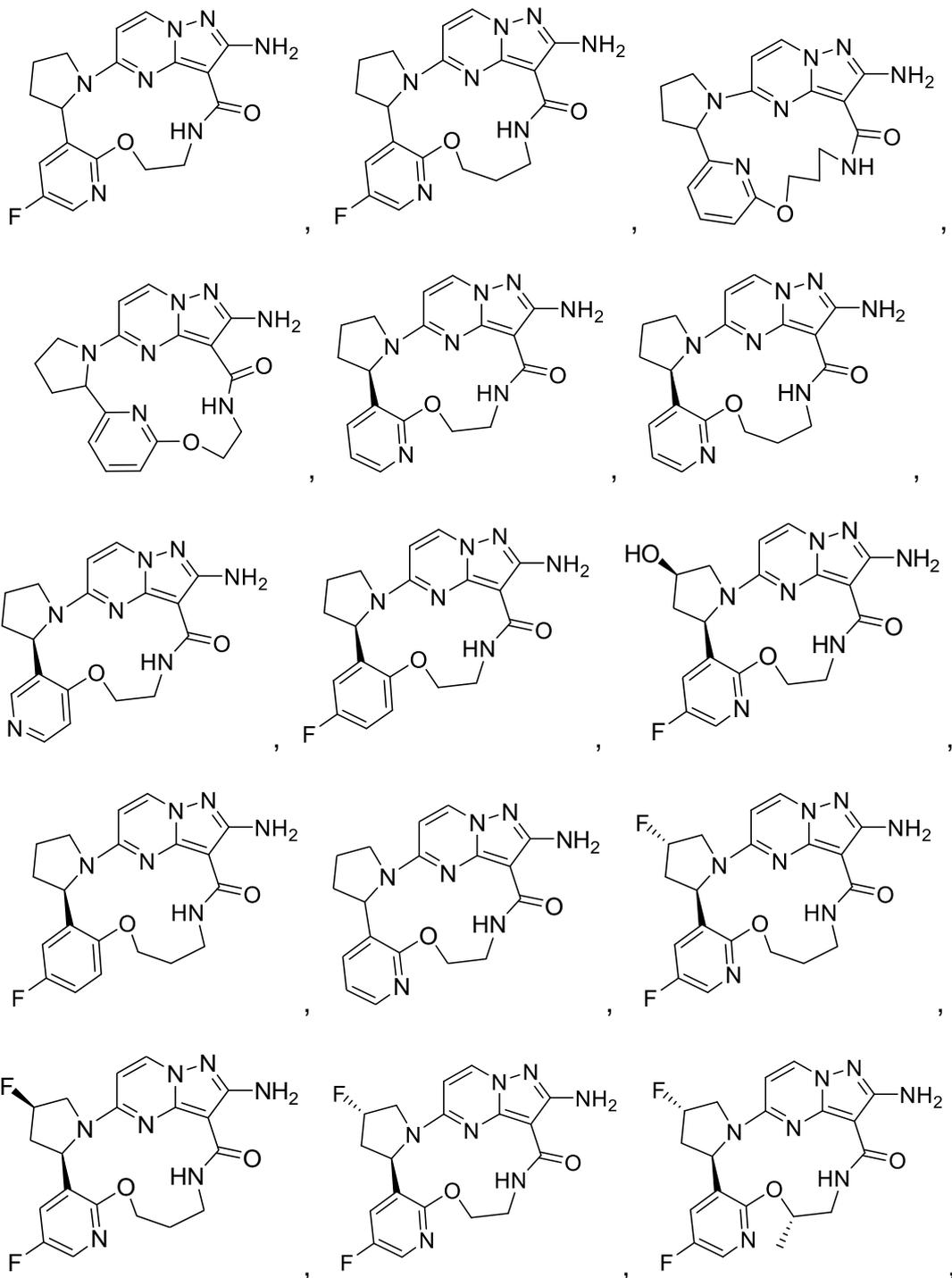
[029] Em algumas modalidades do presente pedido, o composto mencionado anteriormente da Fórmula (I) é selecionado de um composto da Fórmula (II),

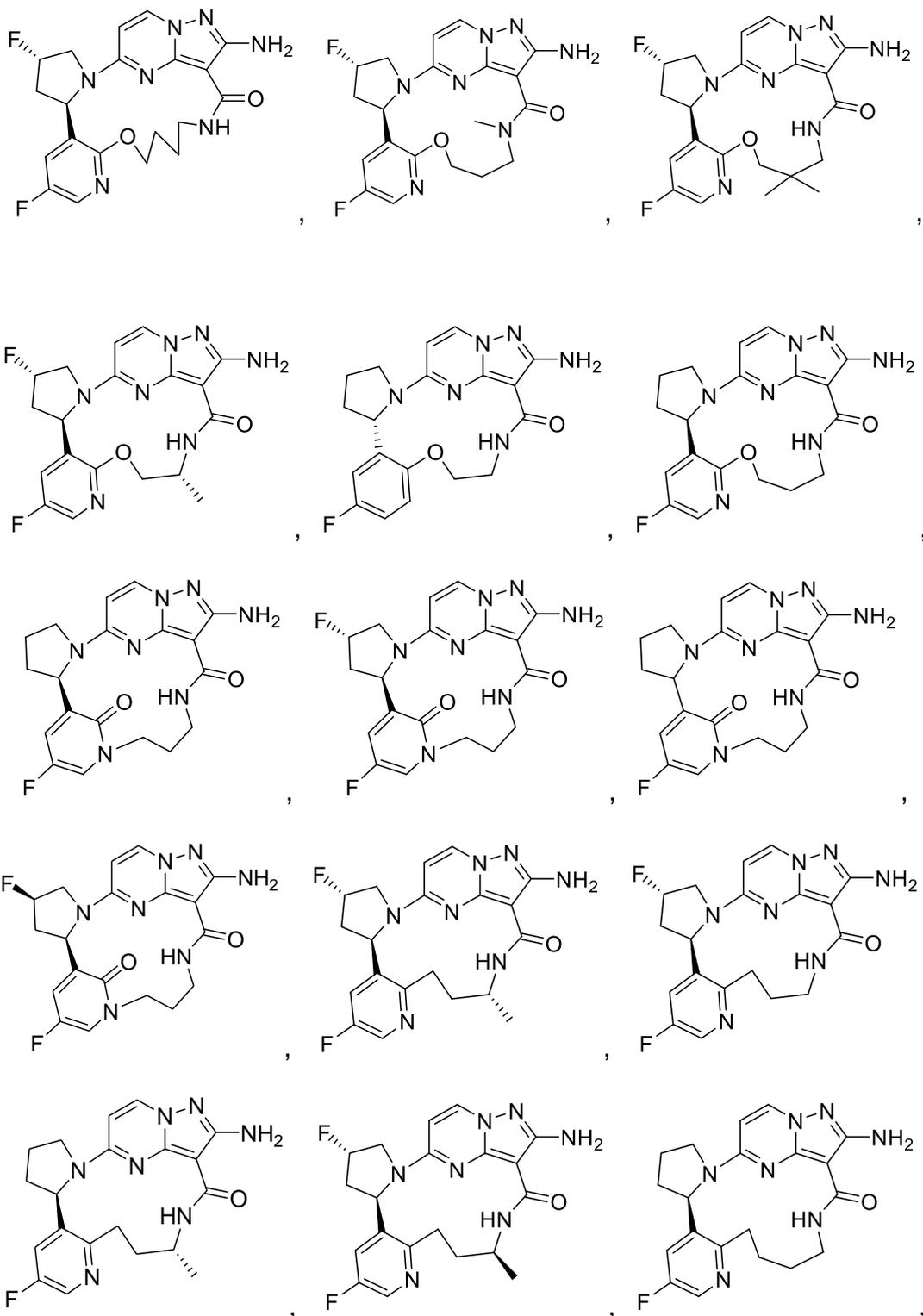


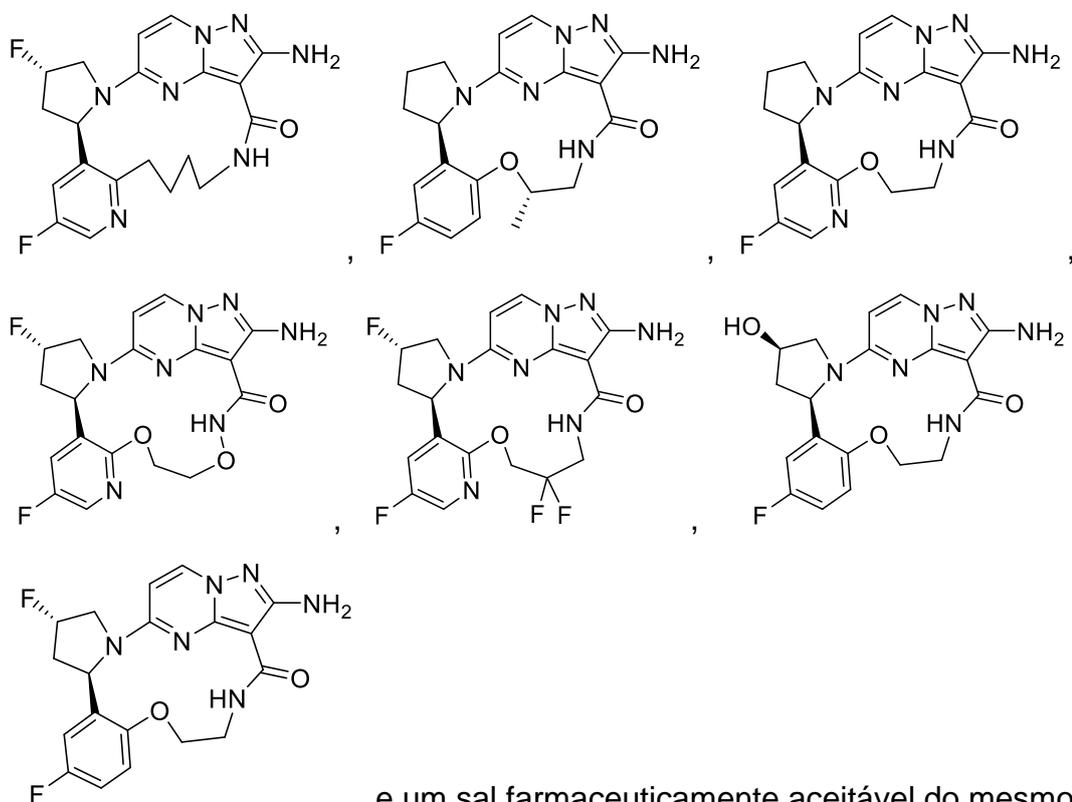
Fórmula (II)

em que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Cy, m e n estão conforme definidos no composto mencionado anteriormente da Fórmula (I).

[030] Em algumas modalidades do presente pedido, o composto mencionado anteriormente da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é selecionado do grupo que consiste em







[031] Em outro aspecto, o presente pedido se refere a uma composição farmacêutica compreendendo o composto da Fórmula (I) do presente pedido ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica de acordo com o presente pedido compreende adicionalmente um excipiente farmacologicamente aceitável.

[032] A composição farmacêutica de acordo com o presente pedido pode ser preparada combinando o composto da Fórmula (I) de acordo com o presente pedido com excipiente(s) farmacologicamente aceitável(is) apropriado(s). Por exemplo, as composições farmacêuticas do presente pedido podem ser formuladas em formulações sólidas, semissólidas, líquidas ou gasosas, tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, unguentos, emulsões, suspensões, supositórios, injeções, inalantes, géis, microesferas, aerossóis e semelhantes.

[033] Vias de administração típicas do composto da Fórmula (I) de acordo com o presente pedido ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo ou a composição farmacêutica do mesmo incluem, entre outras, administração oral, retal, tópica, inalação, parenteral, sublingual, intravaginal, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea e intravenosa.

[034] As composições farmacêuticas do presente pedido podem ser preparadas usando métodos bem conhecidos na técnica, tais como método de mistura convencional, método de dissolução, método de granulação, método de fabricação de drágea, método de moagem, método de emulsificação, método de secagem por congelamento e semelhantes.

[035] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é na forma oral. Para a administração oral, a composição farmacêutica pode ser formulada misturando o(s) composto(s) ativo(s) com excipiente(s) farmacêuticamente aceitável(is) bem conhecidos na técnica. Tais excipientes possibilitam que os compostos da Fórmula (I) do presente pedido sejam formulados em comprimidos, pílulas, pastilhas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, suspensões e semelhantes, para a administração oral aos pacientes.

[036] Uma composição farmacêutica oral sólida pode ser preparada por um método de mistura, preenchimento ou compressão convencional. Por exemplo, ela pode ser obtida misturando o composto ativo com um excipiente sólido, opcionalmente moendo a mistura resultante, adicionando outros excipientes adequados, se necessário, e então processando a mistura em grânulos para se obter núcleos de comprimidos ou drágeas. Os excipientes adequados incluem, entre outros, aglutinantes, diluentes, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes, agentes adoçantes, agentes flavorizantes e semelhantes.

[037] A composição farmacêutica também é adequada para administração parenteral, tais como soluções, suspensões ou produtos liofilizados estéreis em uma forma de dosagem unitária adequada.

[038] Em um aspecto adicional, o presente pedido se

refere a um método para tratar uma doença mediada por Trk quinase em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero em necessidade do mesmo, preferivelmente um humano, uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[039] Uma dosagem diária do composto da Fórmula (I) em todas as maneiras de administração como aqui descrito é de 0,01 mg/kg de peso corporal a 300 mg/kg de peso corporal, preferivelmente de 10 mg/kg de peso corporal a 300 mg/kg de peso corporal e more preferivelmente de 25 mg/kg de peso corporal a 200 mg/kg de peso corporal, na forma de uma dose única ou uma dose dividida.

[040] Em outro aspecto, o presente pedido se refere a um uso do composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo na preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

[041] Ainda em outro aspecto, o presente pedido se refere a um uso do composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo na profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

[042] Em um aspecto adicional, o presente pedido provê o composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou uma composição farmacêutica do mesmo para uso na profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

[043] Os compostos do presente pedido podem ser preparados através de vários métodos sintéticos bem conhecidos por um versado na técnica, incluindo as modalidades específicas ilustradas a seguir, as modalidades obtidas combinando tais modalidades específicas com outros métodos sintéticos e equivalentes químicos bem conhecidos por versados na

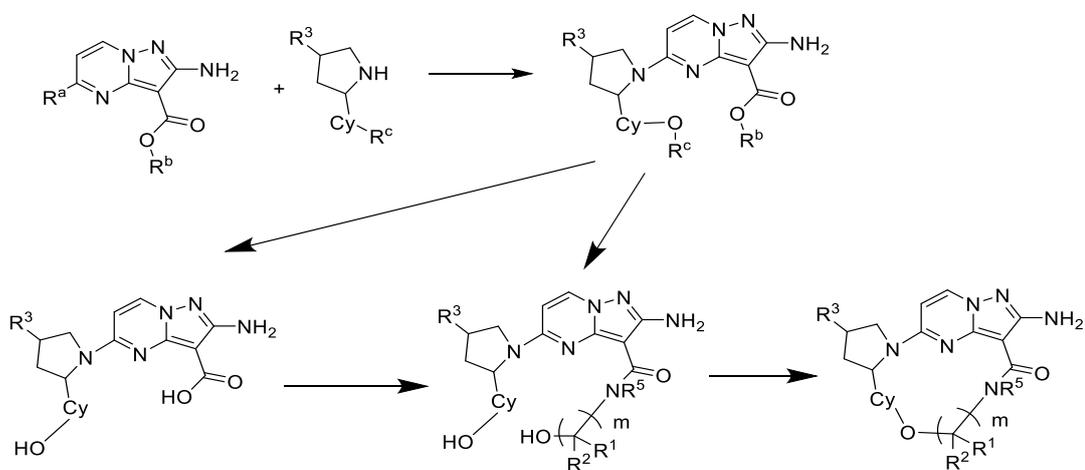
técnica. As modalidades preferidas incluem, entre outros, os Exemplos de trabalho no presente pedido.

[044] Uma reação química nas modalidades específicas do presente pedido é realizada em um solvente apropriado que deveria ser adequado para a(s) mudança(s) química(s) e o(s) reagente(s) e material(is) necessário(s) no presente pedido. Para se obter os compostos do presente pedido, algumas vezes é necessário que um versado na técnica faça uma modificação ou seleção na(s) etapa(s) sintética(s) ou esquema(s) de reação com base nas modalidades existentes.

[045] Uma consideração importante no projeto de uma via sintética na técnica é a seleção de um grupo protetor adequado para um grupo funcional reativo, tal como um grupo amino no presente pedido. Por exemplo, pode ser feita referência ao Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. Todas as referências aqui citadas são incorporadas aqui na íntegra.

[046] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (II) do presente pedido pode ser preparado por um versado no campo de síntese orgânica usando um método padrão através dos seguintes esquemas sintéticos exemplares incluindo, entre outros:

#### Esquema sintético I



em que:

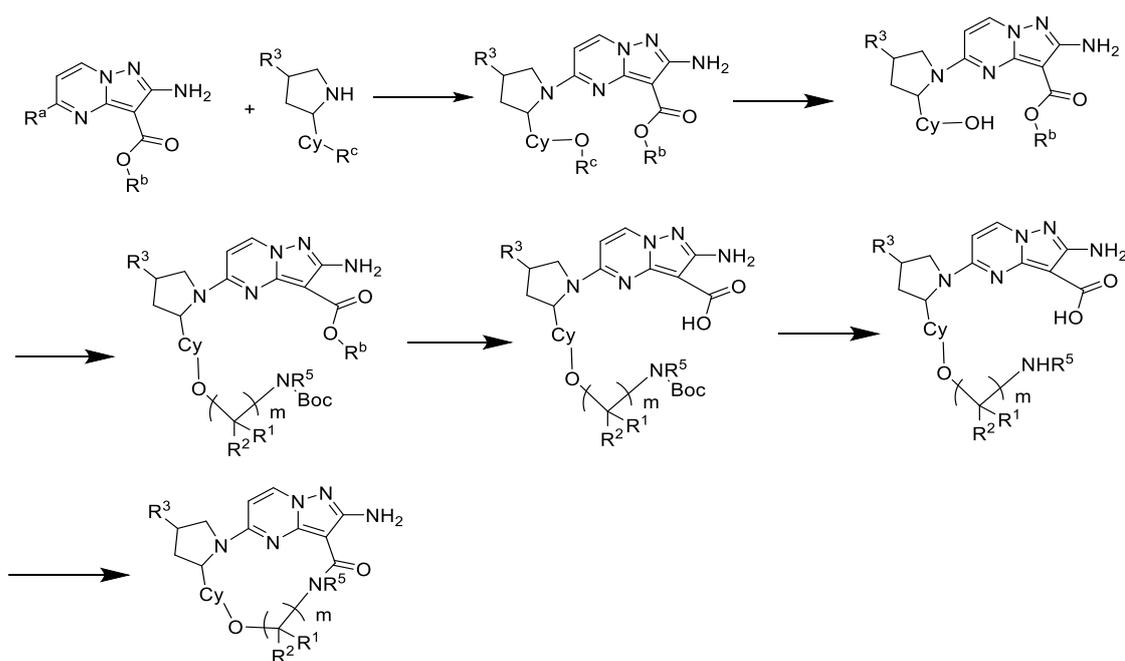
-  $R^a$  é selecionado de halo, preferivelmente flúor, cloro, bromo ou iodo;

-  $R^b$  é selecionado de alquila  $C_1-C_6$ , preferivelmente alquila  $C_1-C_3$  e preferivelmente ainda etila;

-  $R^c$  é selecionado de alquila  $C_1-C_6$ , preferivelmente alquila  $C_1-C_3$  e preferivelmente ainda metila;

-  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , Cy e m estão conforme definidos no composto mencionado anteriormente da Fórmula (II).

### Esquema sintético II



em que:

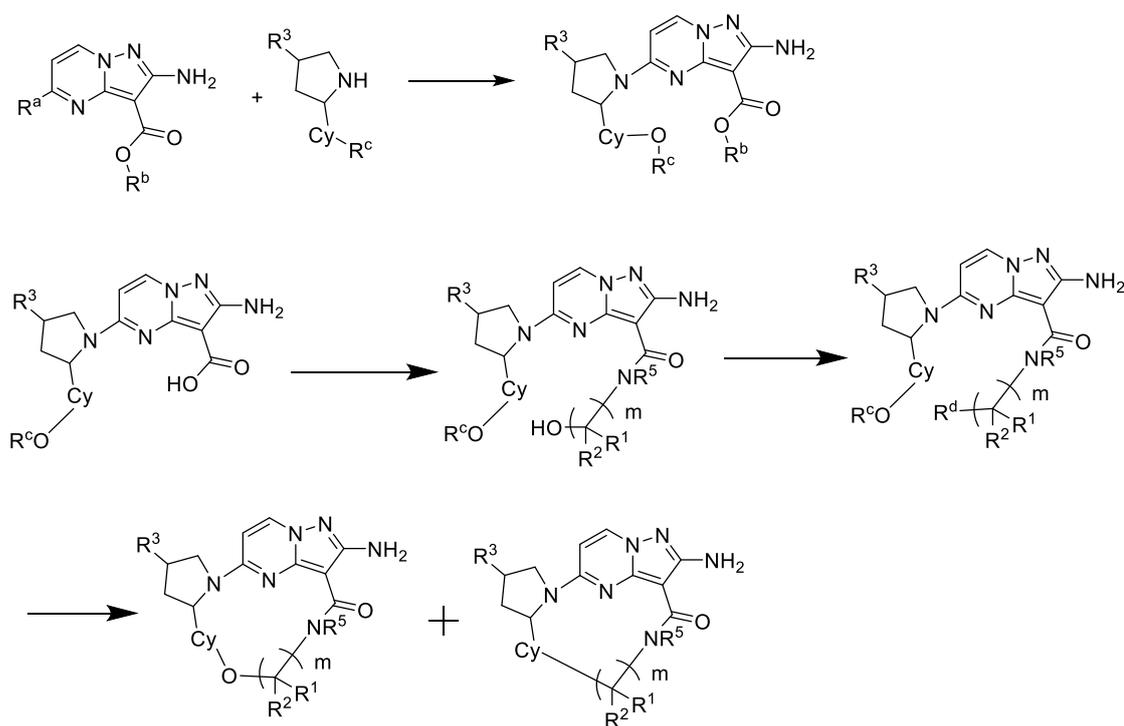
-  $R^a$  é selecionado de halo, preferivelmente flúor, cloro, bromo ou iodo;

-  $R^b$  é selecionado de alquila  $C_1-C_6$ , preferivelmente alquila  $C_1-C_3$  e preferivelmente ainda etila;

- R<sup>c</sup> é selecionado de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferivelmente alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e preferivelmente ainda metila;

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Cy e m estão conforme definidos no composto mencionado anteriormente da Fórmula (II).

### Esquema sintético III



em que:

- R<sup>a</sup> é selecionado de halo, preferivelmente flúor, cloro, bromo ou iodo;

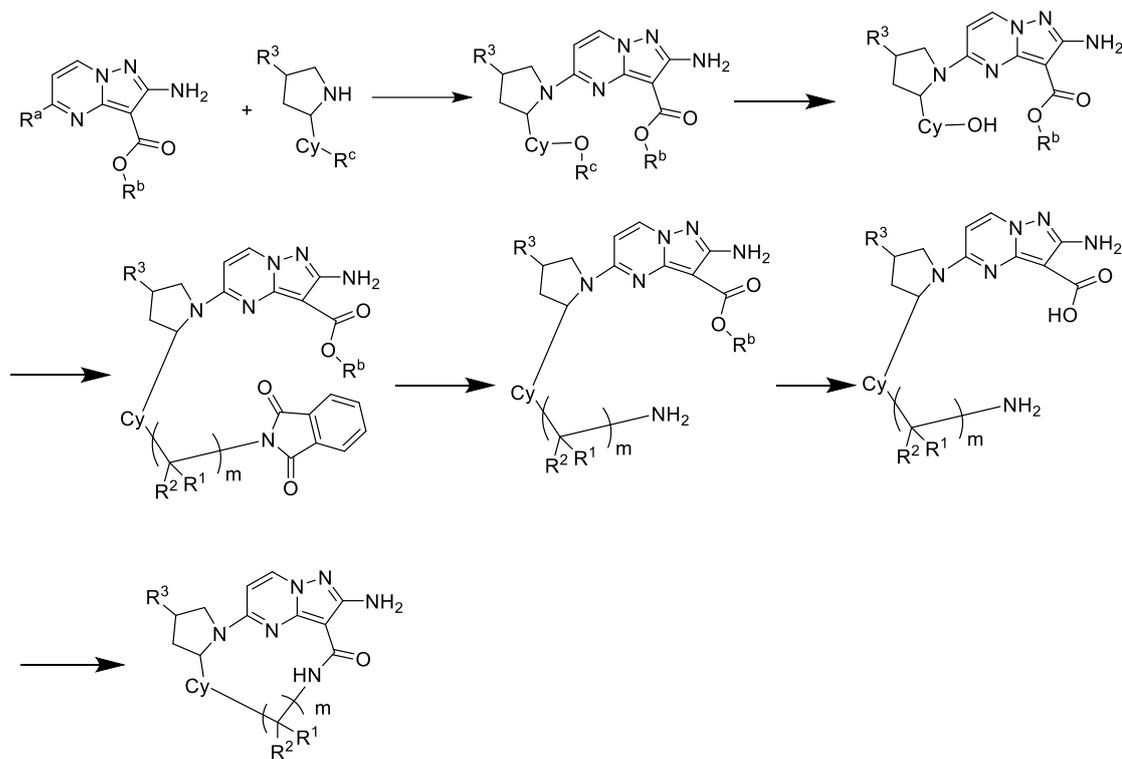
- R<sup>b</sup> é selecionado de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferivelmente alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e preferivelmente ainda etila;

- R<sup>c</sup> é selecionado de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferivelmente alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e preferivelmente ainda metila;

- R<sup>d</sup> é selecionado de halo, preferivelmente flúor, cloro, bromo ou iodo;

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Cy e m estão conforme definidos no composto mencionado anteriormente da Fórmula (II).

#### Esquema sintético IV



em que:

- R<sup>a</sup> é selecionado de halo, preferivelmente flúor, cloro, bromo ou iodo;

- R<sup>b</sup> é selecionado de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferivelmente alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e preferivelmente ainda etila;

- R<sup>c</sup> é selecionado de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferivelmente alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e preferivelmente ainda metila;

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Cy e m estão conforme definidos no composto mencionado anteriormente da Fórmula (II).

#### Esquema sintético V



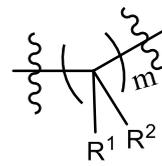
especialmente definido. Ele deve ser entendido de acordo com seu significado geral. Um nome comercial aqui usado se refere a um produto correspondente ou um ingrediente ativo do mesmo.

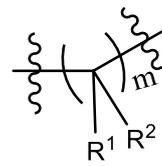
[048] O termo “substituído” significa que um ou mais átomos de hidrogênio em um dado átomo são substituídos por um substituinte, desde que o dado átomo tem um estado de valência normal e o composto após a substituição é estável. Quando o substituinte é um oxo (isto é, =O), o que significa que dois átomos de hidrogênio são substituídos, a substituição oxo não ocorrerá em um grupo aromático.

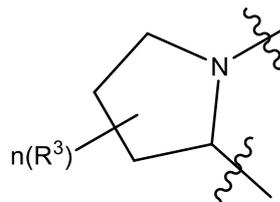
[049] O termo “opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrita pode ou não ocorrer e que a descrição inclui casos em que o dito evento ou circunstância ocorre e casos em que o dito evento ou circunstância não ocorre. Por exemplo, grupo etila é “opcionalmente” substituído por átomo(s) de halogênio, o significa que o grupo etila pode ser não substituído ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), monossubstituído (tal como  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ), múltiplo-substituído (tal como  $\text{CHFCH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  e assim em diante) ou completamente substituído ( $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ). Um versado na técnica entenderá que, com relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, qualquer substituição ou modo de substituição que é espacialmente impossível e/ou não sintetizável não será introduzida.

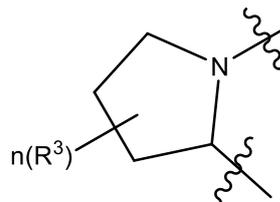
[050] A expressão  $\text{C}_m\text{-C}_n$  da forma aqui usada indica que esta fração tem um número inteiro de átomos de carbono em uma dada faixa. Por exemplo, “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ” significa que este grupo pode ter 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono ou 6 átomos de carbono.

[051] Quando qualquer variável (tal como R) ocorrer mais que uma vez na composição ou estrutura de um composto, a variável é definida independentemente em cada ocorrência. Desta forma, por exemplo, se um grupo for substituído por dois Rs, então cada R terá uma opção independente.

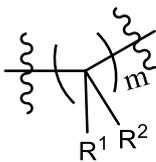


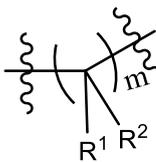
Como outro exemplo, quando  $m \geq 2$  na unidade estrutural , tanto  $R^1$  quanto  $R^2$  em cada unidade de repetição têm uma opção independente. Para



outro exemplo, quando  $n \geq 2$  na unidade estrutural , cada  $R^3$  tem uma opção independente.

[052] X é uma ligação, o que significa que X no composto da Fórmula (I) está ausente. Isto é, o grupo Cy no composto da Fórmula (I) é



ligado à unidade estrutural  diretamente através de uma ligação covalente.

[053] O termo “halo” ou “halogênio” se refere a flúor, cloro, bromo e iodo.

[054] O termo “hidróxi” se refere a grupo –OH.

[055] O termo “ciano” se refere a grupo –CN.

[056] O termo “amino” se refere a grupo –NH<sub>2</sub>.

[057] O termo “nitro” se refere a grupo –NO<sub>2</sub>.

[058] O termo “alquila” se refere a um grupo hidrocarbila da fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>. O grupo alquila pode ser reto ou ramificado. Por exemplo, o termo “alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” se refere a um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono (tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, neopentila, hexila, 2-metilpentila etc.). De forma semelhante, a fração alquila (isto é, alquila) em um

grupo alcóxi, um grupo alquilamino, um grupo dialquila amino, um grupo alquilsulfonila e um grupo alquiltio tem a mesma definição descrita anteriormente.

[059] O termo “alcóxi” se refere a -O-alquila.

[060] O termo “anel cicloalquila” se refere a um anel de carbono que é completamente saturado e pode existir na forma de um anel monocíclico, anel ligado ou anel espirocíclico. A menos que de outra forma indicado, o carbociclo é normalmente um anel de 3 a 10 membros. Exemplos não limitantes de anel cicloalquila incluem, entre outros, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano etc.

[061] O termo “heterociclo alifático” se refere a um anel não aromático completamente saturado ou parcialmente insaturado (mas não heteroaromático completamente insaturado) que pode ser existir na forma de um anel monocíclico, anel bicíclico ou anel espirocíclico. A menos que de outra forma indicado, o heterociclo é normalmente um anel de 3 a 6 membros contendo 1 a 3 heteroátomos (preferivelmente 1 ou 2 heteroátomos) independentemente selecionados de enxofre, oxigênio e/ou nitrogênio. Exemplos não limitantes de heterociclo alifático incluem, entre outros, oxirano, tetra-hidrofurano, di-hidrofurano, pirrolidina, N-metilpirrolidina, di-hidropirrol, piperidina, piperazina, pirazolidina, 4H-pirano, morfolina, tiomorfolina, tetra-hidrotiofeno, etc.

[062] O termo “heterociclo aromático” se refere a um sistema monocíclico ou policíclico fundido contendo pelo menos um átomo do anel selecionado de N, O e S com os átomos do anel restantes sendo C e tendo pelo menos um anel aromático. Heterociclo aromático preferido tem um único anel de 4 a 8 membros, especialmente um único anel de 5 a 8 membros ou tem um anel policíclico fundido contendo 6 a 14, especialmente 6 a 10 átomos do anel. Exemplos não limitantes de heterociclo aromático incluem, entre outros, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina,

quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol etc.

[063] O termo “tratamento” ou “tratar” se refere à administração dos compostos ou preparações do presente pedido para prevenir, aliviar ou eliminar doenças ou um ou mais sintomas associados com as doenças, compreendendo:

(i) profilaxia da ocorrência de doenças ou condições em mamíferos, particularmente quando os mamíferos são suscetíveis às condições, mas não foram diagnosticados com eles;

(ii) inibição de doenças ou condições que estão restringindo seu desenvolvimento; ou

(iii) alívio de doenças ou condições que estão recuperando de doenças ou condições.

[064] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade de um composto do presente pedido que (i) trata ou previne uma doença, condição ou distúrbio particular, (ii) atenua, alivia ou elimina um ou mais sintomas de uma doença, condição ou distúrbio particular ou (iii) previne ou retarda o início de ação de um ou mais sintomas de uma doença, condição ou distúrbio particular como aqui descrito. A quantidade dos compostos do presente pedido que constituem a assim chamada “quantidade terapeuticamente eficaz” depende do composto, doença condição e severidade da mesma, da via de administração e idade do mamífero a ser tratado, mas pode ser rotineiramente determinada pelos versados na técnica com base no seu conhecimento e na divulgação aqui.

[065] O termo “farmaceuticamente aceitável” se refere a um composto, material, composição e/ou forma de dosagem que é aplicável ao contato com tecido humano e animal sem uma toxicidade excessiva, irritação, reação alérgica ou outros problemas ou complicações no escopo de julgamento médico confiável e é proporcional a uma razão benefício/risco aceitável.

[066] Como um sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo, um sal de metal, um sal de amônio, um sal formado com uma base orgânica, um sal formado com um ácido inorgânico, um sal formado com um ácido orgânico, um sal formado com um aminoácido básico ou ácido, etc. pode ser mencionado.

[067] O termo “composição farmacêutica” se refere a uma mistura de um ou mais compostos do presente pedido ou um sal dos mesmos e um excipiente farmacêuticamente aceitável. O propósito da composição farmacêutica é facilitar a administração dos compostos do presente pedido ao organismo.

[068] O termo “excipiente farmacêuticamente aceitável” se refere aos excipientes que não causam estímulo significativo a um organismo e não irão conferir bioatividade e propriedades de um composto ativo. Os excipientes adequados são bem conhecidos pelos versados na técnica, tais como carboidratos, ceras, polímeros solúveis em água e/ou intumescíveis em água, materiais hidrofílicos ou hidrofóbicos, gelatina, óleos, solventes, água e semelhantes.

[069] A frase “compreende” e variações da mesma em português, tais como “compreender” e “compreendendo”, deveria ser considerada em um sentido aberto e inclusivo, isto é, “incluindo, entre outros.”

[070] A menos que particularmente definido de outra forma, as abreviações usadas aqui têm os seguintes significados:

min se refere a minuto;

h se refere a hora;

°C se refere a grau Celsius;

V: V se refere a uma razão em volume;

DCM se refere a diclorometano;

AC<sub>2</sub>O se refere a anidrido acético;

EA se refere a acetato de etila;

PE se refere a éter de petróleo;

MeOH se refere a metanol;

THF se refere a tetra-hidrofurano;

ACN se refere a acetonitrila;

Tolueno se refere a metilbenzeno;

DMF se refere a N,N-dimetilformamida;

DMSO se refere a sulfóxido de dimetila;

TEA se refere a trietilamina;

EDCI se refere a cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida;

HOBT se refere a 1-hidroxibenzotriazol;

Ti(OEt)<sub>4</sub> se refere a titanato de tetraetila;

DMAP se refere a 4-dimetilaminopiridina;

DIAD se refere a azodicarboxilato de di-isopropila;

PPh<sub>3</sub> se refere a trifenilfosfina;

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> se refere a tetraquis(trifenilfosfina)paládio;

PdCl<sub>2</sub> se refere a cloreto de paládio;

CuI se refere a iodeto cuproso;

TFA se refere a ácido trifluoracético;

TBDMSCl se refere a terc-butildimetilclorosilano;

NaBH<sub>4</sub> se refere a boroidreto de sódio;

LiHMDS se refere a hexametildisilazida de lítio;

(BOC)<sub>2</sub>O se refere a dicarbonato de diterc-butila;

NBS se refere a N-bromosuccinimida;

Dess-Martin se refere a Dess-Martin periodinano;

DAST se refere a trifluoreto de dietilaminoenxofre;

HATU se refere a Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio;

DIEA se refere a N,N-di-isopropiletilamina;

FDPP se refere a difenilfosfato de pentafluorofenila;

LC-MS se refere a cromatografia líquida - espectrometria de massa;

HMPA se refere a triamida hexametilfosfórica;

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se refere a carbonato de céσιο;

LiH se refere a hidreto de lítio;

TLC se refere a cromatografia de camada delgada;

M se refere à unidade de concentração molar mol/L, por exemplo, 2M referindo-se a 2 mol/L;

mM se refere a unidade de concentração molar milimol por litro, por exemplo, 2 mM referindo-se a 2 mmol/L;

N se refere a uma concentração equivalentes, por exemplo, HCl 1N se refere a ácido clorídrico com uma concentração de 1 mol/L; NaOH 2 N se refere a hidróxido de sódio com uma concentração de 2 mol/L;

Ts se refere a *p*-metilbenzenosulfonila;

TsCl se refere a cloreto de *p*-toluenossulfonila;

Et se refere a etila;

Me se refere a metila;

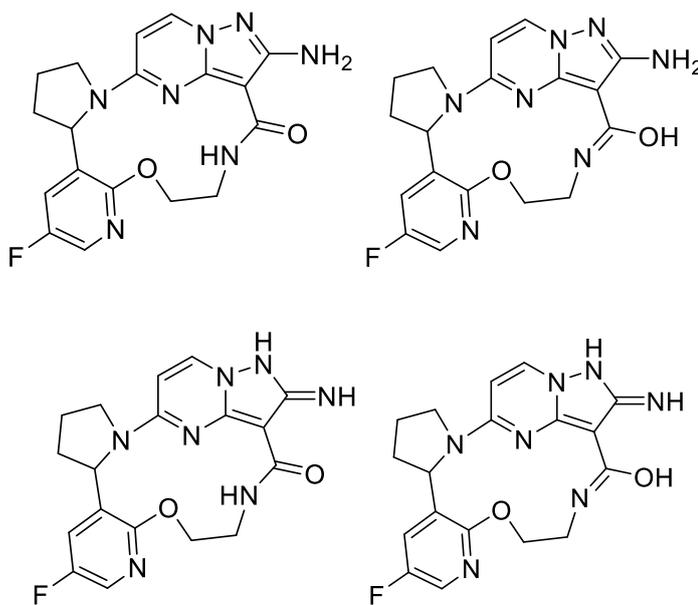
Ac se refere a acetila;

PMB se refere a *p*-metoxibenzila;

Boc se refere a *tert*-butoxicarbonila;

TBS se refere a *tert*-butildimetilsilila.

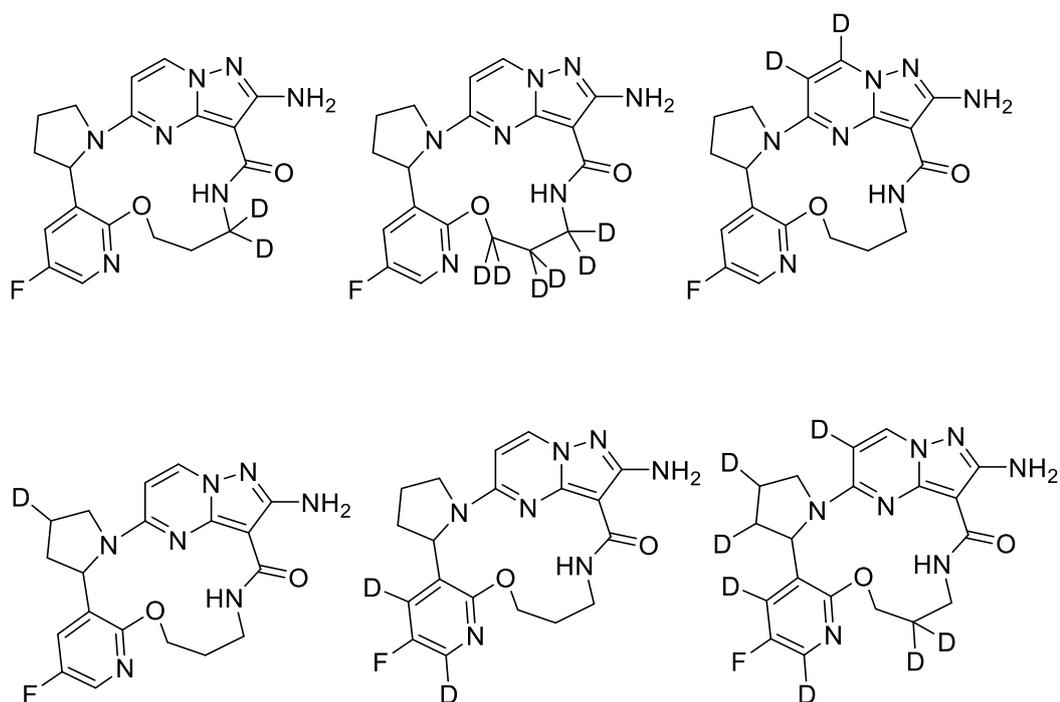
[071] Os intermediários e compostos de acordo com o presente pedido também podem existir na forma de diferentes tautômeros e todas tais formas estão incluídas no escopo do presente pedido. O termo “tautômero” ou “forma tautomérica” se refere a isômeros estruturais com diferentes energias que são interconvertíveis por meio de uma barreira de energia baixa. Por exemplo, tautômeros de próton (também conhecidos como tautômeros prototrópicos) incluem interconversões por meio da migração de um próton, tais como isomerizações ceto-enol e imina-enamina. Um exemplo específico de tautômeros de próton é uma fração imidazol, em que um próton pode migrar entre os dois átomos de nitrogênio do anel. Os tautômeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns dos elétrons de ligação. Exemplos não limitantes de tautômeros incluem, entre outros,



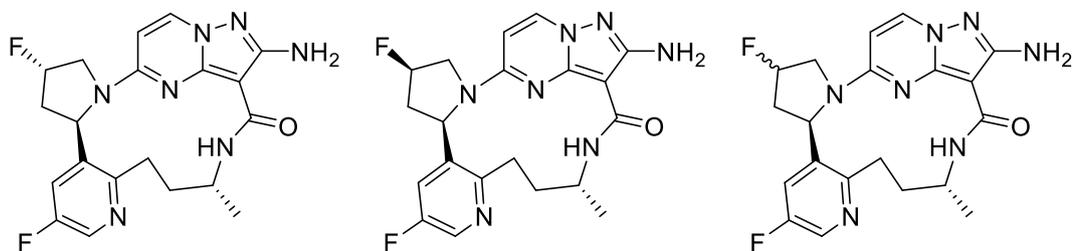
[072] Os compostos do presente pedido também incluem compostos isotopicamente marcados do presente pedido que são idênticos aos citados aqui, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos do presente pedido incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, iodo e cloro, tais como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

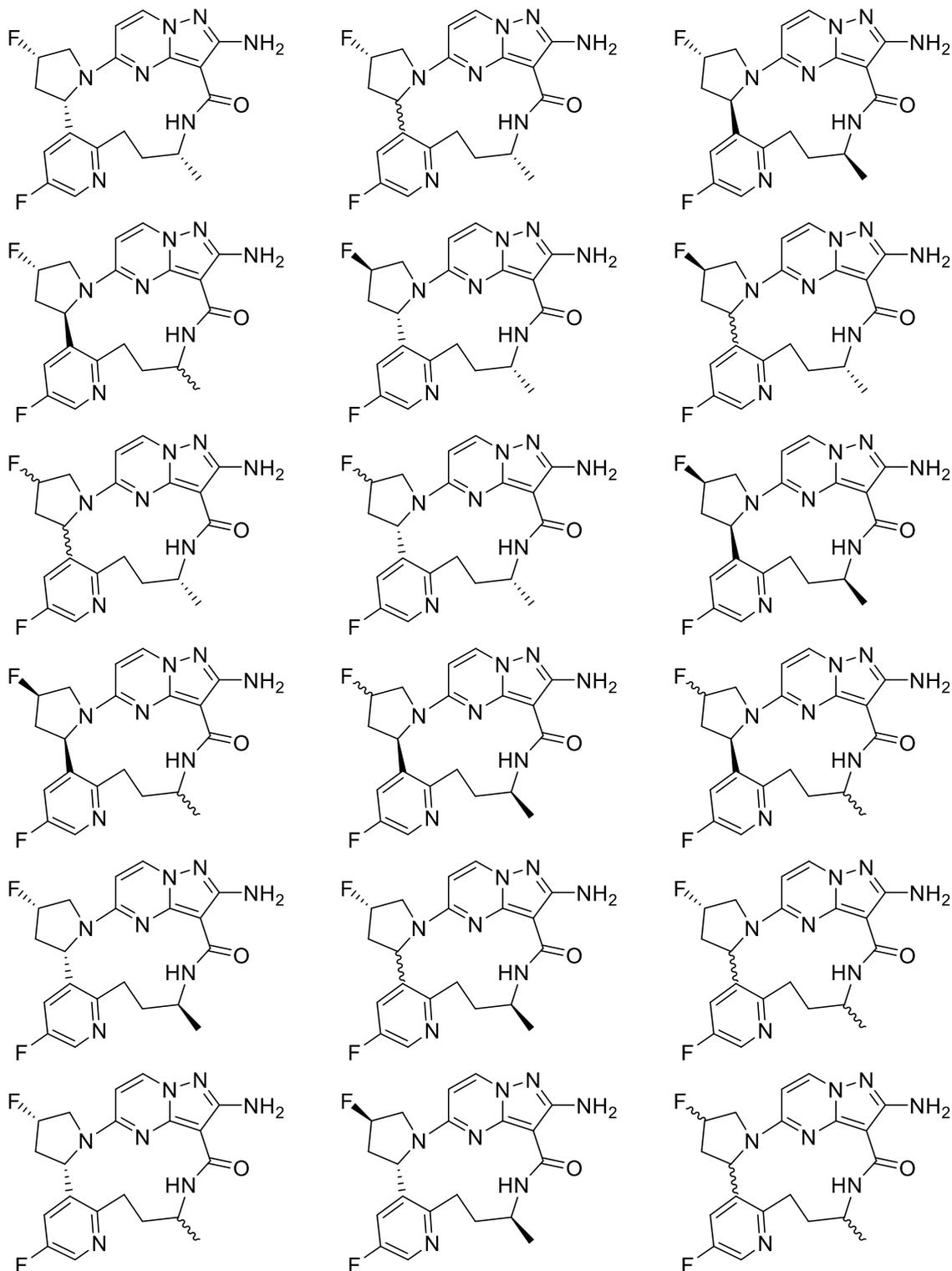
[073] Certos compostos isotopicamente marcados do presente pedido (por exemplo, os marcados com  $^3\text{H}$  e  $^{14}\text{C}$ ) são úteis em ensaios de distribuição de tecido de composto e/ou substrato. Os isótopos tritiados (isto é,  $^3\text{H}$ ) e de carbono-14 (isto é,  $^{14}\text{C}$ ) são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Os isótopos que emitem pósitron, tais como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  e  $^{18}\text{F}$  são úteis para estudos de tomografia de emissão de pósitron (PET) para examinar a ocupação do substrato. Os compostos isotopicamente marcados do presente pedido geralmente podem ser preparados pelos seguintes procedimentos análogos aos divulgados nos Esquemas e/ou Exemplos aqui a seguir, substituindo um reagente isotopicamente marcado por um reagente não isotopicamente marcado.

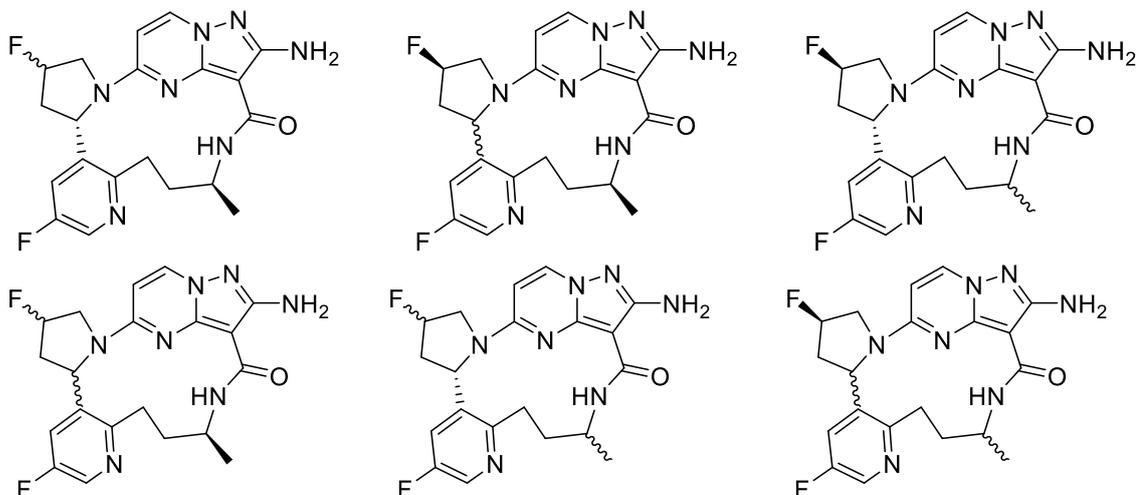
[074] Adicionalmente, a substituição com isótopos mais pesados (tal como deutério, isto é,  $^2\text{H}$ ) pode disponibilizar certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica, por exemplo, aumentando a meia-vida in vivo ou reduzindo as exigências de dosagem e assim pode ser preferida em algumas circunstâncias, em que a deuteração pode ser parcial ou completa e deuteração parcial significa que pelo menos um hidrogênio é substituído por pelo menos um deutério. Exemplos não limitantes de compostos deuterados incluem, entre outros,



[075] Os compostos do presente pedido podem ser assimétricos, por exemplo, tendo um ou mais estereoisômeros. A menos que de outra forma indicado, todos os estereoisômeros, tais como enantiômeros e diastereômeros, são incluídos nele. Os compostos contendo átomo(s) de carbono assimétrico(s) do presente pedido pode(m) ser isolados em uma forma pura opticamente ativa ou uma forma racêmica. A forma pura opticamente ativa pode ser resolvida de uma mistura racêmica ou sintetizada usando matérias-primas quirais ou reagentes quirais. Exemplos não limitantes de estereoisômeros incluem, entre outros,





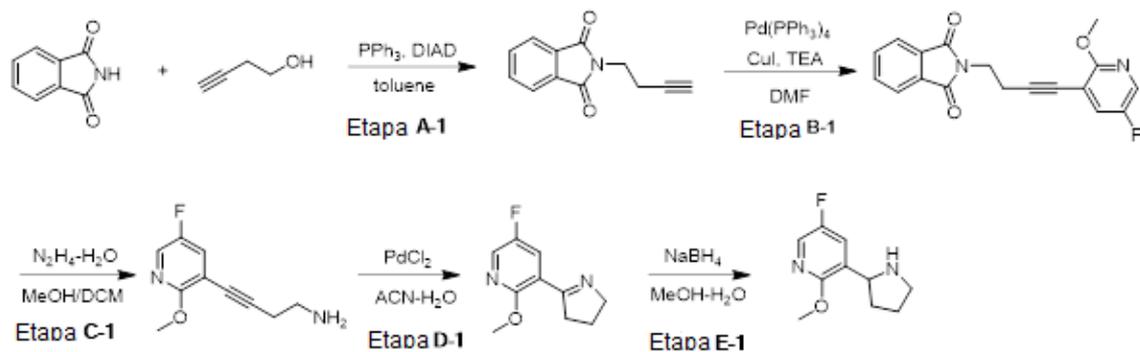


[076] Para clareza, a presente invenção é ilustrada adicionalmente pelos seguintes exemplos, mas os exemplos não pretendem limitar o escopo do presente pedido. Todos os reagentes usados no presente pedido são comercialmente disponíveis e podem ser usados sem purificação adicional.

### Exemplos Específicos

#### Preparação de intermediários

##### Intermediário 1: Síntese de 5-flúor-2-metóxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina



##### Etapa A-1: Síntese de 2-(3-butin-1-il)isoindol-1,3-diona

[077] A uma mistura de ftalimida (20,0 g), 3-butin-1-ol (10,5 g) e trifenilfosfina (39,3 g) em tolueno (200 mL) foi lentamente adicionado DIAD (34,0 g) em gotas a 0 °C. Após finalizar a adição, a mistura resultante foi

aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 1 h. À mistura de reação foi adicionado metanol (50 mL) e agitado por 1 h. Uma grande quantidade de sólido branco foi precipitada e então filtrada. A torta do filtro foi lavada com metanol para disponibilizar o composto título (15,6 g). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi lameado com metanol e então filtrado para disponibilizar o composto título (7,95 g).

[078] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88-7,81 (m, 4H), 3.69 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,80 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H).

Etapa B-1: Síntese de 2-(4-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-3-butin-1-il) isoindol-1, 3-diona

[079] 3-Bromo-5-flúor-2-metoxipiridina (24,4 g), 2-(3-butin-1-il)isoindol-1,3-diona (23,6 g) e trietilamina (66 mL) foram dissolvidos em DMF (200 mL) a temperatura ambiente. Gás nitrogênio foi borbulhado no sistema de reação por 10 minutos e então a ele foram adicionados tetraquis(trifenilfosfina)paládio (7,0 g) e iodeto cuproso (2,3 g). A mistura foi aquecida a 90 °C e agitado por 2 h mediante a proteção de gás nitrogênio e então resfriada a temperatura ambiente. Metanol (100 mL) foi adicionado e uma grande quantidade de sólido foi precipitada e então filtrada. A torta do filtro foi lavada com metanol e seca em vácuo para disponibilizar o composto título (38.3 g).

[080] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89-7,86 (m, 3H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 3,99 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H).

Etapa C-1: Síntese de 4-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-3-butin-1-amina

[081] A uma mistura de 2-(4-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-3-butin-1-il)isoindol -1,3-diona (38.3 g) em metanol (120 mL) e diclorometano (600 mL) foi lentamente adicionado hidrazina hidratada (12,0 g, 80% de pureza) em

gotas a temperatura ambiente, agitada a temperatura ambiente por 12 h e então filtrada. A torta do filtro foi lavada com diclorometano. Ao filtrado foi adicionada água (500 mL) e então a mistura resultante foi disposta em camadas. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e então filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (17,6 g).

Etapa D-1: Síntese de 3-(3,4-di-hidro-2*H*-pirrol-5-il)-5-flúor-2-metoxipiridina

[082] À temperatura ambiente, 4-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-3-butin-1-amina (17,6 g) e cloreto de paládio (178 mg) foram adicionados a uma mistura de acetonitrila (200 mL) e água (70 mL) e a solução da mistura resultante foi agitada a 80 °C por 5 h, resfriada a temperatura ambiente e então concentrada em pressão reduzida para remover acetonitrila. O resíduo resultante foi extraído com diclorometano (200 mLx3) e a fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e então filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (11,2 g).

[083] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8.4, 2,8 Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 5H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H).

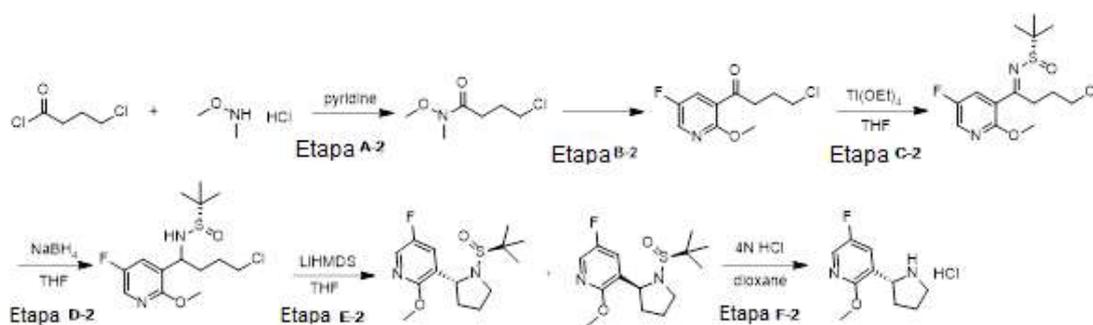
Etapa E-1: 5-Flúor-2-metóxi-3-(pirrolidin-2-il) piridina

[084] A uma mistura de 3-(3,4-di-hidro-2*H*-pirrol-5-il)-5-flúor-2-metoxipiridina (11,2 g) em metanol (100 mL) e água (25 mL) foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (4,4 g) em porções a 0 °C. Após finalizar a adição, a mistura resultante foi lentamente aquecida a temperatura ambiente e agitada por 2 h. A mistura de reação foi finalizada com solução de ácido clorídrico aquoso 2 N e então concentrada em pressão reduzida para remover o metanol. Então, o pH do sistema de reação foi ajustado para 8 com uma solução de hidróxido de sódio aquosa saturada e extraído com diclorometano (100 mLx3). A fase

orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e então filtrada e o filtrado foi concentrado para disponibilizar o composto título (11,3 g).

[085] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz, 1H), 4,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,59-1,52 (m, 1H).

### Intermediário 2: Síntese de cloridrato de (*R*)-5-flúor-2-metóxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina



#### Etapa A-2: Síntese de 4-cloro-*N*-metóxi-*N*-metilbutiramida

[086] A uma solução de cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxilamina (100,0 g) em DCM (1500 mL) foi adicionado piridina (250 mL) a 0 °C mediante agitação e continuamente agitada por 30 min. A esta mistura foi então adicionado cloreto de 4-clorobutirila (145,0 g) em gotas. Após finalizar a adição, a mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água (250 mL) e então extraída com diclorometano (100 mLx3). A fase orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico 1 N, água e então uma solução salina saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro e então filtrada. O filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (125,1 g).

#### Etapa B-2: Síntese de 4-cloro-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)butan-1-ona

[087] A uma solução de 3-bromo-5-flúor-2-metoxipiridina (20,0 g) em THF (200 mL) foi adicionado *n*-butil lítio (2,5 M solução em

hexano)(43 mL) em gotas a -90 °C, durante o qual a temperatura do sistema de reação foi mantida a -90 °C. Após o final da adição em gotas, a mistura resultante foi agitada a -90 °C por 2 h e então à mistura de reação foi adicionada uma solução de 4-cloro-*N*-metóxi-*N*-metilbutiramida (17,7 g) em THF (100 mL) em gotas, durante o qual a temperatura do sistema de reação foi mantida a -90 °C. Após o final da adição em gotas, a temperatura de reação foi gradualmente aquecida a 10 °C. A mistura de reação foi finalizada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada e então extraída com acetato de etila (100 mLx3). A fase orgânica foi lavada com água e então uma solução salina saturada. Então a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrado e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (3,82 g).

[088] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8.0, 3,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (dd, *J* = 13,2, 6,4 Hz, 2H).

Etapa C-2: Síntese de (*S,E*)-*N*-(4-cloro-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)butileno)-2-metilpropane-2-sulfinamida

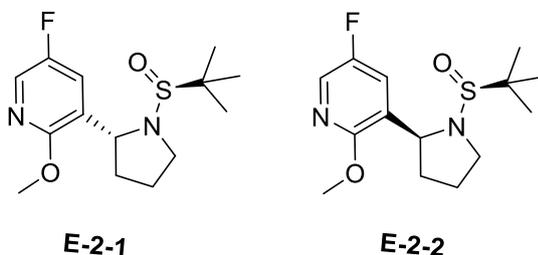
[089] A uma solução de 4-cloro-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)butan-1-ona (3,82 g) e (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,01 g) em THF (20 mL) foi adicionado titanato de tetraetila (5,66 g) a temperatura ambiente em agitação. A mistura foi continuamente agitada a 70 °C por 5 h. Então, a mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, finalizada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada e filtrado e a torta do filtro foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi disposto em camadas e a fase orgânica foi lavada com água e então uma solução salina saturada. Então a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (5,09 g).

Etapa D-2: Síntese de (*S*)-*N*-(4-cloro-1-(5-flúor-2-

metoxipiridin-3-il)butil) -2-metilpropano-2-sulfinamida

[090] A uma solução de (S,E)-N-(4-cloro-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)butileno)-2- metilpropano-2-sulfinamida (5,09 g) em THF (20 mL) foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (576 mg) em porções a -78 °C, durante o qual o sistema de reação foi mantido a uma temperatura não superior a -78 °C. Após o fim da adição em porções, a mistura resultante foi lentamente aquecida a temperatura ambiente e agitado por 1 h. Então, a solução de reação foi lentamente vertida em um água gelada para ser finalizada e extraída com acetato de etila (50 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (5,12 g).

Etapa E-2: Síntese de 3-((R)-1-((S)-*terc*-butilsulfinil)pirrolidin-2-il)-5-flúor-2-metoxipiridina e 3-((S)-1-((S)-*terc*-butilsulfinil)pirrolidin-2-il)-5-flúor-2- metoxipiridina



[091] A uma solução de (S)-N-(4-cloro-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)butil) -2- metilpropano-2-sulfinamida (5,12 g) em THF (30 mL) foi adicionado lentamente LiHMDS (1 M solução em THF) (23 mL) em gotas a -78 °C, durante o qual o sistema de reação foi mantido a uma temperatura não superior a -78 °C. Após o final da adição em gotas, a mistura resultante foi lentamente aquecida a temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente por 2 h e então finalizada com uma solução de cloreto de amônio aquosa

saturada e extraída com acetato de etila (50 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar os dois compostos títulos (1,1 g), respectivamente.

E-2-1: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8.4, 3,2 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,18 (s, 9H). *m/z*=301[M+1]<sup>+</sup>.

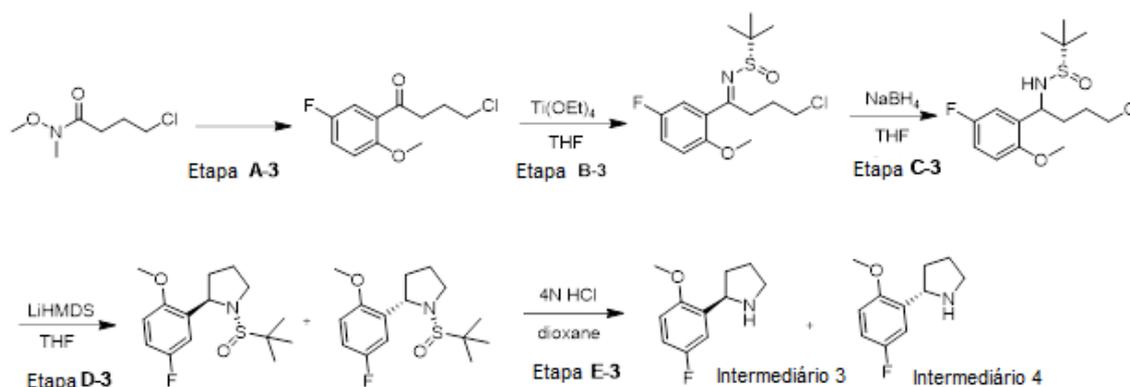
E-2-2: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8.4, 2,8 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,18 (s, 9H). *m/z*=301[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa F-2: Síntese de cloridrato de (*R*)-5-flúor-2-metóxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

[092] Composto E-2-1 (2,25 g) como um sólido foi dissolvido em diclorometano (20 mL) a -10 °C e uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 10 mL) foi lentamente adicionado em gotas a ele. Após o final da adição em gotas, a mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitado por 10 min. Uma grande quantidade de sólido branco foi precipitada e filtrada e a torta do filtro foi lavada com diclorometano e então seca em vácuo para disponibilizar o composto título (1,75 g).

[093] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ 10,07 (brs, 1H), 9,31 (brs, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8.8, 3,2 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 3H). *m/z*=197[M+1]<sup>+</sup>.

**Intermediários 3 e 4: Síntese de (*R*)-2-(5-flúor-2-metoxifenil) pirrolidina (Intermediário 3) e (*S*)-2-(5-flúor-2-metoxifenil)pirrolidina (Intermediário 4)**



**Etapa A-3:** Síntese de 4-cloro-1-(5-flúor-2-metoxifenil)butan-1-ona

[094] A uma solução de 2-bromo-4-fluoroanisole (23,5 g) em THF (150 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de isopropilmagnésio (2M) em THF (54 mL) em gotas a -50 °C. Após o final da adição em gotas, a mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 1 h e então resfriada a -50 °C novamente. À mistura de reação foi adicionada uma solução de 4-cloro-*N*-metóxi-*N*-metilbutiramida (9,0 g) em THF (30 mL) em gotas em agitação. Após o final da adição em gotas, a mistura resultante foi gradualmente aquecida a 30 °C e continuamente agitada a 30 °C por 2 h. Então, a mistura de reação foi finalizada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada e extraída com acetato de etila (100 mL x 3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (7,6 g).

[095] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (dd, *J*=9,0, 3,2 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,83 (dd, *J*= 9,0, 4,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,55 (t, *J*= 6,4 Hz, 2H), 3,07 (t, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,12-2,15 (m, 2H).

[096] As etapas B-3, C-3 e D-3 foram realizadas sequencialmente com referência às Etapas C-2, D-2 e E-2 como mostrado no método sintético de Intermediário 2.

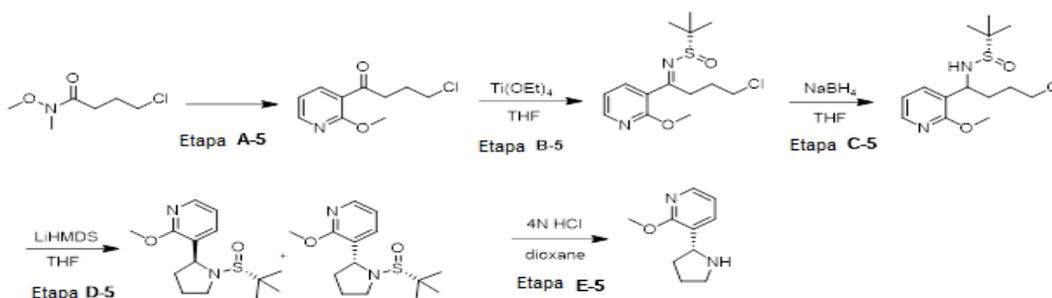
**Etapa E-3: Síntese de (*R*)-2-(5-flúor-2- metoxifenil) pirrolidina**

[097] A uma solução de (*R*)-1-((*S*)-*terc*-butilsulfinil)-2-(5-flúor-2-metoxifenil) pirrolidina (2,8 g) em 1,4-dioxano (25 mL) foi lentamente adicionado uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 14 mL) em gotas a 0 °C. Após o final da adição em gotas, a mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 1 h e então ajustada a pH=8 com uma solução de NaOH aquosa e extraída com acetato de etila (100 mL x3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto intermediário 3 (1,8 g).

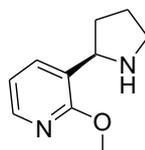
**Intermediário 3:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 6,92–6,83 (m, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,10–2,98 (m, 1H), 2,89 (brs, 1H), 2,34–2,12 (m, 1H), 1,96–1,76 (m, 2H), 1,72–1,52 (m, 1H).

**Intermediário 4:** Referindo-se ao método na Etapa E-3, o composto intermediário 4 foi preparado usando (*S*)-1-((*S*)-*terc*-butilsulfinil)-2-(5-flúor-2-metoxifenil)pirrolidina como um material de partida.

[098] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (dd, *J* = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 6,92–6,83 (m, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,10–2,98 (m, 1H), 2,89 (brs, 1H), 2,34–2,12 (m, 1H), 1,96–1,76 (m, 2H), 1,72–1,52 (m, 1H).

**Intermediário 5: Síntese de (*R*)-2-metóxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina**

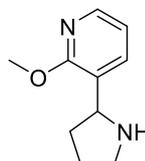
[099] A síntese de Intermediário 5 foi realizada usando 2-metóxi-3-bromopiridina como um material de partida com referência aos procedimentos sintéticos do Intermediário 3 e Intermediário 4.



**Intermediário 5:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 4,0\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 7,2\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (dd,  $J = 7,2, 5,2\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (t,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H).

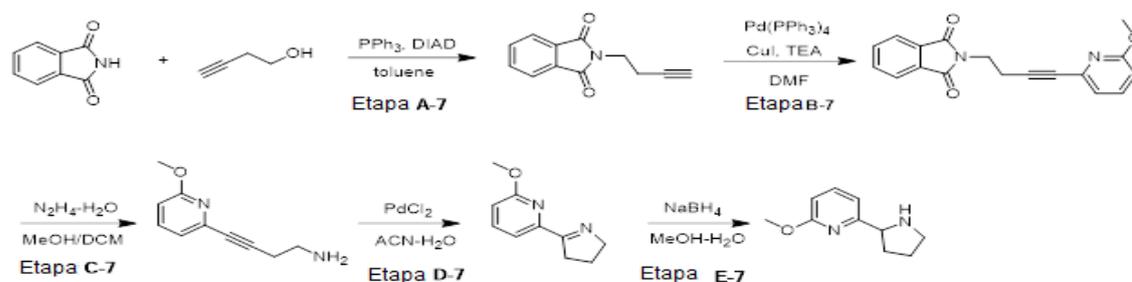
### Intermediário 6: Síntese de (R, S)-2-metóxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

[0100] A síntese de Intermediário 6 foi realizada usando o produto racemato obtido na Etapa D-5 na síntese de Intermediário 5 como um material de partida com referência à etapa sintética E-5,

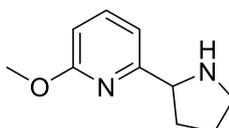


[0101] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 4,0\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 7,2\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (dd,  $J = 7,2, 5,2\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (t,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H).

### Intermediário 7: Síntese de 2-metóxi-6-(pirrolidin-2-il)piridina

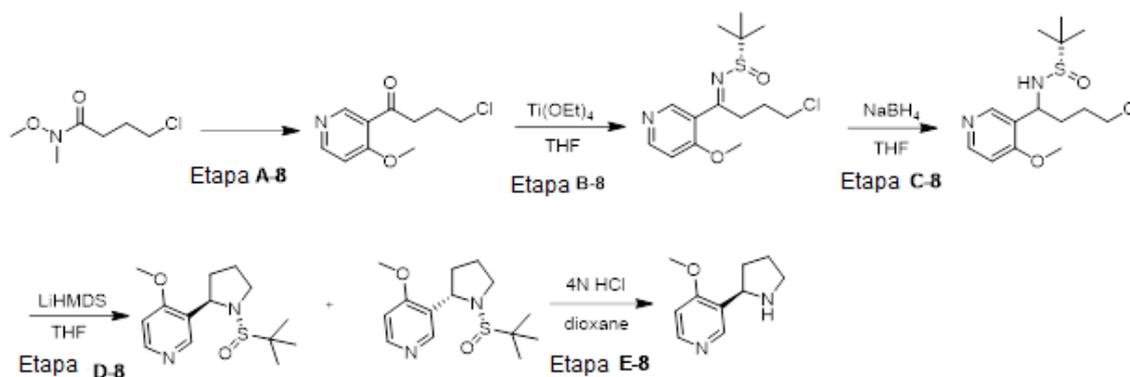


[0102] A síntese de Intermediário 7 foi realizada usando 2-metóxi-6-bromopiridina como um material de partida com referência aos procedimentos sintéticos do Intermediário 1.

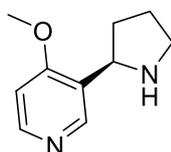


**Intermediário 7:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4,14 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,48 (brs, 1H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 3H).

### Intermediário 8: Síntese de (*R*)-4-metóxi-3-(pirrolidin-2-il)piridina

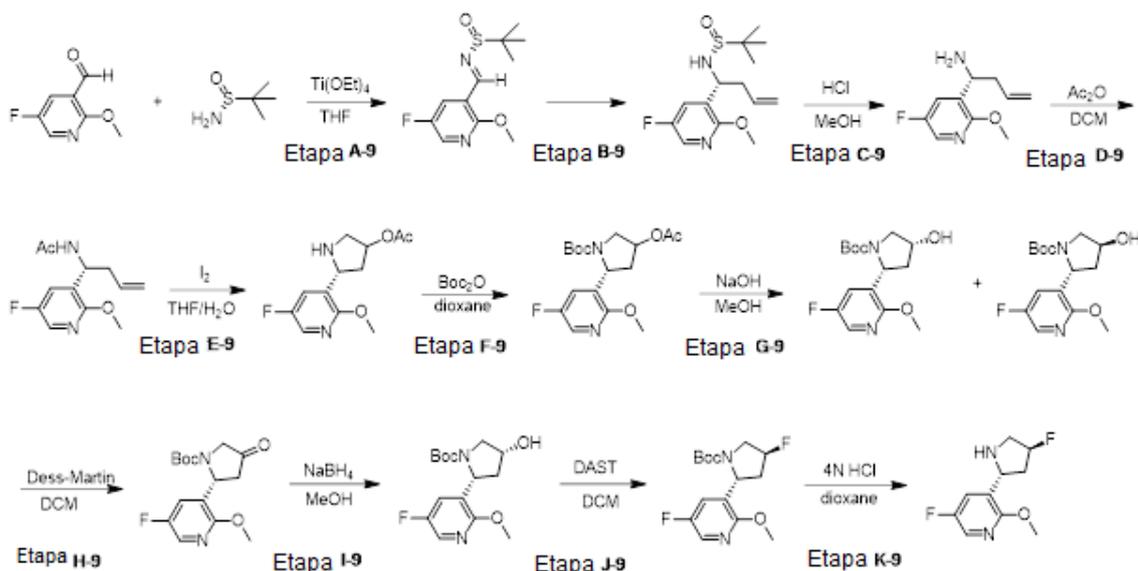


[0103] A síntese de Intermediário 8 foi realizada usando 3-bromo-4-metoxipiridina como um material de partida com referência aos procedimentos sintéticos do Intermediário 3 e Intermediário 4.



**Intermediário 8:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 6,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,71 (brs, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H).

**Intermediário 9: Síntese de  
5-flúor-3-((2*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-2-metoxipiridina**



Etapa A-9: Síntese de (*R,E*)-*N*-((5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)metileno) -2-metilpropano-2-sulfonamida

[0104] A uma solução de 5-flúor-2-metoxinicotinaldeído (54 g) em tetra-hidrofurano (250 mL) foi adicionado (*R*)-*tert*-butilsulfonamida (54,8 g) a 0 °C e então ao sistema de reação foi adicionado titanato de tetraetila (103,2 g) em gotas. Após o final da adição em gotas, a mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 3 h. Após o sistema de reação ser resfriada a 0 °C, uma solução salina saturada (80 mL) foi adicionada em gotas a ela e a mistura resultante foi continuamente agitada por 20 min e então filtrada. A torta do filtro foi lavada com diclorometano e as lavagens e o filtrado foram combinados e então dispostos em camada. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrado e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (88.0 g).

[0105] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.89 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8.0, 2,8$  Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,27 (s, 9H).

Etapa B-9: Síntese de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)but-3-enil) -2-metilpropano-2-sulfenamida.

[0106] A uma solução de (*R,E*)-*N*-((5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)metileno) -2-metilpropano-2-sulfenamida (88.0 g) em triamida hexametilfosfórica (400 mL) foram sequencialmente adicionados 3-bromopropileno (59,2 mL), zinco em pó (44,7 g) e água (6,15 mL) a 0 °C e um banho gelado foi removido após finalizar a adição. A mistura resultante foi a 25 °C e agitada durante toda a noite e então resfriada a 0 °C. Ao sistema de reação foi adicionada água (500 mL) e agitada por 20 min. Então éter metil terc-butílico (500 mL) e solução de ácido cítrico 10% (100 mL) foram adicionados a ele e continuamente agitados por 30 min. A mistura resultante foi filtrada por sucção e o filtrado foi disposto em camadas. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrado e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (48.4 g).

[0107] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7,90 (d,  $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 8.0, 2,8$  Hz, 1H), 5,69-5,60 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,50 (dd,  $J = 14,8, 7,2$  Hz, 1H), 4,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,65-1,72 (m, 2H), 1,21 (s, 9H).

Etapa C-9: Síntese de (*R*)-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-amina

[0108] A uma solução de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfenamida (48,4 g) em metanol (250 mL) foi adicionada uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 67,5 mL) a temperatura ambiente, agitada por 2 h e então concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi vertido em água (250 mL) e a mistura resultante foi

ajustada para pH=8 com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e então extraída com acetato de etila (200 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (40,0 g).

Etapa D-9: Síntese de (*R*)-*N*-(1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)but-3-enil) acetamida

[0109] A uma solução de (*R*)-1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-but-3-en-1-amina (40,0 g) em diclorometano (200 mL) foram adicionados piridina (19,5 mL) e anidrido acético (16 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. A solução de reação foi vertida em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (500 mL) e extraída com diclorometano (200 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (37,9 g).

[0110] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,67-5,58 (m, 1H), 5,13-5,04 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,00 (s, 3H).

Etapa E-9: Síntese de acetato de (5*R*)-5-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-ila

[0111] A uma solução de (*R*)-*N*-(1-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)but-3-enil)acetamida (37,6 g) em tetra-hidrofurano (360 mL) e água (84 mL) foi adicionado iodo (113,7 g) a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. À solução de reação foram adicionados uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 mL) e uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio (100 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (100 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (43,0 g).

Etapa F-9: Síntese de (2*R*)-4-acetóxi-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

[0112] A uma solução de acetato de (5*R*)-5-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-3-ila (43,0 g) em 1,4-dioxano (250) foram adicionados anidrido Boc (56,0 mL) em gotas e então uma solução aquosa de hidróxido de sódio (50 mL) com pH=9 a temperatura ambiente e agitado por 3 h. Ao sistema de reação foi adicionado 1 L de água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (100 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (45,0 g).

Etapa G-9: Síntese de carboxilado de (2*R*,4*RS*)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-hidróxipirrolidina-1- *terc*-butila

[0113] A uma solução de (2*R*)-4-acetóxi-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il) pirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila (45,0 g) em metanol (500 mL) foi adicionado uma solução de hidróxido de sódio (2*N*, 88 mL) a temperatura ambiente e agitado por 1 h. A mistura resultante foi concentrada em pressão reduzida para remover o solvente e ao resíduo foi adicionado ácido clorídrico (1 *N*, 180 mL). Então, a mistura resultante foi extraída com diclorometano (150 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (34,0 g).

Etapa H-9: Síntese de (*R*)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-oxopirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0114] *Terc*-butil (2*R*,4*RS*)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-hidróxipirrolidina-1 -carboxilado de (15,1 g) foi dissolvido em diclorometano (200 mL) e a ele foram adicionados bicarbonato de sódio (4,06 g) e então Dess-Martin periodinano (92 g) a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. À solução de reação foi adicionado uma solução aquosa saturada de

bicarbonato de sódio para ajustar o pH a 7 e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (150 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (10,1 g).

[0115] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,92 (brs, 1H), 7,30 (brs, 1H), 5,30-5,16 (m, 1H), 4,09-3,88 (m, 5H), 3,06 (dd, *J* = 18,4, 10,8 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 1,47-1,29 (m, 9H).

Etapa I-9: Síntese de (2*R*,4*R*)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0116] A uma solução de (*R*)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-oxopirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila (14 g) em metanol (100 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (1,42 g) em porções a 0 °C e a mistura resultante foi mantida a 0 °C e agitada por 45 min. À solução de reação foi adicionada uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada (100 mL) e a mistura resultante foi gradualmente aquecida a temperatura ambiente e então extraída com diclorometano (150 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (13,6 g).

[0117] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,84 (brs, 1H), 7,35-7,19 (m, 1H), 5,09-4,92 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,50 (brs, 1H), 1,95 (dd, *J* = 14,0, 1,2 Hz, 1H), 1,57-1,18 (m, 10H).

Etapa J-9: Síntese de (2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0118] A uma solução de (2*R*,4*R*)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il) -4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila (5,1 g) em diclorometano (50 mL) foi adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (5,27 g) at -78 °C. A mistura resultante foi mantida at -78 °C e agitado por 20 min e então gradualmente aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. Ao sistema de reação foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 mL) e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (100 mL x3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila = 10: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (3,71 g).

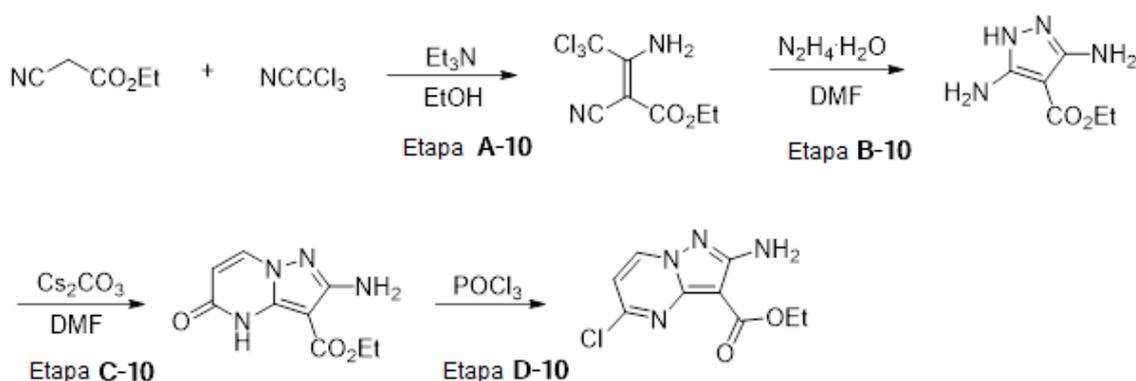
[0119] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,88 (brs, 1H), 7,23-2,16 (m, 1H), 5,29-5,02 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71-3,58 (m, 1H), 2,84-2,61 (m, 1H), 2,09-1,80 (m, 1H), 1,50-1,12 (m, 9H).

Etapa K-9: Síntese de 5-flúor-3-((2*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)-2-metoxipiridina

[0120] Ao (2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il) pirrolidina-1 -carboxilado de *terc*-butila (3,71 g) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (4 M, 25 mL) e agitada a temperatura ambiente por 30 min. A mistura resultante foi ajustada para pH=8 com uma solução de hidróxido de sódio aquosa saturada e então extraída com acetato de etila (50 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (3,0 g).

[0121] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,85 (d, *J* = 3,2Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 5,33-5,17 (m, 1H), 4,61 (t, *J* = 7,2Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,35 (dd, *J* = 25,6, 13,6 Hz, 1H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,71-2,60 (m, 2H), 1,74-0,96 (m, 1H).

**Intermediário 10: Síntese de 2-amino-5-chloropirazolo[1,5-ona]  
pirimidina-3-carboxilado de etila**



Etapa A-10: Síntese de (Z)-3-amino-4,4,4-trichloro-2-ciano-butenoato de etila

[0122] A uma solução de cianoacetato de etila (41,22 g) e tricloroacetonitrila (100 g) em etanol (120 mL) foi adicionado trietilamina (2,0 g) em gotas a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C por 2 horas e então lentamente aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 30 minutos. A mistura resultante foi concentrada para remover o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluindo com diclorometano) para disponibilizar o composto título (93,0 g).

[0123] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10,20 (brs, 1H), 6,93 (brs, 1H), 4,30 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

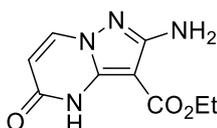
Etapa B-10: Síntese de 3,5-diamino-1H-pirazol-4-carboxilado de etila

[0124] A uma solução de (Z)-3-amino-4,4,4-trichloro-2-ciano-butenoato de etila (92,1 g) em DMF (250 mL) foi lentamente adicionado hidrazina hidratada (50 g, uma concentração de 80%) em gotas. A mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada por 1,5 horas e então concentrada para remover o solvente. O resíduo foi lameado com diclorometano e então filtrado por sucção. O sólido foi lavado com diclorometano e seco para disponibilizar o

composto título (41,0 g).

[0125] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ 10,4 (brs, 1H), 5,35 (brs, 4H), 4,13 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

Etapa C-10: Síntese de 2-amino-5-oxo-4,5-di-hidropirazolo [1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila



[0126] A uma solução de etóxido de sódio (33,2 g) em etanol (500 mL) foram sequencialmente adicionados 3,5-diamino-1*H*-pirazol-4-carboxilado de etila (20,8 g) e 1,3-dimetilpirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (17,0 g) a temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada a 90 °C por 12 horas, resfriada a temperatura ambiente, ajustada a pH=7 com ácido clorídrico 1N e então filtrada. O sólido foi lavado com etanol e então seco para disponibilizar o composto título (18,4 g).

[0127] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ 11,17 (brs, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,90 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,26 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

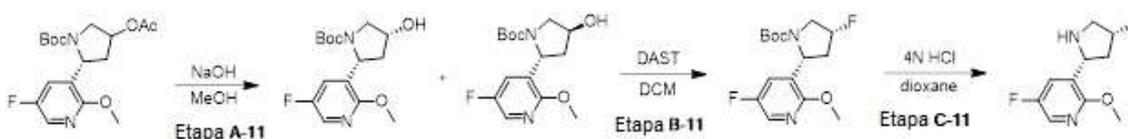
Etapa D-10: Síntese de 2-amino-5-chloropirazolo[1,5-ona] pirimidina-3-carboxilado de etila

[0128] A uma solução de 2-amino-5-oxo-4,5-di-hidropirazolo[1,5-ona] pirimidina-3-carboxilado de etila (33,6 g) em acetonitrila (500 mL) foi adicionado oxiclreto de fósforo (110 mL) a temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida a 40 °C e continuamente agitada por 5 horas e então resfriada a temperatura ambiente e concentrada em pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (250 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (200 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o

filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: acetato de etila/éter de petróleo = 2: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (4,5 g).

[0129] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,29 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,51 (brs, 2H), 4,43 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,44 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

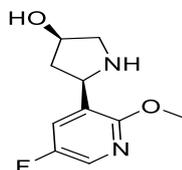
**Intermediário 11: Síntese de 5-flúor-3-((2R,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-2-metoxipiridina**



[0130] Intermediário 11 foi sintetizado usando (2R,4S)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *tert*-butila obtido na Etapa G-9 na síntese de Intermediário 9 como um material de partida com referência à Etapa J-9 e Etapa K-9 na síntese de Intermediário 9.

[0131] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45 (brs, 1H), 8,13 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H), 5,60-5,42 (m, 1H), 4,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58-3,36 (m, 2H), 2,77-2,60 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H).

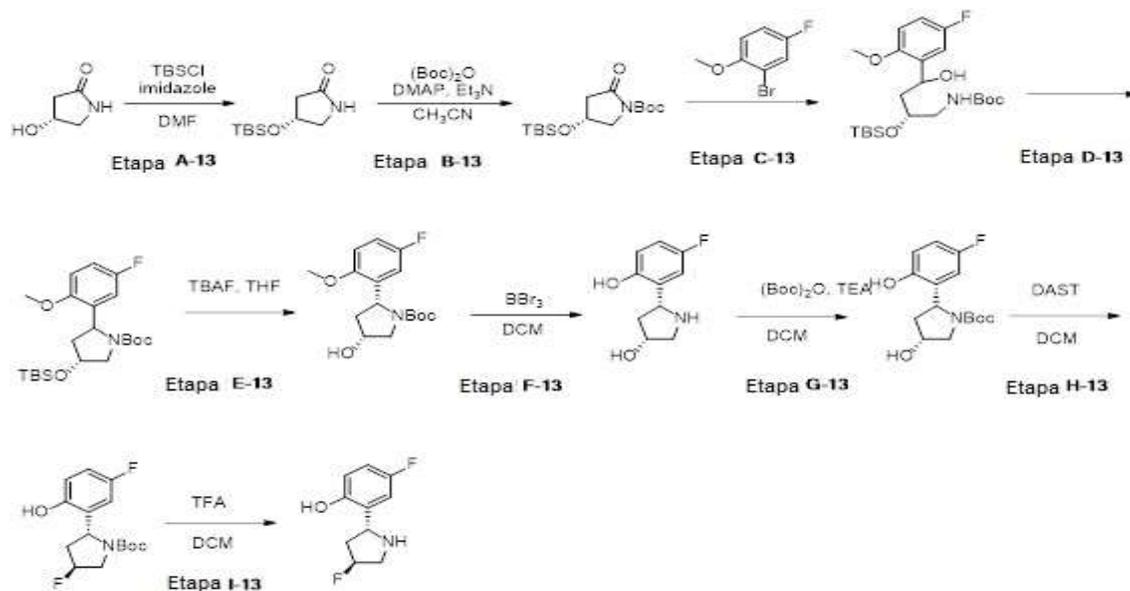
**Intermediário 12: Síntese de (3R,5R)-5-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-3-ol**



[0132] Intermediário 12 foi sintetizado usando (2R,4R)-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)-4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *tert*-butila obtido na etapa G-9 na síntese de Intermediário 9 como um material de partida com referência à etapa K-9 na síntese de Intermediário 9.

[0133] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 9,28(s, 1H), 8,21(d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 8,01(dd,  $J = 3,2, 9,2$  Hz, 1H), 4,80(t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,48-4,53(m, 1H), 3,91(s, 3H), 3,29-3,34(m, 1H), 3,01-3,18(m, 1H), 2,46-2,55(m, 1H), 2,07-2,14(m, 1H).

### Intermediário 13: Síntese de 4-flúor-2-((2*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)fenol



Etapa A-13: Síntese de (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxy)pirrolidin-2-ona

(*R*)-4-Hidróxi-2-pirrolidona (6,0 g) foi dissolvido em DMF (60 mL) e a ela foram adicionados TBDMSCl (9,8 g) e imidazol (6,05 g) a 0 °C. A mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitado por 3 h. Após o monitoramento da finalização da reação, ao sistema de reação foi adicionado água. Um sólido foi precipitado, filtrado e seco durante toda a noite em uma lâmpada de infravermelho para disponibilizar o composto título (10,7 g).

[0134] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7,45 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,00 (s, 6 H).

Etapa B-13: Síntese de (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)

-2-oxopirrolidina-1-carboxilado de *tert*-butila

[0135] A uma solução de (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (10,67 g) em acetonitrila foram adicionados trietilamina (8,26 mL) e DMAP (3,0 g) a 0 °C e então foi adicionado (Boc)<sub>2</sub>O (15 mL) em gotas mediante a proteção de gás nitrogênio. Após finalizar a adição, a mistura de reação foi agitada por 5 min e então aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada durante toda a noite. O sistema de reação foi vertido em água e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila e então purificada por cromatografia em coluna (PE/EA = 10/1) para disponibilizar o composto título (14,5 g).

[0136] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,38-4,40 (m, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,4, 3,2 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 15,6, 5,6 Hz, 1H), 2,48 (dd, *J* = 3,4, 5,6 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H), 0,89 (m, 9H), 0,08 (m, 6H).

Etapa C-13: Síntese de (2*R*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)-4-(5-flúor-2-metoxifenil)-4-hidroxibutilcarbamato de *tert*-butila

[0137] 5-Flúor-2-metóxi-bromobenzeno (9,75 g) foi dissolvido em seco tetra-hidrofurano e resfriado a 0 °C e então a ele foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (2M, 23,5 mL). O sistema de reação foi aquecido a 70 °C e agitado por 2 h e então resfriada a 0 °C novamente. Ao sistema de reação foi adicionada uma solução de (*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)-2-oxopirrolidina-1-carboxilado de *tert*-butila (15,0 g) em tetra-hidrofurano, aquecida a temperatura ambiente novamente e agitado por 2 h. Metanol e então boroidreto de sódio (1,78 g) foram adicionados e agitado por 2 h. Após o término da reação, a reação foi finalizada com um solução saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila e então purificada por cromatografia em coluna (PE/EA = 13/1) para disponibilizar o composto título (4,2 g).

Etapa D-13: Síntese de (4*R*)-4-(*tert*-butildimetilsilylóxi)-2-

(5-flúor-2-metoxifenil)pirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0138] (2*R*)-2-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)-4-(5-flúor-2-metoxifenil) -4-hidróxibutilcarbamato de *terc*-butila (4,2 g) foi dissolvido em diclorometano e resfriado a -60 °C e a ele foram adicionados trietilamina (3,95 mL) e cloreto de metilsulfonila (0,807 mL) em gotas e agitado por 1 h mantendo ao mesmo tempo a mesma temperatura. Então, DBU (2,1 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e continuamente agitada por 3 h. Após o monitoramento do final da reação, o sistema de reação foi vertido em água e extraído com diclorometano (50 mL×3). A fase orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, seca sobre sulfato de sódio e então purificada por cromatografia em coluna (PE/EA = 15/1) para disponibilizar o composto título (3,18 g).

Etapa E-13: Síntese de (2*R*,4*R*)-2-(5-flúor-2-metoxifenil)-4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0139] (4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililóxi)-2-(5-flúor-2-metoxifenil) pirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila (3,18 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano e então a ele foi adicionado fluoreto de tetrabutílamônio tri-hidratado (3,5 g) a 0 °C e agitado por 1 h. Após o monitoramento do final da reação, o sistema de reação foi vertido em um água gelada e o mistura resultante foi extraída com acetato de etila (×2) e então purificada por cromatografia em coluna (eluição gradiente com eluente: PE/EA=20/1-10/1-1/1 (V:V)) para disponibilizar o composto título (1,2 g).

Etapa F-13: Síntese de (3*R*,5*R*)-5-(5-flúor-2-hidróxifenil)pirrolidin-3-ol

[0140] A uma solução de (2*R*,4*R*)-2-(5-flúor-2-metoxifenil) -4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila (600 mg) em diclorometano foi adicionado uma solução de tribrometo de boro (0,746 mL) em gotas a 0 °C, aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. Após o monitoramento do final da reação por LCMS e TLC, o sistema de reação foi

vertido em água gelada e então extraído com um solvente misto de DCM/iPrOH = 3/1 (V/V) (150 ml×3). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi removido do filtrado para disponibilizar (3*R*,5*R*)-5-(5-flúor-2-hidróxifenil)pirrolidin-3-ol (391 mg).

[0141] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,83-6,95 (m, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 3,32(s, 1H), 3,01-3,04 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H).

Etapa G-13: Síntese de (2*R*,4*R*)-2-(5-flúor-2-hidróxifenil)-4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0142] A uma solução de (3*R*,5*R*)-5-(5-flúor-2-hidróxifenil)pirrolidin-3-ol (391 mg) em diclorometano foram adicionados Boc<sub>2</sub>O (476 mg) e trietilamina (602 mg) em gotas a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite a temperatura ambiente. Após o monitoramento do final da reação, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluição gradiente com eluente: PE/EA = 3/1-1/1 (V/V)) para disponibilizar o composto título (330 mg).

[0143] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60(s,1H), 7,16(s,1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 6,62-6,66 (m, 1H), 5,15(s, 1H), 4,55(s,1H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,53-3,56(m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

[0144] Etapa H-13: Síntese de (2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-hidróxifenil)pirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila

[0145] A uma solução de (2*R*,4*R*)-2-(5-flúor-2-hidróxifenil)-4-hidróxipirrolidina-1-carboxilado de *terc*-butila (330 mg) em diclorometano foi adicionado reagente DAST (359 mg) em gotas a -78 °C e agitado por 2 h mantendo ao mesmo tempo a mesma temperatura e então gradualmente aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. A reação foi finalizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio a 0 °C e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (200 ml×2). A fase orgânica

foi lavada com uma solução salina saturada, seca sobre sulfato de sódio e então purificada por cromatografia em coluna (eluente: PE/EA = 7/1 (V/V) para disponibilizar o composto título (145 mg).

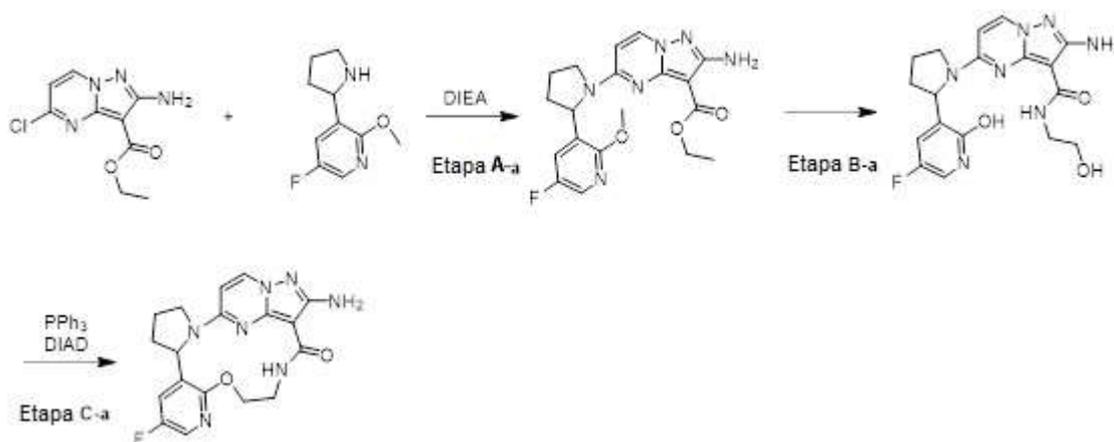
[0146] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,82-7,02 (m, 1H), 6,62-6,80 (m, 2H), 5,10-5,40 (m, 2H), 3,90-4,20 (m, 2H), 3,81-3,50 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 1H), 2,18-2,6 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

**Etapa I-13:** Síntese de 4-flúor-2-((2*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)fenol

[0147] A uma solução de (2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-hidróxifenil) pirrolidina-1-carboxilado de *tert*-butila (145 mg) em diclorometano foi adicionada uma solução 4 N de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente e agitado por 1 h. Após o monitoramento do final da reação, o solvente foi removido para disponibilizar 4-flúor-2-((2*R*,4*S*)-4-fluoropirrolidin-2-il)fenol (100 mg) sem purificação adicional.

### Compostos dos Exemplos

**Exemplo 1: Síntese de (1<sup>3</sup>*E*,1<sup>4</sup>*E*)-1<sup>2</sup>-amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octanogeno-8-ona**



**Etapa A-a:** Síntese de 2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0148] A uma solução de 2-amino-5-chloropirazolo [1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (3,3 g) e 2-(2-metóxi-5-fluoropiridil) pirrolidina (3,0 g) em n-butanol (50 mL) em um tubo de reação foi adicionado DIEA (5,39 g) e o tubo foi vedado. A mistura de reação foi aquecida a 160 °C e reagiu por 5 h, foi resfriada a temperatura ambiente e então concentrada em pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: éter de petróleo: acetato de etila=4: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (5,2 g).

[0149] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7,89-8,07 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,22-5,30 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 3,50-4,50 (m, 7H), 2,45 (s, 1H), 1,86-2,04 (m, 3H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,13-1,20 (m, 1H).

Etapa B-a: Síntese de 2-amino-5-(2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidróxietil)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida

[0150] A uma solução de 2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (600 mg) em n-butanol (3 mL) em um tubo de reação foi adicionado etanolamina (4 mL) e o tubo foi vedado. A mistura de reação foi aquecida a 160 °C e reagiu por 16 h e então foi concentrada em pressão reduzida para remover o solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para disponibilizar o composto título (263 mg).

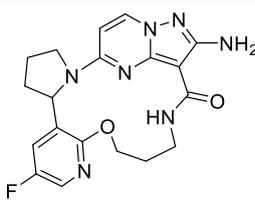
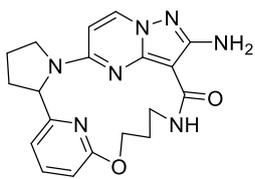
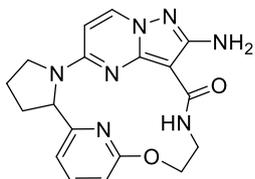
Etapa C-a: (1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E)-1<sup>2</sup>-amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona

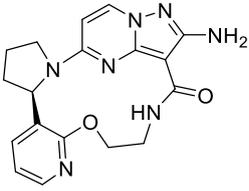
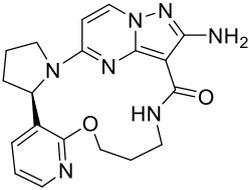
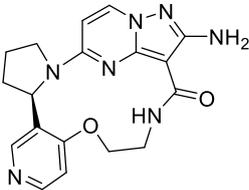
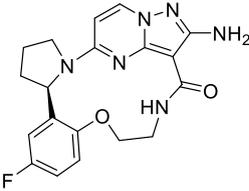
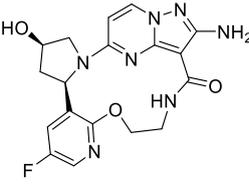
[0151] A uma solução de trifenilfosfina (344 mg) e 2-amino-5-(2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(2-hidróxietil)pirazolo [1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida (263 mg) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionado azodicarboxilato de di-isopropila (265 mg) a 0 °C, aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. A mistura de reação foi

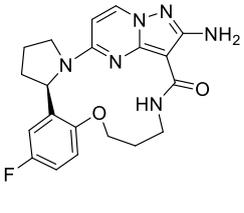
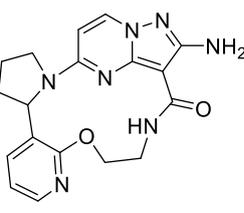
concentrada em pressão reduzida para remover o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano: metanol=20: 1) para disponibilizar o composto título (66,0 mg).

[0152] RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85-8,93 (brs, 1H), 7,99 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,4, 2,8$  Hz, 1H), 6,02 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,66-5,70 (m, 1H), 5,12-5,21 (brs, 2H), 5,06-5,11 (m, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 3,83-3,95 (m 2H), 3,64-3,69 (m 2H), 2,35-2,57 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 1H), 1,91-1,99 (m 1H).

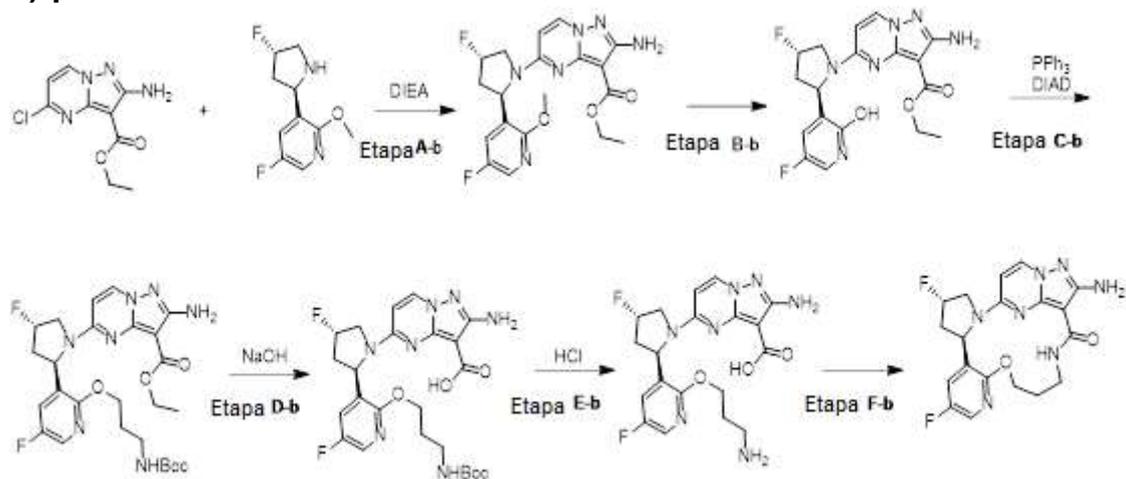
[0153] Os seguintes compostos dos Exemplos foram sintetizados com referência ao método como mostrado no Exemplo 1.

| Exemplos | Estrutura   | Nome   | RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$   |
|----------|---|--|---|
| 2        |   | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E}$ )-12-amino-35-fluor-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-on]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona | 7,94-7,99 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,72-7,76 (m, 1H), 5,34-5,50 (brs, 2H), 5,21-5,26 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 2,16-2,48 (m 4H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H)   |
| 3        |  | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E}$ )-12-amino-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-on]pirimidina-3(2,6)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona          | 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (brs, 1H), 6,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,46 (brs, 2H), 5,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 9,94-3,75 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,42 (brs, 1H), 3,17 (brs, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 3H) |
| 4        |  | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E}$ )-12-amino-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-on]pirimidina-3(2,6)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona      | 8,20-8,28 (brs, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,92 (td, $J = 12,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,36-5,51 (brs, 2H), 5,07-5,11 (m, 1H), 4,14-4,19 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,59-3,72 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,16-2,27 (m, 2H)               |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| 5 |    | <p>(<i>R,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E</i>)-12-amino-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona</p>   | <p>RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96-9,06 (brs, 1H), 8,02 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 5,11-5,17 (brs, 3H), 4,32-4,38 (m, 1H), 3,91-3,98 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 2H), 2,37-2,55 (m, 2H), 2,14-2,24 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H)</p> |
| 6 |    | <p>(<i>R,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E</i>)-12-amino-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-nonanofano-9-ona</p>  | <p>8,02-8,08 (brs, 1H), 8,01 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,79-5,82 (m, 1H), 5,39-5,48 (brs, 2H), 5,27-5,32 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 2,24-2,44 (m, 4H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,81-1,90 (m, 1H)</p>             |
| 7 |  | <p>(<i>R,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E</i>)-12-amino-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,4)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona</p>   | <p>9,19 (brs, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 5,15 (brs, 2H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,71-3,60 (m, 2H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H)</p>   |
| 8 |  | <p>(<i>R,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E</i>)-12-amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclo-octaofano-8-ona</p>   | <p>9,18-9,29 (brs, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62-6,88 (m, 3H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,86-5,89 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 2H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H)</p>   |
| 9 |  | <p>(<i>1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E,2<sup>2</sup>R,2<sup>4</sup>R</i>)-12-amino-3<sup>5</sup>-flúor-2<sup>4</sup>-hidróxi-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona</p> | <p>.84-8,87 (brs, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 2H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,77-5,80 (m, 1H), 5,18-5,23 (brs, 2H), 5,09-5,14 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 3H), 3,65-3,69 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,07-2,20 (brs, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H)</p>  |

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
| 10 |  | (R,1 <sup>3</sup> E,1 <sup>4</sup> E)-12-amino-3 <sup>5</sup> -flúor-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclononano-fano-9-ona | 8,46-8,64 (brs, 1H), 8,06-8,09 (m, 1H), 6,72-6,95 (m, 3H), 6,08-6,26 (m, 2H), 4,31-4,44 (m, 2H), 3,82-3,99 (m, 4H), 3,38-3,50 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 2H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H)   |
| 11 |  | (1 <sup>3</sup> E,1 <sup>4</sup> E)-12-amino-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octafano-8-ona                         | 8,98-9,05 (brs, 1H), 8,03 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 5,12-5,17 (m, 3H), 4,32-4,38 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,63-3,83 (m, 2H), 2,36-2,58 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H) |

**Exemplo 12: (1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E,2<sup>2</sup>R,2<sup>4</sup>S)-1<sup>2</sup>-Amino-2<sup>4</sup>,3<sup>5</sup>-difluór-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-fano-9-ona**



**Etapa A-b:** Síntese de 2-amino-5-((2R,4S)-4-flúor-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0154] Foi realizada com referência à Etapa A-a no Exemplo 1, mas 2-(2-metóxi-5-fluoropiridil)pirrolidina foi substituída por

5-flúor-3-((2*R*,4*S*) -4-fluoropirrolidin-2-il)-2-metoxipiridina.

Etapa B-b: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0155] Ao 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1 -il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (1,0 g) foi adicionada uma solução de HCl em 1,4-dioxano (3,5 M, 4 mL). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C e reagiu em um tubo vedado por 3 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (0,6 g).

Etapa C-b: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(3-(*tert*-butoxycarbonilamino)propóxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3 -carboxilado de etila

[0156] A uma solução de trifetilfosfina (778 mg) em tetra-hidrofurano (15 mL) foi adicionado azodicarboxilato de di-isopropila (600 mg) a 0 °C e agitado por 20 min e então a ele foi adicionado 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado (400 mg). A mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite e então concentrada em pressão reduzida para remover solvente. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: diclorometano: metanol = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (250 mg).

Etapa D-b: Síntese de ácido 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(3-(*tert*-butoxycarbonil)propóxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico

[0157] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(3-(*tert*-butoxycarbonilamino)propil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (375 mg) em metanol (10 mL) foi

adicionado uma solução de hidróxido de sódio aquosa saturada (2 mL), aquecida a 80 °C e agitado por 3 h. Após a remoção de metanol, a mistura resultante foi ajustada para um pH menor que 5 com ácido clorídrico diluído e então extraída com um solvente misto de diclorometano/isopropanol (V/V=3/1) (50 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (310 mg).

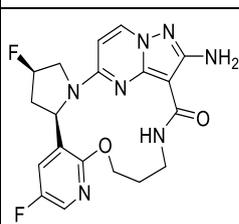
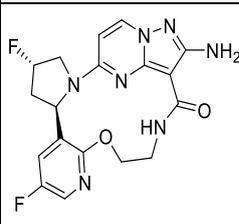
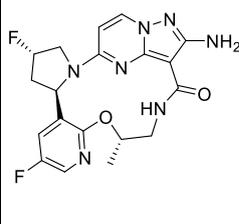
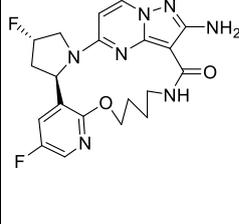
Etapa E-b: Síntese de ácido 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(3-aminopropóxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico e ácido 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(3-(*tert*-butoxicarbonil)propil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-flúor-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico (310 mg) foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e então a ele foi adicionada uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4M, 30 mL). A mistura resultante reagiu por 10 min e então foi concentrada em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (205 mg).

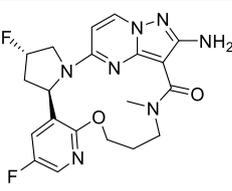
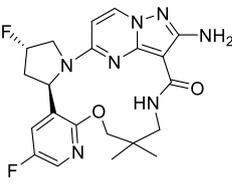
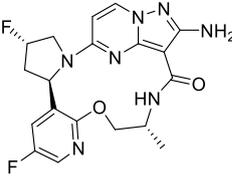
Etapa F-b: Síntese de (1<sup>3</sup>*E*,1<sup>4</sup>*E*,2<sup>2</sup>*R*,2<sup>4</sup>*S*)-1<sup>2</sup>-amino-2<sup>4</sup>,3<sup>5</sup>-diflúor-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona e ácido 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(3-aminopropóxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico (20 mg) foi dissolvido em DMF (2 mL) e então a ele foram adicionados pentafluorofenildifenilfosfato (20 mg) e di-isopropiletilamina (31 mg) a 0 °C. A mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. A solução de reação foi vertida em água (50 mL) e então extraída com acetato de etila (25 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano: metanol = 20: 1) para disponibilizar o composto título (8,2 mg).

[0158] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H),

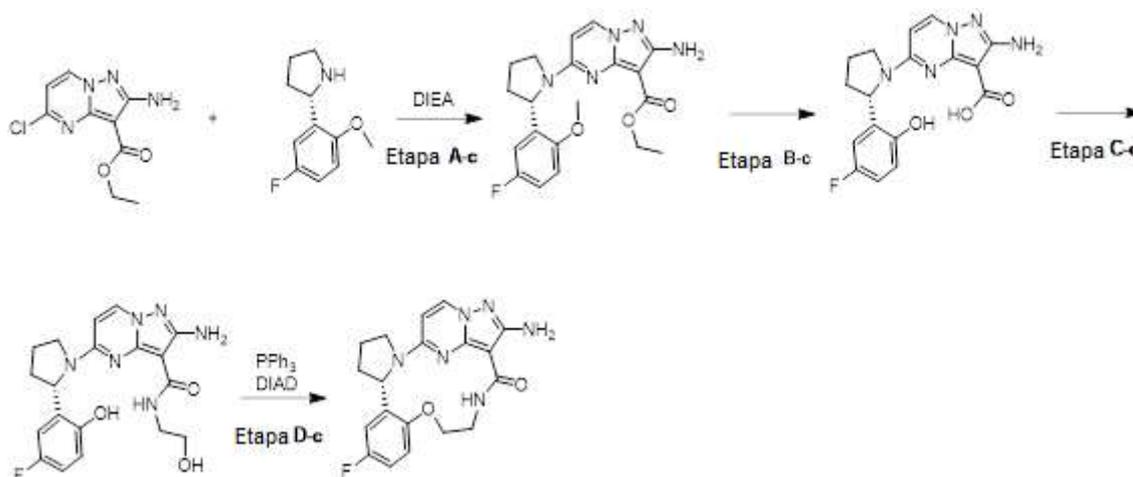
6,02 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,83-5,88 (m, 1H), 5,41-5,55 (m, 3H), 5,23-5,28 (m, 1H), 3,97-4,24 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,80-2,91 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 1,90-2,09 (m, 3H).

[0159] Os seguintes compostos dos Exemplos foram sintetizados com referência ao método como mostrado no Exemplo 12.

| Exemplos | Estrutura   | Nome   | RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$   |
|----------|---|--|---|
| 13       |    | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E},^{22}\text{R},^{24}\text{R}$ )-12-amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór--4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilcliclononano-9-ona                         | 8,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 5,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,88-5,90 (m, 1H), 5,59 (dt, $J = 53,6, 4,4$ Hz, 1H), 5,26-5,31 (s, 1H), 4,19-4,37 (m, 2H), 3,87-4,00 (m, 2H), 3,42-3,44 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 1H), 2,16-2,30 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H)       |
| 14       |  | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E},^{22}\text{R},^{24}\text{S}$ )-12-amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona                       | 8,78 (brs, 1H), 8,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,56-5,43 (m, 1H), 5,30 (brs, 2H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,15-3,90 (m, 3H), 3,67-3,63 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H) |
| 15       |  | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E},^{22}\text{R},^{24}\text{S},^{5}\text{S}$ )-12-amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór--5-metil-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona | 8,95-9,06 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 3,2$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,82-5,86 (m, 1H), 5,35-5,57 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,94-4,15 (m, 3H), 3,26-3,32 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,04-2,22 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)                   |
| 16       |  | ( $^{13}\text{E},^{14}\text{E},^{22}\text{R},^{24}\text{S}$ )-12-amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór--4-oxa-9-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-decanofano-10-ona                    | 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,09-7,16 (brs, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,84 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,41-5,54 (m, 3H), 5,07-5,11 (m, 1H), 3,96-4,16 (m, 3H),   |

|    |   |   |  |
|----|---|---|--|
|    |   |   | 3,50-3,56 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 2,93-3,03 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H)  |
| 17 |    | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S)-12-amino-24,35-difluor-8-metil-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona                    | 8,01 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,96 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,78-5,83 (m, 1H), 5,50 (d, <i>J</i> = 52,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,71-4,81 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,90-4,12 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 1,98-2,31 (m, 3H)   |
| 18 |    | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S)-12-amino-24,35-difluor-6,6-dimetil-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona                | 8,12 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,02 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,80-5,84 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,48 (d, <i>J</i> = 52,0 Hz, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 3,94-4,17 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 3,4-3,28 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,07 (s, 3H)   |
| 19 |  | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S, <sup>6</sup> R)-12-amino-24,35-difluor-6-metil-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)pirrolidilciclo-octaofano-8-ona | 9,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 4,0, 3,2 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,83-5,87 (m, 1H), 5,52 (d, <i>J</i> = 52,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 3,98-4,15 (m, 3H), 2,93-2,94 (m, 1H), 2,04-2,22 (m, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H) |

**Exemplo 20: Síntese de (S,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E)-12-amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclo-octaofano-8-ona**



Etapa A-c: Síntese de (S)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0160] Etapa A-c foi realizada com referência à Etapa A-a no Exemplo 1.

[0161] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d, J = 6,4, 1H), 6,91–6,71 (m, 3H), 5,64 (d, J = 6,4, 1H), 5,20-5,14 (m, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,46 (m, 3H).

Etapa B-c: Síntese de ácido (S)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-hidróxifenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico

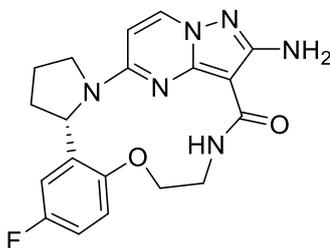
[0162] A uma solução de (S)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il) pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (160 mg) em diclorometano (10 mL) foi adicionado tribrometo de boro (193 µL) a 0 °C, aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. A mistura foi ajustada para ser básica (pH=8) com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e então ajustada para pH=4 com solução de ácido clorídrico 1 N e então foi extraída com diclorometano (50 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título (95,3 mg).

Etapa C-c: Síntese de (S)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-

hidroxifenil)pirrolidin-1-il)-*N*-(2-hidróxietil)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida

[0163] A uma solução de ácido (S)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-hidróxifenil)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico (160 mg) e etanolamina (72 mg) em DMF (8 mL) foram adicionados EDCI (224 mg), HOBt (158 mg) e trietilamina (272 µL) a 0 °C, foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. Então água (10 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (50 mLx3). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro e então concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: diclorometano: metanol=20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (66 mg).

Etapa D-c: Síntese de (S,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E)-1<sup>2</sup>-amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclo-octaofano-8-ona



[0164] Etapa D-c foi realizada com referência à etapa C-a no Exemplo 1.

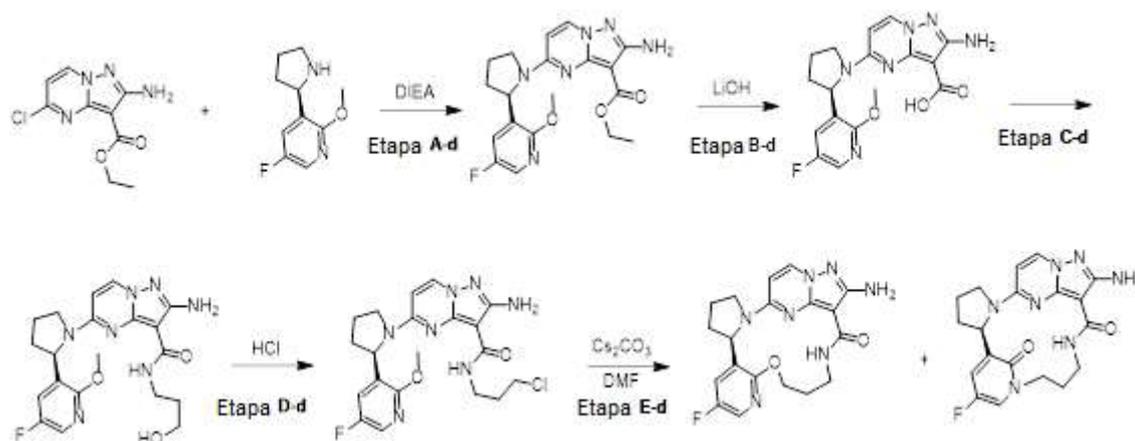
[0165] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13-9,20 (brs, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 5,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,80-5,83 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,83-1,89 (m, 1H).

### Síntese de compostos do Exemplo 21 e Exemplo 22

**Exemplo 21:** (R,1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E)-1<sup>2</sup>-Amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononan

## ofano-9-ona

**Exemplo 22: (1<sup>3</sup>E,1<sup>4</sup>E,2<sup>2</sup>R)-1<sup>2</sup>-Amino-3<sup>5</sup>-flúor-3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>-di-hidro-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,1)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-3<sup>2</sup>,8-diona**



Etapa A-d: Síntese de (*R*)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0166] Etapa A-d foi realizada com referência à Etapa A-ona no Exemplo 1.

[0167] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8,20-7,81 (m, 2H), 7,05 (brs, 1H), 6,22-5,48 (m, 1H), 5,23 (brs, 2H), 5,03 (brs, 1H), 4,45-4,26 (m, 1H), 4,20-3,42 (m, 6H), 2,45 (brs, 1H), 2,10-1,81 (m, 3H), 1,45 (brs, 2H), 1,23 (brs, 1H). m/z=401[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa B-d: Síntese de ácido (*R*)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico

[0168] A uma mistura de (*R*)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (896 mg), água (2 mL) e metanol (10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio mono-hidratado (500 mg) a temperatura ambiente, aquecida a 80 °C e refluxada por 5 horas. A mistura resultante foi concentrada em pressão reduzida para remover metanol e ao resíduo foi adicionada água (20 mL). A mistura resultante

foi ajustada para pH=2 com solução de ácido clorídrico aquosa 1 N e uma grande quantidade de sólido branco foi precipitada e então filtrada. O sólido foi seco em vácuo para disponibilizar o composto título (656 mg).

Etapa C-d: Síntese de (*R*)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-(3-hidróxi-propil)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida

[0169] A uma solução de ácido (*R*)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico (325 mg) e 3-aminopropanol (100 mg) em DMF seco (9 mL) foram sequencialmente adicionados carbodi-imida cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etila (502 mg), 1-hidroxibenzotriazol (354 mg) e trietilamina (441 mg) mediante a proteção de gás nitrogênio. Após finalizar a adição, a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante toda a noite e então a ela foram adicionados água (20 mL) e acetato de etila (100 mL) e agitado por 5 min. Então, a mistura resultante foi disposta em camadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado para disponibilizar o composto título (137 mg).

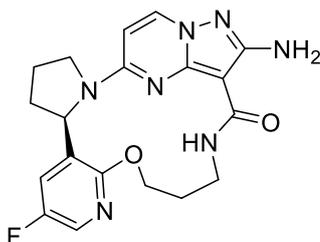
Etapa D-d: Síntese de (*R*)-2-amino-*N*-(3-chloropropil)-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida

[0170] Uma mistura de (*R*)-2-amino-5-(2-(5-flúor-2-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)-*N*-(3-hidróxi-propil)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida (130 mg) e uma solução de HCl em 1,4-dioxano (4 M, 6 mL) foi vedada em um tubo pressurizado, aquecida a 100 °C e continuamente reagiu por 1 h. A mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e então concentrada em pressão reduzida para remover 1,4-dioxano para disponibilizar o composto título (110 mg).

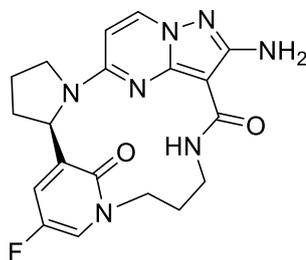
Etapa E-d: Síntese de (*R*,1<sup>3</sup>*E*,1<sup>4</sup>*E*)-1<sup>2</sup>-amino-3<sup>5</sup>-flúor-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano

ano-9-ona e (1<sup>3E</sup>,1<sup>4E</sup>,2<sup>2R</sup>)-1<sup>2</sup>-amino-3<sup>5</sup>-flúor-3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>-di-hidro-7-aza-1(5,3)-pirazolo [1,5-ona]pirimidina-3(3,1)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-3<sup>2</sup>,8-diona

[0171] Uma mistura de (*R*)-2-amino-*N*-(3-cloropropil)-5-(2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxamida (110 mg), carbonato de césio (414 mg) e DMF (6 mL) foi aquecida a 80 °C e agitada por 6 h e a ela foram adicionados água (20 mL) e acetato de etila (100 mL) e agitada por 5 min. A mistura resultante foi disposta em camadas e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: diclorometano: metanol=20: 1 (V: V)) para disponibilizar os dois compostos títulos (15 mg), respectivamente.



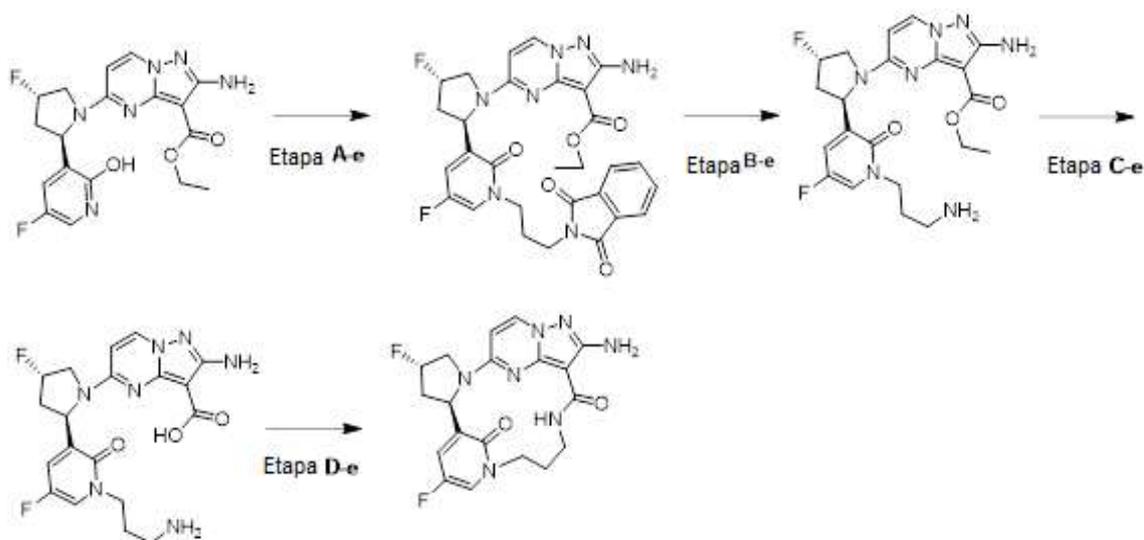
[0172] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,84 (brs, 1H), 7,14(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 5,41 (brs, 2H), 5,24-5,20 (m, 1H), 4,20(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,65 (dd, *J* = 17,2, 7,6 Hz, 1H), 3,46(t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,49-2,19 (m, 4H), 2,06,1,95 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H). *m/z*=398[M+1]<sup>+</sup>.



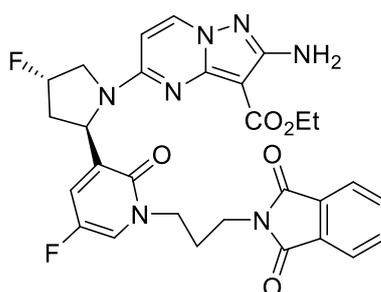
[0173] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (brs, 1H), 7,05-6,98 (brs, 2H), 6,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,41 (brs, 2H), 5,07 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,81-3,65

(m, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,39-1,98 (m, 3H), 1,94-1,76 (m, 2H).  $m/z=398[M+1]^+$ .

**Exemplo 23: Síntese de (1<sup>3E</sup>,1<sup>4E</sup>,2<sup>2R</sup>,2<sup>4S</sup>)-1<sup>2</sup>-amino-2<sup>4</sup>,3<sup>5</sup>-diflúor-3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>-di-hidro-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,1)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-3<sup>2</sup>,8-diona**



Etapa A-e: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(1-(3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)propil)-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila



[0174] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (380 mg) em DMF (8 mL) foi adicionado hidreto de lítio (12 mg) a 0 °C e agitado por 5 min e então a ela foi adicionada *N*-bromopropilftalamida (500 mg). A mistura resultante foi aquecida a

temperatura ambiente e agitada por 4 h. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (50 mLx3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em pressão reduzida para remover o solvente para disponibilizar um produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Etapa B-e: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(1-(3-aminopropil)-5-flúor-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0175] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(1-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)-5-flúor-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (120 mg) em metanol (8 mL) foi adicionada hidrazina hidratada (0,5 mL, concentração: 80%) a temperatura ambiente, aquecida a 50 °C e agitada por 5 h. A mistura resultante foi concentrada em pressão reduzida para remover o solvente para disponibilizar um produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Etapa C-e: Síntese de ácido 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(1-(3-aminopropil)-5-flúor-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico

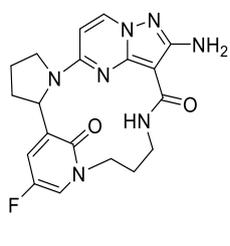
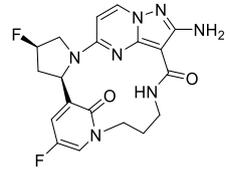
[0176] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(1-(3-aminopropil)-5-flúor-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila em metanol (8 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (300 mg) a temperatura ambiente, aquecida a 70 °C e agitada por 1 h. A mistura resultante foi ajustada para pH=5 com ácido clorídrico concentrado e então filtrada. O sólido foi seco para disponibilizar um produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Etapa D-e: Síntese de (1<sup>3</sup>*E*,1<sup>4</sup>*E*,2<sup>2</sup>*R*,2<sup>4</sup>*S*)-1<sup>2</sup>-amino-2<sup>4</sup>,3<sup>5</sup>-diflúor-3<sup>1</sup>,3<sup>2</sup>-di-hidro-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,1)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-3<sup>2</sup>,8-diona

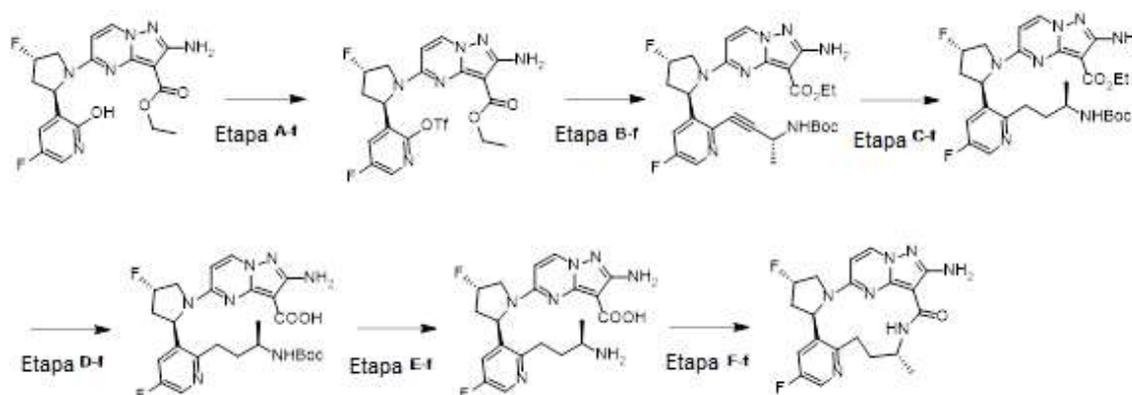
[0177] Ácido 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(1-(3-aminopropil)-5-flúor-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxílico, *N,N*-di-isopropiletilamina, cloridrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida e 1-hidroxibenzotriazol foram dissolvidos em um solvente misto de *N,N*-dimetilformamida e diclorometano (50 ml, V: V=1: 1) e agitada a temperatura ambiente por 4 h. Após a remoção do solvente, a mistura resultante foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano: metanol = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o produto alvo (2 mg).

[0178] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,43-5,62 (m, 2H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H), 3,91-4,00 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 2,78-2,80 (m, 1H), 2,05-2,23 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 1H). *m/z*=416[M+1]<sup>+</sup>.

[0179] Os seguintes compostos dos Exemplos foram sintetizados com referência ao método como mostrado no Exemplo 23.

| Exemplos | Estrutura   | Nome  | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ   |
|----------|---|---|--|
| 24       |  | ( <sup>13</sup> <i>E</i> , <sup>14</sup> <i>E</i> )-12-amino-3 <sup>5</sup> -flúor-3 <sup>1</sup> ,3 <sup>2</sup> -di-hidro-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,1)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-3 <sup>2</sup> ,8-diona   | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,01 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,49-5,53 (m, 3H), 5,07 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,32-3,49 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,05-2,28 (m, 3H), 1,62-1,94 (m, 2H); <i>m/z</i> =398[M+1] <sup>+</sup> . |
| 25       |  | ( <sup>13</sup> <i>E</i> , <sup>14</sup> <i>E</i> , <sup>22</sup> <i>R</i> , <sup>24</sup> <i>R</i> )-12-amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór-3 <sup>1</sup> ,3 <sup>2</sup> -di-hidro-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,1)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-3 <sup>2</sup> ,8-diona | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 6,30 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,50-5,65 (m, 2H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 2H), 3,83-3,96 (m, 1H), 3,67-3,69 (m, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 2,85-2,86 (m, 1H), 2,07-2,32 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 1H); <i>m/z</i> =416[M+1] <sup>+</sup> .                                       |

**Exemplo 26: Síntese de (<sup>13</sup>*E*,<sup>14</sup>*E*,<sup>22</sup>*R*,<sup>24</sup>*S*,<sup>6</sup>*R*)-1<sup>2</sup>-amino-2<sup>4</sup>,3<sup>5</sup>-difluór-6-metil-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3**

**(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidinilciclo-octaofano-8-ona**

Etapa A-f: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-(trifluorometilsulfonilóxi)piridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0180] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-hidróxipiridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (1,8 g) e trietilamina (1,43 mL) em DMF (15 mL) foi adicionado *N*-fenilbis(trifluorometano) sulfonimida (1,76 g) e agitada a temperatura ambiente durante toda a noite. A reação foi finalizada com água (100 mL) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (50 mL×3). A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e o filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: diclorometano: metanol = 20: 1 (V: V)) para disponibilizar o composto título (1,6 g).

Etapa B-f: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)but-1-yn-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0181] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-4-flúor-2-(5-flúor-2-(trifluorometil sulfonilóxi)piridin-3-il)pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (600 mg) e *N*-[(1*R*)-1-metil-2-propin-1-il]carbamato de *tert*-butila (378 mg) em DMF (8 mL) foram

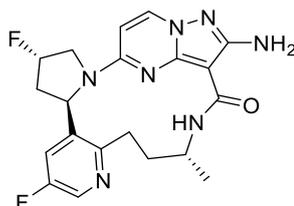
adicionados iodeto cuproso (43 mg), dicloridrato de bis(trifenilfosfina)paládio (157 mg) e di-isopropiletilamina (417 uL) a temperatura ambiente mediante a proteção de gás nitrogênio e aquecidos a 65 °C e agitados por 9 h. A mistura resultante foi concentrada em pressão reduzida para remover DMF e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano: metanol=20: 1) para disponibilizar o composto título (563 mg).

[0182] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 5,80–5,30 (m, 4H), 4,85-4,79 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 15H). m/z=556[M+1]<sup>+</sup>.

Etapa C-f: Síntese de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)butil)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila

[0183] A uma solução de 2-amino-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-((*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)but-1-yn-1-il)-5-fluoropiridin-3-il)-4-fluoropirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3-carboxilado de etila (563 mg) em metanol (100 mL) foi adicionado hidróxido de paládio em carbono (20%) (860 mg). A mistura resultante foi purgada com gás hidrogênio três vezes, agitada a temperatura ambiente durante toda a noite mediante a proteção de gás hidrogênio e então filtrada por sucção. O filtrado foi concentrado em pressão reduzida para disponibilizar o composto título.

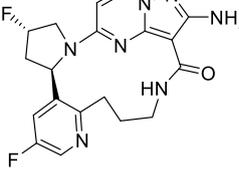
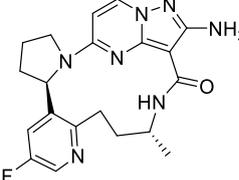
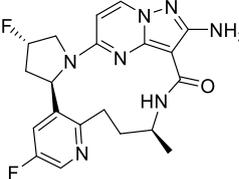
[0184] As etapas D-f, E-f e F-f foram realizadas com referência às Etapas D-b, E-b e F-b no Exemplo 12.

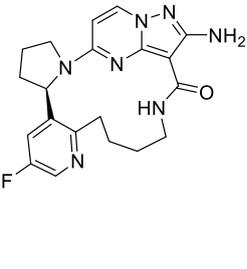
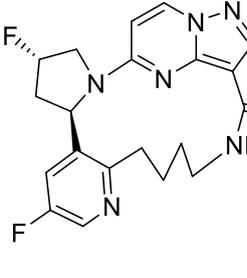


[0185] RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (d, *J* = 2,8 Hz,

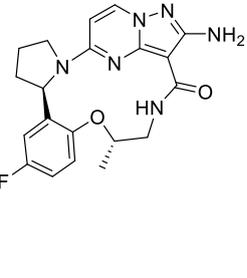
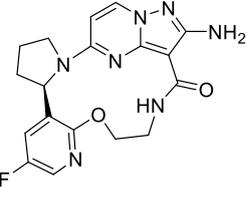
1H), 8,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H), 6,06 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,62-5,67 (m, 1H), 5,47 (dt,  $J = 52,0, 2,8$  Hz, 1H), 5,28-5,39 (brs, 2H), 4,27-4,33 (m, 1H), 3,98-4,18 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 1H), 2,95-3,00 (m, 1H), 2,66-2,84 (m, 2H), 2,32-2,40 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 1H), 1,28 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

[0186] Os seguintes compostos dos Exemplos foram sintetizados com referência ao método como mostrado no Exemplo 26.

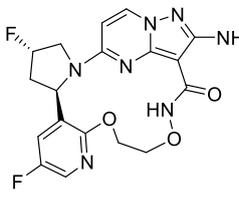
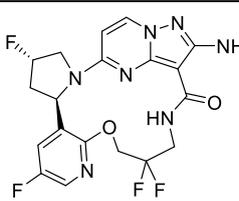
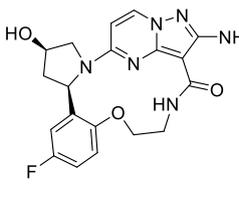
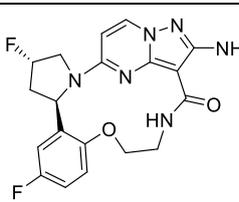
| Exemplos | Estrutura   | Nome  |   |
|----------|---|---|---|
| 27       |    | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S)-12-amino-24,35-difluor-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-onapirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona                         | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,62-5,67 (m, 1H), 5,48 (dt, $J = 52,0, 2,8$ Hz, 1H), 5,23-5,37 (brs, 2H), 3,98-4,18 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,91-3,01 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 1,93-2,20 (m, 2H)      |
| 28       |  | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>6</sup> R)-12-amino-35-fluor-6-metil-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-onapirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona                       | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,45-5,49 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 3,63-3,76 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) |
| 29       |  | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S, <sup>6</sup> S)-12-amino-24,35-difluor-6-metil-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-onapirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,33 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,66-5,71 (m, 1H), 5,50 (dt, $J = 52,0, 2,8$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31-4,46 (m, 1H), 3,98-4,19 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 1H), 2,80-3,01 (m, 3H), 1,94-2,16 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H)   |

|    |   |  |  |
|----|---|--|--|
| 30 |  | (R,1 <sup>3</sup> E,1 <sup>4</sup> E)-1 <sup>2</sup> -amino-3 <sup>5</sup> -flúor-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo nonanofano-9-ona                       | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,67-5,65 (m, 1H), 5,30 (brs, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,48-3,25 (m, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,30-2,01 (m, 2H)          |
| 31 |  | (1 <sup>3</sup> E,1 <sup>4</sup> E,2 <sup>2</sup> R,2 <sup>4</sup> S)-1 <sup>2</sup> -amino-2,8-difluor-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo nonanofano-9-ona | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,66-5,70 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 1H), 3,27-3,30 (m, 2H), 2,89-2,97 (m, 2H), 2,18-2,20 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 3H) |

[0187] Os seguintes compostos dos Exemplos foram sintetizados com referência ao método como mostrado no Exemplo 1.

| Exemplos | Estrutura   | Nome  |  |
|----------|---|---|--|
| 32       |  | (1 <sup>3</sup> E,1 <sup>4</sup> E,2 <sup>2</sup> R,5S)-1 <sup>2</sup> -amino-3 <sup>5</sup> -flúor-5-metil-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclo-octaofano-8-ona | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,32 (brs, 0,5H), 8,92 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94-6,75 (m, 3H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,84 (m, 0,5H), 5,68 (m, 0,5H), 5,12 (brs, 2H), 4,76-4,74 (m, 0,5H), 4,63-4,60 (m, 0,5H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 1,5H), 3,37-3,33 (m, 0,5H), 2,51-2,34 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 1H), 1,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H) |
| 33       |  | (R,1 <sup>3</sup> E,1 <sup>4</sup> E)-1 <sup>2</sup> -amino-3 <sup>5</sup> -flúor-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclo-octaofano-8-ona                         | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,23 (brs, 2H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H)   |

[0188] Os seguintes compostos dos Exemplos foram sintetizados com referência ao método como mostrado no Exemplo 12.

| Exemplos | Estrutura   | Nome  |  |
|----------|---|---|--|
| 34       |    | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S)-1 <sup>2</sup> -amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór-4,7-dioxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona     | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 6,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 52,0 Hz, 1H), 5,26 (brs, 2H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,16-3,95 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H) |
| 35       |    | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S)-1 <sup>2</sup> -amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> ,6,6-tetrafluoro-4-oxa-8-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-3(3,2)-piridina-2(1,2)-pirrolidilciclononano-9-ona | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,75-5,87 (m, 2H), 5,42-5,51 (m, 3H), 3,94-4,33 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 1H)   |
| 36       |   | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> R)-1 <sup>2</sup> -amino-3 <sup>5</sup> -flúor-2 <sup>4</sup> -hidróxi-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclo-octaofano-8-ona | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,12 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 6,89-6,76 (m, 2H), 6,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,94-5,84 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 3H), 3,63-3,67 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H)                 |
| 37       |  | ( <sup>13</sup> E, <sup>14</sup> E, <sup>22</sup> R, <sup>24</sup> S)-1 <sup>2</sup> -amino-2 <sup>4</sup> ,3 <sup>5</sup> -difluór-4-oxa-7-aza-1(5,3)-pirazolo[1,5-ona]pirimidina-2(1,2)-pirrolidina-3(1,2)-benzociclo-octaofano-8-ona       | RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,10 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91-6,74 (m, 2H), 6,11-5,96 (m, 2H), 5,55 (s, 0,5H), 5,42 (s, 0,5H), 5,22 (s, 2H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,39-4,41 (m, 1H), 3,88-4,12 (m, 3H), 3,63-3,68 (m, 1H), 2,82-2,91 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H)  |

## Ensaios de bioatividade

### Ensaio para atividade inibitória (IC<sub>50</sub>) contra TrkA quinase

#### 1. Ensaio para atividade inibitória (IC<sub>50</sub>) contra TrkAWT

[0189] Uma plataforma de teste para atividade de quinase TrkAWT foi estabelecida com base no Ensaio de Fluorescência homogênea resolvida com o tempo (HTRF) e as atividades dos compostos

foram testadas usando a plataforma. Os compostos foram submetidos a diluição gradiente de cinco vezes por oito vezes com 100% de DMSO com uma concentração de partida de 200  $\mu\text{M}$  (9 concentrações no total). 4  $\mu\text{L}$  de amostra diluída para cada concentração foram adicionados a 96  $\mu\text{L}$  de um tampão de reação (HEPES 50 mM, pH7,4, 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,1 mM  $\text{NaCO}_3$ , 0,001% de Tween-20, 0,01% de BSA e 1 mM DTT) e misturados homoganeamente para ser usados como um composto 4\*. O tampão de reação foi usado para formular 2\* TrkA quinase (a concentração final do mesmo foi 1 nM) e 4\* substrato (peptídeo ATP+TK) (peptídeo TK, HTRF® KinEASE™-TK, foi comprado da Cisbio e a concentração final de peptídeo TK foi 1  $\mu\text{M}$  e a concentração final de ATP foi 40  $\mu\text{M}$ ). 2,5  $\mu\text{L}$  do composto 4\* foi adicionado a uma placa de 384 poços (OptiPlate-384, comprado da PerkinElmer) e então 5  $\mu\text{L}$  da 2\* TrkA quinase foram adicionados e misturados homoganeamente por centrifugação. Então 2,5  $\mu\text{L}$  da mistura do substrato 4\* foi adicionado para iniciar a reação (o volume de reação total foi 10  $\mu\text{L}$ ). A placa de 384 poços foi colocada em um incubador para reagir por 60 min a 23 °C. Então, a reação foi terminada adicionando 5  $\mu\text{L}$  de anticorpo antifosfotirosina marcado com criptato  $\text{Eu}^{3+}$  (HTRF® KinEASE™-TK, comprado da Cisbio) e 5  $\mu\text{L}$  de estreptavidina-XL-665 (HTRF® KinEASE™-TK, comprada da Cisbio). Após a incubação por 1 hora no incubador, os valores de fluorescência foram lidos em Envision (comprado da PerkinElmer). O comprimento de onda de excitação foi 320 nm e os comprimentos de onda de emissão para a detecção foram 665 nm e 620 nm. A atividade enzimática foi representada por uma razão das duas leituras nos dois comprimentos de onda de emissão. A atividade enzimática para cada composto foi testada em 9 concentrações e valores de  $\text{IC}_{50}$  dos compostos foram obtidos calculando os dados usando Software GraFit6.0 (Erithacus Software).

## 2. Ensaio para atividade inibitória ( $\text{IC}_{50}$ ) contra TrkA<sup>G667C</sup>

[0190] TrkA<sup>G667C</sup> (Domínio de quinase) quinase foi

expressa em células Sf9 usando pLEX-Bac-4 e purificada usando cromatografia de afinidade em AKTA Purifier (GE company). Uma plataforma de teste para TrkA<sup>G667C</sup> atividade de quinase foi estabelecida com base no Ensaio de Fluorescência homogênea resolvida com o tempo (HTRF) e as atividades dos compostos foram testadas usando a plataforma. Os compostos foram submetidos a diluição gradiente de cinco vezes com 100% de DMSO com uma concentração de partida de 200 µM (8 concentrações no total). 4 µL de amostra diluída para cada concentração foram adicionados a 96 µL de um tampão de reação (HEPES 50 mM, pH7,4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM NaCO<sub>3</sub>, 0,001% de Tween-20, 0,01% de BAS, 1 mM DTT) e misturados homogeneamente para ser usados como um 4\* composto. O tampão de reação foi usado para formular 2\*TrkA<sup>G667C</sup> quinase (a concentração final do mesmo foi 0,5 nM) e 4\* substrato (peptídeo ATP+TK) (peptídeo TK, HTRF<sup>®</sup> KinEASE<sup>™</sup>-TK, foi comprado da Cisbio e a concentração final do mesmo foi 1 µM e a concentração final de ATP foi 15 µM) for use. 2,5 µL do composto 4\* foram então adicionados a uma placa de 384 poços (OptiPlate-384, comprada da PerkinElmer) e 5 µL de 2\*TrkA<sup>G667C</sup> quinase foram adicionados e misturados homogeneamente por centrifugação. Então, 2,5 µL da mistura do substrato 4\* foram adicionados para iniciar a reação (o volume de reação total foi 10 µL). A placa de 384 poços foi colocada em um incubador para reagir por 60 min a 23 °C. Então, a reação foi terminada adicionando 5 µL de anticorpo antifosforotirosina marcado com criptato Eu3+ (HTRF<sup>®</sup> KinEASE<sup>™</sup>-TK, comprado da Cisbio) e 5 µL de estreptavidina-XL-665 (HTRF<sup>®</sup> KinEASE<sup>™</sup>-TK, comprada da Cisbio). Após a incubação por 60 min no incubador, os valores de fluorescência foram lidos em Envision (comprado da PerkinElmer). O comprimento de onda de excitação foi 320 nm e os comprimentos de onda de emissão para a detecção foram 665 nm e 620 nm. A atividade enzimática foi representada por uma razão das duas leituras nos dois comprimentos de onda de emissão. A atividade enzimática para cada composto foi testada em 8

concentrações e valores IC<sub>50</sub> dos compostos foram obtidos calculando os dados usando Software GraFit6.0 (Erithacus Software).

### 3. Ensaio para atividade inibitória (IC<sub>50</sub>) contra TrkA<sup>G595R</sup> quinase

[0191] TrkA<sup>G595R</sup> (Domínio de quinase) quinase foi expressa em células Sf9 usando pEX-Bac-4 e purificada usando cromatografia de afinidade em AKTA Purifier (GE company). Uma plataforma de teste para TrkA<sup>G595R</sup> atividade de quinase foi estabelecida com base no Ensaio de Fluorescência homogênea resolvida com o tempo (HTRF) e as atividades dos compostos foram testadas usando a plataforma. os compostos foram submetidos a diluição gradiente de cinco vezes com 100% de DMSO com uma concentração de partida de 200 µM (8 concentrações no total). 4 µL de amostra diluída para cada concentração foram adicionados a 96 µL de um tampão de reação (HEPES 50 mM, pH7,4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mM NaCO<sub>3</sub>, 0,001% de Tween-20, 0,01% de BAS, 1 mM DTT e 50 nM SEB) e misturados homogeneamente para ser usados como um 4\* composto. O tampão de reação foi usado para formular 2\* TrkA<sup>G595R</sup> quinases (a concentração final foi 0,2 nM) e um 4\* substrato (peptídeo ATP+TK) (peptídeo TK, HTRF® KinEASE™-TK, foi comprado da Cisbio e a concentração final do mesmo foi 1 µM e a concentração final de ATP foi 5µM) for use. 2,5 µL do composto 4\* foi adicionado a uma placa de 384 poços (OptiPlate-384, comprado da PerkinElmer) e então 5 µL das 2\* TrkA<sup>G595R</sup> quinases foram adicionados e misturados homogeneamente por centrifugação. Então, 2,5 µL da mistura do substrato 4\* foi adicionado para iniciar a reação (o volume de reação total foi 10 µL). A placa de 384 poços foi colocada em um incubador para reagir por 120 min a 23 °C. Então, a reação foi terminada adicionando 5 µL de anticorpo antifosforotirosina marcado com criptato Eu3+ (HTRF® KinEASE™-TK, comprado da Cisbio) e 5 µL de estreptavidina-XL-665 (HTRF® KinEASE™-TK, comprado da Cisbio). Após a incubação por 60 min no incubador, os valores de fluorescência

foram lidos em Envision (comprado da PerkinElmer). O comprimento de onda de excitação foi 320 nm e os comprimentos de onda de emissão para a detecção foram 665 nm e 620 nm. A atividade enzimática foi representada por uma razão das duas leituras nos dois comprimentos de onda de emissão. A atividade enzimática para cada composto foi testada em 8 concentrações e valores IC<sub>50</sub> dos compostos foram obtidos calculando os dados usando Software GraFit6.0 (Erithacus Software).

[0192] Nos ensaios da atividade inibitória da quinase do presente pedido, “\*” significa multiplicação e indica múltiplos. Ilustrativamente, “2\*TrkA<sup>G595R</sup> quinase (a concentração final da mesma é 0,2 nM)” se refere a TrkA<sup>G595R</sup> quinase a uma concentração de 0,4 nM.

[0193] O significado exemplar da diluição gradiente: por exemplo, “diluição gradiente de 5 vezes” significa que 4 volumes de uma solução diluente foram adicionados a 1 volume de uma solução estoque 1 para obter uma solução estoque 2; e então 1 volume da solução estoque 2 foi retirado e a ele 4 volumes da solução diluente foram adicionados para obter uma solução estoque 3. As soluções tendo diferentes concentrações foram obtidas de uma maneira semelhante.

[0194] O termo “TrkA<sup>WT</sup>” se refere a um quinase A tipo tropomiosina tipo selvagem.

[0195] O termo “TrkA<sup>G667C</sup>” se refere a TrkA<sup>WT</sup> em que uma glicina na posição 667 é transformada para cisteína.

[0196] O termo “TrkA<sup>G595R</sup>” se refere a TrkA<sup>WT</sup> em que uma glicina na posição 595 é mutada para arginina.

[0197] O termo “HEPES” se refere a ácido 4-hidróxietilpiperazina etanossulfônico.

[0198] O termo “MgCl<sub>2</sub>” se refere a cloreto de magnésio.

[0199] O termo “NaCO<sub>3</sub>” se refere a vanadato de sódio.

[0200] O termo “0,001% de Tween-20” significa que a razão em volume de Tween 20 para o tampão de reação é 0,001%.

[0201] O termo “0,01% de BAS” se refere a uma razão de massa para volume de albumina sérica bovina para o tampão de reação, tal como 0,01 g de BSA em 100 mL do tampão.

[0202] O termo “DTT” se refere a ditioneitol.

[0203] O termo “SEB” se refere a um aditivo em um tampão de reação enzimático.

[0204] “Mm” se refere a milimols por litro.

[0205] Os compostos preparados nos Exemplos anteriores foram analisados de acordo com os métodos biológicos descrito no presente pedido e os resultados foram mostrados na Tabela 1:

**Tabela 1 Atividade inibitória (IC<sub>50</sub>) dos compostos contra TrkA quinases tipo selvagem e tipo mutante**

| Nº dos Exemplos | TrkA <sup>WT</sup><br>IC <sub>50</sub> (nM) | TrkA <sup>G667C</sup><br>IC <sub>50</sub> (nM) | TrkA <sup>G595R</sup><br>IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------------|---|--|--|
| 1               | 0,80±0,16                                   | 1,68±0,28                                      | ---  |
| 2               | 0,57±0,10                                   | 1,86±0,49                                      | ---  |
| 3               | 0,84±0,12                                   | 16,2±2,5                                       | ---  |
| 5               | 0,37±0,04                                   | 12,1±1,0                                       | ---  |
| 6               | 0,47±0,26                                   | 5,61±0,67                                      | ---  |
| 8               | 0,41±0,04                                   | 1,63±0,11                                      | 2,08±0,45                                      |
| 9               | 0,44±0,12                                   | 5,74±1,14                                      | 0,84±0,14                                      |
| 10              | 0,80±0,21                                   | 2,41±0,19                                      | 1,92±0,10                                      |
| 11              | 1,04±0,34                                   | 17,4±2,5                                       | ---  |
| 12              | 0,72±0,04                                   | 0,88±0,11                                      | 0,34±0,04                                      |
| 13              | 0,64±0,02                                   | 14,6±1,5                                       | ---  |

|    |           |            |           |
|----|-----------|------------|-----------|
| 14 | 0,68±0,03 | 0,12±0,01  | 0,40±0,05 |
| 15 | 0,45±0,18 | 0,22±0,02  | 0,53±0,08 |
| 16 | 0,51±0,05 | 0,55±0,08  | 0,76±0,14 |
| 17 | 0,61±0,06 | 8,07±1,24  | 1,05±0,16 |
| 18 | ---       | 0,40±0,04  | 1,24±0,15 |
| 19 | ---       | 0,38±0,04  | 0,73±0,07 |
| 20 | 3,8±0,21  | 15,1±1,6   | ---       |
| 21 | 0,40±0,04 | 1,71±0,19  | 0,85±0,04 |
| 22 | 0,57±0,03 | 12,8±1,4   | ---       |
| 23 | 0,23±0,03 | 2,39±0,40  | 1,40±0,05 |
| 24 | 0,85±0,07 | 16,0±2,9   | ---       |
| 26 | 0,23±0,02 | 1,22±0,11  | 0,68±0,17 |
| 27 | 0,21±0,03 | 1,89±0,20  | 0,68±0,26 |
| 28 | 0,31±0,03 | 13,42±1,34 | 1,01±0,36 |
| 29 | 0,25±0,02 | 3,16±0,39  | 1,08±0,24 |
| 31 | ---       | 2,43±0,39  | 1,45±0,11 |
| 32 | ---       | 0,43±0,06  | 1,28±0,05 |
| 33 | ---       | 1,46±0,19  | ---       |
| 34 | ---       | 0,82±0,04  | ---       |
| 35 | ---       | 0,36±0,02  | 1,36±0,02 |
| 36 | ---       | 8,16±1,64  | ---       |
| 37 | ---       | 0,21±0,02  | ---       |

Em que “---” indica não determinado.

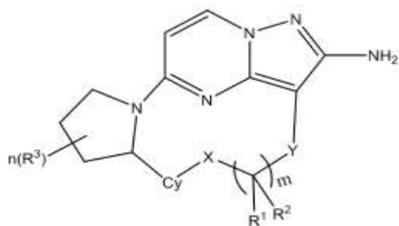
### **Ensaio farmacocinético**

[0206] Ratos SD machos foram disponíveis da Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Os ratos foram alocados com três ratos por grupo e a suspensão de uma amostra a ser testada foi administrada oralmente (5 mg/kg, a suspensão é uma solução mista de 10% de EtOH, 40% de PEG 400 e 50% de H<sub>2</sub>O) por única administração intragástrica, respectivamente. Antes do experimento, os animais foram

jejuados durante toda a noite e o tempo de jejum foi de 10 horas antes da administração a 4 horas após a administração. Após a administração, uma amostra de sangue foi retirada a 0,25 hora, 0,5 hora, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas e 24 horas, respectivamente. Após os animais serem narcotizados com isoflurano usando uma máquina de anestesia para animais pequenos, 0,3 mL de sangue total foi retirado de plexo venoso de fundo e colocado em um tubo com anticoagulante heparina. A 4 °C, a amostra foi centrifugada a 4.000 rpm por 5 min e plasma foi transferido para um tubo centrífuga e conservado a -80 °C até que a análise fosse iniciada. A amostra no plasma foi extraída pelo método de precipitação de proteína e o líquido extraído foi analisado por LC/MS/MS. Os resultados foram mostrados na Tabela 2.

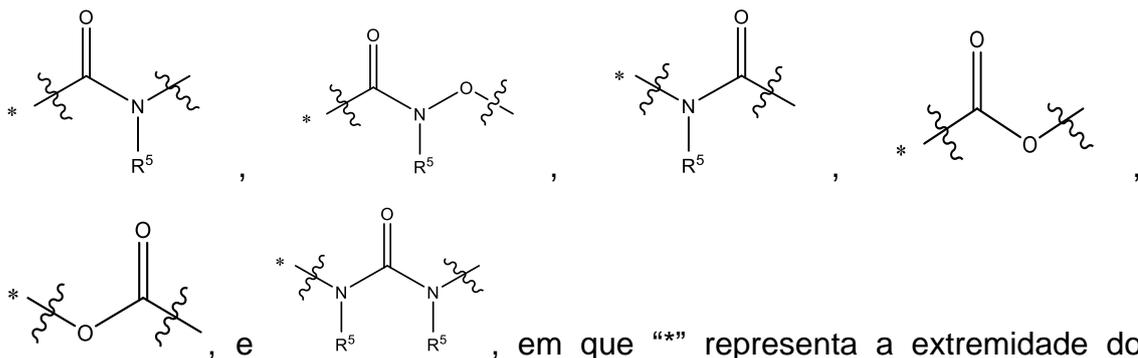
**Tabela 2 Dados farmacocinéticos dos compostos dos exemplos**

| Compostos dos exemplos            | 14   | 15   | 33   |
|-----------------------------------|------|------|------|
| dose (mg/kg)                      | 5    | 5    | 5    |
| T <sub>1/2</sub> (hora)           | 1,81 | 1,53 | 4,22 |
| T <sub>máx</sub> (hora)           | 1,0  | 0,58 | 0,50 |
| C <sub>máx</sub> (ng/mL)          | 140  | 285  | 142  |
| AUC <sub>0-inf</sub> (hora*ng/mL) | 504  | 494  | 513  |

**REIVINDICAÇÕES****1. COMPOSTO DA FÓRMULA (I)**

Fórmula (I),

**OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO,** caracterizado pelo fato de X ser selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, -S- e -NR<sup>4</sup>-; e Y ser selecionado do grupo que consiste em



, e em que “\*” representa a extremidade do grupo Y anexado ao anel de aminopirazolopirimidina;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, nitro, hidróxi, ciano e amino; ou

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tomados juntos para formar  $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{---} \\ \text{S} \end{matrix} \text{O}$  ou  $\begin{matrix} \text{S} \\ \text{---} \\ \text{S} \end{matrix} \text{S}$  ;

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes

independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, nitro, hidróxi, ciano e amino;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

m é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

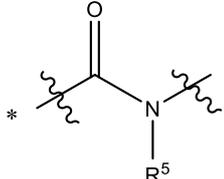
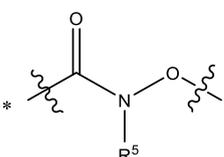
n é selecionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

Cy é selecionado do grupo que consiste em um anel aromático de 6 a 10 membros, um heterociclo aromático de 5 a 10 membros, um heterociclo alifático de 3 a 10 membros e um anel cicloalquila de 3 a 10 membros, em que o anel aromático de 6 a 10 membros, heterociclo aromático de 5 a 10 membros, heterociclo alifático de 3 a 10 membros ou anel cicloalquila de 3 a 10 membros é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, , halo, nitro, hidróxi, ciano e amino.

**2. COMPOSTO**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de X ser selecionado do grupo que consiste em uma ligação e -O-.

**3. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de Y ser selecionado do grupo

que consiste em  e , em que "\*" representa a extremidade do grupo Y anexado ao anel de aminopirazolopirimidina.

**4. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de R<sup>5</sup> ser selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; preferivelmente, R<sup>5</sup> é selecionado

do grupo que consiste em hidrogênio e metila.

**5. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> serem independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino; preferivelmente, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; e preferivelmente ainda, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor e metila.

**6. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de m ser selecionado de 1, 2, 3, 4 ou 5; preferivelmente, m é selecionado de 2, 3 ou 4.

**7. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de R<sup>3</sup> ser selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino, em que alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> e alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino; preferivelmente, R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, iodo e hidróxi; e preferivelmente ainda, R<sup>3</sup> é selecionado do grupo que consiste em flúor e hidróxi.

**8. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de n ser selecionado de 0, 1, 2, ou 3; preferivelmente, n é selecionado de 0 ou 1.

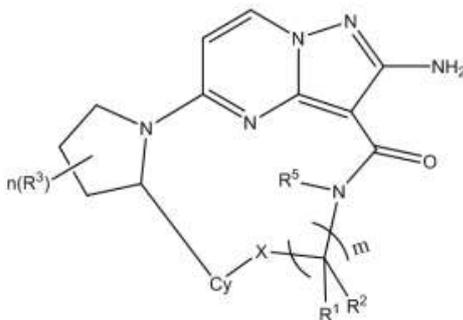
**9. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de Cy ser selecionado do grupo que consiste em anel de benzeno, anel de naftaleno, pirrol, furano, tiofeno,

imidazol, oxazol, pirazol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, oxirano, tetra-hidrofurano, di-hidrofurano, pirrolidina, di-hidropirrolidina, 2H-piridina, piperidina, piperazina, pirazolidina, tetra-hidropirano, morfolina, tiomorfolina, tetra-hidrotiofeno, ciclopropano, ciclopentano e ciclo-hexano, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do

grupo que consiste em alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcóxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, , flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, hidróxi, ciano e amino; preferivelmente, Cy é selecionado do grupo que consiste em um anel de benzeno, piridina e 1,2-2H-piridina, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes

independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor e .

**10. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de o composto da Fórmula (I) ser um composto representado pela Fórmula (II),

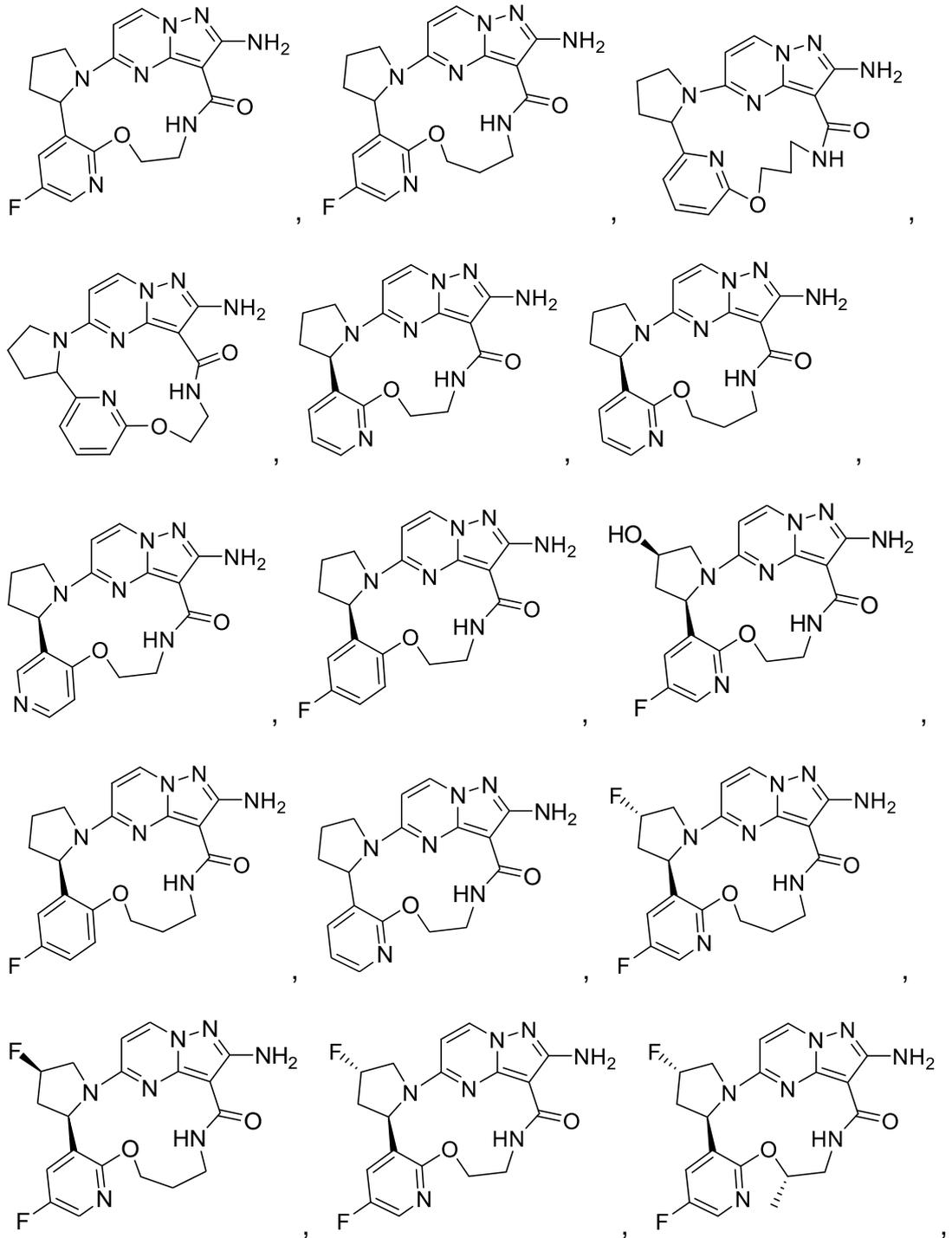


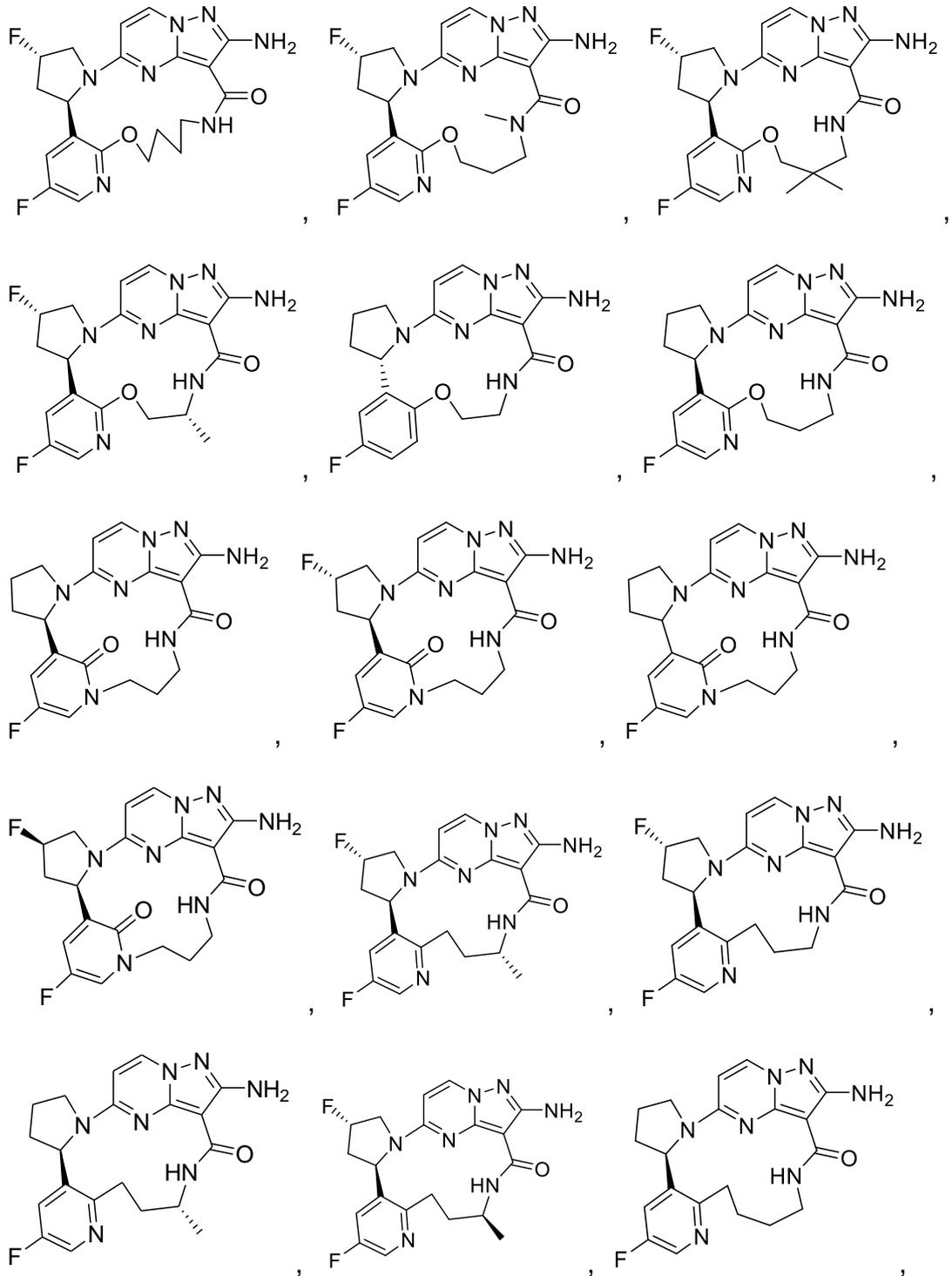
Fórmula (II),

em que X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Cy, m e n estão conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

**11. COMPOSTO**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de o composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ser selecionado do grupo que

consiste em





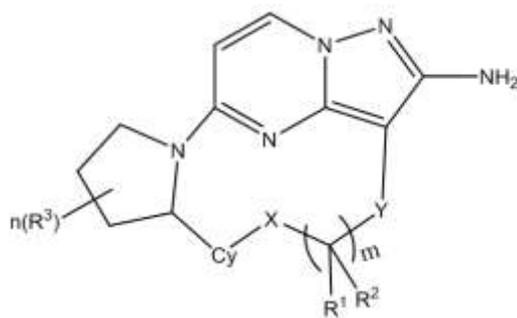


reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser empregado na preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

**15. COMPOSTO DA FÓRMULA (I)**, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de ser utilizado na profilaxia ou tratamento de uma doença mediada por Trk quinase.

**RESUMO**

**“MACROCICLO CONTENDO AMINOPIRAZOL E PIRIMIDINA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DA MESMA”**, representado pela Fórmula (I), para a inibição da atividade da quinase do receptor de tropomiosina (Trk) e no tratamento de doenças em mamíferos que são mediados por Trk.



(I)