



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

**(11) BR 112012018345-1 B1**



**(22) Data do Depósito:** 29/12/2010

**(45) Data de Concessão:** 19/10/2021

---

**(54) Título:** COMPOSTOS DE HETEROARILA E COMPOSIÇÕES QUE OS COMPREENDE

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/33.

**(30) Prioridade Unionista:** 29/12/2009 US 12/648,693.

**(73) Titular(es):** CELGENE CAR LLC.

**(72) Inventor(es):** JUSWINDER SINGH; RUSSELL PETTER; RICHLAND WAYNE TESTER; ARTHUR F. KLUGE; HORMOZ MAZDIYASNI; WILLIAM FREDERICK WESTLIN III; DEQIANG NIU; LIXIN QIAO.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2010062432 de 29/12/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/090760 de 28/07/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 28/06/2012

**(57) Resumo:** COMPOSTOS DE HETEROARILA, BEM COMO COMPOSIÇÕES E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, e métodos de uso dos mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE HETEROARILA E COMPOSIÇÕES QUE OS COMPREENDE"**.

#### **REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

5 O presente pedido reivindica prioridade ao documento dos Estados Unidos número de série 12/648693, depositado em 29 de Dezembro de 2009, o qual é uma continuação, em parte, do documento dos Estados Unidos número de série 12/492.180, depositado em 26 de Junho de 2009, o qual reivindica prioridade ao Pedido Provisório dos Estados Unidos número  
10 de série 61/076.450, depositado em 27 de Junho de 2008, Pedido Provisório dos Estados Unidos número de série 61/148.388, depositado em 29 de Janeiro de 2009 e Pedido Provisório dos Estados Unidos número de série 61/170.874, depositado em 20 de Abril de 2009, a totalidade de cada um dos quais é incorporada aqui por referência.

#### **15 CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a compostos úteis como inibidores de proteína-quinase. A invenção também fornece composições farmacêuticamente aceitáveis compreendendo compostos da presente invenção e métodos de uso das referidas composições no tratamento de vários distúrbios.

#### **20 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A pesquisa de novos agentes terapêuticos foi enormemente auxiliada nos últimos anos por um entendimento melhor da estrutura de enzimas e outras biomoléculas associadas a doenças. Uma importante classe de enzimas que foi o objeto de extenso estudo é a proteína-quinase.

25 Proteínas-quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas que são responsáveis pelo controle de uma variedade de processos de transdução de sinal dentro da célula. As proteínas-quinases são supostas terem evoluído de um gene ancestral comum devido à conservação de sua estrutura e função catalítica. Quase todas as  
30 quinases contêm um domínio catalítico de aminoácido 250-300 similar. As quinases podem ser categorizadas em famílias pelos substratos que elas fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos,

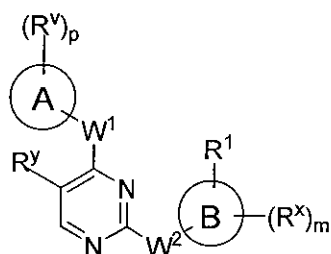
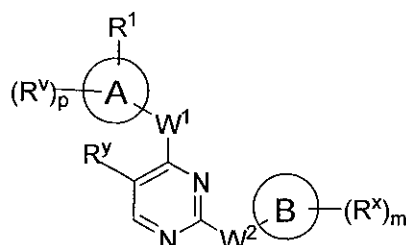
etc.).

Em geral, proteínas-quinases mediam a sinalização intracelular realizando uma transferência de fosforila de um trifosfato de nucleosídeo para um aceptor de proteína que está envolvida em uma trilha de sinalização. Estes eventos de fosforilação agem como transferências/não transferências moleculares que podem modular ou regular a função biológica de proteína-alvo. Estes eventos de fosforilação são finalmente iniciados em resposta a uma variedade de estímulos extracelulares e outros. Exemplos de tais estímulos incluem sinais de estresse ambiental e químico (por exemplo, choque osmótico, choque térmico, radiação ultravioleta, endotoxina bacteriana, e  $H_2O_2$ ), citocinas (por exemplo, interleucina-1 (IL-1) e fator  $\alpha$  de necrose de tumor (TNF- $\alpha$ )), e fatores de crescimento (por exemplo, fator de estimulação de colônia de macrófago de granulócito (GM-CSF), e fator de crescimento de fibroblasto (FGF)). Um estímulo extracelular pode afetar uma ou mais respostas celulares relacionadas com o crescimento celular, migração, diferenciação, secreção de hormônios, ativação de fatores de transcrição, contração muscular, metabolismo de glicose, controle de síntese de proteína, e regulação do ciclo celular.

Muitas doenças estão associadas a respostas celulares anormais iniciadas por eventos mediados por proteína-quinase como descrito acima. Estas doenças incluem, porém não estão limitadas a, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, doenças ósseas, doenças metabólicas, doenças neurológicas e neurodegenerativas, câncer, doenças cardiovasculares, alergias e asma, doença de Alzheimer, e doenças relacionadas com hormônio. Consequentemente, neste contexto permanece uma necessidade de encontrar inibidores de proteína-quinase úteis como agentes terapêuticos.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi atualmente descoberto que os compostos desta invenção, e composições farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são eficazes como inibidores de uma ou mais proteínas-quinases. Tais compostos têm as fórmulas gerais I-a e I-b:

**I-a****I-b**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Anel A, Anel B, m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^y$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , e  $R^1$  são como definidos aqui.

Compostos da presente invenção, e composições farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são úteis para tratar uma variedade de doenças, distúrbios ou condições, associadas a respostas celulares anormais disparadas por eventos mediados por proteína-quinase. Tais doenças, distúrbios, ou condições incluem aqueles descritos aqui.

Compostos fornecidos por esta invenção são também úteis para o estudo de quinases em fenômenos biológicos e patológicos; o estudo de trilhas de transdução de sinal intracelular mediadas por tais quinases; e a avaliação comparativa de novos inibidores de quinase.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

**Figura 1** representa a inibição da resposta à dose de fosfo-plc gama2 (p-plc gama 2) com o composto **I-2** em células Ramos; e os resultados de composto **I-2** em um experimento de "solapamento".

**Figura 2** representa a inibição da resposta à dose de p-plc gama2 com o composto **I-4** em células Ramos; e os resultados de composto **I-4** em um experimento de "solapamento".

**Figura 3** representa inibição de resposta à dose de p-plc gama2 com o composto **I-7** em células Ramos; e os resultados de composto **I-7** em um experimento de "solapamento".

**Figura 4** representa inibição de resposta à dose de p-plc gama2 com o composto **I-35** em células Ramos.

**Figura 5** representa inibição de resposta à dose de p-plc gama2 com o composto **I-38** em células Ramos.

**Figura 6** representa a análise de MS confirmando modificação covalente de TEC quinase em Cys449 pelo composto **I-2**.



**Figura 7** representa a análise de MS confirmando modificação covalente de TEC quinase em Cys449 pelo composto **I-4**.

**Figura 8** representa a análise de MS confirmando modificação covalente de TEC quinase em Cys449 pelo composto **I-7**.

5        **Figura 9** representa os resultados de composto **I-2** em um experimento de “solapamento” quando comparado aos resultados de composto **I-4** e composto **I-7** no mesmo experimento de “solapamento” em células HCC827 contendo mutante de deleção de EGFR.

10       **Figura 10** representa os resultados de composto **I-7** em um experimento de “solapamento” quando comparado aos resultados de um controle de EGF em células A431 contendo EGFR tipo selvagem.

**Figura 11** representa a análise de MS confirmando modificação covalente de JAK-3 quinase em Cys909 pelo composto **I-7**.

15       **Figura 12** representa a inibição da resposta à dose de P-Stat5 com o composto **I-2** em células CTLL-2 estimuladas por IL-2; e inibição de resposta à dose de P-JAK-3 com o composto **I-2** em células CTLL-2 estimuladas por IL-2.

20       **Figura 13** representa a inibição da resposta à dose de P-Stat5 com o composto **I-4** em células CTLL-2 estimuladas por IL-2; e inibição de resposta à dose de P-JAK-3 com o composto **I-4** em células CTLL-2 estimuladas por IL-2.

**Figura 14** representa a inibição da resposta à dose de P-Stat5 com o composto **I-7** em células CTLL-2 estimuladas por IL-2.

25       **Figura 15** representa a análise de MS confirmando modificação covalente de BTK pelo composto **I-7**.

**Figura 16** representa um *Western blot* mostrando proteína BTK disponível para o composto sonda **I-215** após tratar com quantidades variáveis de **I-7**.

30       **Figura 17** representa quantificação dos resultados de *Western blot* na Figura 16.

**Figura 18** representa um *Western blot* para um experimento de com o composto **I-7** e composto sonda **I-215**.

**Figura 19** representa quantificação dos resultados de *Western blot* na Figura 18.

**Figura 20** representa uma sequência de aminoácido para BTK (SEQ ID 1).

5 **Figura 21** representa uma sequência de aminoácido para TEC (SEQ ID 2).

**Figura 22** representa uma sequência de aminoácido para ITK (SEQ ID 3).

10 **Figura 23** representa uma sequência de aminoácido para BMX (SEQ ID 4).

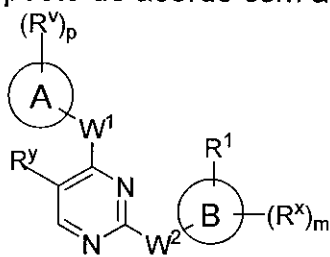
**Figura 24** representa uma sequência de aminoácido para TXK (SEQ ID 5).

**Figura 25** representa uma sequência de aminoácido para JAK3 (SEQ ID 6).

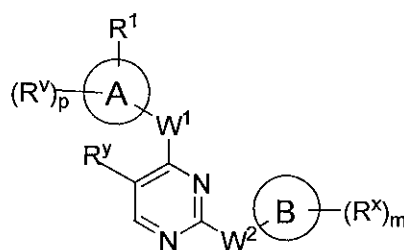
## 15 **DESCRIÇÃO DETALHADA DE CERTAS MODALIDADES**

### **1. Descrição Geral de Compostos da invenção**

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um composto de acordo com a fórmula I-a ou I-b:



**I-a**



**I-b**

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

O Anel A é um grupo opcionalmente substituído selecionado de fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um anel arila saturado, parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcial-

mente insaturado bicíclico de 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;

- 5 O Anel B é um grupo opcionalmente substituído selecionado de fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um anel arila saturado, parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado bicíclico de 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um
- 10 anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;
- 15

$R^1$  é um grupo ogiva;

$R^y$  é hidrogênio, halogênio, -CN, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub> alifático, C<sub>1-4</sub> haloalifático, -OR, -C(O)R, ou -C(O)N(R)<sub>2</sub>;

- 20 cada grupo R é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de C<sub>1-6</sub> alifático, fenila, um anel heterocíclico de 4 a 7 membros tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;
- 25

$W^1$  e  $W^2$  são cada qual independentemente uma ligação covalente ou uma cadeia C1-3 alquileno bivalente em que uma unidade metileno de  $W^1$  ou  $W^2$  é opcionalmente substituída por -NR<sup>2</sup>-, -N(R<sup>2</sup>)C(O)-, -C(O)N(R<sup>2</sup>)-,

- 30 -N(R<sup>2</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO- ou -SO<sub>2</sub>-;

$R^2$  é hidrogênio, C1-6 alifático opcionalmente substituído, ou -

C(O)R, ou:

$R^2$  e um substituinte no Anel A são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel fundido saturado, parcialmente insaturado, ou aromático de 4 a 6 membros, ou:

- 5  $R^2$  e  $R^y$  são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel fundido parcialmente insaturado ou aromático de 4 a 7 membros;

m e p são independentemente 0 a 4; e

- 10  $R^x$  e  $R^y$  são independentemente selecionados de -R, halogênio, -OR,  $-O(CH_2)_qOR$ , -CN,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ , -SOR, -C(O)R,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)NR_2$ ,  $-NRSO_2R$ , ou  $-N(R)_2$ , em que q é 1 a 4; ou:

- 15  $R^x$  e  $R^1$  quando concomitantemente presentes no Anel B são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel arila saturado, ou parcialmente insaturado de 5 a 7 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por um grupo ogiva e 0 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, -CN, ou  $C_{1-6}$  alifático; ou

- 20  $R^y$  e  $R^1$  quando concomitantemente presentes no Anel A são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel arila saturado, ou parcialmente insaturado de 5 a 7 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por um grupo ogiva e 0 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, -CN, ou  $C_{1-6}$  alifático.

## 2. Compostos e Definições

- 30 Compostos desta invenção incluem aqueles descritos de um modo geral acima, e são também ilustrados pelas classes, subclasses, e espécies descritas aqui. Como usado aqui, as seguintes definições devem aplicar-se, a menos que de outro modo indicado. Para os propósitos desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela

- Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> Ed. Além disso, os princípios gerais de química orgânica são descritos em "Química orgânica", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Química orgânica", 5<sup>a</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, Nova Iorque: 2001, todo o teor dos quais são pelo presente incorporados por referência.

- O termo "alifático" ou "grupo alifático", como usado aqui, significa uma cadeia de hidrocarboneto substituído ou não substituído de cadeia linear (isto é, não ramificada) ou ramificada, que é completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém que não é aromático (também referido aqui como "carbociclo" "cicloalifático" ou "cicloalquila"), que tem um ponto único de ligação ao resto da molécula. A menos que de outro modo especificado, grupos alifáticos contêm 1 a 6 átomos de carbono alifático. Em algumas modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 5 átomos de carbono alifático. Em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 4 átomos de carbono alifático. Em ainda outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 3 átomos de carbono alifático, e todavia em outras modalidades, grupos alifáticos contêm 1 a 2 átomos de carbono alifático. Em algumas modalidades, "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "cicloalquila") refere-se a um C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> hidrocarboneto monocíclico que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, porém que não é aromático, que tem um ponto único de ligação ao resto da molécula. Grupos alifáticos adequados incluem, porém não estão limitados a, grupos alquila, alquenila, alquinila linear ou ramificados, substituídos ou não substituídos e híbridos dos mesmos tal como (cicloalquila)alquila, (cicloalquenila)alquila ou (cicloalquila)alquenila.

- O termo "alquila inferior" refere-se a um grupo C<sub>1-4</sub> alquila linear ou ramificado. Grupos alquila inferior exemplares são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, e terc-butila.

O termo "haloalquila inferior" refere-se a um grupo C<sub>1-4</sub> alquila

linear ou ramificado que é substituído como um ou mais átomos de halogênio.

O termo "heteroátomo" significa um ou mais de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, ou silício (incluindo, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo, ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico ou; um nitrogênio substituído de um anel heterocíclico, por exemplo N (como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR<sup>+</sup> (como em pirrolidinila N-substituída)).

O termo "insaturado", como usado aqui, significa que uma porção tem uma ou mais unidades de insaturação.

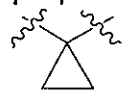
Como usado aqui, o termo "cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada bivalente C<sub>1-8</sub> (ou C<sub>1-6</sub>)", refere-se a cadeias alquilenos, alquenileno, e alquinileno bivalentes que são lineares ou ramificadas como definido aqui.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma "cadeia alquilenos" é um grupo polimetileno, isto é, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, em que n é um número inteiro positivo, preferivelmente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, ou de 2 a 3. Uma cadeia alquilenos substituída é um grupo polimetileno em que um ou mais átomos de hidrogênio de metileno são substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo por um grupo alifático substituído.

O termo "alquenileno" refere-se a um grupo alquênico bivalente. Uma cadeia alquenileno substituída é um grupo polimetileno contendo pelo menos uma ligação dupla em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo por um grupo alifático substituído.

Como usado aqui, o termo "ciclopropilenila" refere-se a um grupo

ciclopropila bivalente da seguinte estrutura:



O termo "halogênio" significa F, Cl, Br, ou I.

O termo "arila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior como em "aralquila", "aralcóxi", ou "ariloxialquila", refere-se a sistemas

de anéis monocíclicos e bicíclicos tendo um total de cinco a quatorze membros de anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático, e em que cada anel no sistema contém três a sete membros de anel. O termo "arila" pode ser usado alternavelmente com o termo "anel arila". Em certas modalidades da presente invenção, "arila" refere-se a um sistema de anel aromático que inclui, porém não limitado a, fenila, bifenila, naftila, antracila e similares, que pode transportar um ou mais substituintes. Também incluído no escopo do termo "arila", como é usado aqui, é um grupo em que um anel aromático é fundido a um ou mais anéis não aromático, tais como indanila, ftalimidila, naftimidila, fenantridinila, ou tetra-hidronaftila, e similares.

Os termos "heteroarila" e "heteroar-", usados sozinhos ou como parte de uma porção maior, por exemplo, "heteroaralquila", ou "heteroaralcóxi", referem-se a grupos tendo 5 a 10 átomos de anel, preferivelmente 5, 6, ou 9 átomos de anel; tendo 6, 10, ou 14  $\pi$  elétrons compartilhados em uma disposição cíclica; e tendo, além dos átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. O termo "heteroátomo" refere-se a nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre, e qualquer forma quaternizada de um nitrogênio básico. Grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila, e pteridinila. Os termos "heteroarila" e "heteroar-", como usados aqui, também incluem grupos em que um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arila, cicloalifático, ou heterocíclico, onde o radical ou ponto de ligação é no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, e pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Um grupo heteroarila pode ser mono- ou bicíclico. O termo "heteroarila" pode ser usado alternavelmente com os termos "anel de heteroarila", "grupo heteroarila", ou "heteroaromático", qualquer de cujo os termos inclui

anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroarquila" refere-se a um grupo aquila substituído por uma heteroarila, em que as porções aquila e heteroarila independentemente são opcionalmente substituídas.

- Como usado aqui, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical heterocíclico", e "anel heterocíclico" são usados alternavelmente e referem-se a uma porção heterocíclica estável monocíclica de 5 a 7 membros ou bicíclica de 7 a 10 membros que é saturada ou parcialmente insaturada, e tendo, além dos átomos de carbono, um ou mais, preferivelmente um a quatro, heteroátomos, como definido acima. Quando usado com referência a um átomo de anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como um exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolil), NH (como em pirrolidinila), ou <sup>+</sup>NR (como em pirrolidinila *N*-substituída).
- Um anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente, a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono, que resulte em uma estrutura estável e qualquer dos átomos de anel podem ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila pirrolidinila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, e quinuclidinila. Os termos "heterociclo", "heterociclila", "anel heterociclila", "grupo heterocíclico", "porção heterocíclica", e "radical heterocíclico", são usados alternavelmente aqui, e também incluem grupos em que um anel de heterociclila é fundido a um ou mais anéis arila, heteroarila, ou cicloalifático, tais como indolinila, 3*H*-indolila, cromanila, fenantridinila, ou tetra-hidroquinolinila, onde o radical ou ponto de ligação é no anel heterociclila. Um grupo heterociclila pode ser mono- ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila" refere-se a um grupo aquila substituído por uma heterociclila, em que as porções aquila e heterociclila independentemente são opcionalmente substituídas.

Como usado aqui, o termo "parcialmente insaturada" refere-se a



uma porção de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "parcialmente insaturado" destina-se a abranger anéis tendo múltiplos sítios de insaturação, porém não destina-se a incluir porções arila ou heteroarila, como aqui definido.

- 5 Como descritos aqui, os compostos da invenção podem conter porções "opcionalmente substituídas". Em geral, o termo "substituído", se precedido pelo termo "opcionalmente" ou não, significa que um ou mais hidrogênios da porção designada são substituídos como um substituinte adequado. A menos que de outro modo indicado, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais de uma posição em qualquer estrutura dada pode ser substituída por mais de um substituinte selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser igual ou diferente em todas as posições. Combinações de substituintes consideradas por esta invenção são preferi-
- 10 velmente aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente praticáveis. O termo "estável", como usado aqui, refere-se a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir sua produção, detecção, e, em certas modalidades, sua recuperação, purificação, e uso para um ou mais dos propósitos descritos aqui.
- 15 20

Substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo "opcionalmente substituído" são independentemente halogênio;  $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ , que pode ser substituído por  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$  que pode ser substituído por  $R^\circ$ ;  $-CH=CHPh$ , que pode ser substituído por  $R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridila que pode ser substituída por  $R^\circ$ ;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$ ;  $-C(S)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$ ;  $SC(S)SR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)NR^\circ_2$ ;  $-C(S)SR^\circ$ ; -

25 30

- $SC(S)SR^\circ$ ,  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$ ;  $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(O)C(O)R^\circ$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ;  $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$ ;  $-S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ;  $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ;  $-N(OR^\circ)R^\circ$ ;  $-C(NH)NR^\circ_2$ ;  $-P(O)_2R^\circ$ ;  $-P(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)R^\circ_2$ ;  $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ;  $SiR^\circ_3$ ;  $-(C_{1-4}$  alquilenos linear ou ramificados)O-N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>; ou  $-(C_{1-4}$  alquilenos linear ou ramificados)C(O)O-N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>, em que cada R<sup>°</sup> pode ser substituído como definido abaixo e é independentemente hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alifático, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>-(anel de hetero-  
 5 arila de 5 a 6 membros), ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou, a despeito da definição acima, duas ocorrências independentes de R<sup>°</sup>, empregadas juntamente com seu(s) átomo(s) intermediário(s), formam um anel arila mono- ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 12 membros tendo 0 a 4 heteroátomos  
 10 independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, que pode ser substituído como definido abaixo.

- Substituintes monovalentes adequados em R<sup>°</sup> (ou o anel formado adotando duas ocorrências independentes de R<sup>°</sup> juntamente com seus átomos intermediários), são independentemente halogênio,  $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ ,  $-(haloR^\bullet)$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ ;  $-O(haloR^\bullet)$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}SH$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SiR^\bullet_3$ ,  $-OSiR^\bullet_3$ ,  $-C(O)SR^\bullet$ ,  $-(C_{1-4}$  alquilenos linear ou ramificados)C(O)OR<sup>•</sup>, ou  $-SSR^\bullet$  em que cada R<sup>•</sup> é não substituído ou onde precedido por "halo" é substituído  
 20 apenas com um ou mais halogênios, e é independentemente selecionado de C<sub>1-4</sub> alifático, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de R<sup>°</sup> incluem =O e  
 25 =S.

Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de um grupo "opcionalmente substituído" incluem os seguintes: =O,

- =S, =NNR<sup>\*</sup><sub>2</sub>, =NNHC(O)R<sup>\*</sup>, =NNHC(O)OR<sup>\*</sup>, =NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>\*</sup>, =NR<sup>\*</sup>, =NOR<sup>\*</sup>, -O(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O-, ou -S(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>S-, em que cada ocorrência independente de R<sup>\*</sup> é selecionada de hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alifático que pode ser substituído como definido abaixo, ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturados de 5 a 6 membros não substituído tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Substituintes divalentes adequados que são ligados a carbonos substituíveis vizinhos de um grupo "opcionalmente substituído" inclui: -O(CR<sup>\*</sup>)<sub>2-3</sub>O-, em que cada ocorrência independente de R<sup>\*</sup> é selecionado de hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alifático que pode ser substituído como definido abaixo, ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturados de 5 a 6 membros não substituído tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

- Substituintes adequados no grupo alifático de R<sup>\*</sup> inclui halogênio, -R<sup>\*</sup>, -(haloR<sup>\*</sup>), -OH, -OR<sup>\*</sup>, -O(haloR<sup>\*</sup>), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>\*</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>\*</sup>, -NR<sup>\*</sup><sub>2</sub>, ou -NO<sub>2</sub>, em que cada R<sup>\*</sup> é não substituído ou onde precedido por "halo" é substituído apenas com um ou mais halogênios, e é independentemente C<sub>1-4</sub> alifático, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

- Substituintes adequados em um nitrogênio substituído de um grupo "opcionalmente substituído" inclui -R<sup>†</sup>, -NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)OR<sup>†</sup>, -C(O)C(O)R<sup>†</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, -C(NH)NR<sup>†</sup><sub>2</sub>, ou -N(R<sup>†</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>†</sup>; em que cada R<sup>†</sup> é independentemente hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alifático que pode ser substituído como definido abaixo, -OPh não substituído, ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturados de 5 a 6 membros não substituído tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou, a despeito da definição acima, duas ocorrências independentes de R<sup>†</sup>, empregadas juntamente com seu(s) átomo(s) intermediário(s) formam um anel arila mono- ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 12 membros não substituído tendo 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

Substituintes adequados no grupo alifático de  $R^+$  são independentemente halogênio,  $-R^+$ ,  $-(\text{halo}R^+)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^+$ ,  $-\text{O}(\text{halo}R^+)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^+$ ,  $-\text{NR}^+_2$ , ou  $-\text{NO}_2$ , em que cada  $R^+$  é não substituído ou onde precedido por "halo" é substituído apenas com um ou  
 5 mais halogênios, e é independentemente  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_0$ ,  $-\text{Ph}$ , ou um anel arila saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros 0 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que são, no escopo de diagnóstico médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais menores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares, e são comensurados com uma relação risco/benefício razoável. Sal farmaceuticamente aceitável são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge e  
 10 outro, descrevem sal farmaceuticamente aceitável em detalhe em J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado aqui por referência. Sal farmaceuticamente aceitável dos compostos desta invenção incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis são  
 15 sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos usados na técnica tal como permuta de íon. Outro  
 20 sal farmaceuticamente aceitável inclui sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenesulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroideto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurila, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato,  
 25 oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato,

fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e similares.

Sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metal alcali, metal alcalinoterroso, amônio e  $N^+(C_{1-4}\text{alquila})_4$ . Sais de alcali ou metal alcalinoterroso representativo inclui sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, e similares. Outro sal farmaceuticamente aceitável inclui, quando apropriado, amônio não tóxico, amônio quaternário, e cátions de amina formados usando contraíons tais como haleto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

10 A menos que de outro modo estabelecido, as estruturas representadas aqui são também entendidas incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas, e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla Z e E, e isômeros conformacionais Z e E. Portanto, isômeros estereoquímicos simples bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas, e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos são no escopo da invenção. A menos que de outro modo estabelecido, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção são no escopo da invenção. Adicionalmente, a menos que de outro modo estabelecido, estruturas representadas aqui são também entendidas incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as estruturas presentes incluindo a substituição de hidrogênio por deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido de  $^{13}\text{C}$ - ou  $^{14}\text{C}$  são 20 no escopo desta invenção. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas analíticas, como sondas em ensaios biológicos, ou como agentes terapêuticos de acordo com a presente invenção. Em algumas modalidades, o grupo  $R^1$  de fórmula **I-a** e **I-b** compreende um ou mais átomos deutério.

30 Como usado aqui, o termo "irreversível" ou "inibidor irreversível" refere-se a um inibidor (isto é, um composto) que é capaz de ser covalentemente ligado à proteína quinase-alvo de uma maneira substancialmente não

reversível. Isto é, enquanto um inibidor reversível é capaz de ligar-se (porém é geralmente incapaz de formar uma ligação covalente) à proteína quinase-alvo, e portanto, pode tornar-se dissociado da proteína quinase-alvo, um inibidor irreversível permanecerá substancialmente ligado à proteína quinase-alvo assim que a formação de ligação covalente tiver ocorrido. Inibidores irreversíveis geralmente exibem *dependência de tempo*, pelo qual o grau de inibição aumenta com o tempo com que o inibidor esta em contato com a enzima. Métodos para identificar se um composto esta agindo como um inibidor irreversível são conhecidos por alguém versados na técnica. Tais métodos incluem, porém não estão limitados a, análise cinética de enzima do perfil de inibição do composto com a proteína quinase-alvo, o uso de espectrometria de massa do alvo de fármaco de proteína modificado na presença do composto inibidor, exposição descontínua, também conhecido como experimentos de "solapamento," e o uso de rotulagem, tal como inibidor radiorotulado, para mostrar modificação covalente da enzima, bem como outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica.

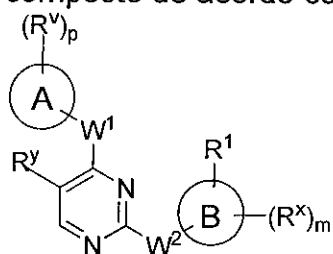
Alguém versado na técnica reconhecerá que certos grupos funcionais reativos podem atuar como "ogiva." Como usado aqui, o termo "ogiva" ou "grupo ogiva" refere-se a um grupo funcional presente em um composto da presente invenção em que o grupo funcional é capaz de covalentemente ligar-se a um resíduo de aminoácido (tal como cisteína, lisina, histidina, ou outros resíduos capazes de ser covalentemente modificado) presente na bolsa de ligação da proteína-alvo, desse modo irreversivelmente inibindo a proteína. Será apreciado que o grupo -L-Y, como definido e descrito aqui, fornece tais grupos ogiva para covalentemente, e irreversivelmente, inibir a proteína.

Como usado aqui, o termo "inibidor" é definido como um composto que liga-se a e/ou inibe a proteína quinase-alvo com afinidade mensurável. Em certas modalidades, um inibidor tem um  $IC_{50}$  e/ou constante de ligação de menos de cerca de 50  $\mu M$ , menos do que cerca de 1  $\mu M$ , menos do que cerca de 500 nM, menos do que cerca de 100 nM, ou menos do que cerca de 10 nM.

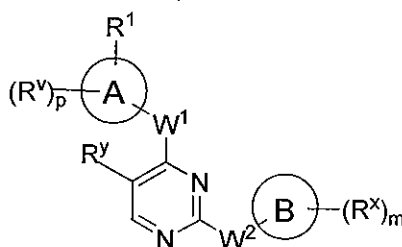
Os termos "afinidade mensurável" e "mensuravelmente inibe," como usado aqui, significam uma mudança mensurável em pelo menos uma atividade de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3 entre uma amostra compreendendo um composto da presente invenção, ou  
 5 composição do mesmo, e pelo menos um de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, e uma amostra equivalente compreendendo pelo menos um de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, na ausência do referido composto, ou composição do mesmo.

### 3. Descrição de Compostos Exemplares

10 De acordo com um aspecto, a presente invenção fornece um composto de acordo com a fórmula I-a ou I-b,



I-a



I-b

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

O Anel A é um grupo opcionalmente substituído selecionado de  
 15 fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um anel arila saturado, parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7  
 20 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado bicíclico de 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos inde-  
 25 pendentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;

O Anel B é um grupo opcionalmente substituído selecionado de fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um anel arila saturado, parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10

membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado bicíclico de 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;

10  $R^1$  é -L-Y, em que:

L é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada  $C_{1-8}$  bivalente, em que uma, duas, ou três unidades metileno de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno, -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -N=N-, ou -C(=N<sub>2</sub>)-;

Y é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, ou CN, ou um anel arila monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, de 3 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, e em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos independentemente selecionados de -Q-Z, oxo, NO<sub>2</sub>, halogênio, CN, ou  $C_{1-6}$  alifático, em que:

Q é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada,  $C_{1-6}$  bivalente, em que uma ou duas unidades metileno de Q são opcionalmente e independentemente substituídas por -NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, ou -SO<sub>2</sub>-; e

Z é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, ou CN;

$R^y$  é hidrogênio, halogênio, -CN, -CF<sub>3</sub>,  $C_{1-4}$  alifático,  $C_{1-4}$  haloalifático, -OR, -C(O)R, ou -C(O)N(R)<sub>2</sub>;

cada grupo R é independentemente hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de  $C_{1-6}$  alifático, fenila, um anel hetero-



cíclico de 4 a 7 membros tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre;

5  $W^1$  e  $W^2$  são cada qual independentemente uma ligação covalente ou uma cadeia  $C_{1-3}$  alquilenos bivalente em que uma unidade metileno de  $W^1$  ou  $W^2$  é opcionalmente substituída por  $-NR^2$ -,  $-N(R^2)C(O)$ -,  $-C(O)N(R^2)$ -,  $-N(R^2)SO_2$ -,  $-SO_2N(R^2)$ -,  $-O$ -,  $-C(O)$ -,  $-OC(O)$ -,  $-C(O)O$ -,  $-S$ -,  $-SO$ - ou  $-SO_2$ -;

10  $R^2$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído, ou  $-C(O)R$ , ou:

$R^2$  e um substituinte no Anel A são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel fundido parcialmente insaturado ou aromático de 4 a 6 membros; ou

15  $R^2$  e  $R^y$  são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel fundido saturado, parcialmente insaturado, ou aromático de 4 a 6 membros;

$m$  e  $p$  são independentemente 0 a 4; e

20  $R^x$  e  $R^v$  são independentemente selecionados de  $-R$ , halogênio,  $-OR$ ,  $-O(CH_2)_qOR$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ ,  $-SOR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ ,  $-NRC(O)NR_2$ ,  $-NRSO_2R$ , ou  $-N(R)_2$ , ou:

$R^x$  e  $R^1$  quando concomitantemente presentes no Anel B são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel arila saturado, ou parcialmente insaturado de 5 a 7 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por um grupo ogiva e 0 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio,  $-CN$ , ou  $C_{1-6}$  alifático; ou

30  $R^v$  e  $R^1$  quando concomitantemente presentes no Anel A são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel arila saturado, ou parcialmente insaturado de 5 a 7 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou

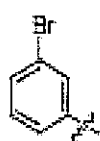
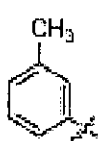
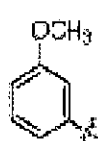
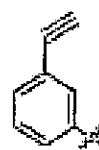
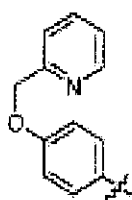
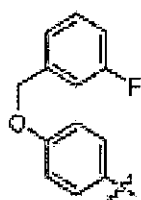
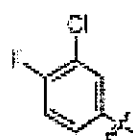
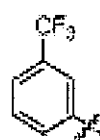
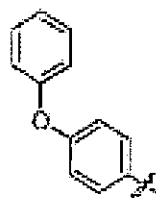
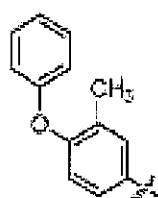
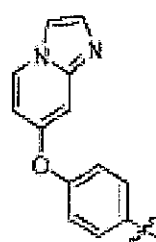
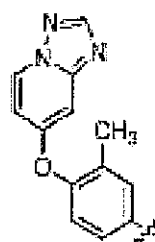
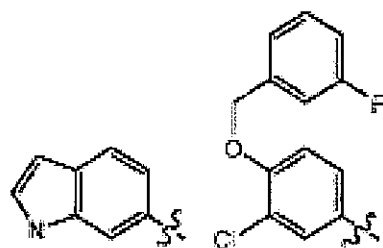
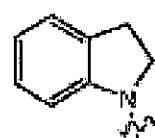
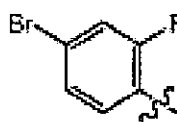
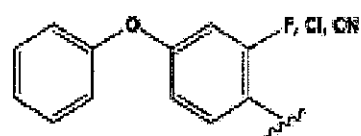
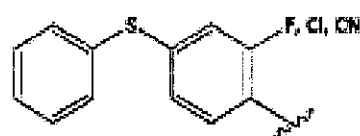
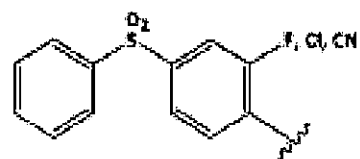
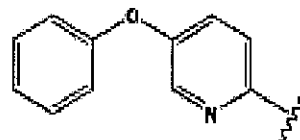
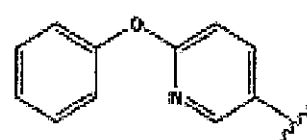
enxofre, em que o referido anel é substituído por um grupo ogiva e 0 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio,  $-\text{CN}$ , ou  $\text{C}_{1-6}$  alifático.

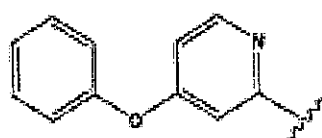
Como de um modo geral definido acima, o Anel A é um grupo  
 5 opcionalmente substituído selecionado de fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um anel arila saturado, parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico  
 10 saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado bicíclico de 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10  
 15 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, o Anel A é um grupo fenila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o Anel A é um anel naftila opcionalmente substituído ou um anel heteroarila de 8 a 10 membros bicíclico tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas outras modalidades, o  
 20 Anel A é um anel carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído. Todavia em outras modalidades, o Anel A é um anel heterocíclico de 4 a 7 membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

25 Em certas modalidades, o Anel A é substituído como definido aqui. Em algumas modalidades, o Anel A é substituído por um, dois, ou três grupos independentemente selecionados de halogênio,  $\text{R}^\circ$ , ou  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ , ou  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ , em que cada  $\text{R}^\circ$  é como definido aqui. Substituintes exemplares no Anel A incluem Br, I, Cl, metila,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{OCH}_2$ fenila,  
 30  $-\text{OCH}_2$ (fluorofenil), ou  $-\text{OCH}_2$ piridila.

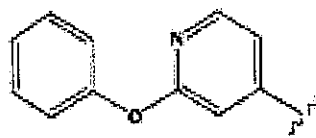
Grupos de Anel A exemplares são mencionados na tabela 1.

**Tabela 1. Grupos de Anel A Exemplares**

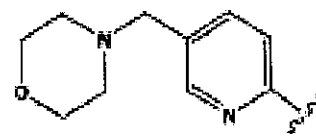
*i**ii**iii**iv**v**vi**vii**viii**ix**x**xi**xii**xiii**xiv**xv**xvi**xvii**xviii**xix**xx**xxi**xxii*



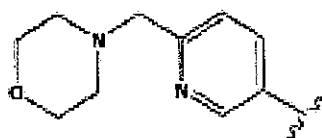
xxiii



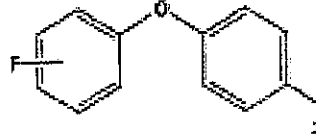
xxiv



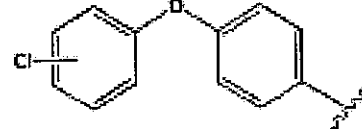
xxv



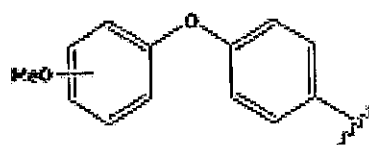
xxvi



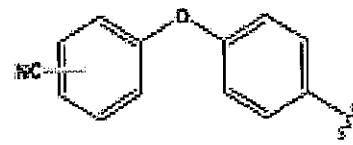
xxvii



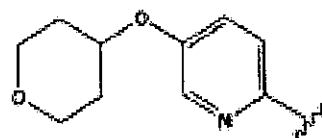
xxviii



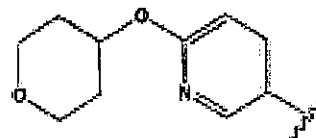
xxix



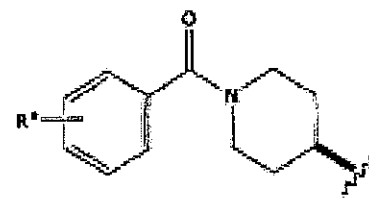
xxx



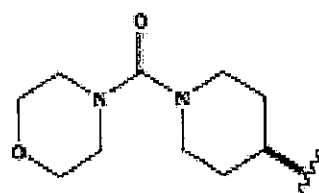
xxxi



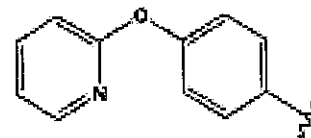
xxxii



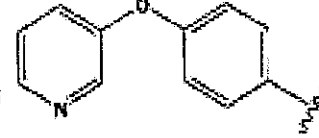
xxxiii



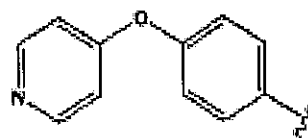
xxxiv



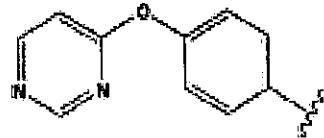
xxxv



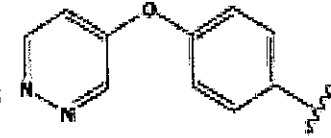
xxxvi



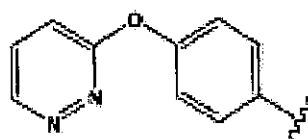
xxxvii



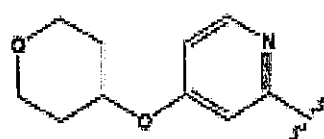
xxxviii



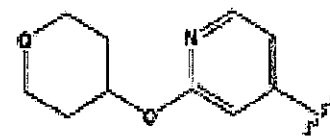
xxxix



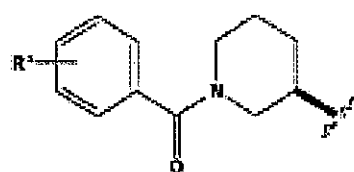
xl



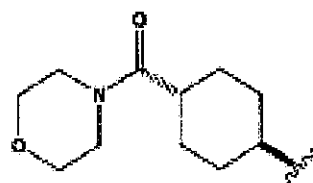
xli



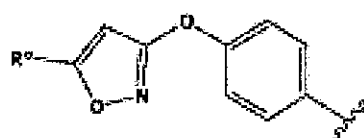
xlii



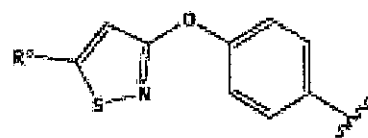
xliii



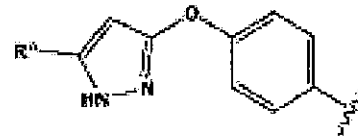
xliiv



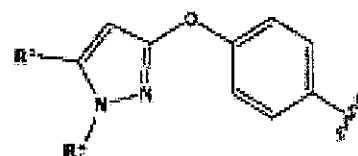
xlv



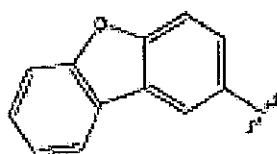
xlv



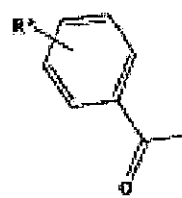
xlvii



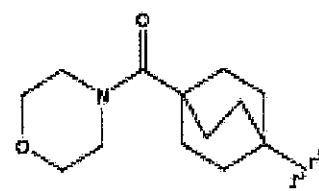
xlviii



xlix



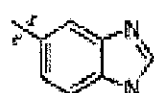
l



li



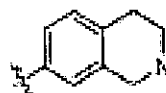
lii



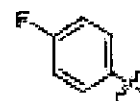
liii



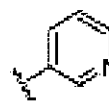
liv



lv



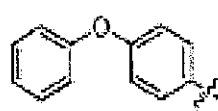
lvi



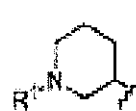
lvii



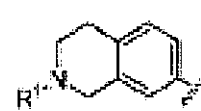
lviii



lxx



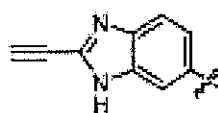
lxi



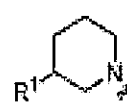
lxii



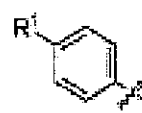
lxiii



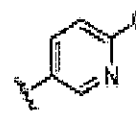
lxiv



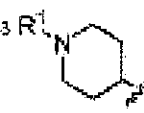
lxv



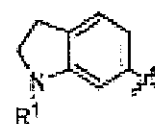
lxvi



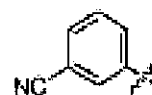
lxvii



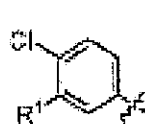
lxviii



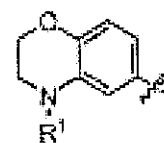
lxix



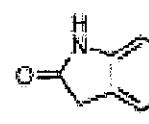
lxx



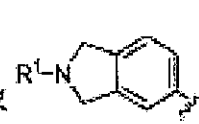
lxxi



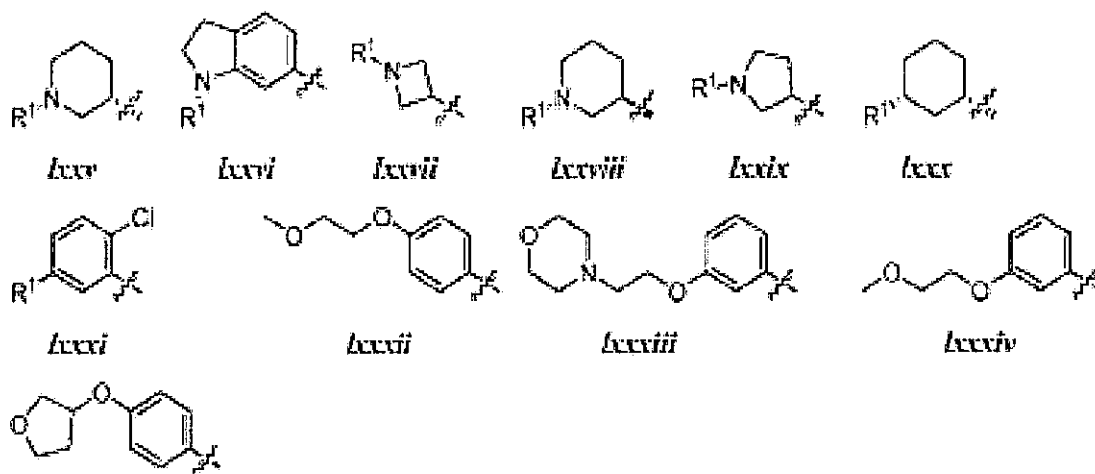
lxxii



lxxiii



lxxiv



ou lxxxi,

em que cada  $R^0$ ,  $R^+$ , e  $R^1$  é como definido acima e descrito em classes e subclasses aqui.

- 5 Em certas modalidades, o Anel A é selecionado de *i*, *ii*, *iv*, *v*, *vi*, *vii*, *ix*, *xiv*, *xvi*, *lii*, *lxiii*, *lxxi*, *lxxiv*, *lxxvi*, *lxxviii*, e *lxxx*.

- Como de um modo geral definido acima, o Anel B é um grupo opcionalmente substituído selecionado de fenila, um anel carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um anel arila saturado, parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10 membros, um anel heteroarila monocíclico de 5 a 6 membros tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado bicíclico de 7 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8 a 10 membros tendo 1 a 5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas modalidades, o Anel B é um grupo fenila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o Anel B é um anel naftila opcionalmente substituído ou um anel heteroarila de 8 a 10 membros bicíclico tendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em certas outras modalidades, o Anel B é um anel carbocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente substituído.
- 25 Todavia em outras modalidades, o Anel B é um anel heterocíclico de 4 a 7

membros opcionalmente substituído tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

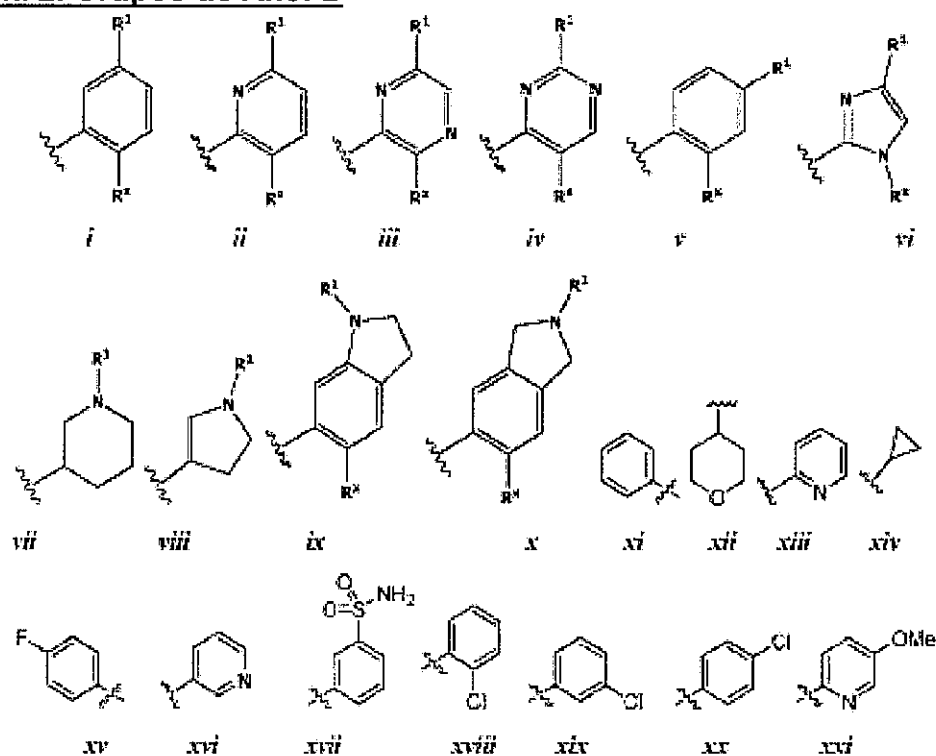
Em algumas modalidades, o Anel B é fenila. Em algumas modalidades, o Anel B é um anel heteroarila de 6 membros tendo 1 a 3 nitrogê-  
 5 nios. Em algumas modalidades, o Anel B é um anel heteroarila de 5 mem-  
 bros tendo 1 ou 2 ou 3 heteroátomos independentemente selecionados de  
 nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

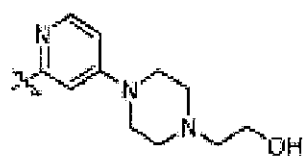
Em algumas modalidades, o Anel B é a anel heterocíclico satu-  
 rado de 5 a 6 membros tendo 1 nitrogênio. Em algumas modalidades, o Anel  
 10 B é um anel heteroarila parcialmente saturado bicíclico de 9 a 10 membros  
 tendo 1 a 3 nitrogênios. Em algumas modalidades, o Anel B é um anel hete-  
 roarila parcialmente saturado bicíclico de 9 a 10 membros tendo 1 nitrogênio.  
 Em algumas modalidades, o Anel B é um anel heteroarila parcialmente satu-  
 rado bicíclico de 9 a 10 membros tendo 1 nitrogênio e 1 oxigênio.

15 Em algumas modalidades, o Anel B é um grupo opcionalmente  
 substituído selecionado de fenila, piridila, pirazinila, pirimidinila, imidazolila,  
 pirrolidinila, piperdinila, indolinila, indazolila, e isoindolinila.

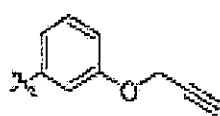
Grupos de Anel B exemplares são mencionados na tabela 42.

**Tabela 2. Grupos de Anel B**

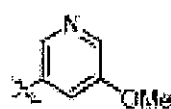




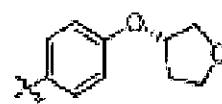
xxii



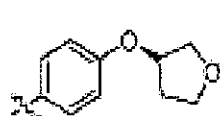
xxiii



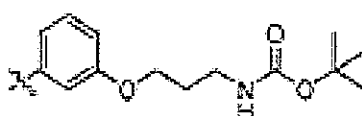
xxiv



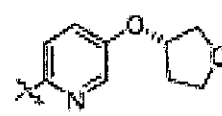
xxv



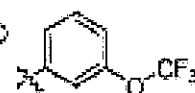
xxvi



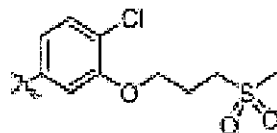
xxvii



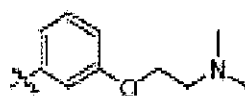
xxviii



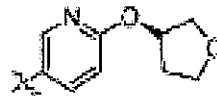
xxix



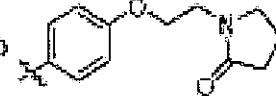
xxx



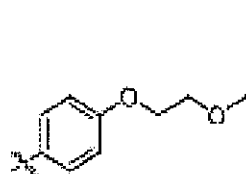
xxxi



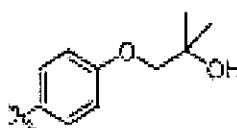
xxxii



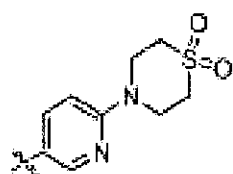
xxxiii



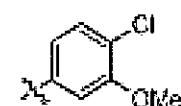
xxxiv



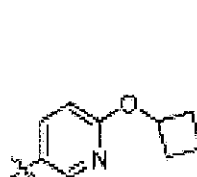
xxxv



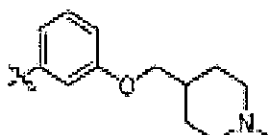
xxxvi



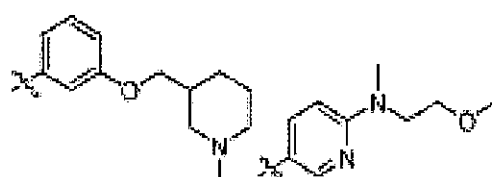
xxxvii



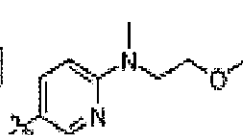
xxxviii



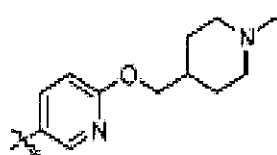
xxxix



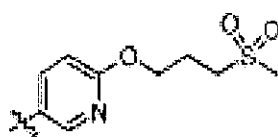
xl



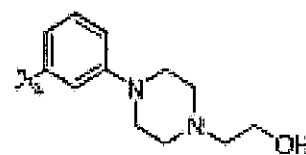
xli



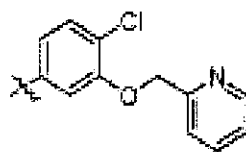
xlii



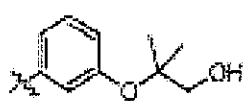
xliii



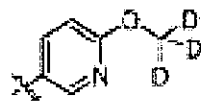
xliiv



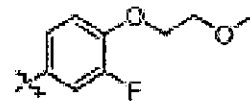
xlv



xlv

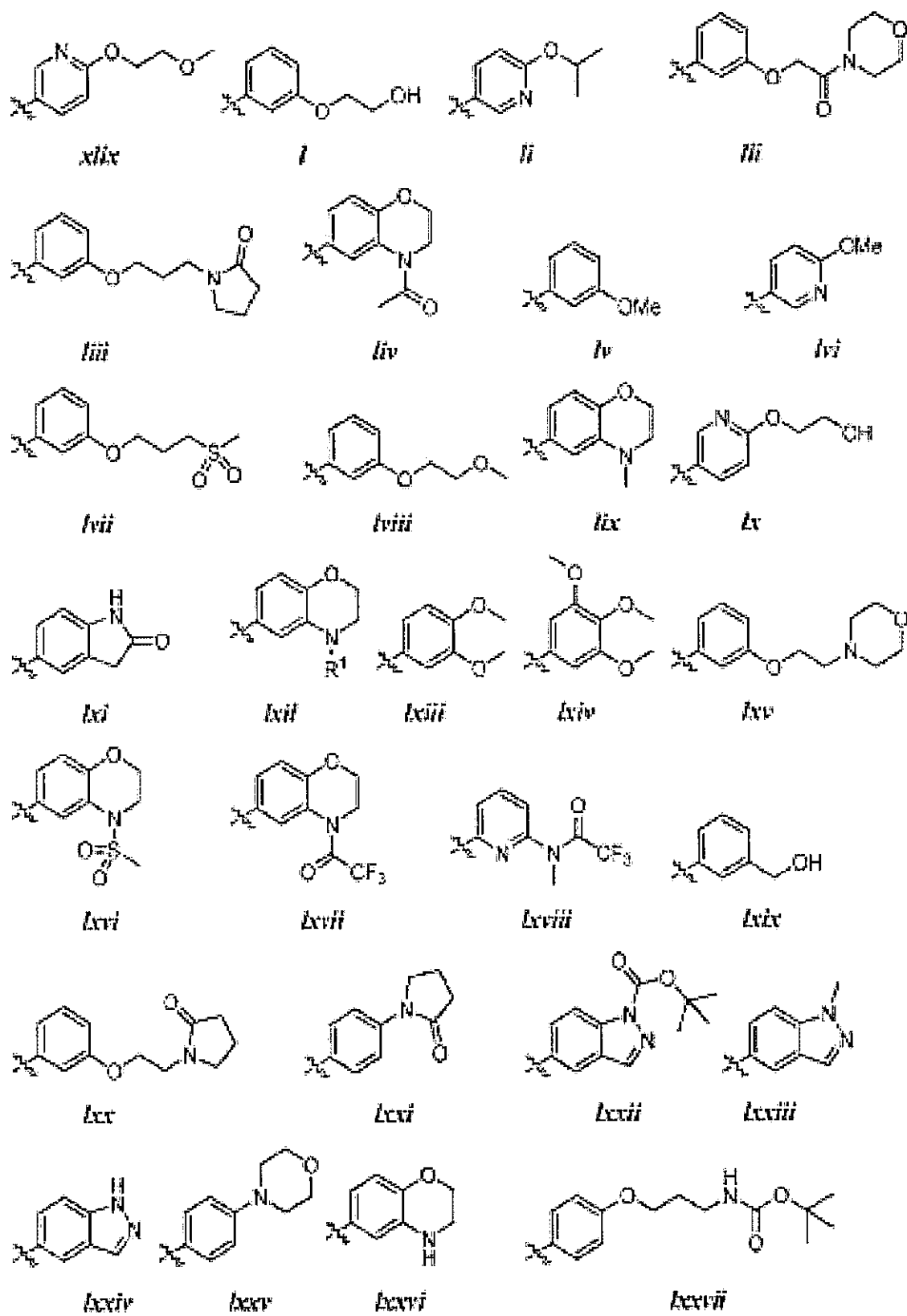


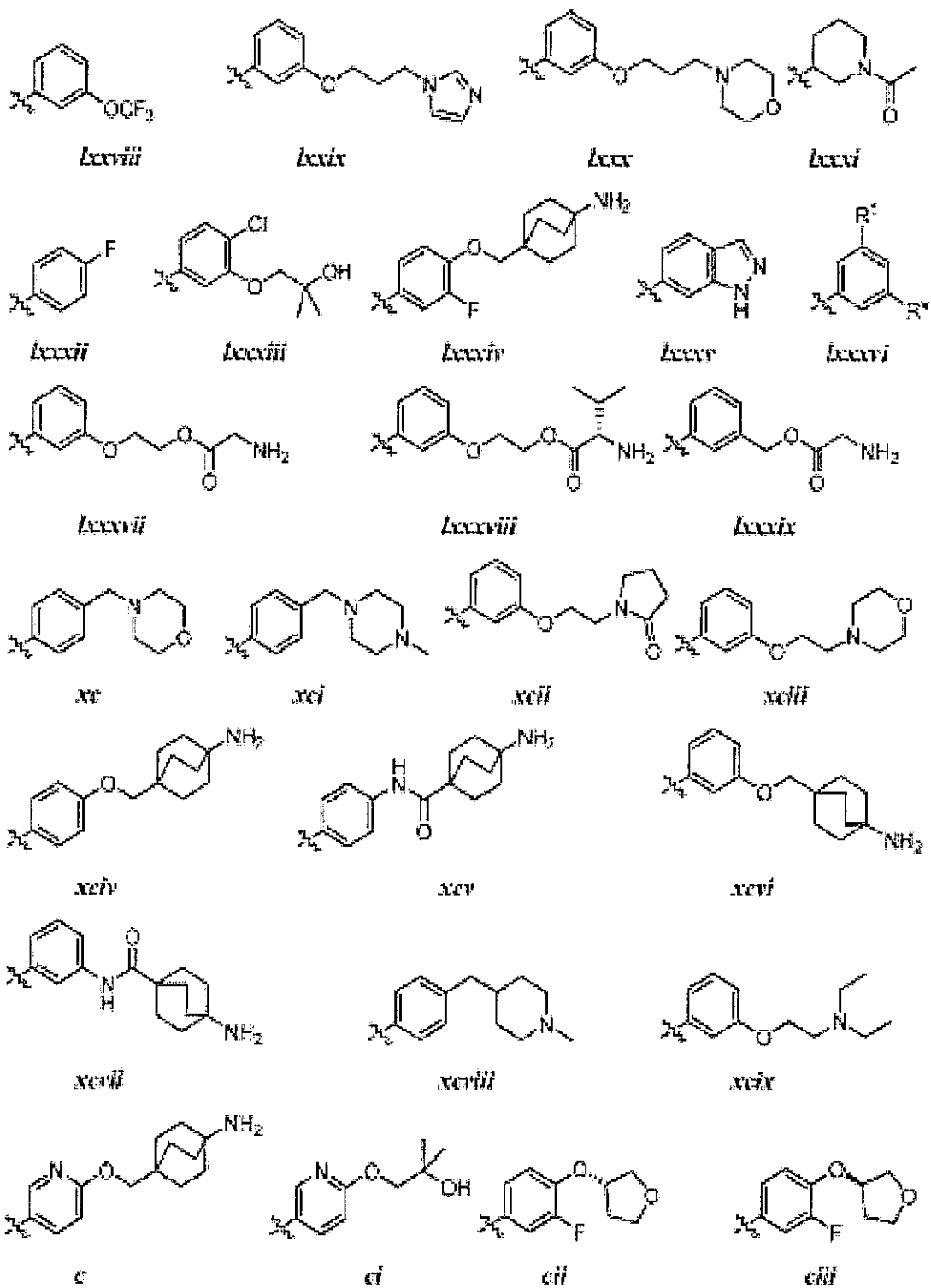
xlvii

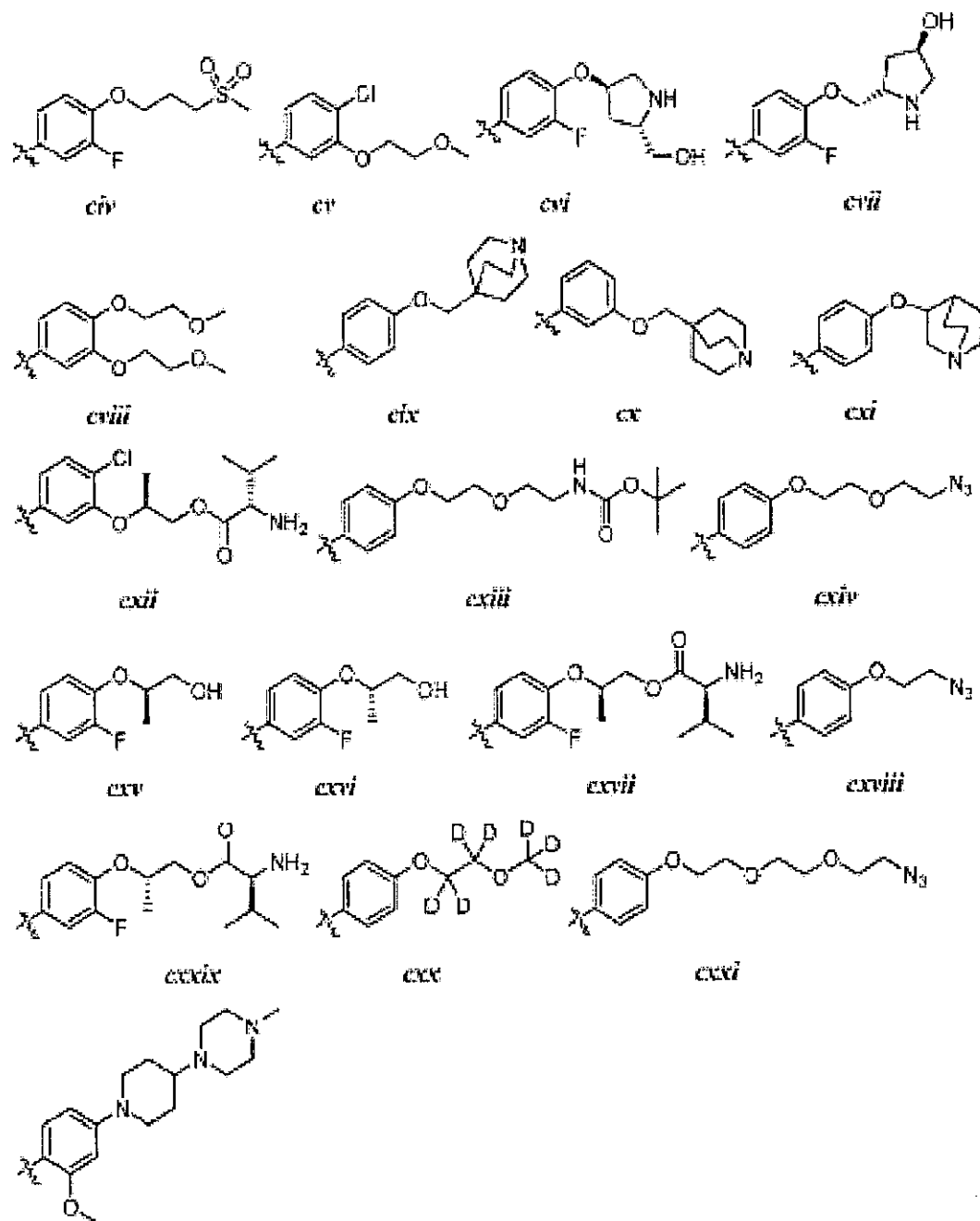


xlviii









ou ***cxvii***,

em que cada  $R^1$  e  $R^x$  são como definido acima e descritos em classes e subclasses aqui.

- 5 Em certas modalidades, o anel B é selecionado de *i*, *ii*, *iii*, *iv*, *v*, *ix*, *x*, *xi*, *xiii*, *xvi*, *xvii*, *xix*, *xx*, *xxv*, *xxvi*, *xxxii*, *xxxiv*, *xxxv*, *xxxviii*, *xl*, *xlvi*, *xlvi*, *lviii*, *lxiv*, *lxxviii*, *lxxxiii*, *lxxxvi*, *xciv*, *c*, *ci*, *cii*, *ciii*, *civ*, e *cv*.

Em algumas modalidades, a porção m de fórmula I é 1, 2, 3 ou 4. Em algumas modalidades, m é 1. Em outras modalidades, m é 0.

Em algumas modalidades, a porção p de fórmula I é 1, 2, 3 ou 4.  
Em algumas modalidades, p é 1. Em outras modalidades, p é 0.

Como definido geralmente acima, cada grupo  $R^x$  de fórmula I é independentemente selecionado de -R, halogênio, -OR,  $-O(CH_2)_qOR$ , -CN, -  
5  $NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ , -SOR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ , -  
 $NRC(O)NR_2$ ,  $-NRSO_2R$ , ou  $-N(R)_2$ , em que q é 1-4, ou  $R^x$  e  $R^1$  quando concomitantemente presentes no anel B são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel arila saturado, ou parcialmente insaturado de 5 a 7 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente  
10 selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por um grupo ogiva e 0 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, CN, ou  $C_{1-6}$  alifático.

Em algumas modalidades, cada exemplo de  $R^x$  é independentemente selecionado de -R, -OR,  $-O(CH_2)_qOR$ , ou halogênio. Em certas modalidades,  $R^x$  é alquila inferior, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, ou halogênio.  
15 Grupos  $R^x$  exemplares incluem metila, metóxi, metoxietóxi e flúor. Em algumas modalidades,  $R^x$  é hidrogênio.

Como definido geralmente acima, cada grupo  $R^y$  de fórmula I é independentemente selecionado de -R, halogênio, -OR,  $-O(CH_2)_qOR$ , -CN, -  
20  $NO_2$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2N(R)_2$ , -SOR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-C(O)N(R)_2$ ,  $-NRC(O)R$ , -  
 $NRC(O)NR_2$ ,  $-NRSO_2R$ , ou  $-N(R)_2$ , em que q é 1 a 4, ou  $R^y$  e  $R^1$  quando concomitantemente presentes no anel A são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel arila saturado, ou parcialmente insaturado de 5 a 7 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente  
25 selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por um grupo ogiva e 0 a 3 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, CN, ou  $C_{1-6}$  alifático.

Em algumas modalidades, cada exemplo de  $R^y$  é independentemente selecionado de -R, -OR,  $-O(CH_2)_qOR$ , ou halogênio. Em certas modalidades,  $R^y$  é alquila inferior, alcóxi inferior, alcoxialcóxi inferior, ou halogênio.  
30 Grupos  $R^y$  exemplares incluem metila, metóxi, trifluorometila, metoxietóxi, e cloro. Em algumas modalidades,  $R^y$  é hidrogênio.

Em algumas modalidades, a porção  $q$  é 1, 2, 3, ou 4. Em certas modalidades,  $q$  é 1. Em certas outras modalidades,  $q$  é 2.

Como definido geralmente acima,  $R^y$  é hidrogênio, halogênio, -CN,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{1-4}$  alifático,  $\text{C}_{1-4}$  haloalifático,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ , onde  
 5  $\text{R}$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades,  $R^y$  é hidrogênio, halogênio, -CN,  $-\text{CF}_3$ , alquila inferior ou haloalquila inferior,  $-\text{C}\equiv\text{CR}$  e ciclopropila. Em outras modalidades,  $\text{RY}$  é  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ . Em certas modalidades,  $\text{RY}$  é  $-\text{OCH}_3$ . Em certas outras modalidades,  $\text{RY}$  é  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ . Todavia em outras modalidades,  $\text{RY}$  é  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ . Em algumas  
 10 modalidades,  $\text{RY}$  é hidrogênio. Em certas modalidades,  $\text{RY}$  é flúor. Em certas outras modalidades,  $\text{RY}$  é metila.

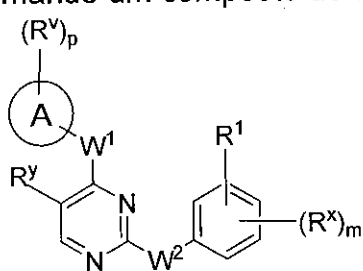
Como geralmente definido acima,  $W^1$  e  $W^2$  são cada qual independentemente uma ligação covalente ou uma cadeia  $\text{C}_{1-3}$  alquilenos bivalente em que uma unidade metileno de  $W^1$  ou  $W^2$  é opcionalmente substituída  
 15 por  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$  ou  $-\text{SO}_2-$ . Em certas modalidades,  $W^1$  e  $W^2$  são o mesmo. Em algumas modalidades,  $W^1$  e  $W^2$  são diferentes.

Em algumas modalidades,  $W^1$  é uma ligação covalente. Em certas modalidades,  $W^1$  é uma cadeia  $\text{C}_{1-3}$  alquilenos bivalente em que uma  
 20 unidade metileno de  $W^1$  é opcionalmente substituída por  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$  ou  $-\text{SO}_2-$ . Em certas modalidades,  $W^1$  é  $-\text{C}(=\text{O})$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{S}-$ , ou  $-\text{O}-$ . Em algumas modalidades,  $W^1$  é  $-\text{NR}^2-$ . Em outras modalidades,  $W^1$  é  $-\text{O}-$ . Em certas modalidades,  $W^1$  é  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{S}-$ , ou  $-\text{O}-$ . Em algumas modalidades,  $W^1$  é  
 25  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ . Em alguns aspectos,  $W^1$  é  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

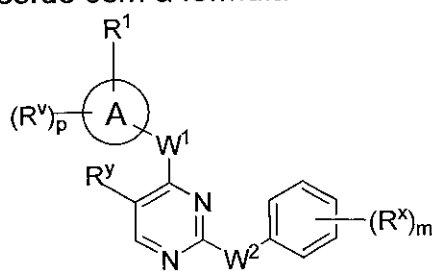
Em certas modalidades,  $W^2$  é uma ligação covalente. Em algumas modalidades,  $W^2$  é uma cadeia  $\text{C}_{1-3}$  alquilenos bivalente em que uma unidade metileno de  $W^2$  é opcionalmente substituída por  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)-$ ,  
 30  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$  ou  $-\text{SO}_2-$ . Em certas modalidades,  $W^2$  é  $-\text{C}(=\text{O})$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{S}-$ , ou  $-\text{O}-$ . Em algumas modalidades,  $W^2$  é  $-\text{NR}^2-$ . Em outras modalidades,  $W^2$  é  $-\text{O}-$ . Em certas modalidades,  $W^2$  é -

NH-, -S-, ou -O-. Em algumas modalidades,  $W^2$  é  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ . Em alguns aspectos,  $W^2$  é  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{SCH}_2-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Em algumas modalidades, o anel B é fenila, desse modo formando um composto de acordo com a fórmula II-a ou II-b:



II-a



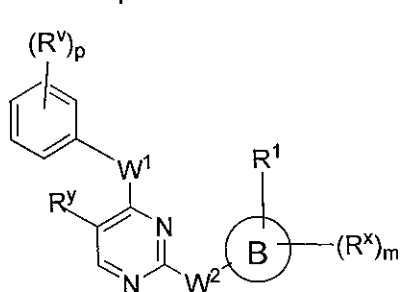
II-b

5

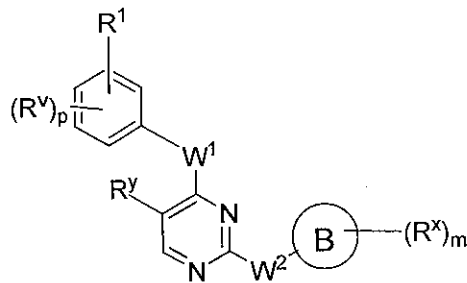
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada dos anéis A, m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , e  $R^1$  são como definidos acima e descritos em classes e subclasses acima e aqui.

Em certas modalidades, o anel A é fenila, desse modo formando

10 um composto de acordo com a fórmula III-a ou III-b:



III-a

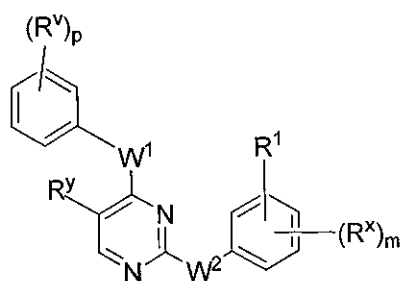


III-b

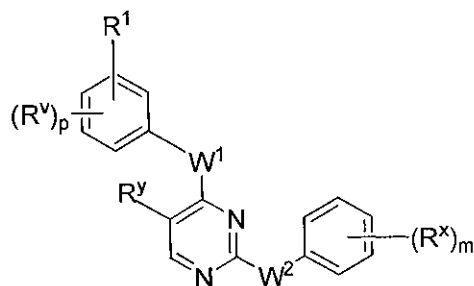
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada dos anéis B, m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , e  $R^1$  são como definidos acima e descritos em classes e subclasses acima e aqui.

15

Em certas modalidades, o anel A é fenila e o anel B é fenila, desse modo formando um composto de acordo com a fórmula IV-a ou IV-b:



IV-a

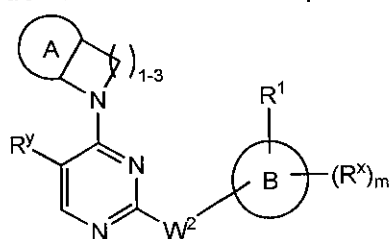
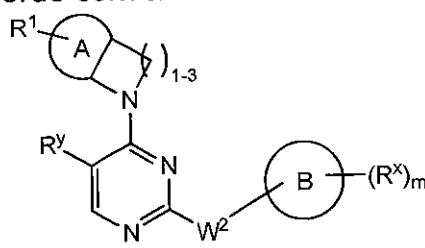


IV-b

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada de m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , e  $R^1$  é como definido acima e descrito em classes e subclasses acima e aqui.

Como definido geralmente acima, cada  $R^2$  é independentemente  
 5 hidrogênio,  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído, ou  $-C(O)R$ , ou  $87540R^2$  e um substituinte no anel A são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel fundido parcialmente insaturado ou aromático de 4 a 6 membros, ou  $R^2$  e  $R^y$  são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel fundido saturado, parcialmente  
 10 insaturado, ou aromático de 4 a 6 membros. De acordo com um aspecto,  $R^2$  é hidrogênio. De acordo com outro aspecto,  $R^2$  é  $-C(O)R$ , em que R é um grupo  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído.

De acordo com alguns aspectos,  $R^2$  e um substituinte no anel A  
 são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar  
 15 um anel saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros, desse modo formando um composto de acordo com a fórmula **I-a-i** ou **I-b-i**:

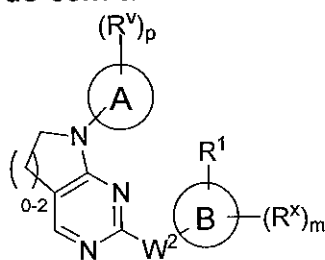
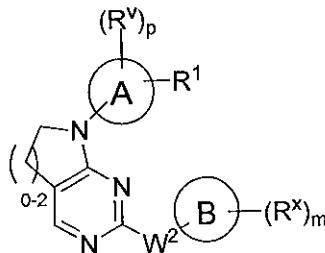
**I-a-i****I-b-i**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada dos anéis A,  $R^1$ ,  $R^x$ , e m são como definidos acima e descritos em classes e  
 20 subclasses acima e aqui.

Similar à formação de compostos de fórmula **I-a-i** e **I-b-i** acima, será entendido por alguém versado na técnica que compostos de fórmula **II-a**, **II-b**, **III-a**, **III-b**, **IV-a**, e **IV-b**, formará os correspondentes compostos **II-a-i**, **II-b-i**, **III-a-i**, **III-b-i**, **IV-a-i**, e **IV-b-i** onde  $R^2$  e um substituinte no anel A são  
 25 empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros.

De acordo com alguns aspectos,  $R^2$  e  $R^y$  são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel parcialmente

insaturado de 4 a 7 membros, desse modo formando um composto de acordo com a fórmula **I-a-ii** ou **I-b-ii**:

**I-a-ii****I-b-ii**

- ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que cada
- 5 dos anéis A,  $R^1$ ,  $R^x$ , e m são como definidos acima e descritos em classes e subclasses acima e aqui.

- Similar à formação de compostos de fórmula **I-a-ii** e **I-b-ii** acima, será entendido por alguém versado na técnica que os compostos de fórmula
- 10 **II-a-ii**, **II-b-ii**, **III-a-ii**, **III-b-ii**, **IV-a-ii**, e **IV-b-ii** quando  $R^2$  e  $R^y$  são empregados juntamente com seus átomos intermediários para formar um anel parcialmente insaturado de 4 a 7 membros.

Como definido geralmente acima, o grupo  $R^1$  de fórmula **I** e **II** é -L-Y, em que:

- 15 L é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada  $C_{1-8}$  bivalente, em que uma, duas ou três unidades de metileno de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno, -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=S)-, -
- 20 C(=NR)-, -N=N-, ou -C(=N<sub>2</sub>)-;

- Y é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN, ou um anel arila monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, de 3 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, e em
- 25 que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ ; e

cada  $R^e$  é independentemente selecionado de -Q-Z, oxo, NO<sub>2</sub>, halogênio, CN, um grupo de saída adequado, ou a  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN, em que:



- Q é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, C<sub>1-6</sub> bivalente, em que uma ou duas unidades metileno de Q são opcionalmente e independentemente substituídas por -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, ou -SO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, ou -SO<sub>2</sub>N(R)-; e

Z é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído por o-xo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN.

Em certas modalidades, L é uma ligação covalente.

- Em certas modalidades, L é uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada C<sub>1-8</sub> bivalente. Em certas modalidades, L é -CH<sub>2</sub>-.

Em certas modalidades, L é uma ligação covalente, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-, -NHSO<sub>2</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)-, ou -SO<sub>2</sub>NH-.

- Em algumas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente substituída por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, ciclopropileno, -O-, -N(R)-, ou -C(O)-.

- Em certas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, ou -C(O)O-, e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno, -O-, -N(R)-, ou -C(O)-.

- Em algumas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por -C(O)-, e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno, -O-, -N(R)-, ou -C(O)-.

Como descritos acima, em certas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo

menos uma ligação dupla. Alguém versado na técnica reconhecerá que tal ligação dupla possa existir dentro da estrutura principal de cadeia de hidrocarboneto ou pode ser “exo” à cadeia estrutura principal e desse modo formar um grupo alquilideno. A título de exemplo, tal grupo L tendo uma cadeia ramificada de alquilideno inclui  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$ . Desse modo, em algumas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla de alquilidenila. Exemplos de grupos L inclui  $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$ .

Em certas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-\text{C}(\text{O})-$ . Em certas modalidades, L é  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ .

Em certas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-\text{OC}(\text{O})-$ .

Em algumas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-\text{NRC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ , ou  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ , e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{N}(\text{R})-$ , ou  $-\text{C}(\text{O})-$ . Em algumas modalidades, L é  $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ , ou  $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ .

Em certas modalidades, L é  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ ,

-CH<sub>2</sub>NRC(O)CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NRC(O)-, ou -CH<sub>2</sub>NRC(O)ciclopropileno-, em que cada R é independentemente hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído.

Em certas modalidades, L é -NHC(O)CH=CH-,  
 5 -NHC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, -NHC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH=CH-,  
 -NHSO<sub>2</sub>CH=CH-, -NHSO<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -NHC(O)(C=N<sub>2</sub>)C(O)-,  
 -NHC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-, -NHSO<sub>2</sub>CH=CH-, -NHSO<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -  
 NHC(O)CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -NHC(O)C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-,  
 -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)-, ou -CH<sub>2</sub>NHC(O)ciclopropileno-.

10 Em algumas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação tripla.  
 Em certas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação tripla e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independente-  
 15 mente substituídas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -O-, -N(R)-, ou -C(O)-. Em algumas modalidades, L tem pelo menos uma ligação tripla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)-, -C(O)O-, ou -OC(O)-, ou -O-.

Grupos L exemplares incluem -C≡C-, -C≡CCH<sub>2</sub>N(isopropila)-, -  
 20 NHC(O)C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡CCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>C(O)C≡C-, -C(O)C≡C-, ou -CH<sub>2</sub>OC(=O)C≡C-.

Em certas modalidades, L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que uma unidade metileno de L é substituída por ciclopropileno e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são  
 25 independentemente substituídas por -C(O)-, -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, ou -SO<sub>2</sub>N(R)-. Grupos L exemplares incluem -NHC(O)-ciclopropileno-SO<sub>2</sub>- e -NHC(O)-ciclopropileno-.

Como definido geralmente acima, Y é hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN, ou um anel arila  
 30 monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, de 3 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, e em que o referido anel é substituído por 1

- a 4 grupos  $R^e$ , cada  $R^e$  é independentemente selecionado de -Q-Z, oxo,  $NO_2$ , halogênio, CN, um grupo de saída adequado, ou  $C_{1-6}$  alifático, em que q é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada,  $C_{1-6}$  bivalente, em que uma ou duas unidades metileno de Q são opcionalmente e independentemente substituídas por -
- 5  $N(R)-$ , -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, ou -SO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, ou -SO<sub>2</sub>N(R)-; e, Z é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN.

Em certas modalidades, Y é hidrogênio.

- 10 Em certas modalidades, Y é  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN. Em algumas modalidades, Y é  $C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN. Em outras modalidades, Y é  $C_{2-6}$  alquinila opcionalmente substituída por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN. Em algumas modalidades, Y é  $C_{2-6}$  alquenila. Em
- 15 outras modalidades, Y é  $C_{2-4}$  alquinila.

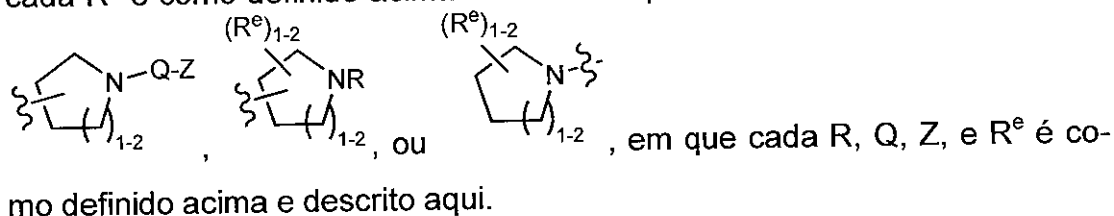
Em outras modalidades, Y é  $C_{1-6}$  alquila substituída por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN. Tais grupos Y incluem -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CN, e -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.

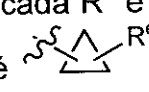
- Em certas modalidades, Y é um anel monocíclico saturado de 3
- 20 a 6 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que Y é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

- Em algumas modalidades, Y é um anel heterocíclico de 3 a 4
- 25 membros saturado tendo 1 heteroátomo selecionado de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 2 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Exemplos de tais anéis são anéis e-póxido e oxetano, em que cada anel é substituído por 1 a 2 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

- Em outras modalidades, Y é um anel heterocíclico de 5 a 6
- 30 membros saturado tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Tais anéis incluem piperidina

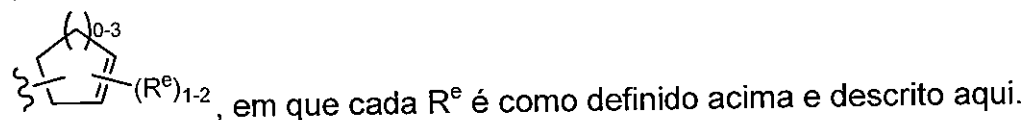
e pirrolidina, em que cada anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é



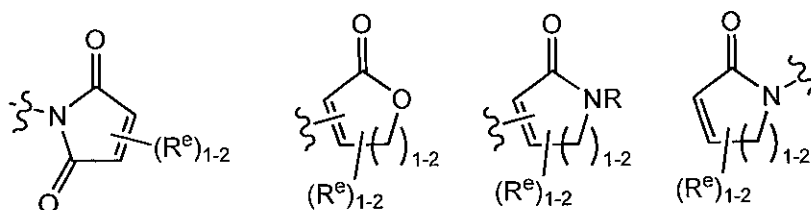
- 5 Em algumas modalidades, Y é um anel carbocíclico de 3 a 6 membros saturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila, em que cada anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é , em que  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é ciclopropila opcionalmente substituído por halogênio, CN ou  $NO_2$ .

- 15 Em certas modalidades, Y é um anel monocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

- 20 Em algumas modalidades, Y é um anel carbocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em algumas modalidades, Y é ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ou ciclo-hexenila em que cada anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é



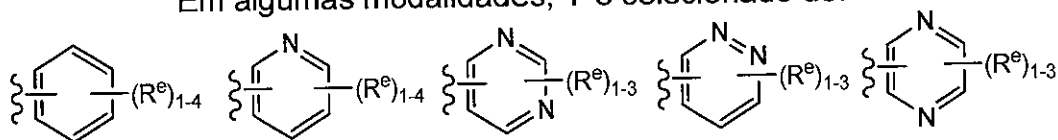
- 25 Em certas modalidades, Y é um anel heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é selecionado de:



em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

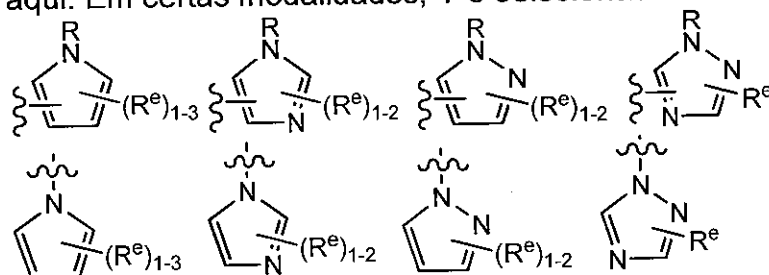
- Em certas modalidades, Y é um anel aromático de 6 membros tendo 0 a 2 nitrogênios em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é fenila, piridila, ou pirimidinila, em que cada anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

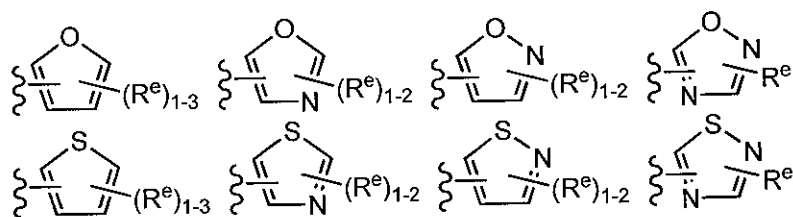
Em algumas modalidades, Y é selecionado de:



em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

- 10 Em outras modalidades, Y é um anel heteroarila de 5 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 3 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em algumas modalidades, Y é um anel arila parcialmente insaturado de 5 membros
- 15 tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Exemplos de tais anéis são isoxazolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, pirrolila, furanila, tienila, triazol, tiadiazol, e oxadiazol, em que cada anel é substituído
- 20 por 1 a 3 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui. Em certas modalidades, Y é selecionado de:





em que cada R e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui.

- Em certas modalidades, Y é um anel arila bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, de 8 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui. De acordo com outro aspecto, Y é um anel arila bicíclico parcialmente insaturado de 9 a 10 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui. Exemplos de tais anéis bicíclicos incluem 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui.

- Como definido geralmente acima, cada grupo R<sup>e</sup> é independentemente selecionado de -Q-Z, oxo, NO<sub>2</sub>, halogênio, CN, um grupo de saída adequado, ou C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN, em que q é uma ligação covalente ou uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, C<sub>1-6</sub> bivalente, em que uma ou duas unidades metileno de Q são opcionalmente e independentemente substituídas por -N(R)-, -S-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SO-, ou -SO<sub>2</sub>-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, ou -SO<sub>2</sub>N(R)-; e Z é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN.

Em certas modalidades, R<sup>e</sup> é C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN. Em outras modalidades, R<sup>e</sup> é oxo, NO<sub>2</sub>, halogênio, ou CN.

- Em algumas modalidades, R<sup>e</sup> é -Q-Z, em que q é uma ligação covalente e Z é hidrogênio (isto é, R<sup>e</sup> é hidrogênio). Em outras modalidades, R<sup>e</sup> é -Q-Z, em que q é uma cadeia hidrocarboneto, linear ou ramificada, saturada ou insaturada C<sub>1-6</sub> bivalente, em que uma ou duas unidades metileno de Q são opcionalmente e independentemente substituídas por -NR-, -

- NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, ou -SO<sub>2</sub>-. Em outras modalidades, q é uma cadeia hidrocarboneto, linear ou ramificada C<sub>2-6</sub> bivalente, tendo pelo menos uma ligação dupla, em que uma ou duas unidades metileno de Q são opcionalmente e independentemente substituídas por -NR-, -
- 5 NRC(O)-, -C(O)NR-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, ou -SO<sub>2</sub>-. Em certas modalidades, a porção Z do grupo R<sup>e</sup> é hidrogênio. Em algumas modalidades, -Q-Z é -NHC(O)CH=CH<sub>2</sub> ou -C(O)CH=CH<sub>2</sub>.

- Em certas modalidades, cada R<sup>e</sup> é independentemente selecionado de oxo, NO<sub>2</sub>, CN, flúor, cloro, -NHC(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -
- 10 CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C(O)OCH<sub>2</sub>Cl, -C(O)OCH<sub>2</sub>F, -C(O)OCH<sub>2</sub>CN, -C(O)CH<sub>2</sub>Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>F, -C(O)CH<sub>2</sub>CN, ou -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>.

- Em certas modalidades, R<sup>e</sup> é um grupo de saída adequado, isto é, um grupo que é submetido a deslocamento nucleofílico. Um "grupo de saída adequado" é um grupo químico que é facilmente deslocado por uma
- 15 porção química de entrada desejada tal como a porção tiol de uma cisteína de interesse. grupos de saída adequados são bem conhecidos na técnica, por exemplo, veja, "Advanced Chemistry Organic," Jerry March, 5<sup>a</sup> Ed., pp. 351-357, John Wiley e Sons, N.Y. Tais grupos de saída incluem, porém não estão limitados a, porções halogênio, alcóxi, sulfonilóxi, alquilsulfonilóxi op-
- 20 cionalmente substituído, alquenilsulfonilóxi opcionalmente substituído, aril-sulfonilóxi opcionalmente substituído, acila, e diazônio. Exemplos de grupos de saída adequados incluem cloro, iodo, bromo, flúor, acetóxi, metanossulfonilóxi (mesilóxi), tosilóxi, trifililóxi, nitro-fenilsulfonilóxi (nosilóxi), e bromo-fenilsulfonilóxi (brosilóxi).

- 25 Em certas modalidades, as seguintes modalidades e combinações de -L-Y aplicam-se:

- (a) L é uma cadeia de hidrocarboneto C<sub>2-8</sub> linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente
- 30 substituídas por -NRC(O)-, -C(O)NR-, -N(R)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R)-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)O-, ciclopropileno, -O-, -N(R)-, ou -C(O)-; e Y é hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou



CN; ou

(b) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $C_{2-8}$  linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-C(O)-$ ,  $-NRC(O)-$ ,  $-C(O)NR-$ ,  $-N(R)SO_2-$ ,  $-SO_2N(R)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-OC(O)-$ , ou  $-C(O)O-$ , e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno,  $-O-$ ,  $-N(R)-$ , ou  $-C(O)-$ ; e Y é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

10 (c) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $C_{2-8}$  linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-C(O)-$ , e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente substituídas por ciclopropileno,  $-O-$ ,  $-N(R)-$ , ou  $-C(O)-$ ; e Y é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático  
15 opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

(d) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $C_{2-8}$  linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-C(O)-$ ; e Y é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

20 (e) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $C_{2-8}$  linear ou ramificada, bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla e pelo menos uma unidade metileno de L é substituída por  $-OC(O)-$ ; e Y é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

(f) L é  $-NRC(O)CH=CH-$ ,  $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ ,  
25  $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ ,  $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ ,  $-NRSO_2CH=CH-$ ,  
 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ ,  $-NRC(O)(C=N_2)-$ ,  $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$ ,  
 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ ,  $-NRSO_2CH=CH-$ ,  $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ ,  
 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ ,  $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$ ,  $-CH_2NRC(O)-$ ,  
 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ ,  $-CH_2CH_2NRC(O)-$ , ou  $-CH_2NRC(O)$ ciclopropileno-; em  
30 que R é H ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído; e Y é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

(g) L é  $-NHC(O)CH=CH-$ ,  $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ ,

$\text{-NHC(O)CH=CHCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{NHC(O)CH=CH-}$ ,  $\text{-NH}\text{SO}_2\text{CH=CH-}$ ,  
 $\text{-NH}\text{SO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$ ,  $\text{-NHC(O)(C=N}_2\text{)-}$ ,  $\text{-NHC(O)(C=N}_2\text{)C(O)-}$ ,  
 $\text{-NHC(O)CH=CHCH}_2\text{N(CH}_3\text{)-}$ ,  $\text{-NH}\text{SO}_2\text{CH=CH-}$ ,  $\text{-NH}\text{SO}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$ ,  
 $\text{NHC(O)CH=CHCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{-NHC(O)C(=CH}_2\text{)CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{NHC(O)-}$ ,  
 5  $\text{-CH}_2\text{NHC(O)CH=CH-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)-}$ , ou  $\text{-CH}_2\text{NHC(O)ciclopropileno-}$ ; e Y  
 é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  
 $\text{NO}_2$ , ou CN; ou

(h) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $\text{C}_{2-8}$  linear ou ramificada,  
 bivalente em que L tem pelo menos uma ligação dupla de alquilidenila e pelo  
 10 menos uma unidade metileno de L é substituída por  $\text{-C(O)-}$ ,  $\text{-NRC(O)-}$ ,  
 $\text{-C(O)NR-}$ ,  $\text{-N(R)SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{N(R)-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S(O)-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-OC(O)-}$ , ou  $\text{-C(O)O-}$ , e  
 uma ou duas unidades metileno adicionais de L são opcionalmente e inde-  
 pendentemente substituídas por ciclopropileno,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-N(R)-}$ , ou  $\text{-C(O)-}$ ; e Y é  
 hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente substituído por oxo, halogênio,  
 15  $\text{NO}_2$ , ou CN; ou

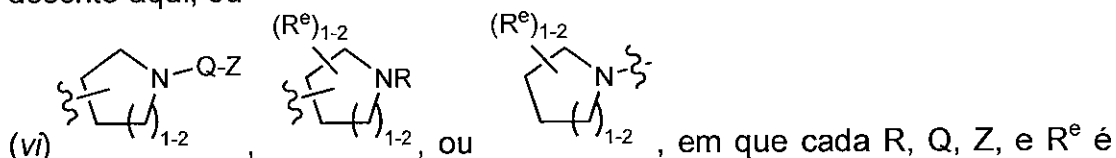
(i) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $\text{C}_{2-8}$  linear ou ramificada,  
 bivalente em que L tem pelo menos uma ligação tripla e uma ou duas unida-  
 des metileno adicionais de L são opcionalmente e independentemente subs-  
 tituídas por  $\text{-NRC(O)-}$ ,  $\text{-C(O)NR-}$ ,  $\text{-N(R)SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{N(R)-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S(O)-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  
 20  $\text{OC(O)-}$ , ou  $\text{-C(O)O-}$ , e Y é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente substi-  
 tuído por oxo, halogênio,  $\text{NO}_2$ , ou CN; ou

(j) L é  $\text{-C}\equiv\text{C-}$ ,  $\text{-C}\equiv\text{CCH}_2\text{N(isopropil)-}$ ,  $\text{-NHC(O)C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-C}\equiv\text{CCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{C(O)C}\equiv\text{C-}$ ,  $\text{-C(O)C}\equiv\text{C-}$ , ou  
 $\text{CH}_2\text{OC(=O)C}\equiv\text{C-}$ ; e Y é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente substituí-  
 25 do por oxo, halogênio,  $\text{NO}_2$ , ou CN; ou

(k) L é uma cadeia de hidrocarboneto  $\text{C}_{2-8}$  linear ou ramificada,  
 bivalente em que uma unidade metileno de L é substituída por ciclopropileno  
 e uma ou duas unidades metileno adicionais de L são independentemente  
 substituídas por  $\text{-NRC(O)-}$ ,  $\text{-C(O)NR-}$ ,  $\text{-N(R)SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-SO}_2\text{N(R)-}$ ,  $\text{-S-}$ ,  $\text{-S(O)-}$ ,  
 30  $\text{-SO}_2\text{-}$ ,  $\text{-OC(O)-}$ , ou  $\text{-C(O)O-}$ ; e Y é hidrogênio ou  $\text{C}_{1-6}$  alifático opcionalmente  
 substituído por oxo, halogênio,  $\text{NO}_2$ , ou CN; ou

(l) L é uma ligação covalente e Y é selecionado de:

- (i) C<sub>1-6</sub> alquila substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN;
- (ii) C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou
- (iii) C<sub>2-6</sub> alquinila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou
- (iv) um anel heterocíclico de 3 a 4 membros saturado tendo 1 heteroátomo selecionado de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 2 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou
- (v) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros saturado tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

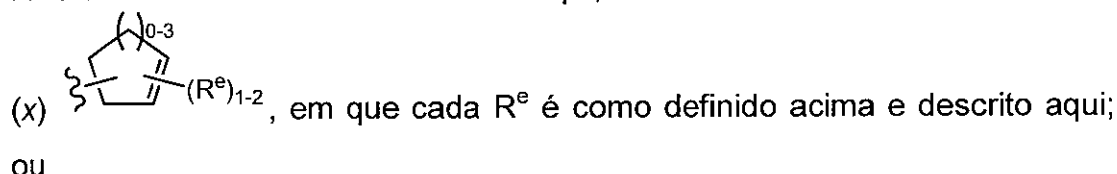


- como definido acima e descrito aqui; ou

(vii) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros saturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

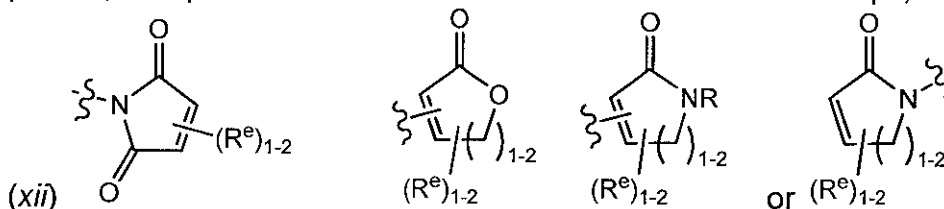
- (viii) um anel monocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

- (ix) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



(xi) um anel heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio,

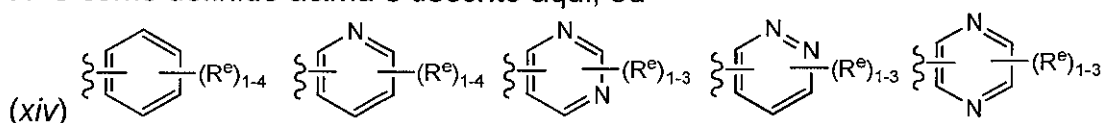
nio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou



em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xiii) um anel aromático de 6 membros tendo 0 a 2 nitrogênios

- 5 em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

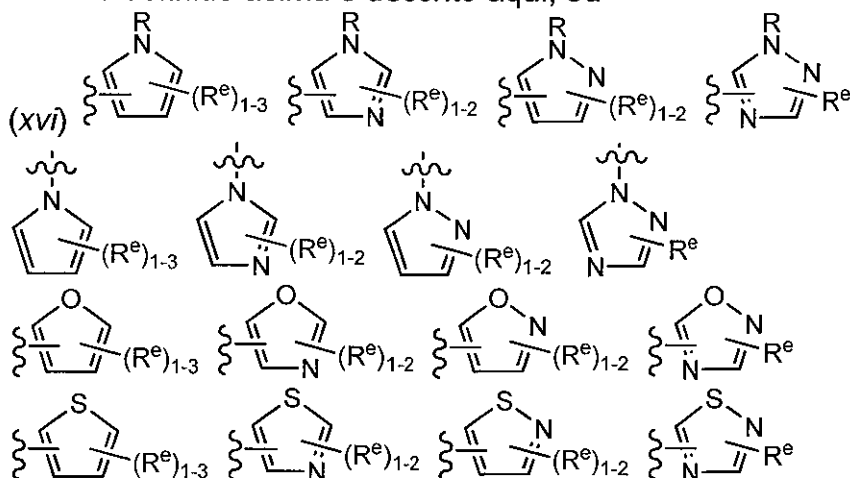


em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xv) um anel heteroarila de 5 membros tendo 1 a 3 heteroátomos

independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em

- 10 que o referido anel é substituído por 1 a 3 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou



em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xvii) um anel arila bicíclico, saturado, parcialmente insaturado,

de 8 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecio-

- 15 nados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui;

(m) L é -C(O)- e Y é selecionado de:

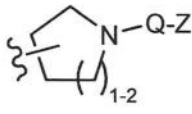
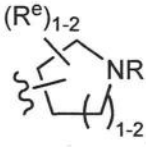
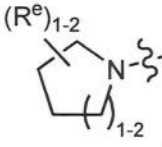
(i)  $C_{1-6}$  alquila substituída por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

(ii) C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(iii) C<sub>2-6</sub> alquinila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

5 (iv) um anel heterocíclico de 3 a 4 membros saturado tendo 1 heteroátomo selecionado de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 2 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

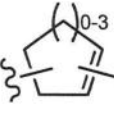
10 (v) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros saturado tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(vi)  ,  , ou  , em que cada R, Q, Z, e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

15 (vii) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros saturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

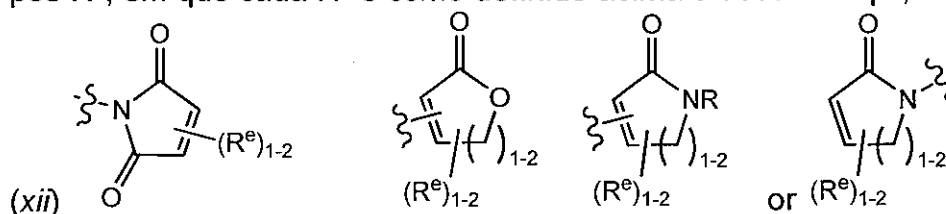
(viii) um anel monocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

20 (ix) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(x)  , em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

25 (xi) um anel heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos

pos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

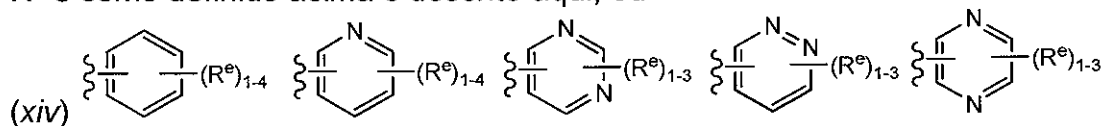


em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xiii) um anel aromático de 6 membros tendo 0 a 2 nitrogênios

em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada grupo

5  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou



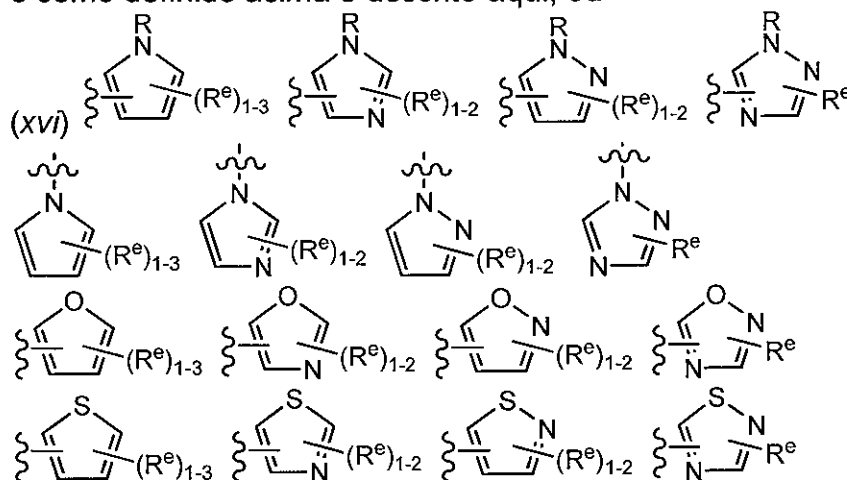
em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xv) um anel heteroarila de 5 membros tendo 1 a 3 heteroátomos

independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em

que o referido anel é substituído por 1 a 3 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$

10 é como definido acima e descrito aqui; ou



em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xvii) um anel arila bicíclico, saturado, parcialmente insaturado,

de 8 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecio-

15 nados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substitu-

ído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui;

(n) L é -N(R)C(O)- e Y é selecionado de:

(i)  $C_{1-6}$  alquila substituída por oxo, halogênio,  $NO_2$ , ou CN; ou

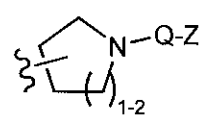
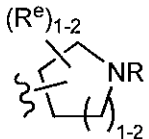
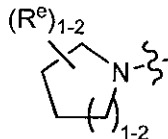
(ii)  $C_{2-6}$  alquenila opcionalmente substituída por oxo, halogênio,

NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(iii) C<sub>2-6</sub> alquinila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(iv) um anel heterocíclico de 3 a 4 membros saturado tendo 1 heteroátomo selecionado de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 2 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

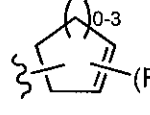
(v) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros saturado tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(vi) , , ou , em que cada R, Q, Z, e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

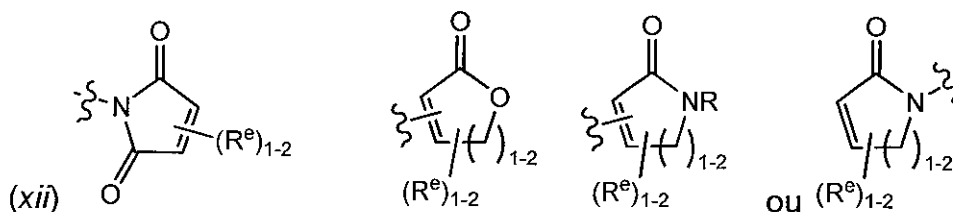
(vii) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros saturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(viii) um anel monocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(ix) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

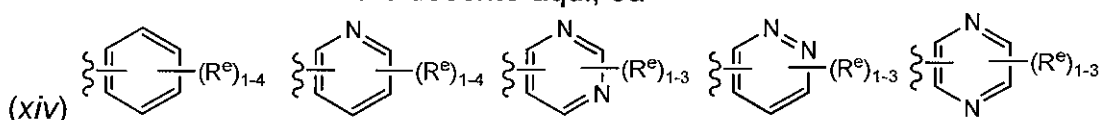
(x) , em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(xi) um anel heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



em que cada R e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

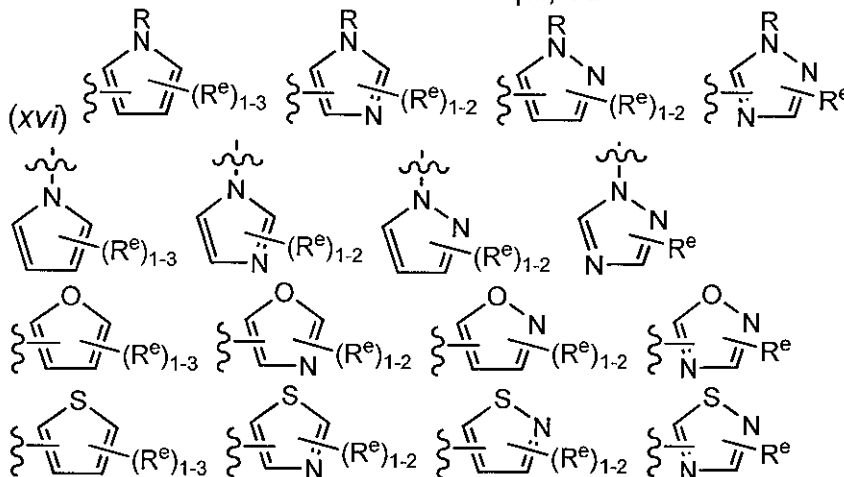
(xiii) um anel aromático de 6 membros tendo 0 a 2 nitrogênios em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada grupo R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



5

em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(xv) um anel heteroarila de 5 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 3 grupos R<sup>e</sup>, em que cada grupo R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



10

em que cada R e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(xvii) um anel arila bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, de 8 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui;

15

(o) L é uma cadeia hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada C<sub>1-8</sub> bivalente; e Y é selecionado de:

(i) C<sub>1-6</sub> alquila substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN;

(ii) C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por oxo, halogênio,

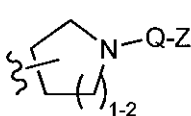
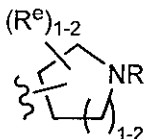
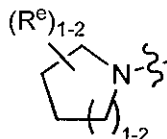


NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(iii) C<sub>2-6</sub> alquinila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(iv) um anel heterocíclico de 3 a 4 membros saturado tendo 1 heteroátomo selecionado de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 2 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

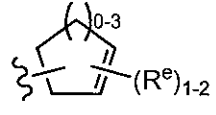
(v) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros saturado tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(vi) , , ou , em que cada R, Q, Z, e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

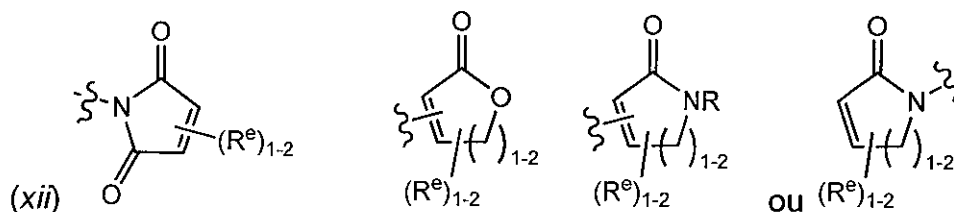
(vii) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros saturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(viii) um anel monocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(ix) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

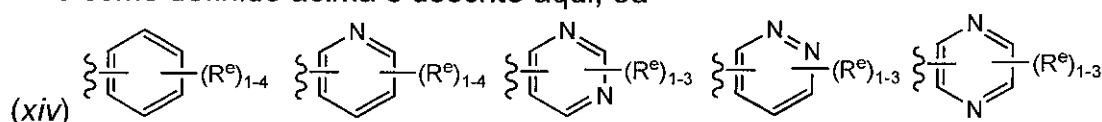
(x) , em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(xi) um anel heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



em que cada R e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

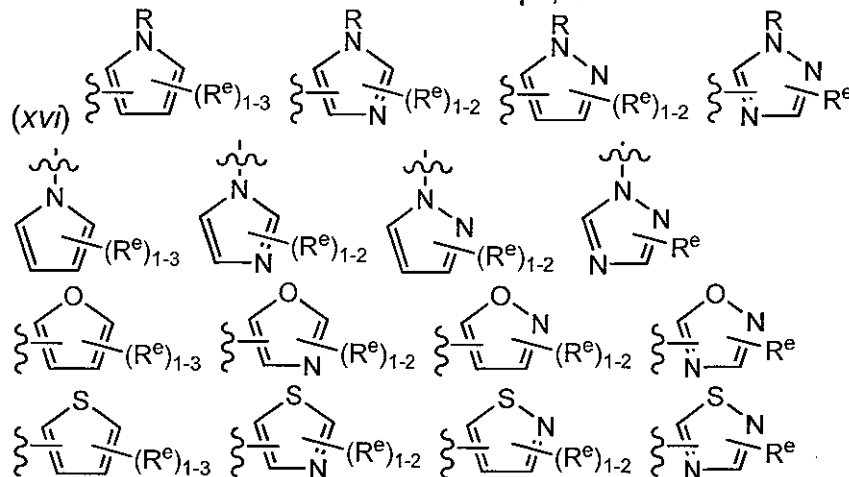
(xiii) um anel aromático de 6 membros tendo 0 a 2 nitrogênios em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada grupo R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



5

em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(xv) um anel heteroarila de 5 membros tendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 3 grupos R<sup>e</sup>, em que cada grupo R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou



10

em que cada R e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(xvii) um anel arila bicíclico, saturado, parcialmente insaturado, de 8 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui;

15

(p) L é uma ligação covalente, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>NH-, -NHCH<sub>2</sub>-, -NHC(O)-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)-, -CH<sub>2</sub>NHC(O)-, -NHSO<sub>2</sub>-, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>OC(O)-, ou -SO<sub>2</sub>NH-; e Y é selecionado de:

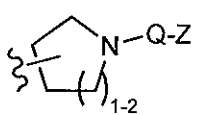
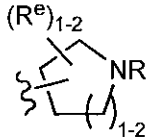
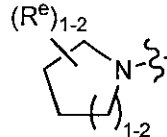
(i) C<sub>1-6</sub> alquila substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(ii) C<sub>2-6</sub> alquenila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

(iii) C<sub>2-6</sub> alquinila opcionalmente substituída por oxo, halogênio, NO<sub>2</sub>, ou CN; ou

5 (iv) um anel heterocíclico de 3 a 4 membros saturado tendo 1 heteroátomo selecionado de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 2 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

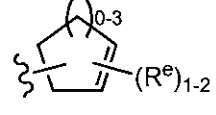
10 (v) um anel heterocíclico de 5 a 6 membros saturado tendo 1 a 2 heteroátomos selecionados de oxigênio ou nitrogênio em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(vi) , , ou , em que cada R, Q, Z, e R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

15 (vii) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros saturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

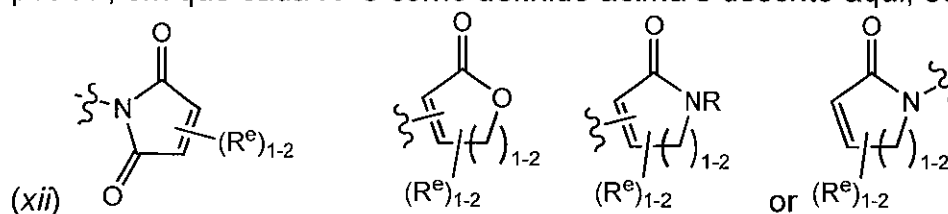
(viii) um anel monocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

20 (ix) um anel carbocíclico de 3 a 6 membros parcialmente insaturado, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos R<sup>e</sup>, em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

(x) , em que cada R<sup>e</sup> é como definido acima e descrito aqui; ou

25 (xi) um anel heterocíclico de 4 a 6 membros parcialmente insaturado tendo 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos

pos  $R^e$ , em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

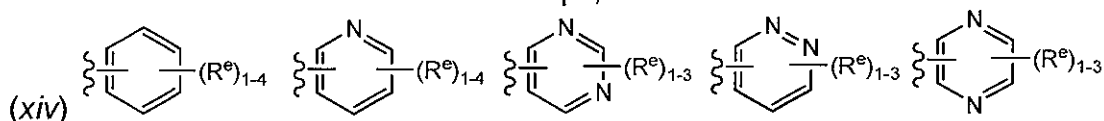


em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xiii) um anel aromático de 6 membros tendo 0 a 2 nitrogênios

em que o referido anel é substituído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que cada grupo

5  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou



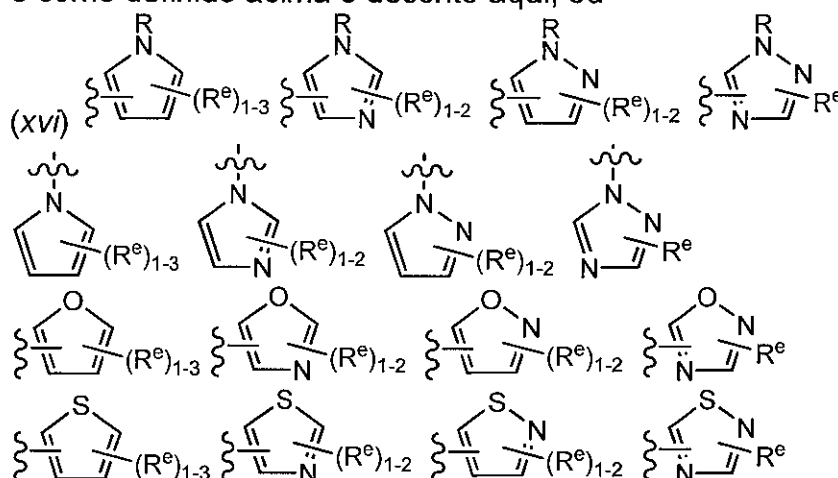
em que cada  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xv) um anel heteroarila de 5 membros tendo 1 a 3 heteroátomos

independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em

que o referido anel é substituído por 1 a 3 grupos  $R^e$ , em que cada grupo  $R^e$

10 é como definido acima e descrito aqui; ou



em que cada R e  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui; ou

(xvii) um anel arila bicíclico, saturado, parcialmente insaturado,

de 8 a 10 membros tendo 0 a 3 heteroátomos independentemente selecio-

15 nados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que o referido anel é substitu-

ído por 1 a 4 grupos  $R^e$ , em que  $R^e$  é como definido acima e descrito aqui.

Em certas modalidades, o grupo Y de fórmula **1a** ou **1b** é selecionado daqueles mencionados na Tabela 3, abaixo, em que cada linha ondulada indica o ponto de união ao resto da molécula.



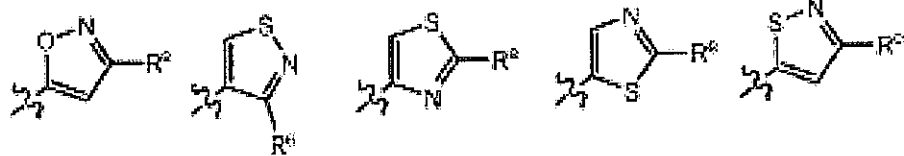
4174

55

17

$$\frac{d\mathbf{r}}{dt} = \mathbf{v}$$

好极了



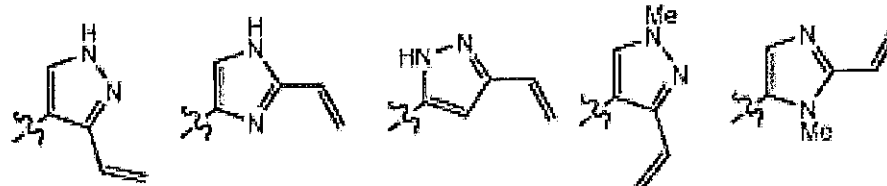
bbb

ecc

ddd

eee

fff



ggg

hhh

iii

jjj

kkk



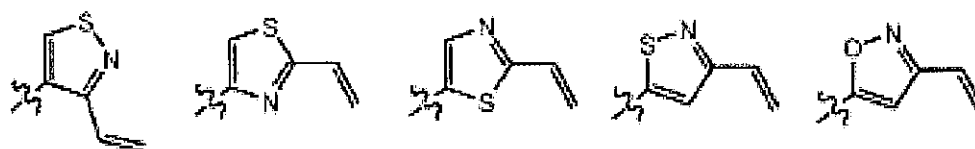
lll

mmm

nnn

ooo

ppp



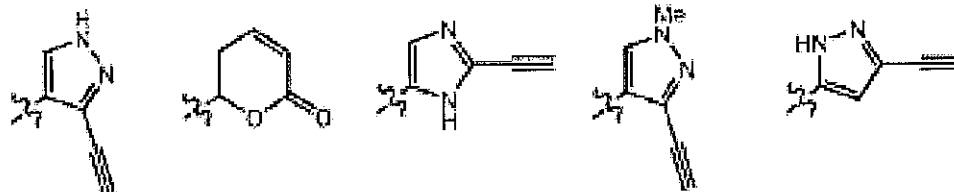
qqq

rrr

sss

ttt

uuu



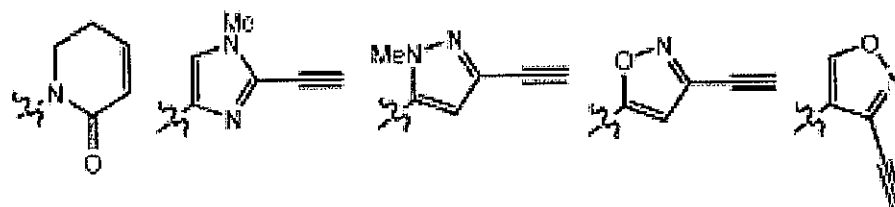
vvv

www

xxx

yyy

zzz



aaa

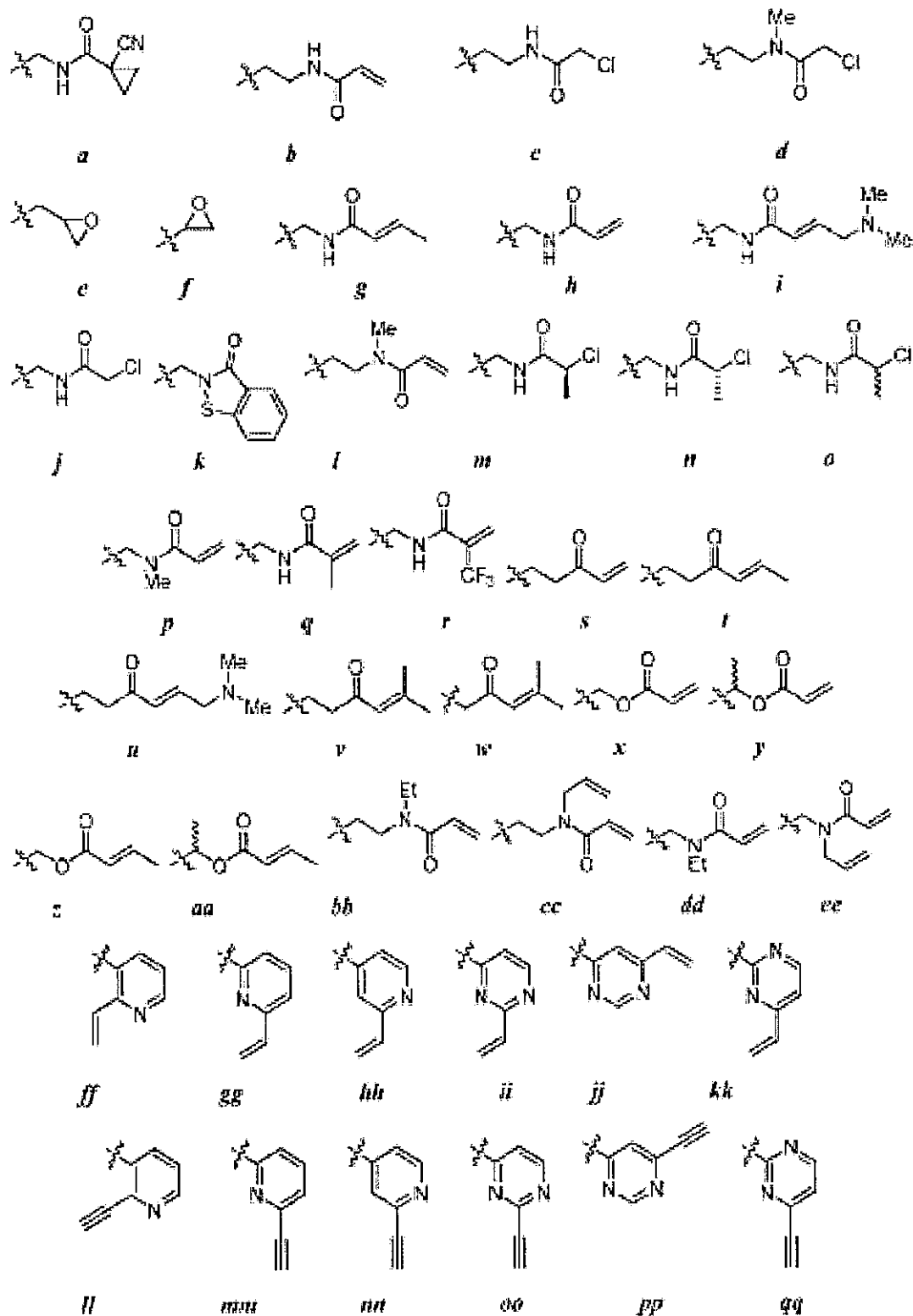
bbbb

cccc

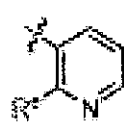
cccc

dddd

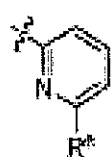




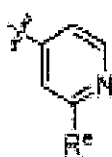




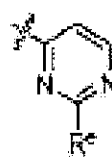
rr



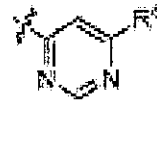
ss



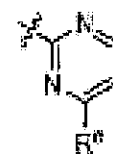
tt



uu



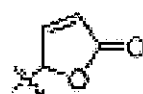
vv



www



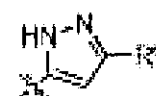
xx



yy



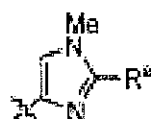
zz



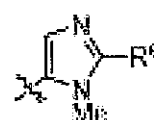
aaa



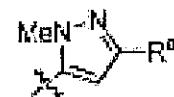
bbb



ccc



ddd



eee



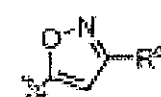
fff



ggg



hhh



iii



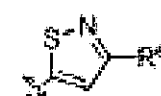
jjj



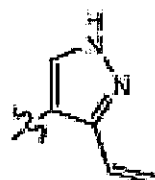
kkk



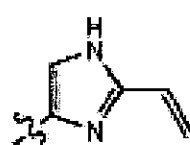
lll



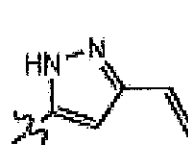
mmmm



nnn



ooo



ppp



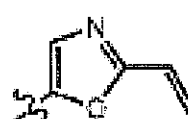
qqq



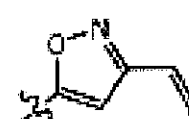
rrr



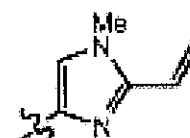
sss



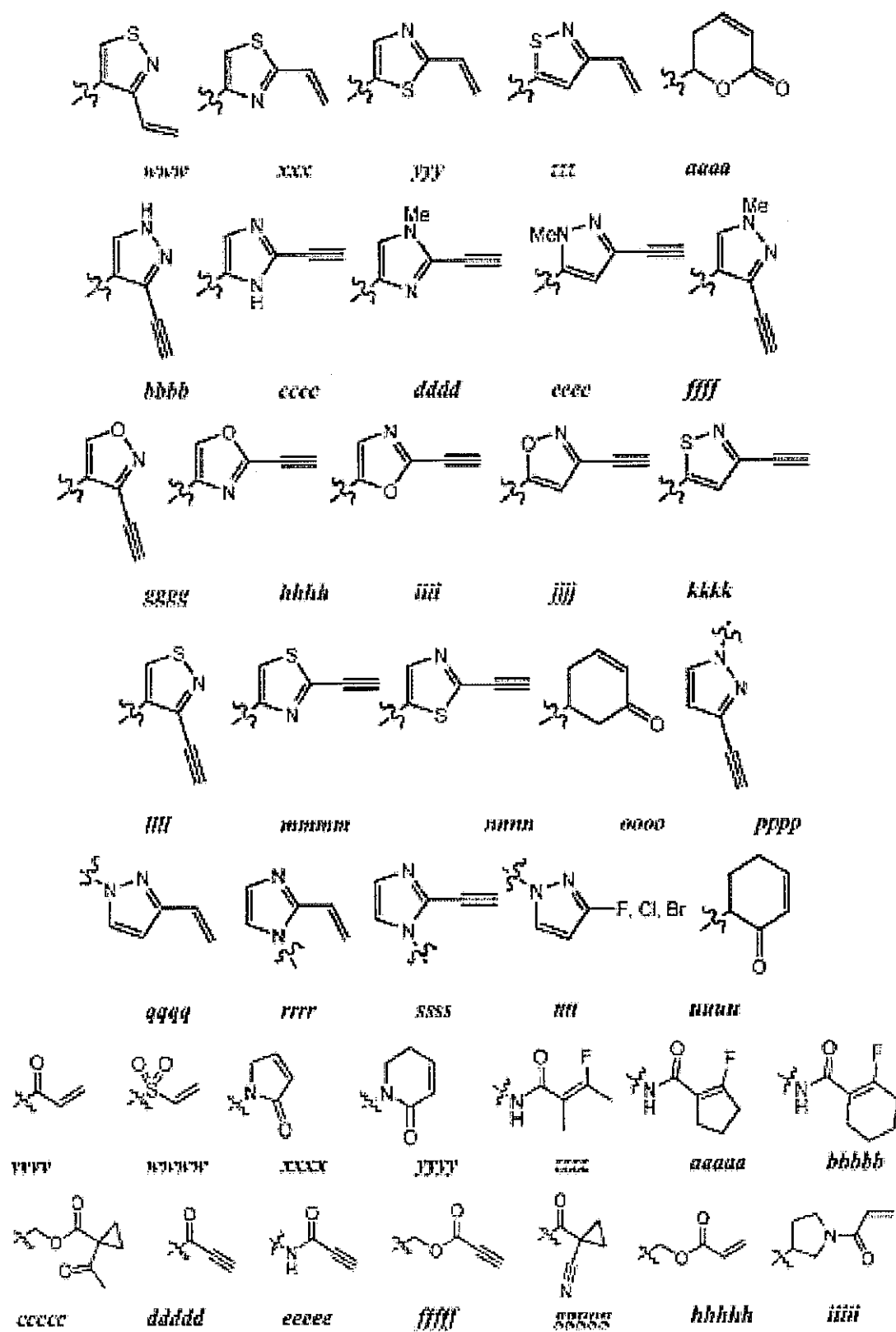
ttt

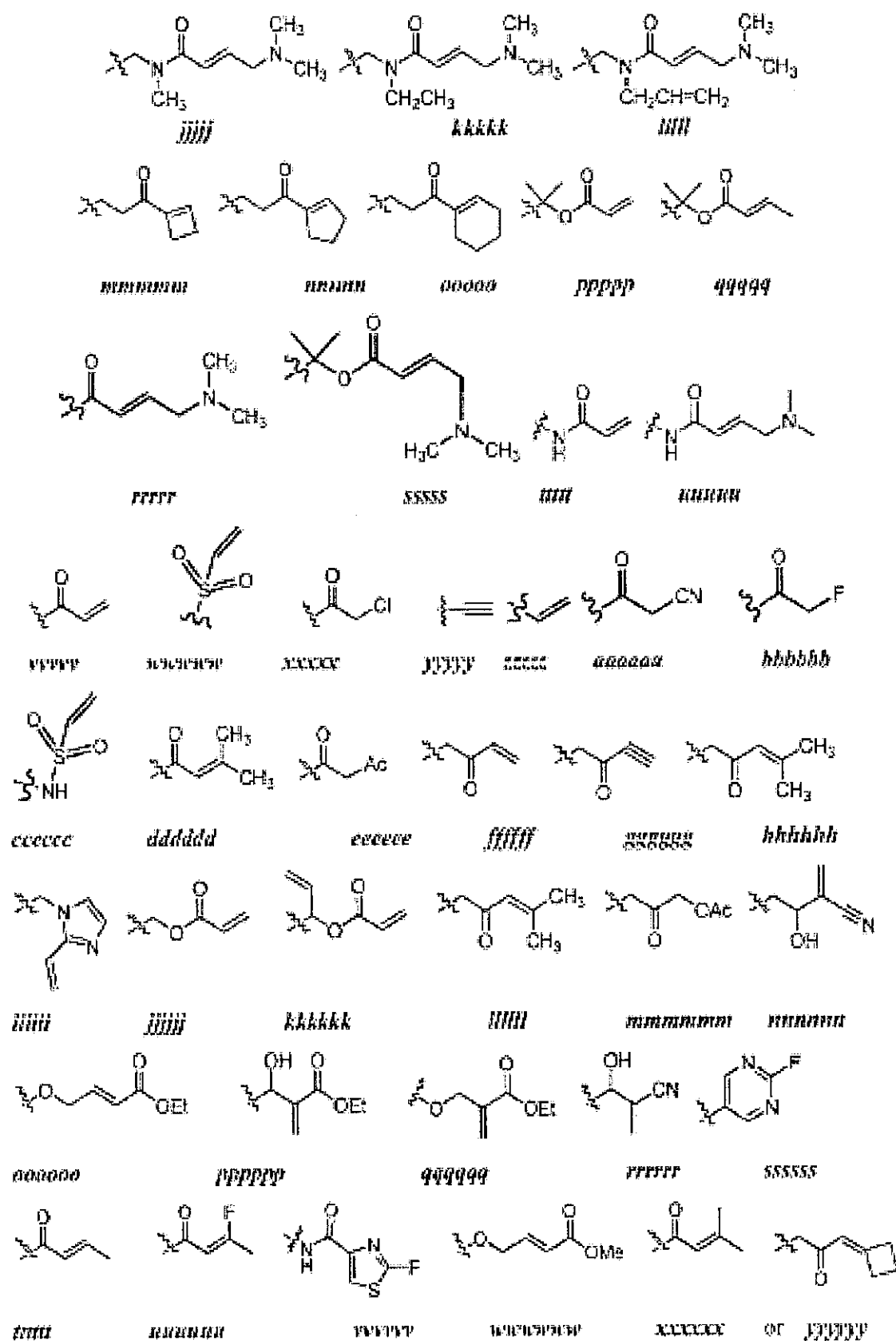


uuu



vvv





em que cada R<sup>e</sup> é independentemente um grupo de saída adequado, NO<sub>2</sub>, CN, ou oxo.

Como de um modo geral definido acima,  $R^1$  é um grupo ogiva, ou, quando  $R^1$  e  $R^x$  formam um anel, então -Q-Z é um grupo ogiva. Sem de-  
sejar ser limitado por qualquer teoria particular, acredita-se que tais grupos  
 $R^1$ , isto é, grupos ogiva, são particularmente adequados para ligação cova-  
lente a um resíduo de cisteína chave no domínio de ligação de certas proteí-  
nas-quinases. As proteínas-quinases tendo um resíduo de cisteína no domí-  
nio de ligação são conhecidas por alguém versado na técnica e incluem  
ErbB1, ErbB2, e ErbB4, ou um mutante dos mesmos. Em certas modalida-  
des, compostos da presente invenção têm um grupo ogiva caracterizado  
pelo fato de que os compostos inventivos alvejam um ou mais dos seguintes  
resíduos de cisteína:

ERBB1	ITQLMPFG <u>C</u> LLDYVREH
ERBB2	VTQLMPYGG <u>C</u> LLDHVREN
ERBB4	VTQLMPHG <u>C</u> LLEYVHEH

Desse modo, em algumas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo  
fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo  
de cisteína, desse modo inibindo irreversivelmente a enzima. Em certas mo-  
dalidades, o resíduo de cisteína é Cys797 de ErbB1, Cys805 de ErbB2 e  
Cys803 de ErbB4, ou um mutante do mesmo, onde a numeração do resíduo  
fornecido é de acordo com Uniprot (código POO533 para ErbB1; código  
PO4626 for ErbB2, e Q15303 para ErbB4). Será entendido que o Cys de  
ErbB1 (EGFR) é variavelmente chamado 773 ou 797 dependendo de se a  
sequência origem contém o peptídeo sinal ou não. Desse modo, de acordo  
com a presente invenção, o resíduo de cisteína relevante de ErbB1 pode ser  
descrito como Cys 773 ou Cys 797 e estes termos são usados alternada-  
mente.

Alguém versado na técnica reconhecerá que uma uma varieda-  
de de grupos ogivas, como aqui definido, é adequada para tal ligação cova-  
lente. Tais grupos  $R^1$  incluem, porém não estão limitados àqueles descritos  
aqui e representados na tabela 4, *infra*.

Como representado nas fórmulas I-a e I-b *supra*, o grupo ogiva  
 $R^1$  pode estar em uma posição orto, meta, ou para. Em certas modalidades,

o grupo ogiva  $R^1$  está em uma posição meta do anel fenila com relação ao resto da molécula.

Em certas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo de cisteína de TEC, desse modo irreversivelmente inibindo a enzima. Em algumas modalidades, o resíduo de cisteína é Cys 449.

Em certas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo de cisteína de BTK, desse modo irreversivelmente inibindo a enzima. Em algumas modalidades, o resíduo de cisteína é Cys 481.

Em certas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo de cisteína de ITK, desse modo irreversivelmente inibindo a enzima. Em algumas modalidades, o resíduo de cisteína é Cys 442.

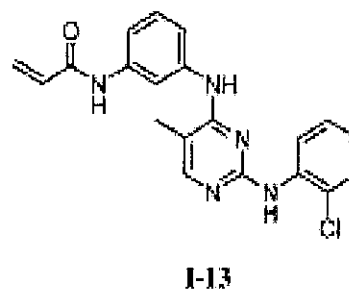
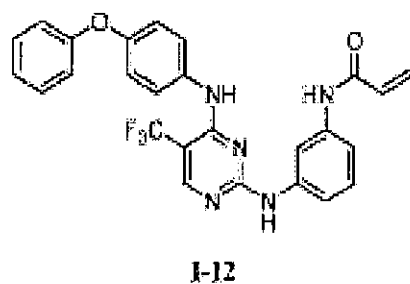
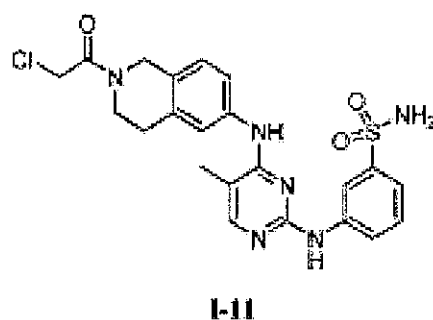
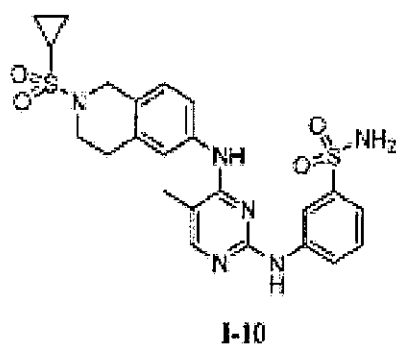
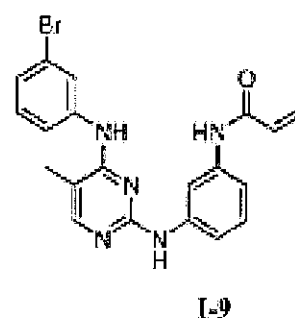
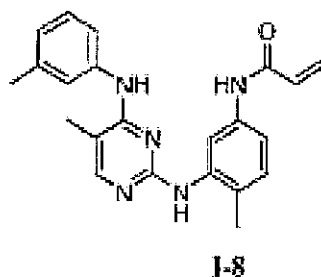
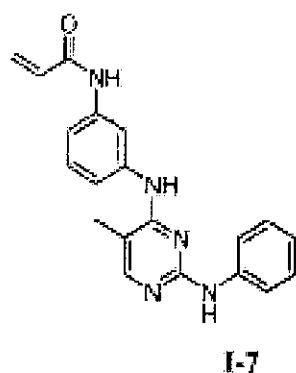
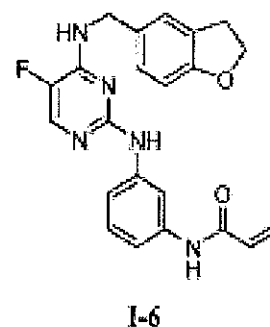
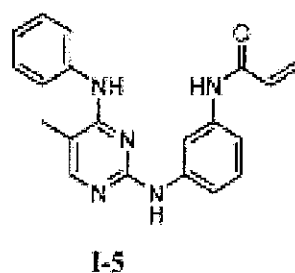
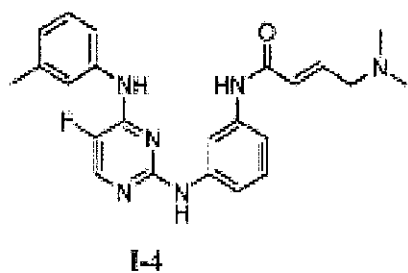
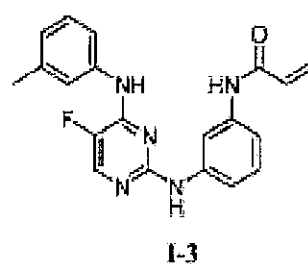
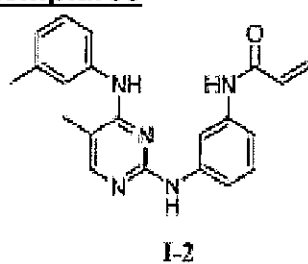
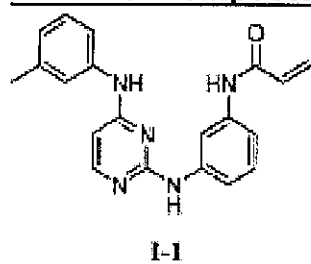
Em certas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo de cisteína de BMX, desse modo irreversivelmente inibindo a enzima. Em algumas modalidades, o resíduo de cisteína é Cys 496.

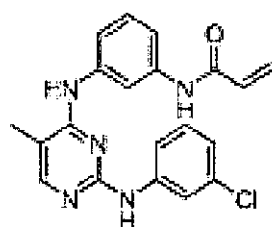
Em certas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo de cisteína de JAK3, desse modo irreversivelmente inibindo a enzima. Em algumas modalidades, o resíduo de cisteína é Cys 909.

Em certas modalidades,  $R^1$  é caracterizado pelo fato de que a porção -L-Y é capaz de ligar-se covalentemente a um resíduo de cisteína de TXK, desse modo irreversivelmente inibindo a enzima. Em algumas modalidades, o resíduo de cisteína é Cys 350.

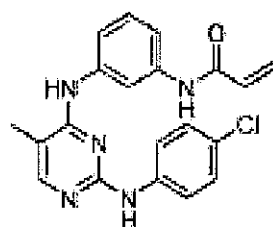
Alguém versado na técnica reconhecerá que uma variedade de grupos ogiva, como aqui definido, é adequada para tal ligação covalente. Tais grupos  $R^1$  incluem, porém não estão limitadas àqueles descritos aqui e representados na tabela 3, *infra*.

Os compostos exemplares da presente invenção são mencionados na tabela 5 abaixo.

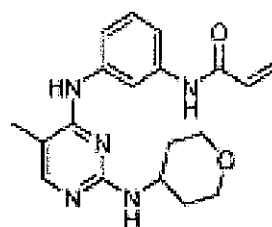
**Tabela 5. Compostos Exemplos**



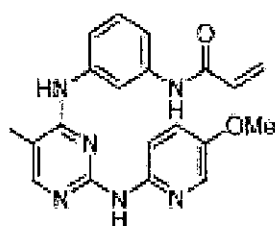
I-14



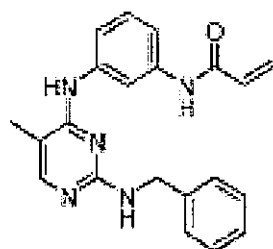
I-15



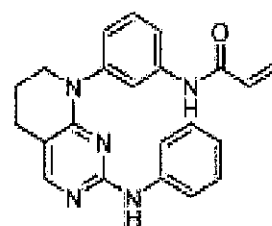
I-16



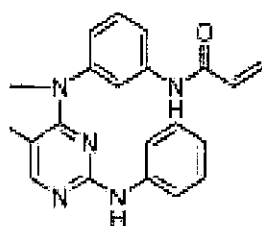
I-17



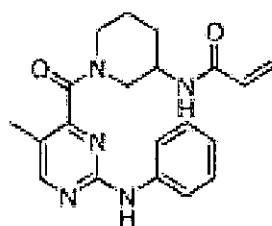
I-18



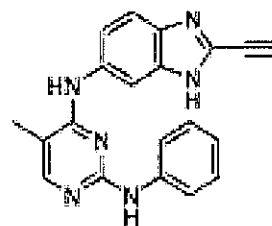
I-19



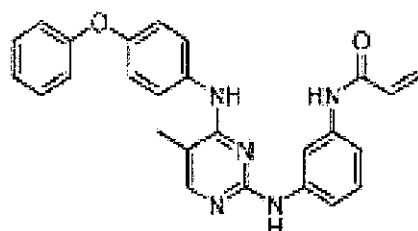
I-20



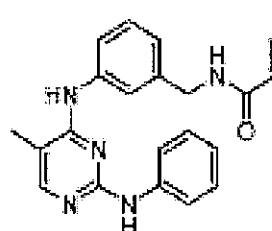
I-21



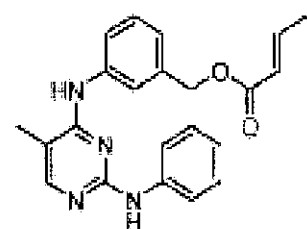
I-22



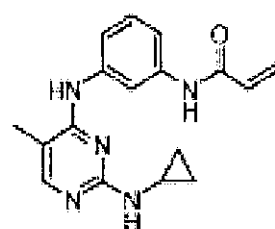
I-23



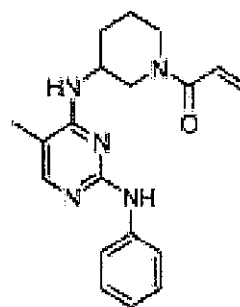
I-24



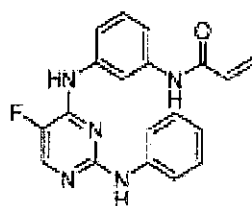
I-25



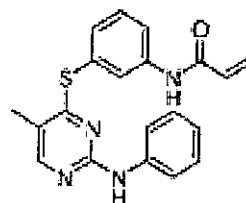
I-26



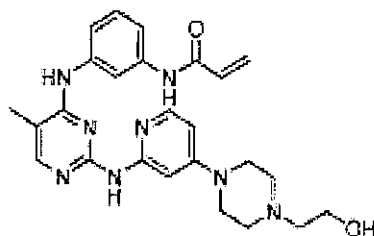
I-27



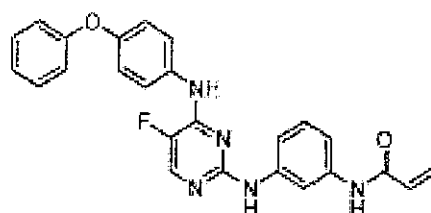
I-28



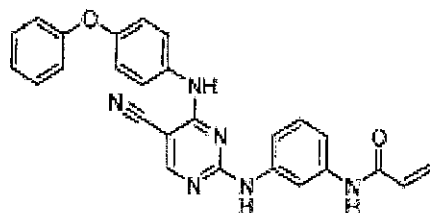
I-29



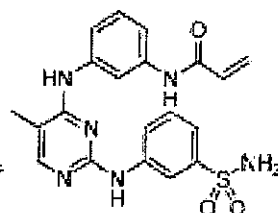
I-30



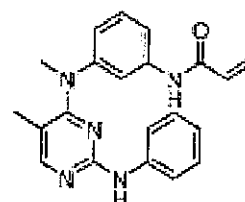
I-31



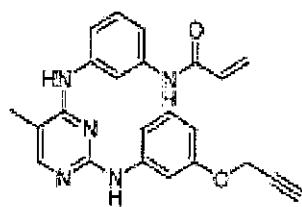
I-32



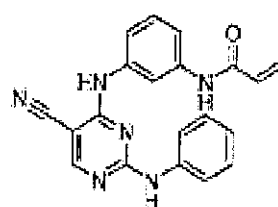
I-33



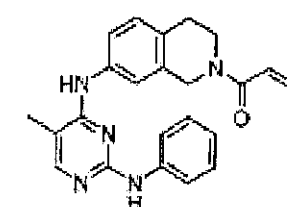
I-34



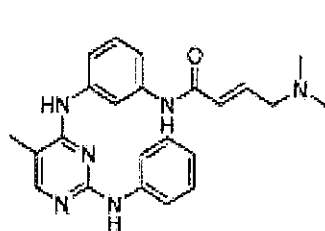
I-35



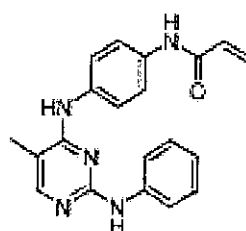
I-36



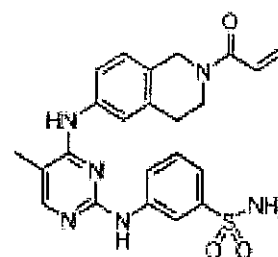
I-37



I-38

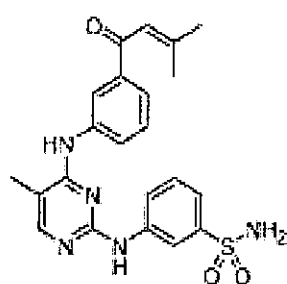


I-39

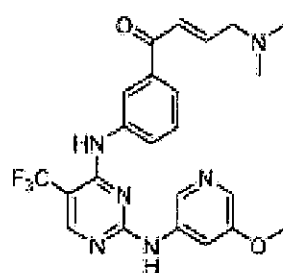


I-40

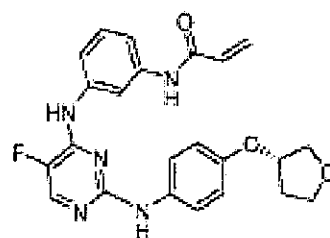




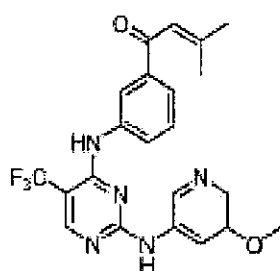
I-41



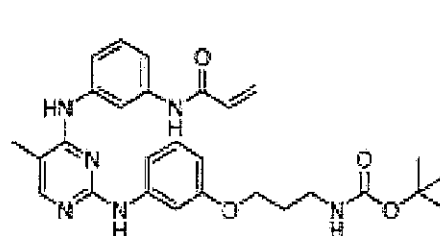
I-42



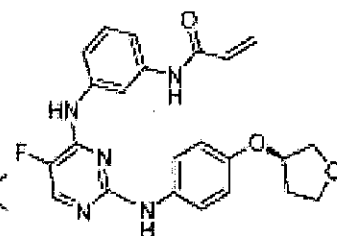
I-43



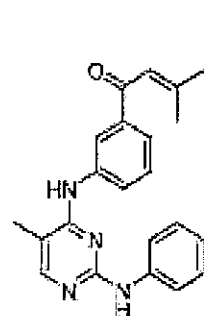
I-44



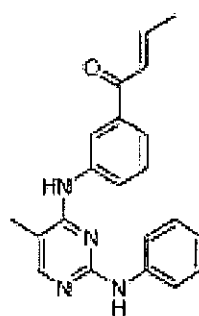
I-45



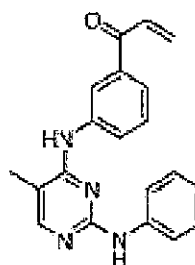
I-46



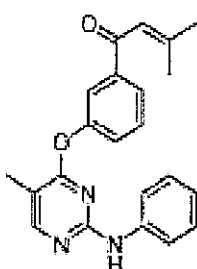
I-47



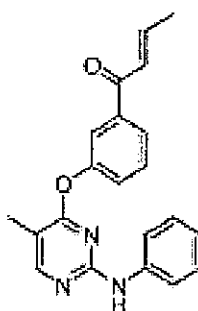
I-48



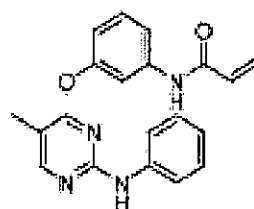
I-49



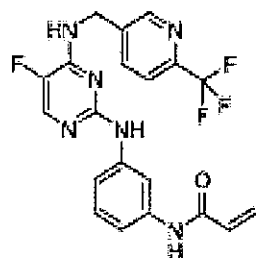
I-50



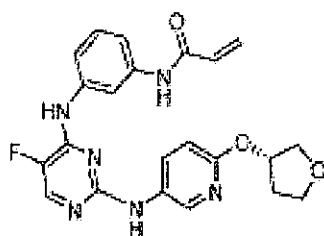
I-51



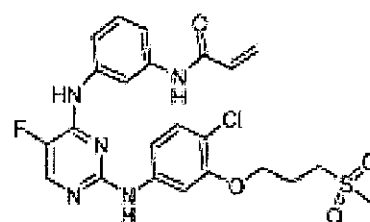
I-52



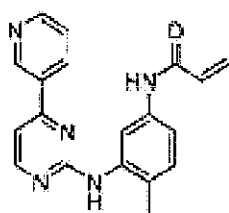
I-53



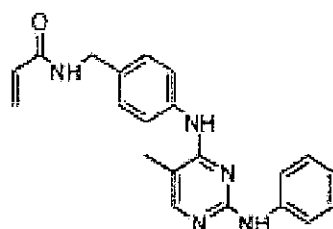
I-54



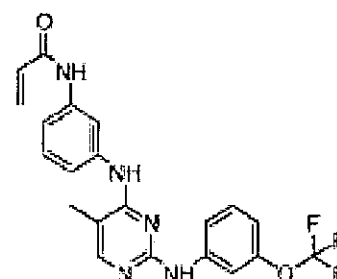
I-55



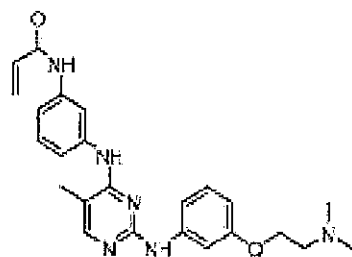
I-56



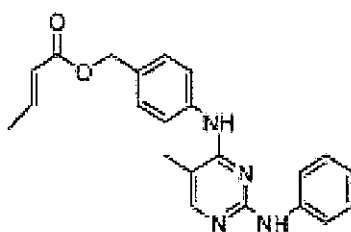
I-57



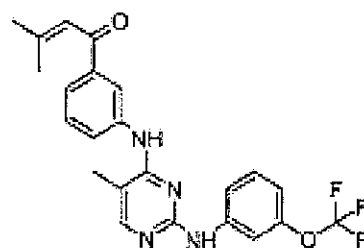
I-58



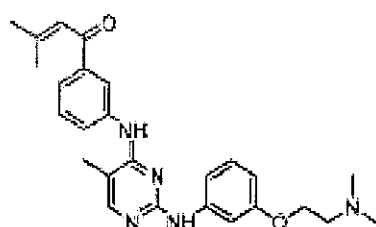
I-59



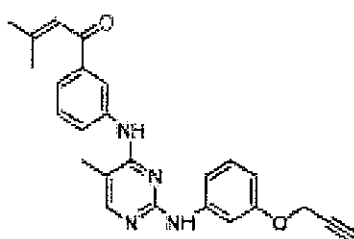
I-60



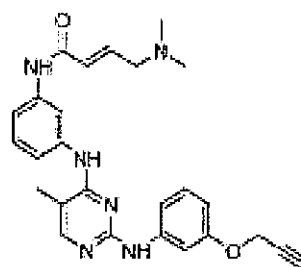
I-61



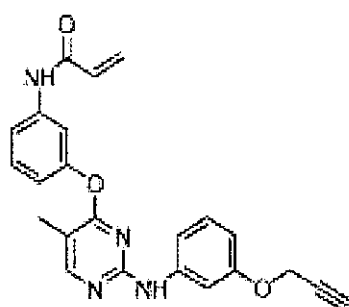
I-62



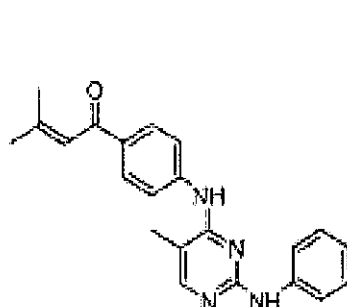
I-63



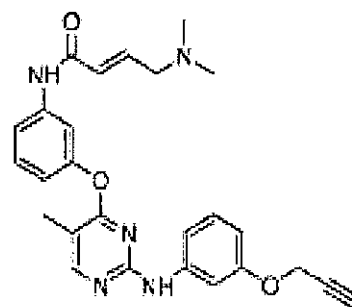
I-64



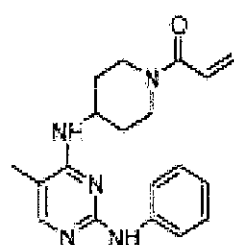
I-65



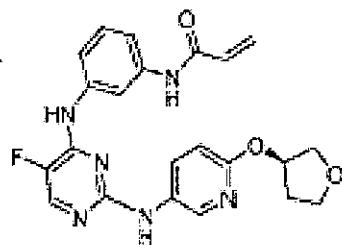
I-66



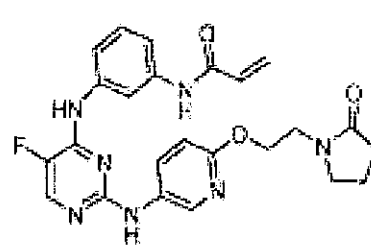
I-67



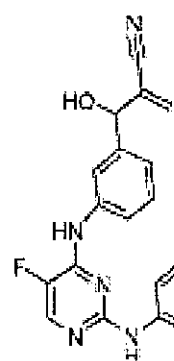
I-68



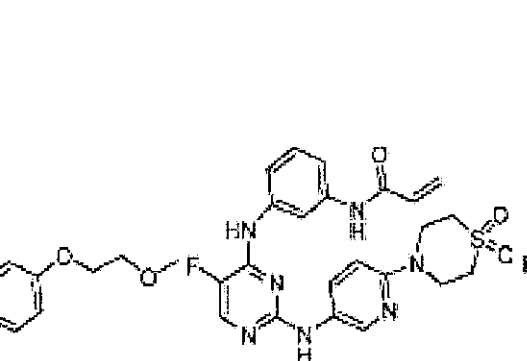
I-69



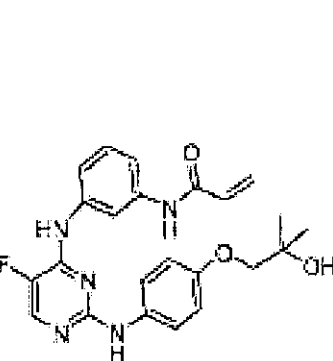
I-70



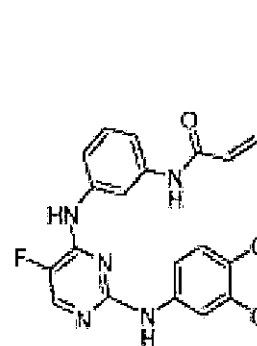
I-71



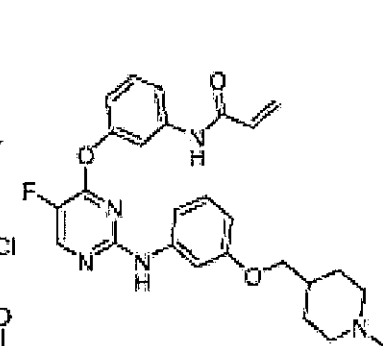
I-72



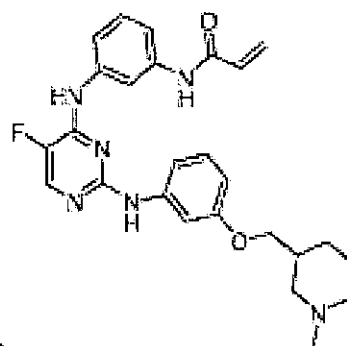
I-73



I-74

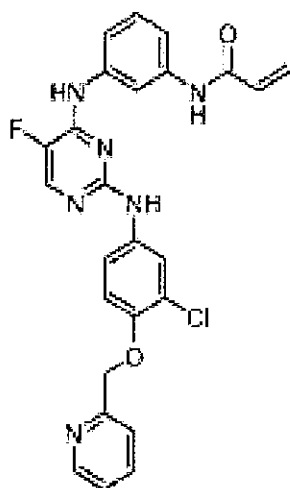


I-75

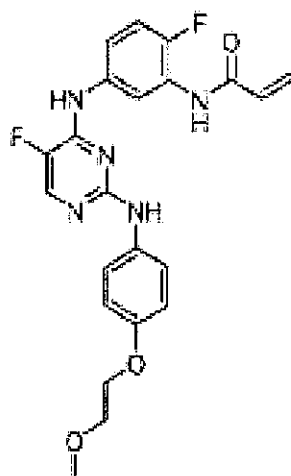


I-76

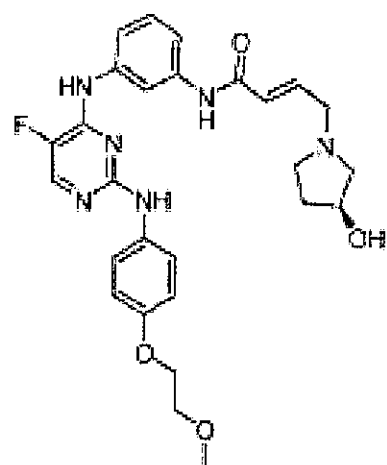




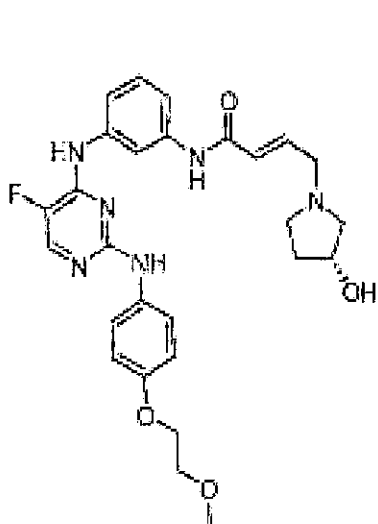
I-86



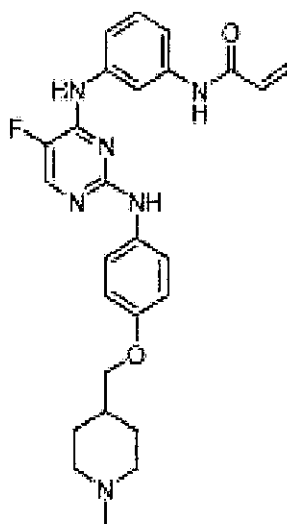
I-87



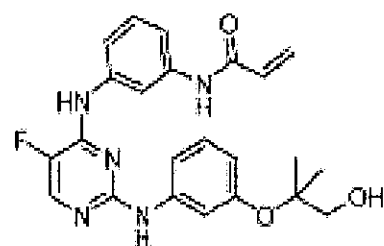
I-88



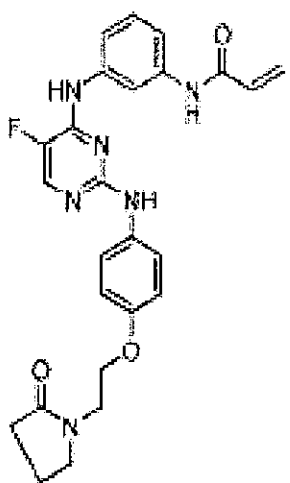
I-89



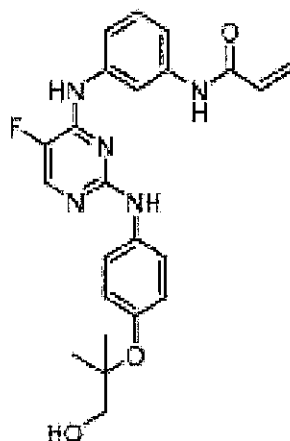
I-90



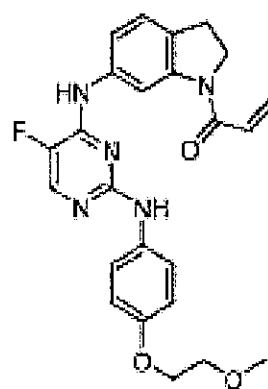
I-91



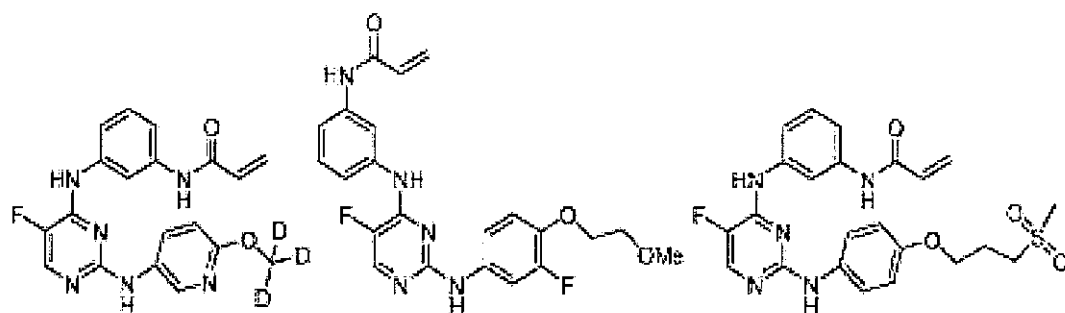
I-92



I-93



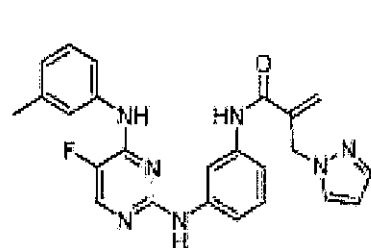
I-94



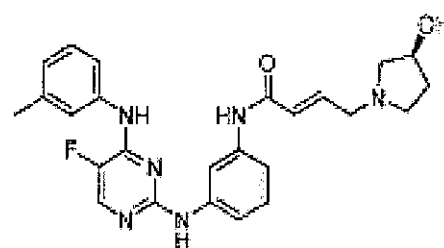
I-95

I-96

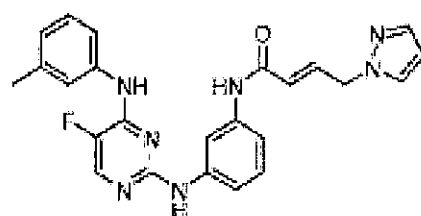
I-97



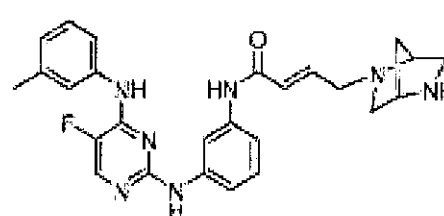
I-98



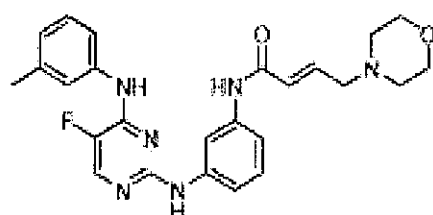
I-99



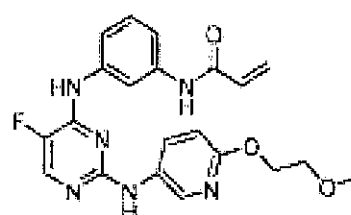
I-100



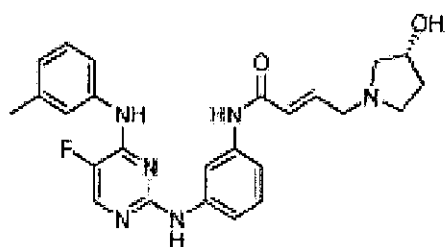
I-101



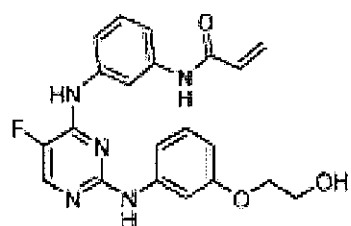
I-102



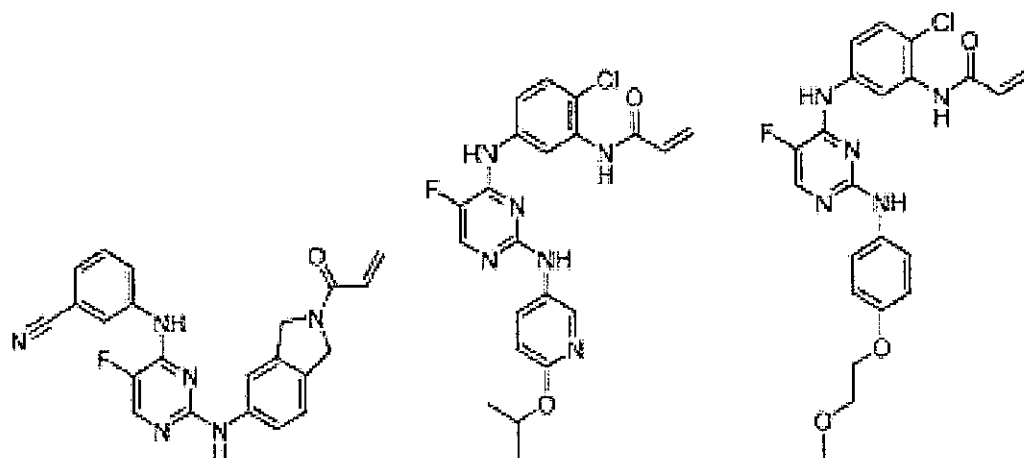
I-103



I-104



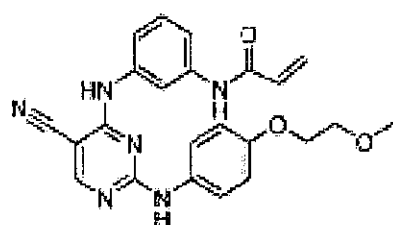
I-105



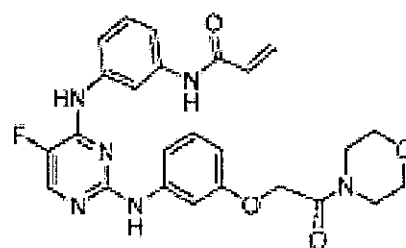
I-106

I-107

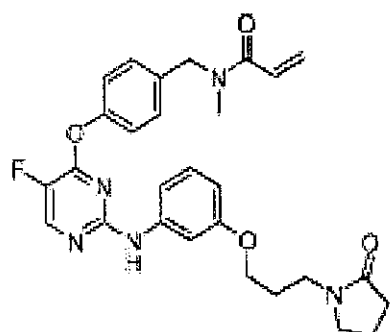
I-108



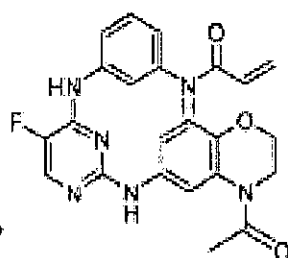
I-109



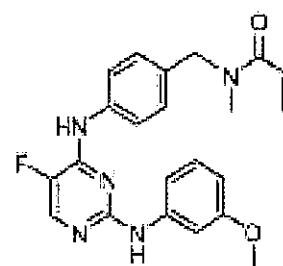
I-110



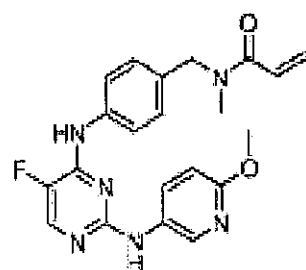
I-111



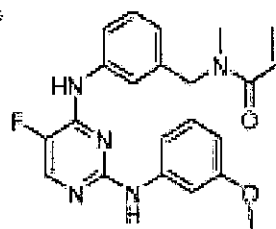
I-112



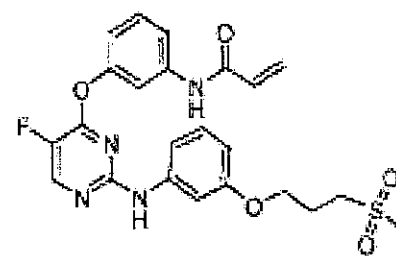
I-113



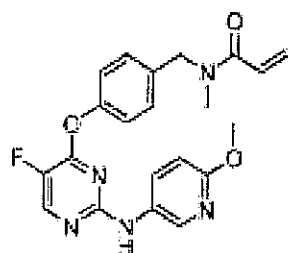
I-114



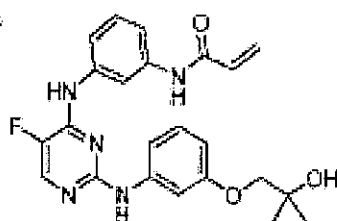
I-115



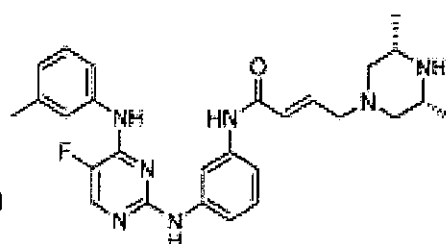
I-116



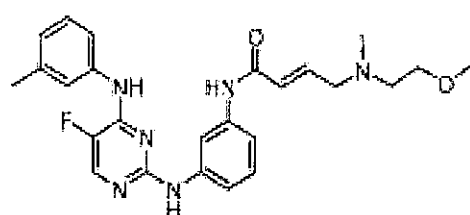
I-117



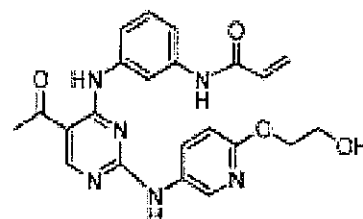
I-118



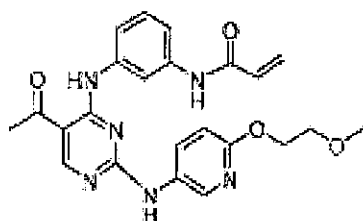
I-119



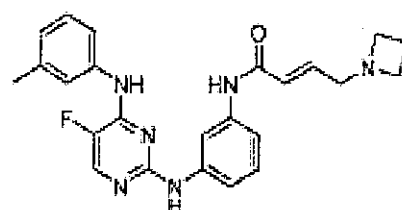
I-120



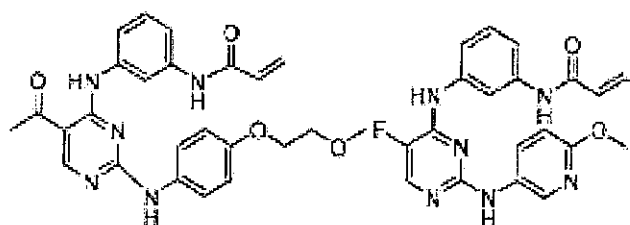
I-121



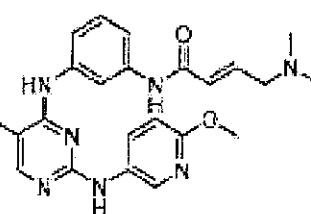
I-122



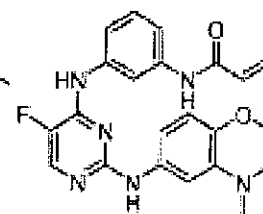
I-123



I-124

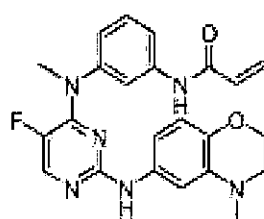


I-125

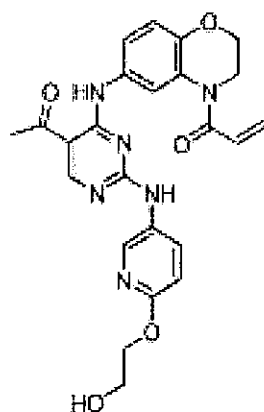


I-126

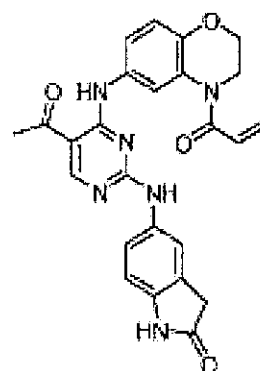




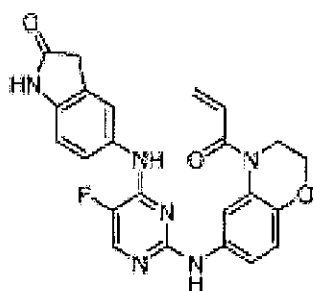
I-127



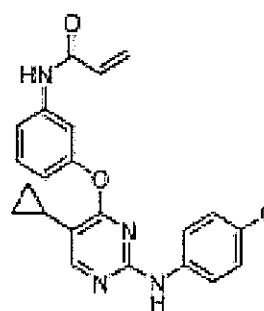
I-128



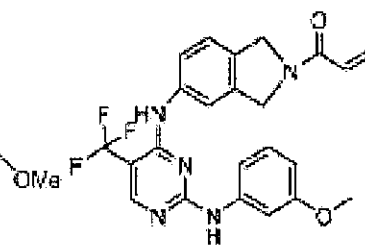
I-129



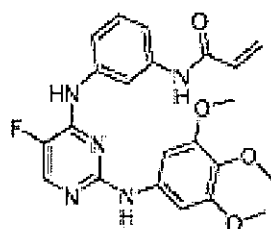
I-130



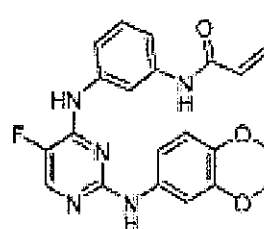
I-131



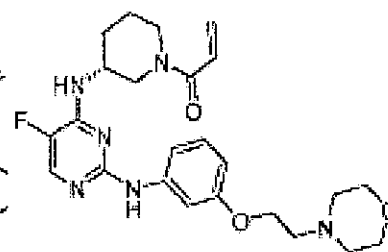
I-132



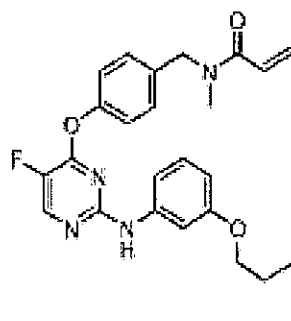
I-133



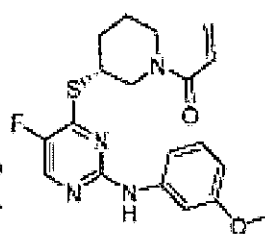
I-134



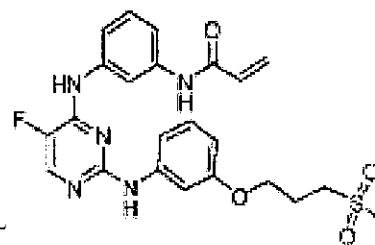
I-135



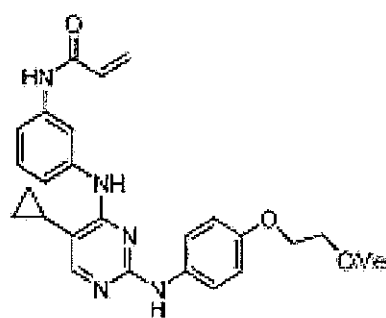
I-136



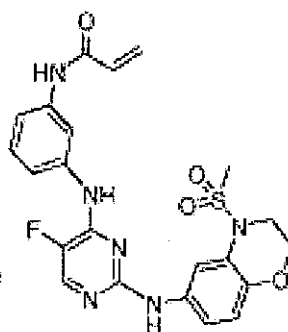
I-137



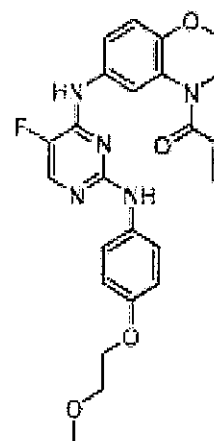
I-138



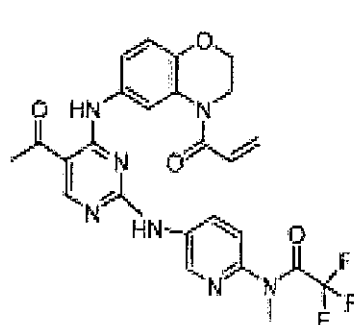
I-139



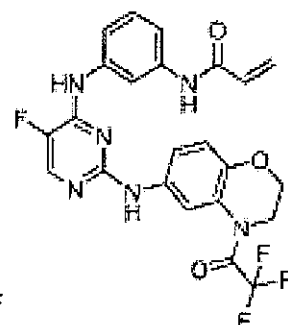
I-140



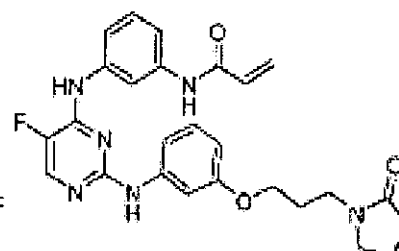
I-141



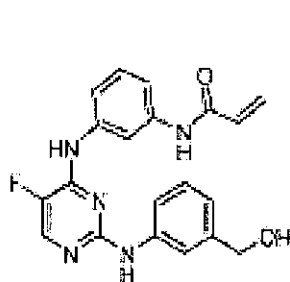
I-142



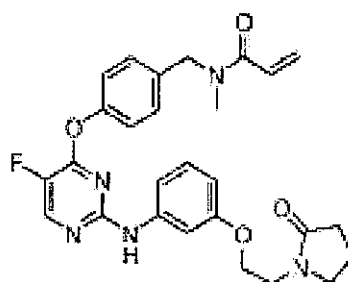
I-143



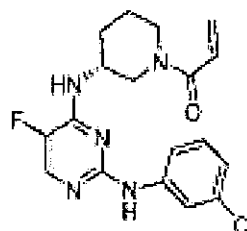
I-144



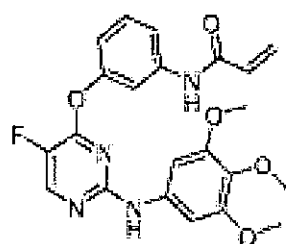
I-145



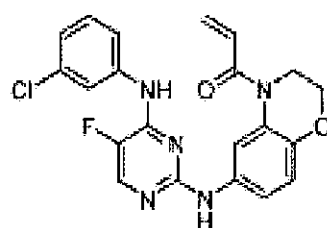
I-146



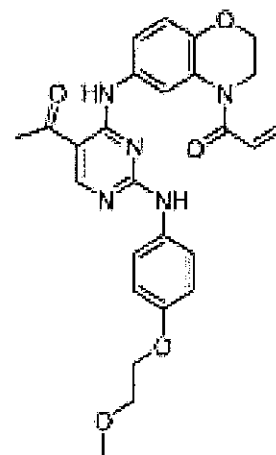
I-147



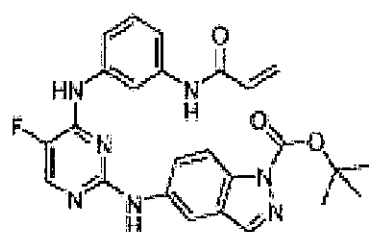
I-148



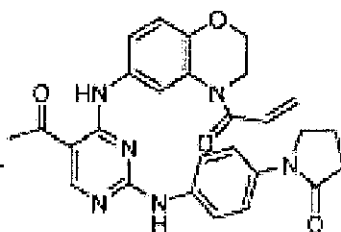
I-149



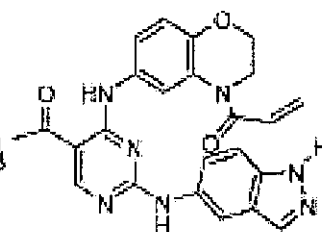
I-150



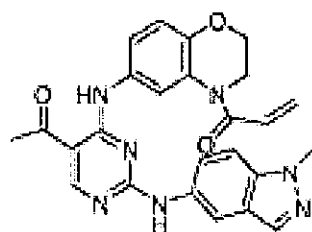
I-151



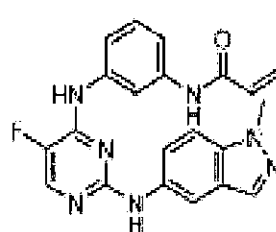
I-152



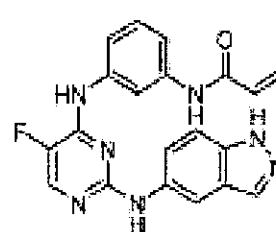
I-153



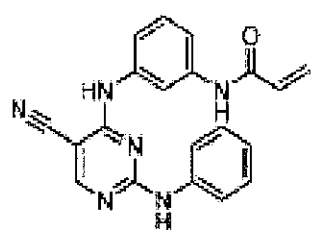
I-154



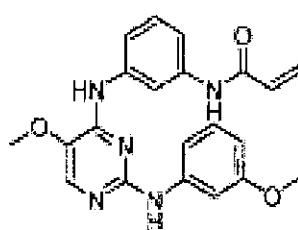
I-155



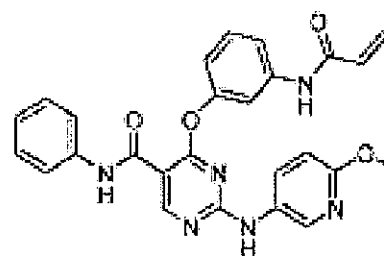
I-156



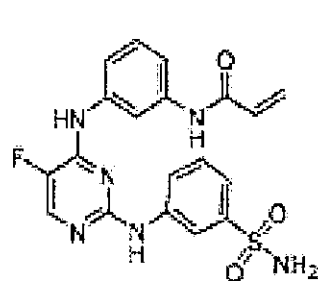
I-157



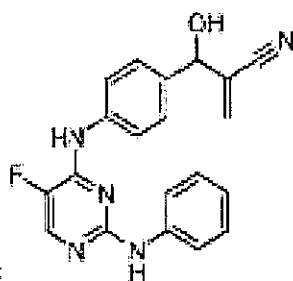
I-158



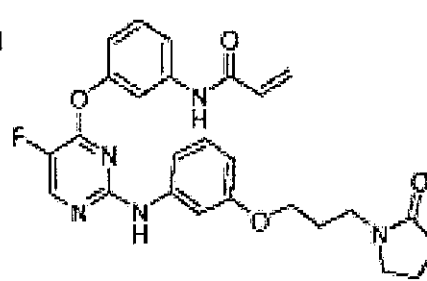
I-159



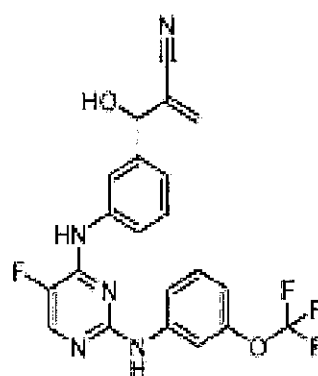
I-160



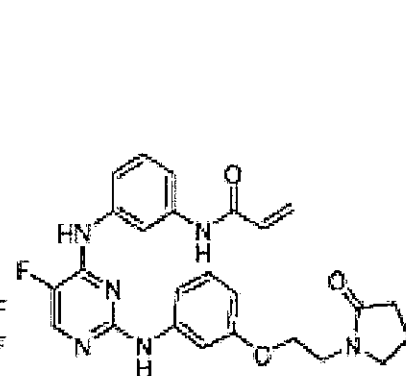
I-161



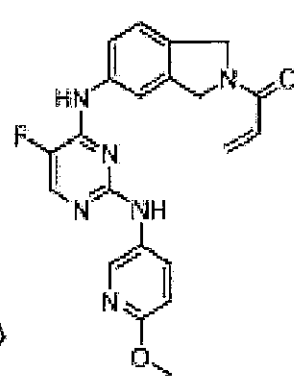
I-162



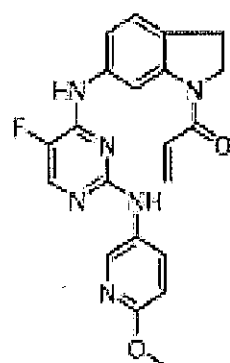
I-163



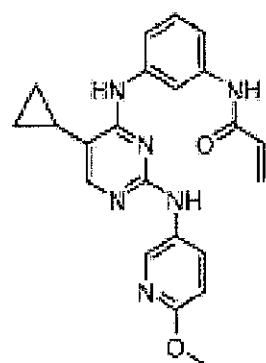
I-164



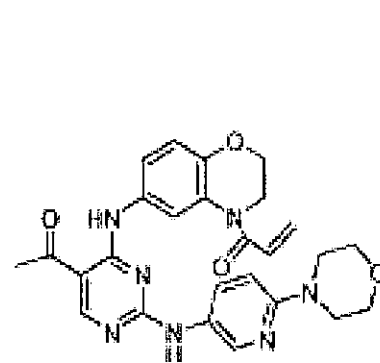
I-165



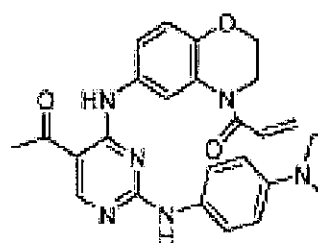
I-166



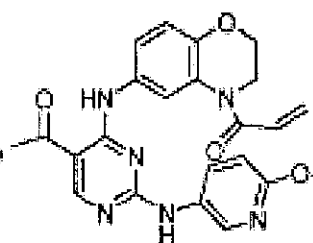
I-167



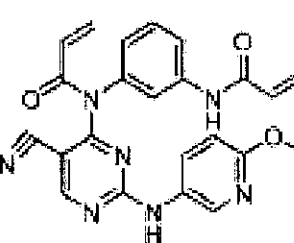
I-168



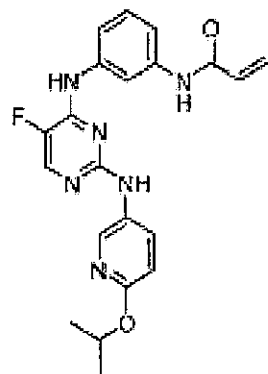
I-169



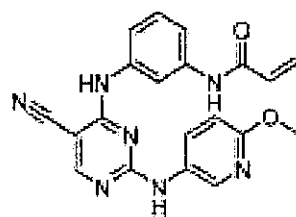
I-170



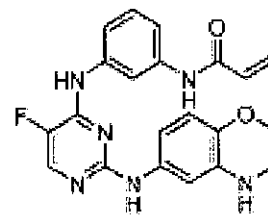
I-171



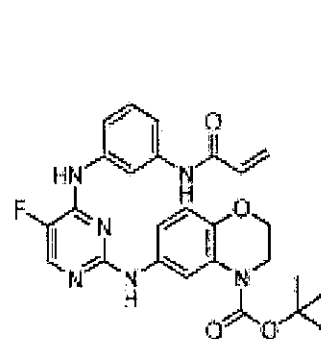
I-172



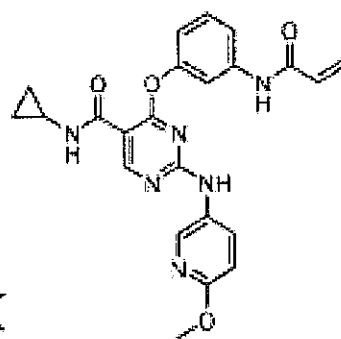
I-173



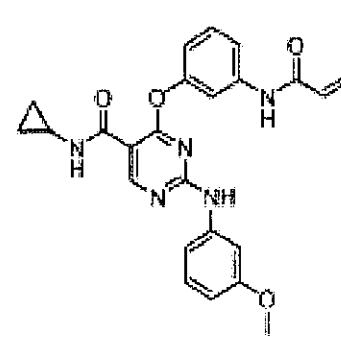
I-174



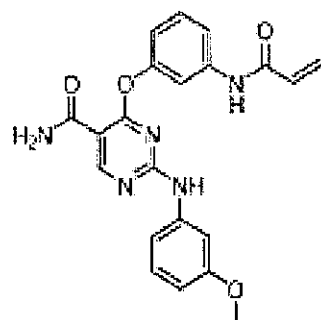
I-175



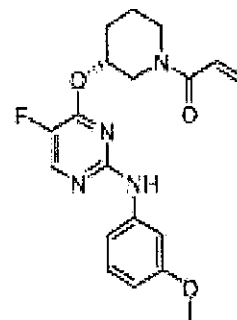
I-176



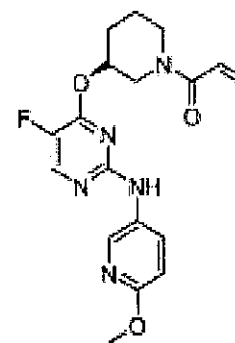
I-177



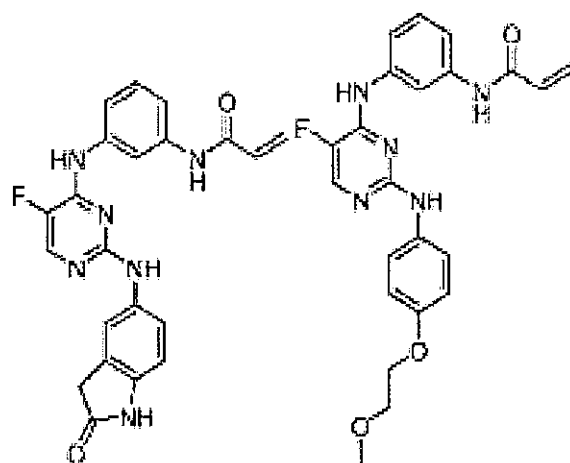
I-178



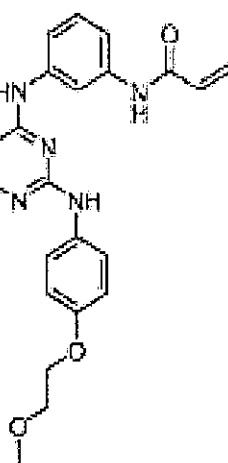
I-179



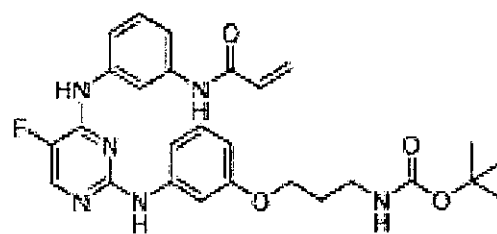
I-180



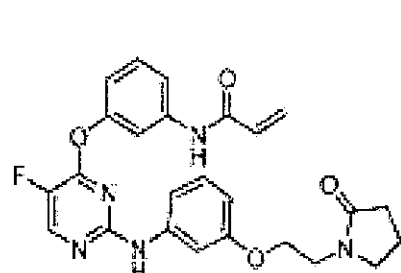
1-181



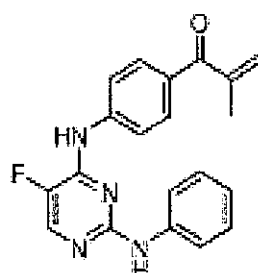
1-182



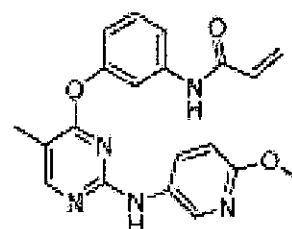
1-193



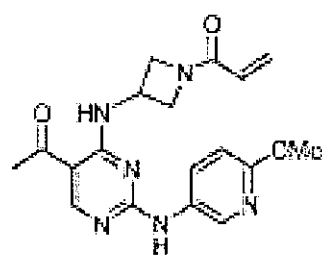
I-184



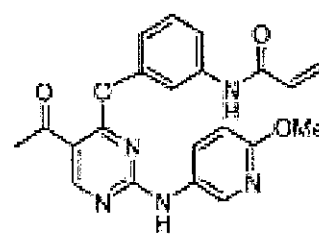
**L-185**



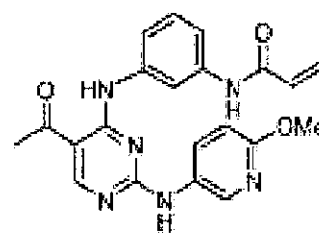
1-196



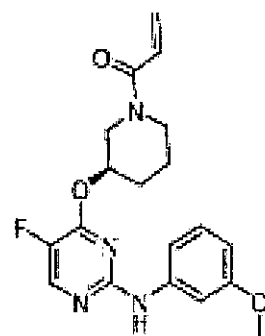
I-187



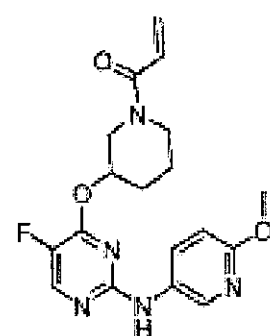
I-188



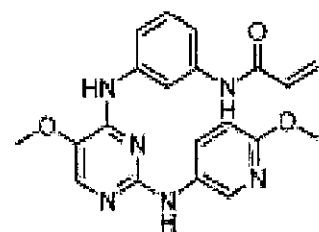
1-189



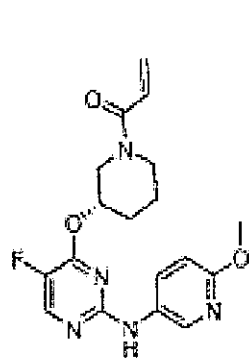
1-190



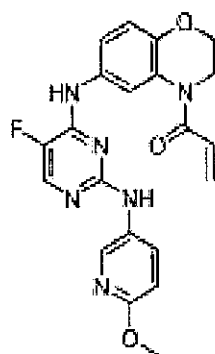
1-191



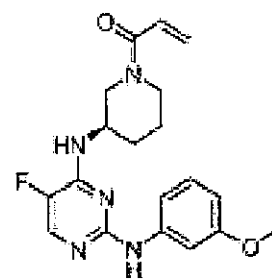
**I-192**



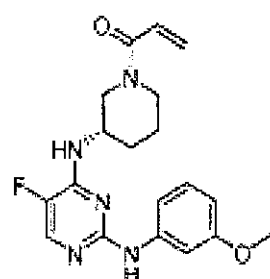
I-193



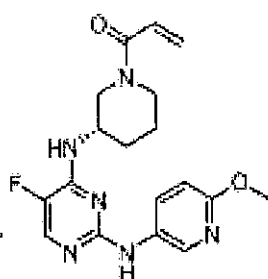
I-194



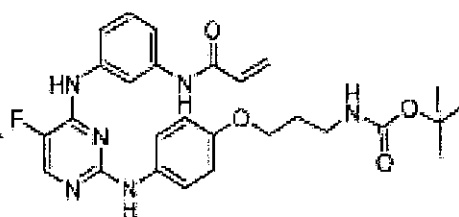
I-195



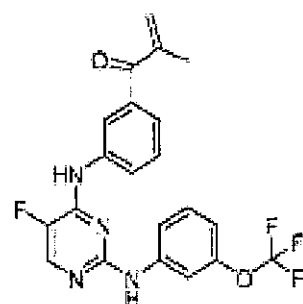
I-196



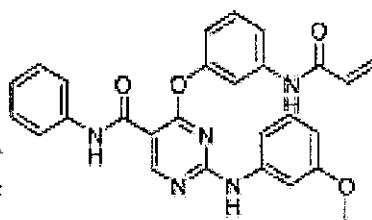
I-197



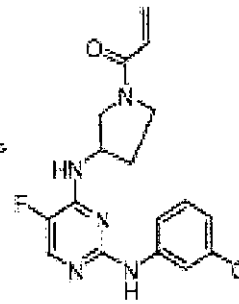
I-198



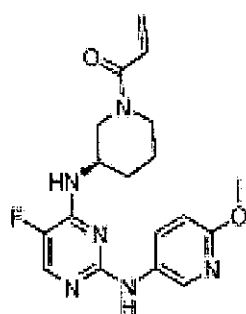
I-199



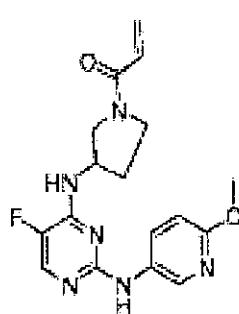
I-200



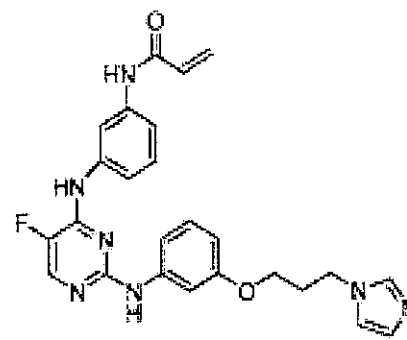
I-201



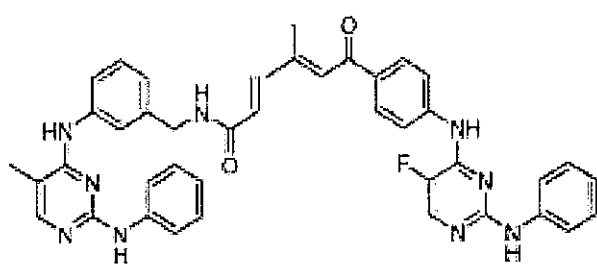
I-202



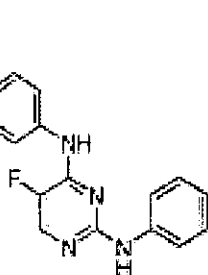
I-203



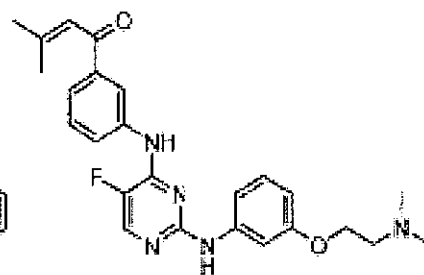
I-204



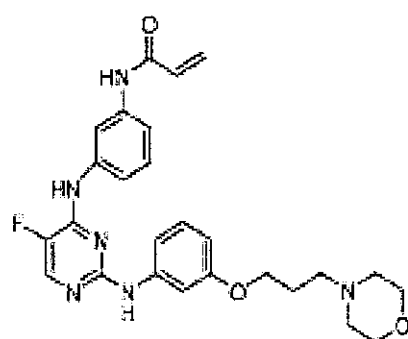
I-205



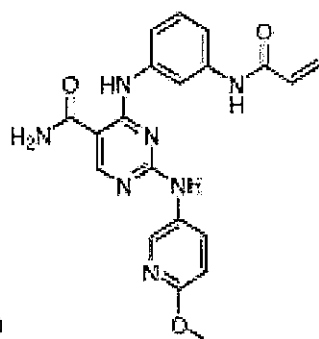
I-206



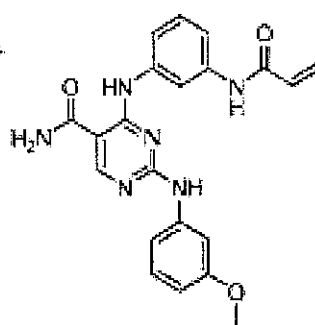
I-207



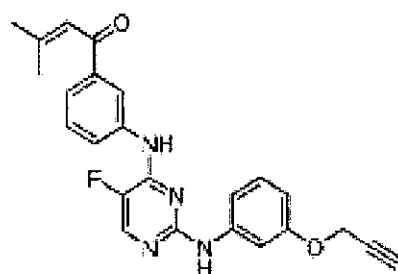
I-208



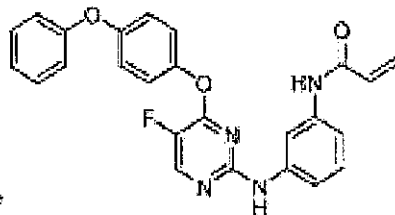
I-209



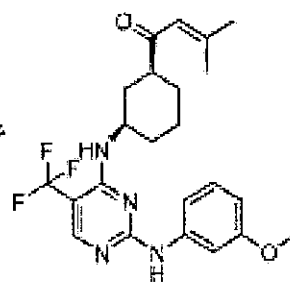
I-210



I-211

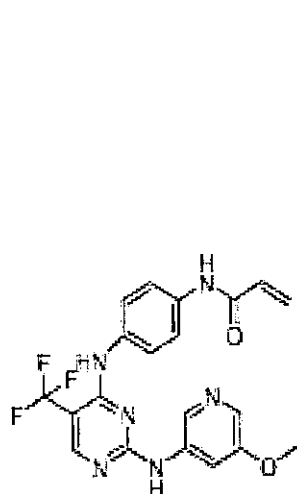


I-212

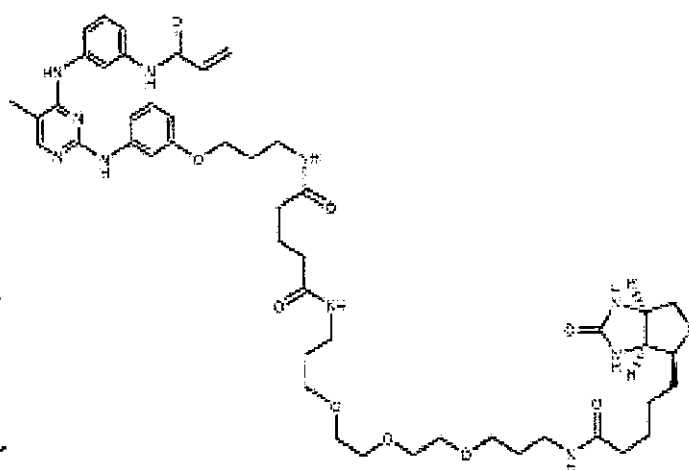


I-213

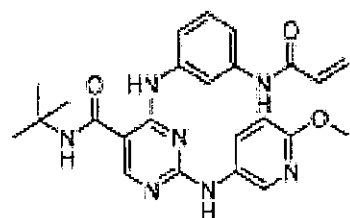




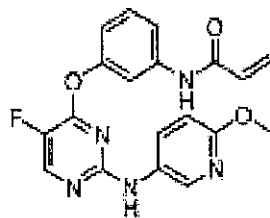
I-214



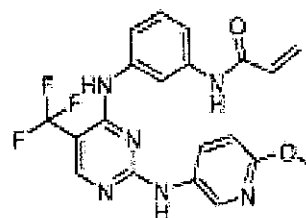
I-215



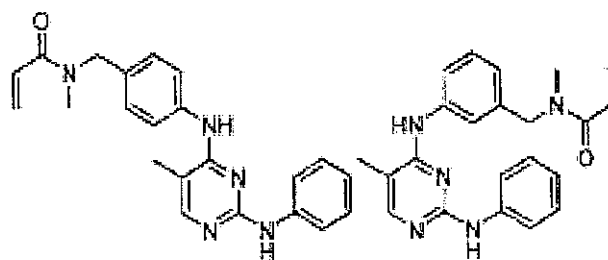
I-216



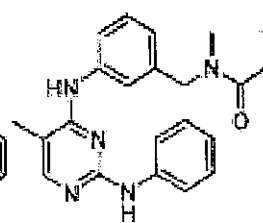
I-217



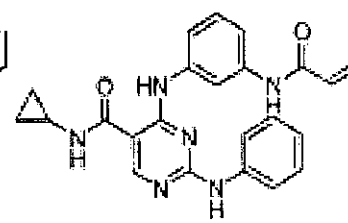
I-218



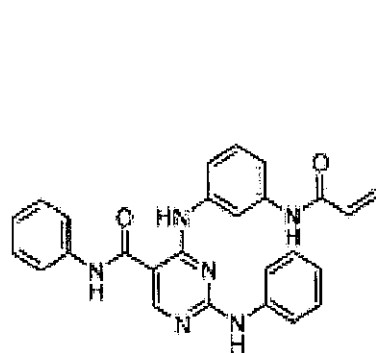
I-219



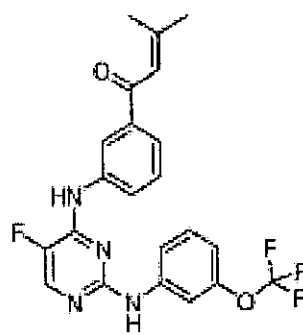
I-220



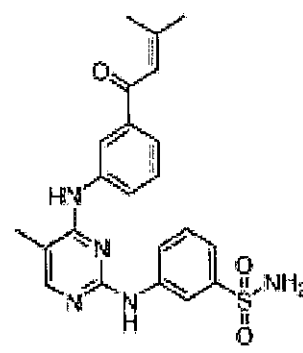
I-221



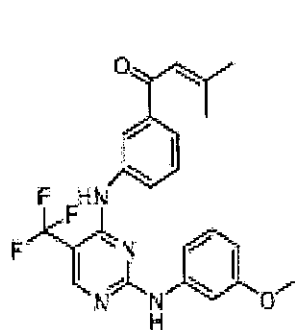
I-222



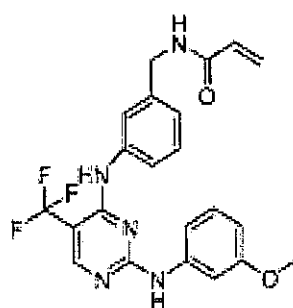
I-223



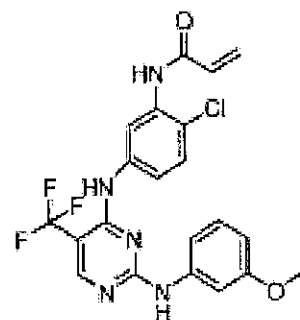
I-224



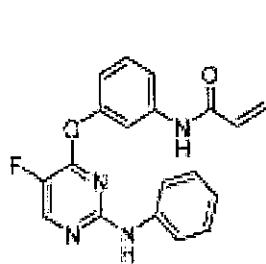
I-225



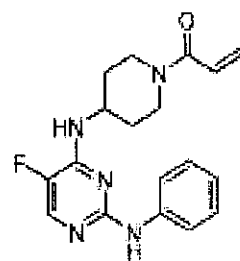
I-226



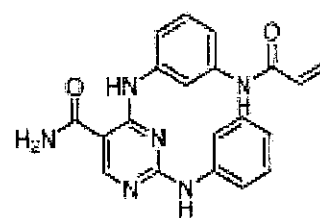
I-227



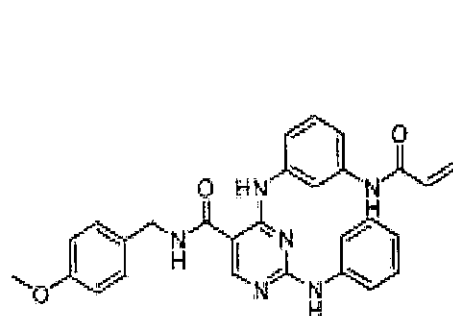
I-228



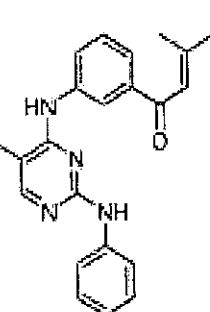
I-229



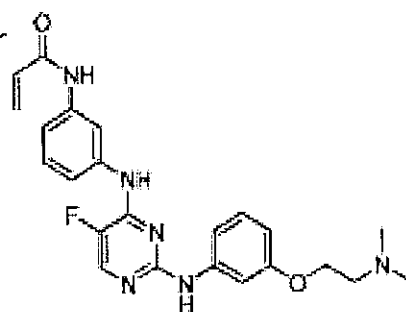
I-230



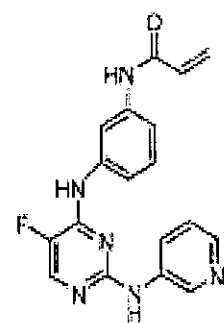
I-231



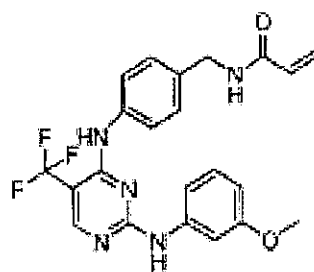
I-232



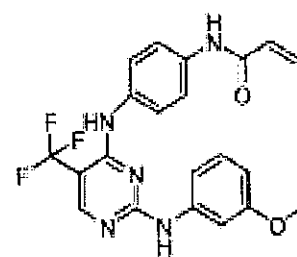
I-233



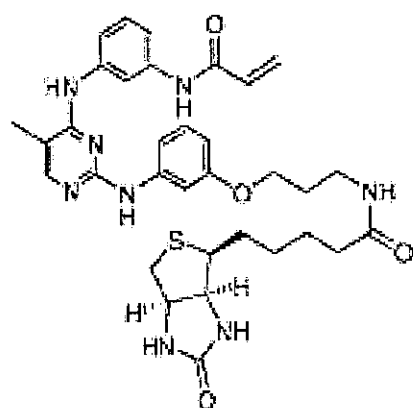
I-234



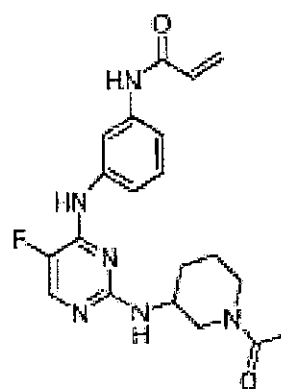
I-235



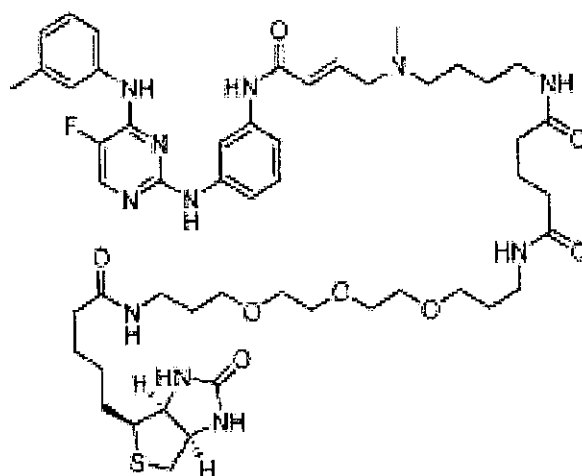
I-236



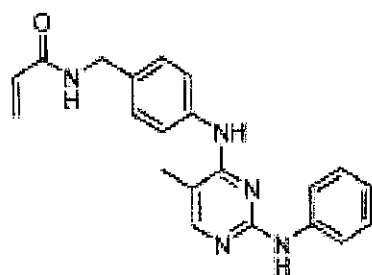
I-237



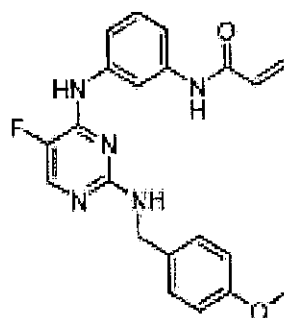
I-238



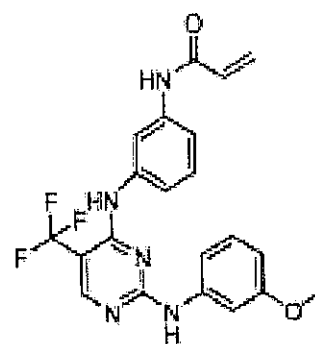
I-239



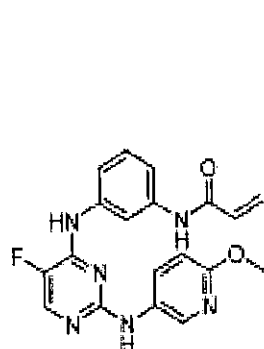
I-240



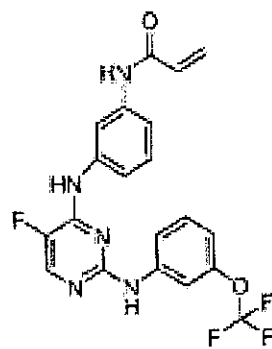
I-241



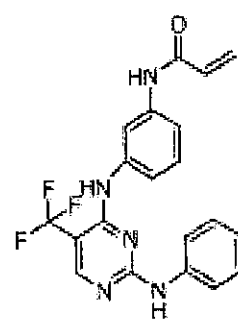
I-242



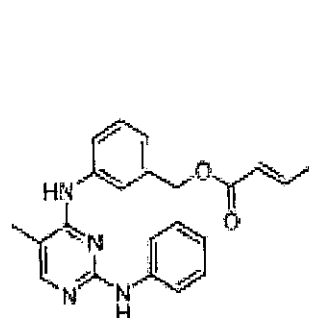
I-243



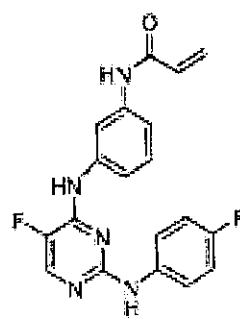
I-244



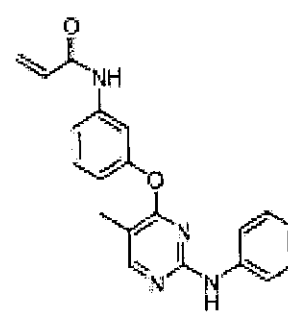
I-245



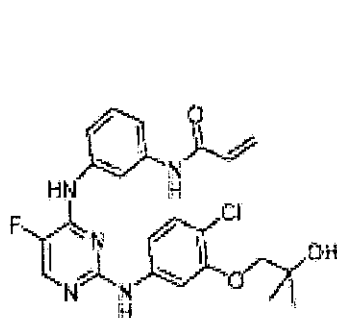
I-246



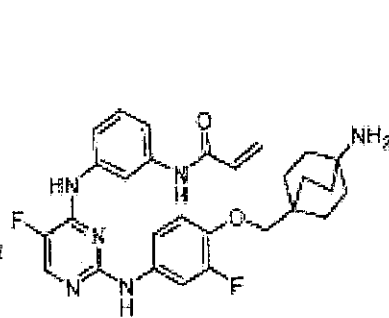
I-247



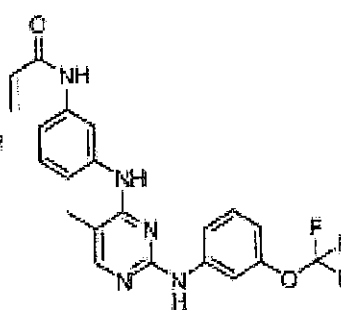
I-248



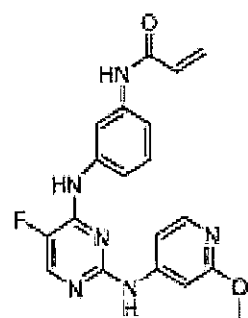
I-249



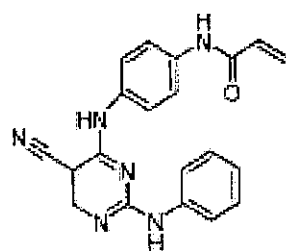
I-250



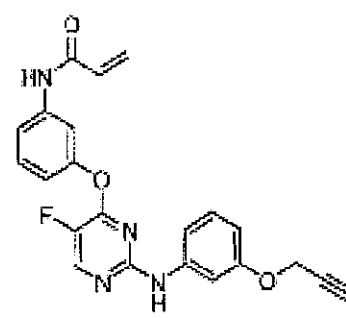
I-251



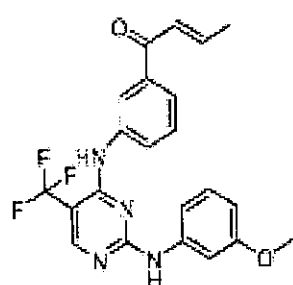
I-252



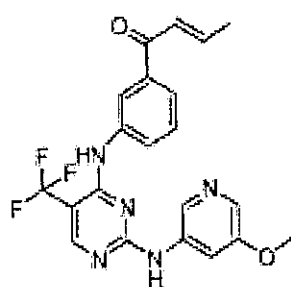
I-253



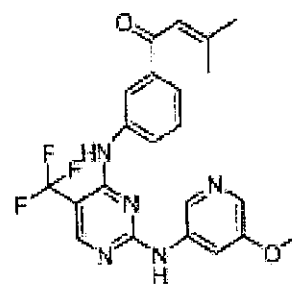
I-254



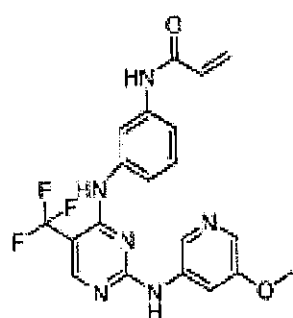
I-255



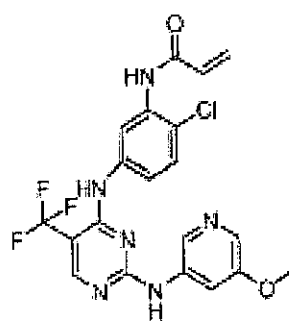
I-256



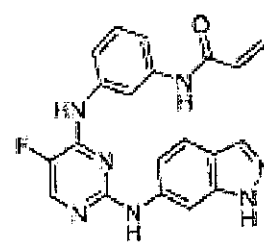
I-257



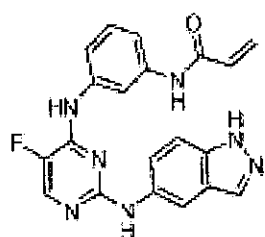
I-258



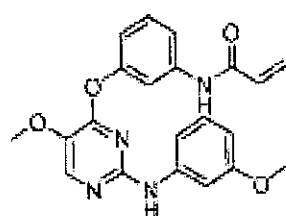
I-259



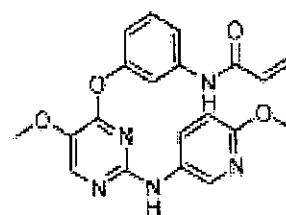
I-260



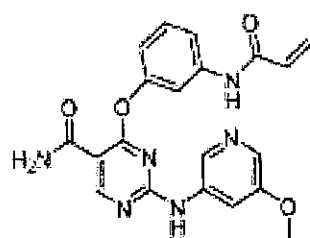
I-261



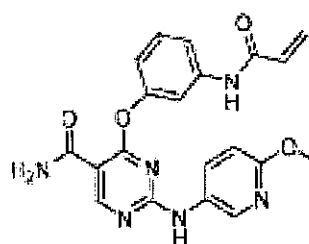
I-262



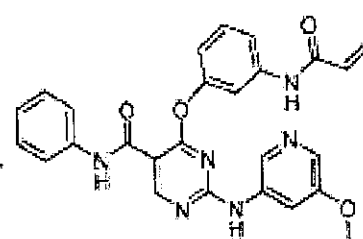
I-263



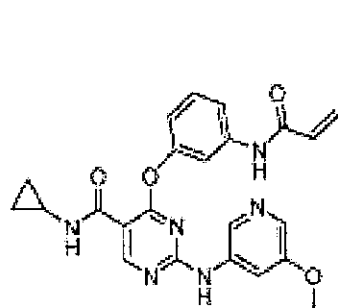
I-264



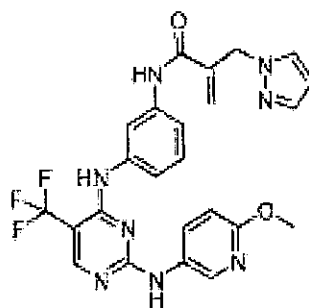
I-265



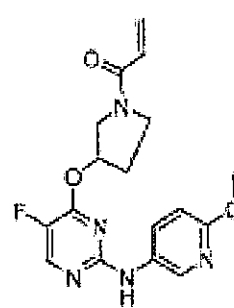
I-266



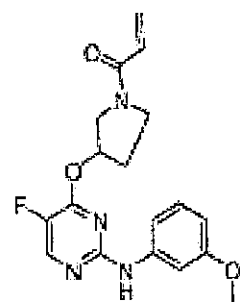
I-267



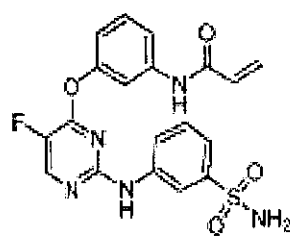
I-268



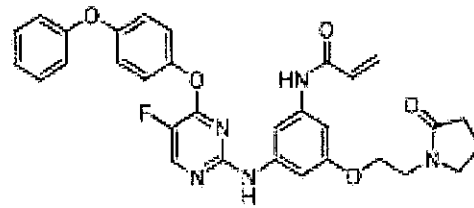
I-269



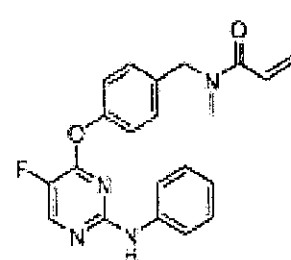
I-270



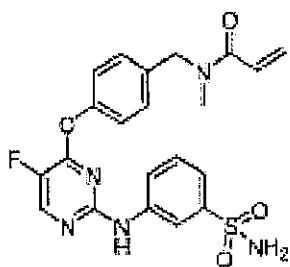
I-271



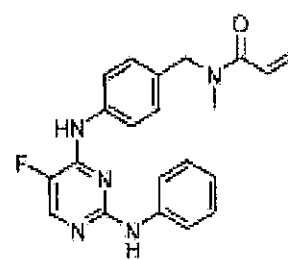
I-272



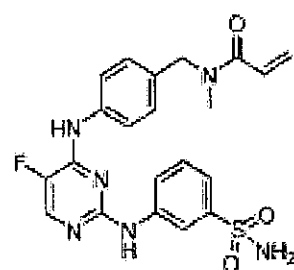
I-273



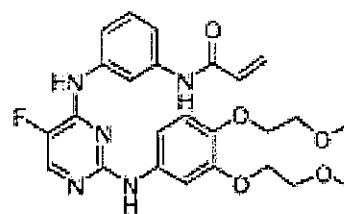
I-274



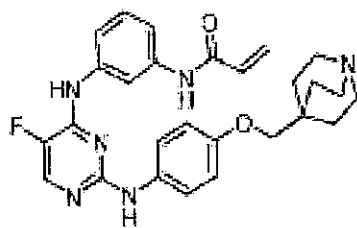
I-275



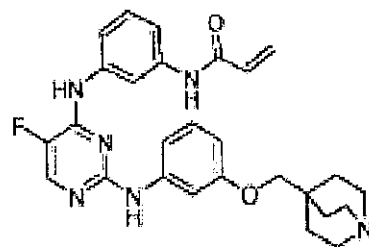
I-276



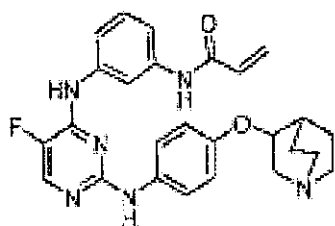
I-277



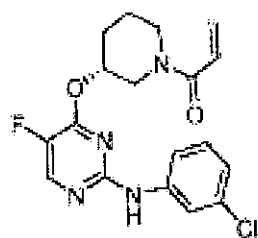
I-278



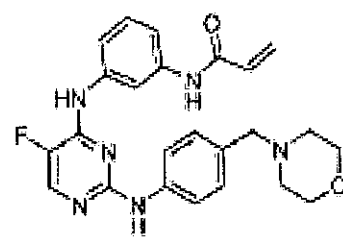
I-279



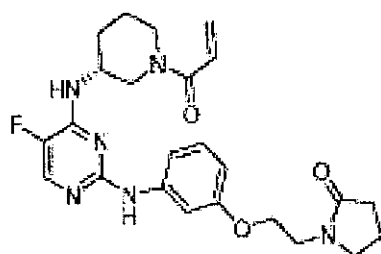
I-280



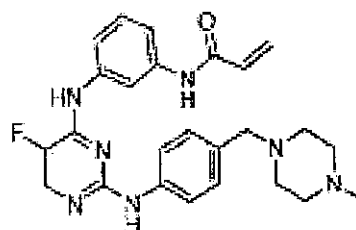
I-281



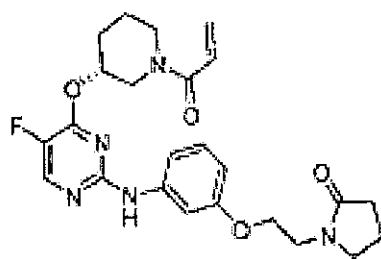
I-282



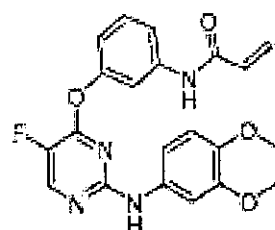
I-283



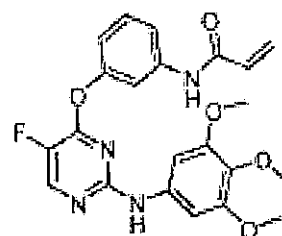
I-284



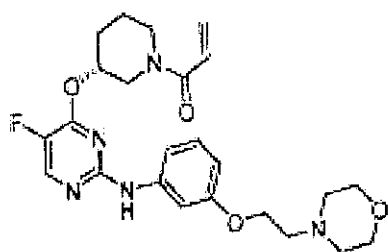
I-285



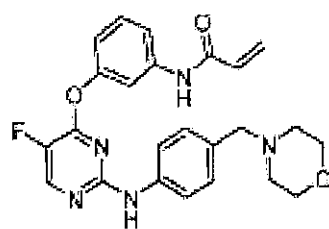
I-286



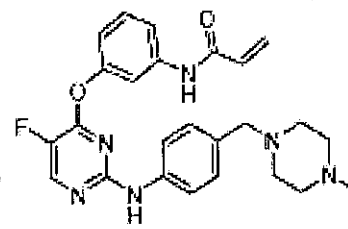
I-287



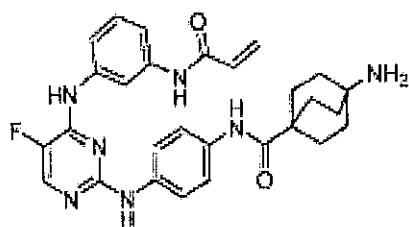
I-288



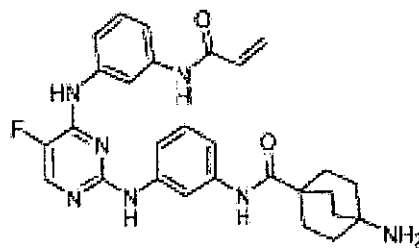
I-289



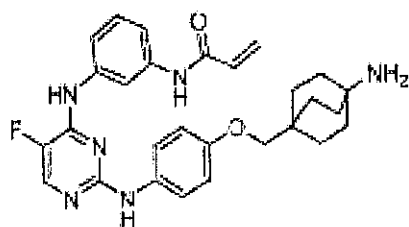
I-290



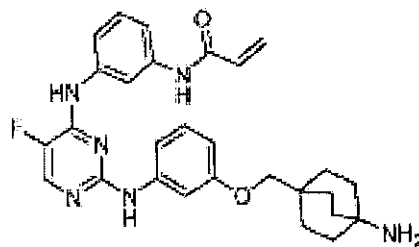
I-291



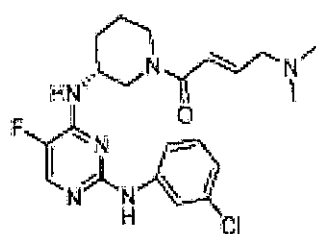
I-292



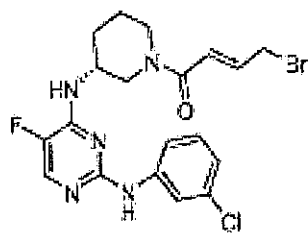
I-293



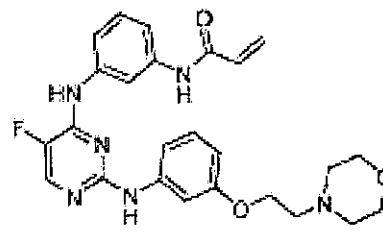
I-294



I-295

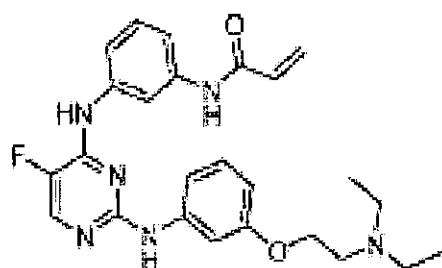


I-296

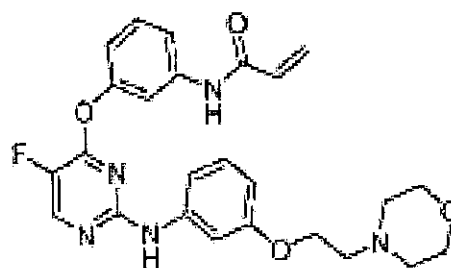


I-297

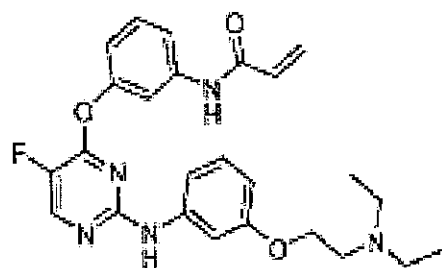




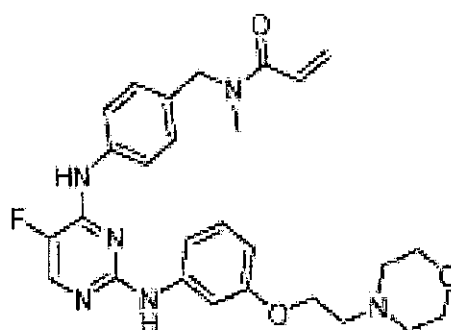
I-298



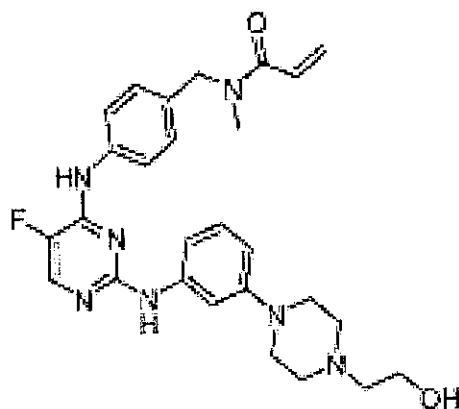
I-299



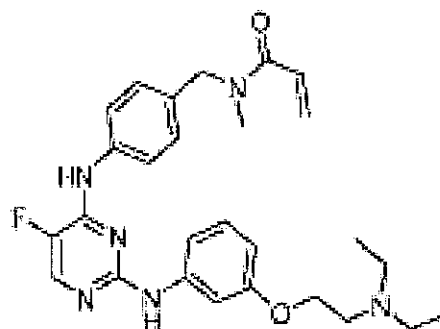
I-300



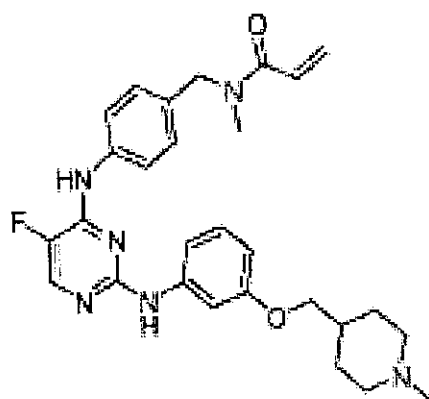
I-301



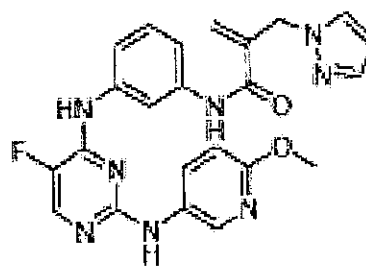
I-302



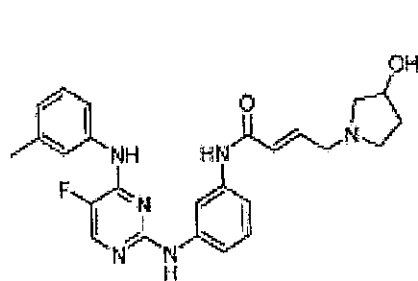
I-303



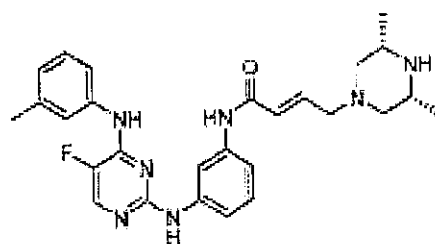
I-304



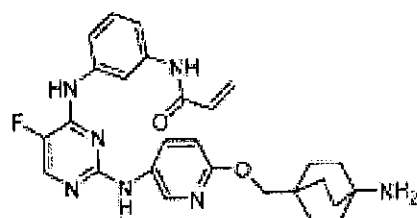
I-305



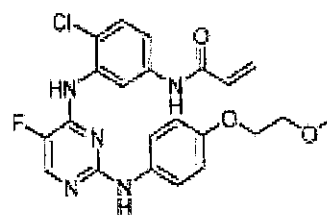
I-306



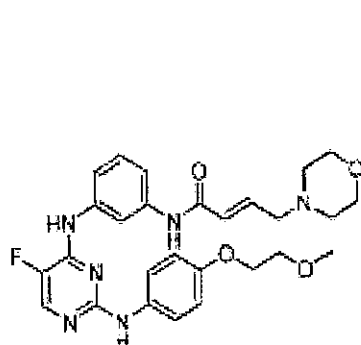
I-307



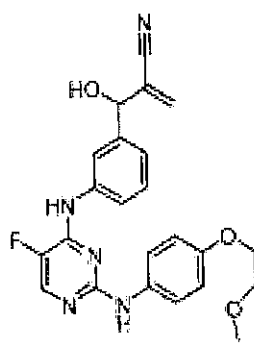
I-308



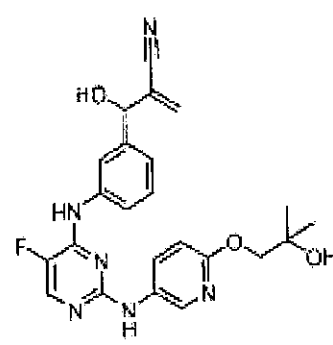
I-309



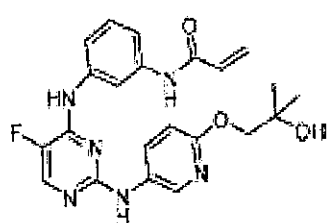
I-310



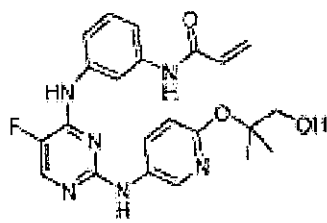
I-311



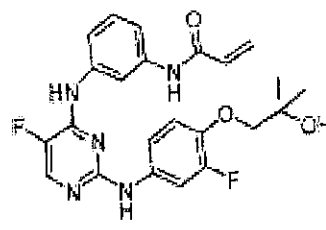
I-312



I-313

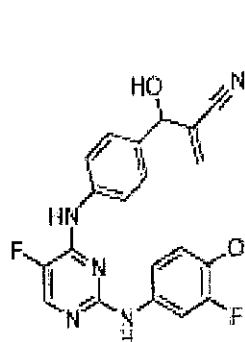


I-314

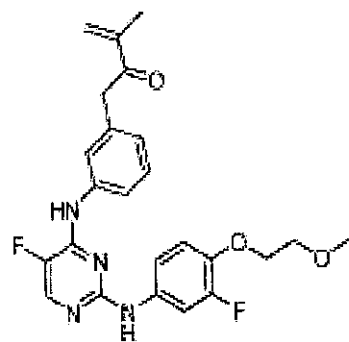


I-315

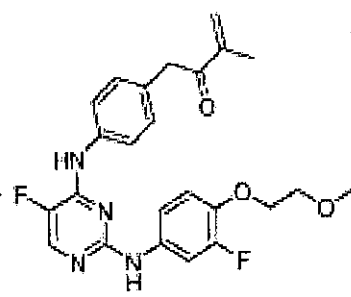




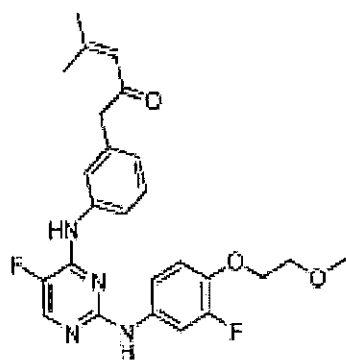
I-327



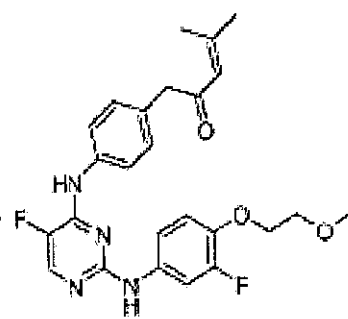
I-328



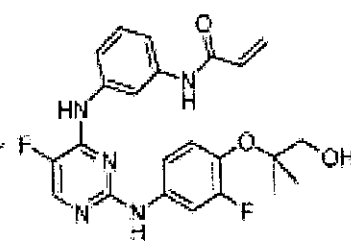
I-329



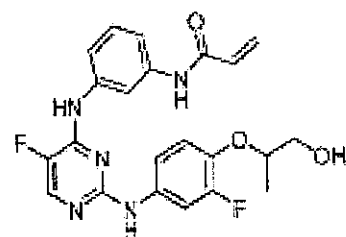
I-330



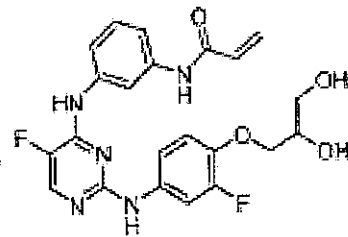
I-331



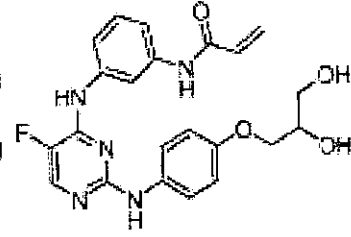
I-332



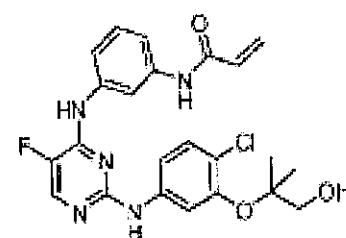
I-333



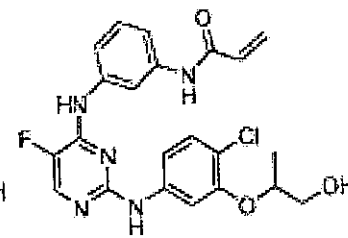
I-334



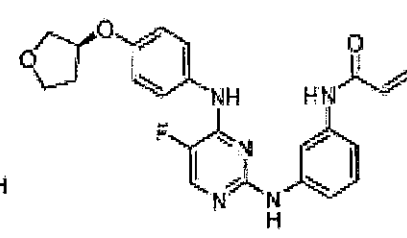
I-335



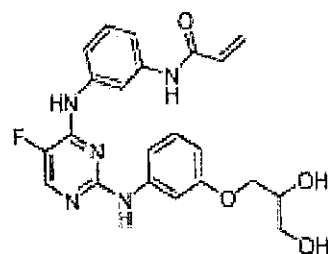
I-336



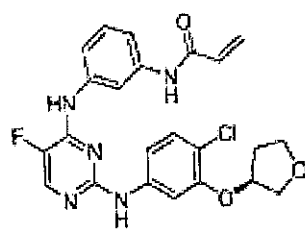
I-337



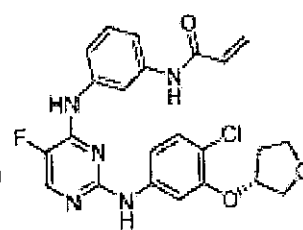
I-338



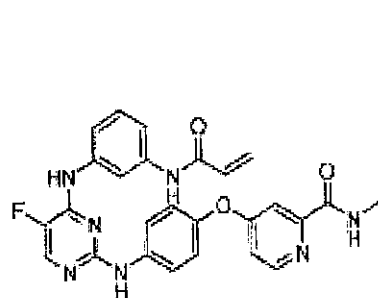
I-339



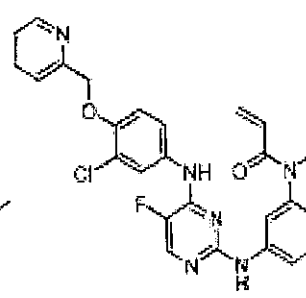
I-340



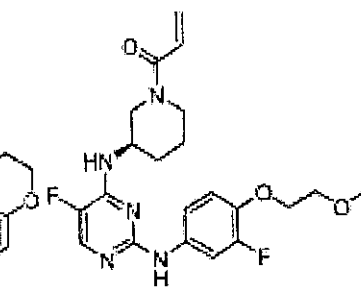
I-341



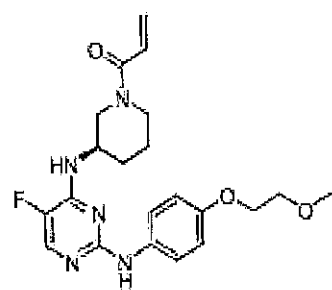
I-342



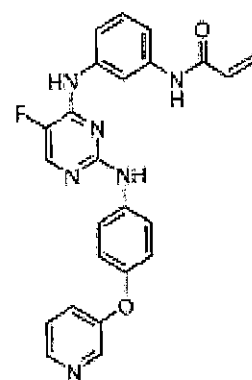
I-343



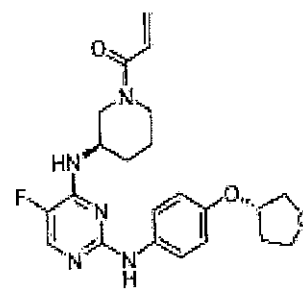
I-344



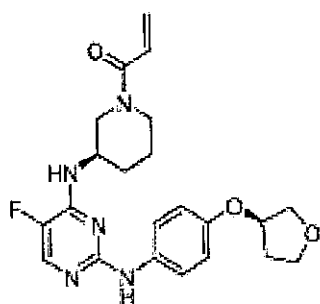
I-345



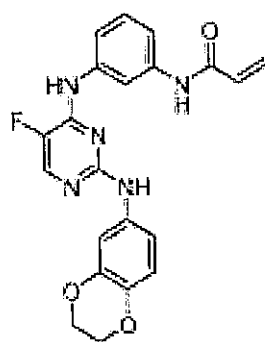
I-346



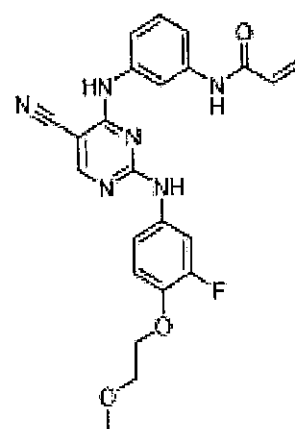
I-347



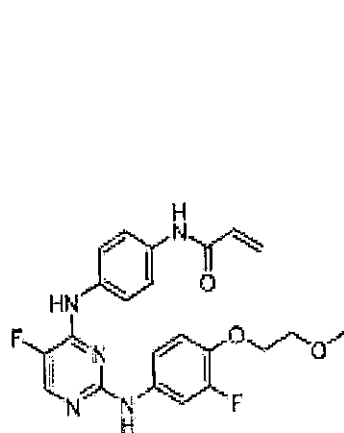
I-348



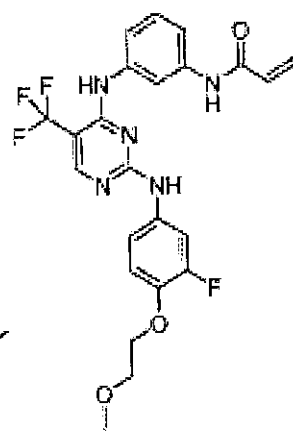
I-349



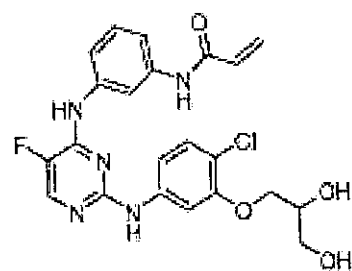
I-350



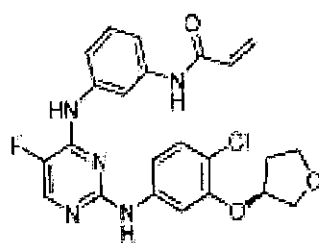
I-351



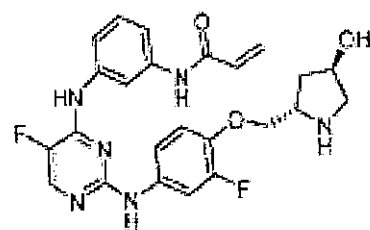
I-352



I-353



I-354

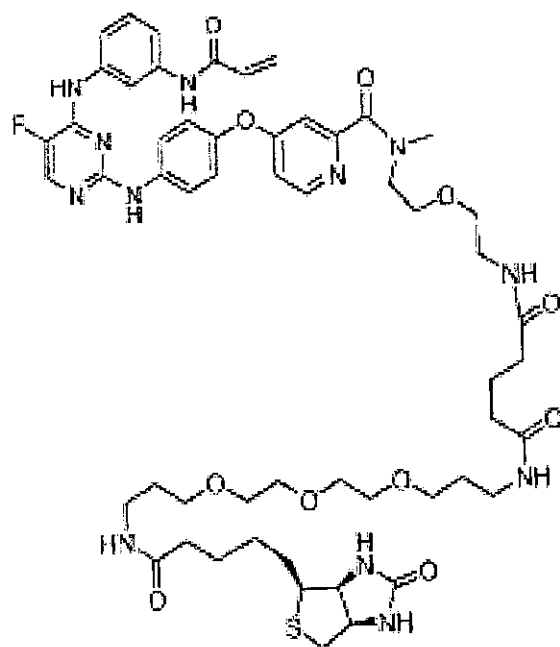


I-355

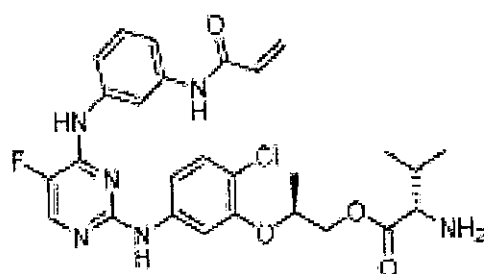




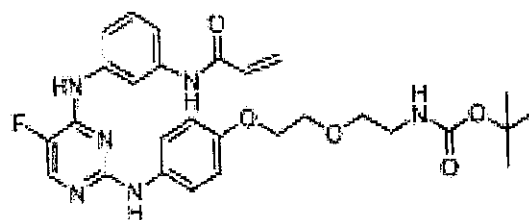




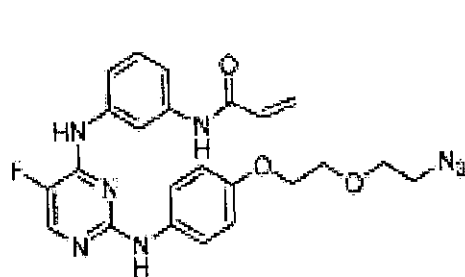
I-368



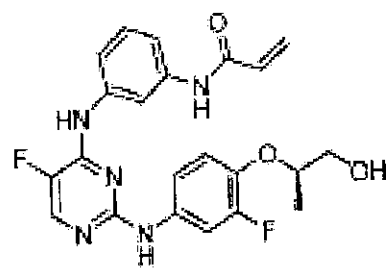
I-369



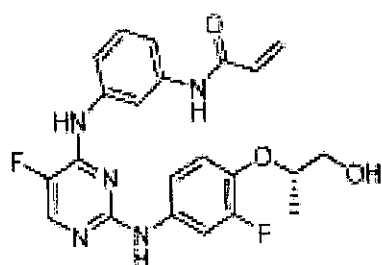
I-370



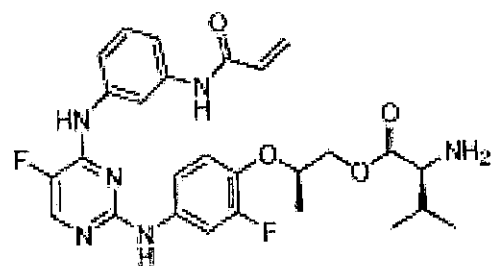
I-371



I-372

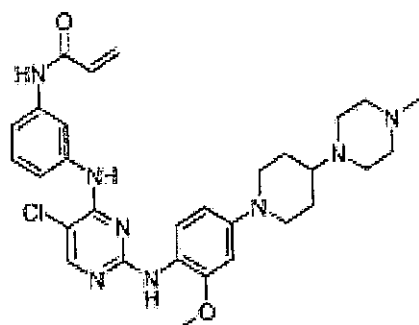


I-373

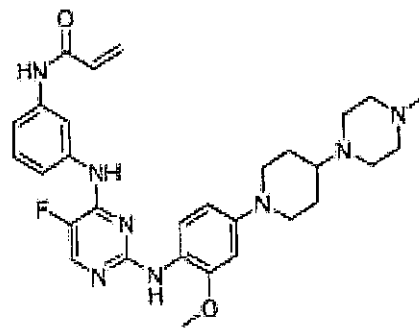


I-374

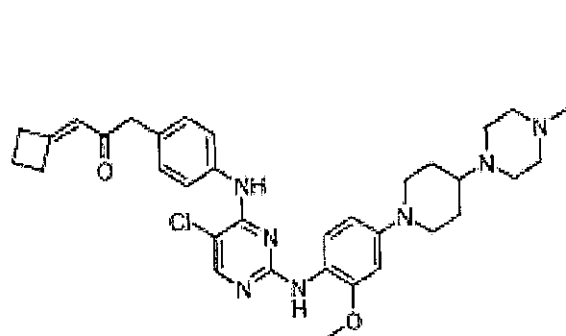




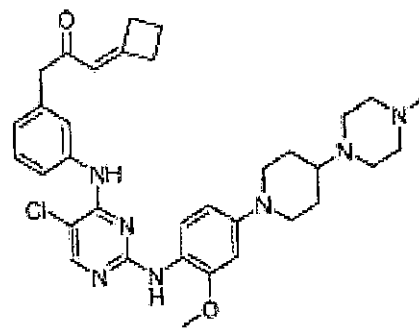
I-383



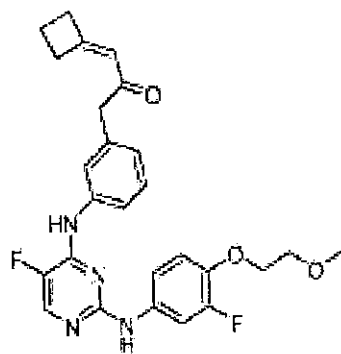
I-384



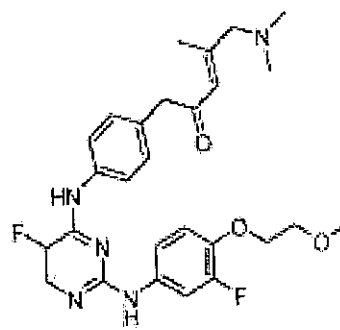
I-385



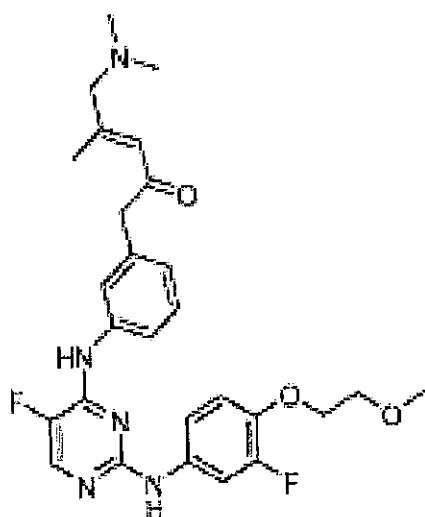
I-386



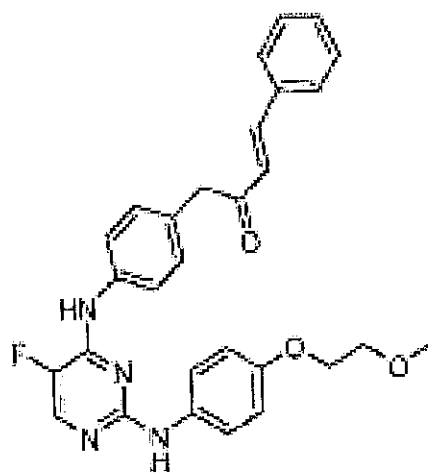
I-387



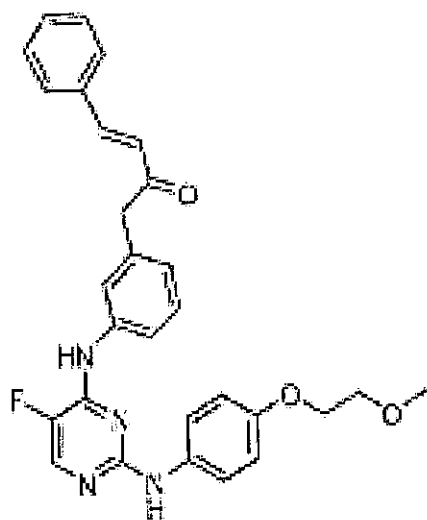
I-388



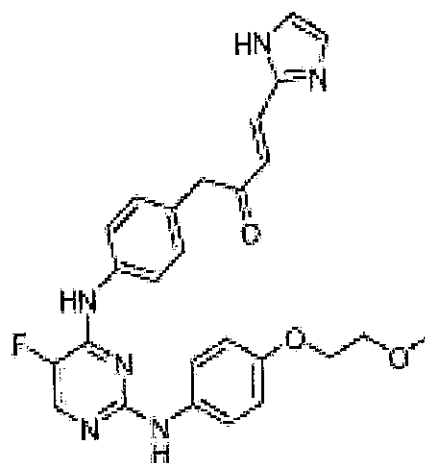
1-389



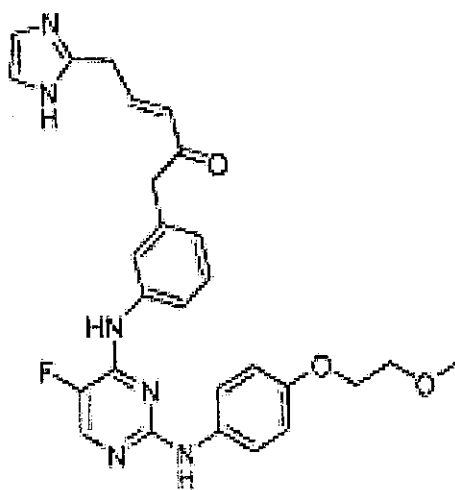
1-390



1-391



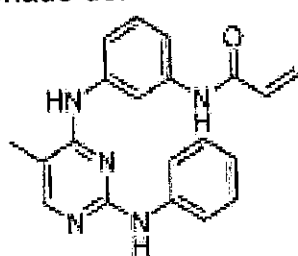
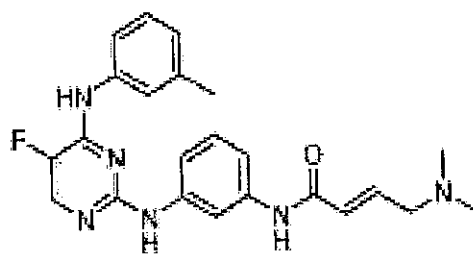
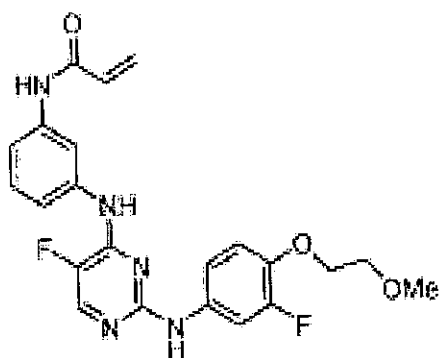
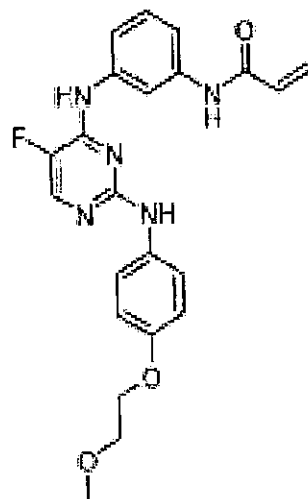
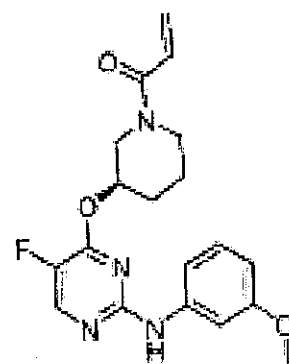
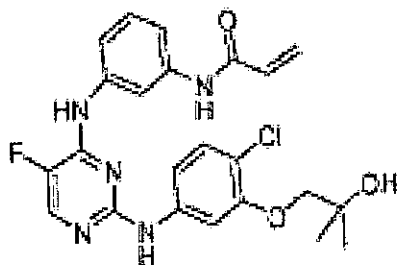
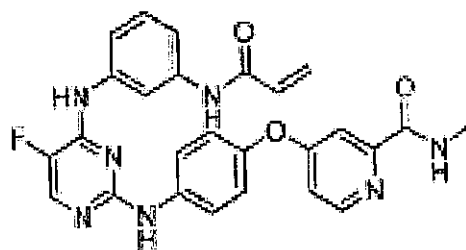
1-392



1-393

Em certas modalidades, a presente invenção fornece qualquer composto representado na tabela 5, acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 5 Em certas modalidades, a presente invenção fornece a composto selecionado de:

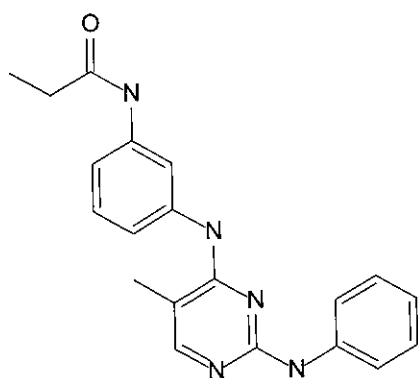
**I-7****I-4****I-96****I-182****I-190****I-249****I-342**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 10 Como descritos aqui, compostos da presente invenção são inibidores irreversíveis de pelo menos um de ErbB1, ErbB2, ErbB3 e ErbB4, ou um mutante dos mesmos. Em algumas modalidades, contanto que os com-

postos sejam inibidores irreversíveis de uma TEC-quinase (por exemplo, BTK) e JAK3. Alguém versado na técnica reconhecerá que certos compostos da presente invenção são inibidores reversíveis. Em certas modalidades, tais compostos são úteis como compostos comparadores de ensaio. Em outras modalidades, tais compostos reversíveis são úteis como inibidores de

5 ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, e portanto úteis para tratar um ou mais distúrbios como descrito aqui. Um exemplo de composto reversível da presente invenção tem a seguinte estrutura:



10

**R-7**

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

#### **4. Usos, Formulação e Administração**

##### ***Composições farmaceuticamente aceitáveis***

De acordo com outra modalidade, a invenção fornece uma composição compreendendo um composto desta invenção ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo, portador ou adjuvante farmaceuticamente aceitável. A quantidade de composto em composições desta invenção é de modo que seja eficaz para mensuravelmente inibir a

15 proteína-quinase, particularmente pelo menos um de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, em uma amostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, a quantidade de composto em composições desta invenção é de modo que seja eficaz para mensuravelmente inibir pelo menos um de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, em uma

20 amostra biológica ou em um paciente. Em certas modalidades, a composi-

25

ção desta invenção é formulada para administração a um paciente em necessidade de tal composição. Em algumas modalidades, a composição desta invenção é formulada para administração oral a um paciente.

O termo "paciente", como usado aqui, significa um animal, preferivelmente um mamífero, e mais preferivelmente um ser humano.

O termo "veículo, portador ou adjuvante farmaceuticamente aceitável" refere-se a um veículo, portador ou adjuvante não tóxico que não destrua a atividade farmacológica do composto com que ele é formulado. Veículos, portadores ou adjuvantes farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nas composições desta invenção incluem, porém não estão limitados a, permuta de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, tais como albumina de soro humano, substâncias tampão tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturado, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato de dissódio, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, pirrolidona de polivinila, substâncias com base celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e lanolina.

Um "derivado farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal não tóxico, éster, sal de um éster ou outro derivado de um composto desta invenção que, na administração a um paciente, é capaz de fornecer, diretamente ou indiretamente, um composto desta invenção ou um metabólito inibitoriamente ativo ou resíduo do mesmo.

Como usado aqui, o termo "metabólito inibitoriamente ativo ou resíduo do mesmo" significa que um metabólito ou resíduo do mesmo é também um inibidor de pelo menos um de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante dos mesmos.

Composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por *spray* de inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral" como usado aqui inclui injeção subcutânea,

intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrassinovial, intraesternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracranial ou técnicas de infusão. Preferivelmente, as composições são administradas oralmente, intraperitonealmente ou intravenosamente. As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensão aquosa ou oleaginosa. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butenodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão.

Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oleico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, quando são óleos farmacêuticamente aceitáveis naturais, tais como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxetiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes dispersantes similares que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou realçadores da biodisponibilidade que são comumente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas, ou outras farmacêuticamente aceitáveis podem também ser usadas para os propósitos de formulação.

Composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, porém não limitada a, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. No caso de comprimidos para uso oral, veículos



comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são requerida para  
5 uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, flavorizantes ou colorantes podem também ser adicionados.

Alternativamente, composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para ad-  
10 ministração retal. Este pode ser preparado misturando-se o agente com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperatura ambiente porém líquido em temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicólico.

15 Composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção podem também ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças do olho, da pele, ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são facilmente preparadas para cada des-  
20 tas áreas ou órgãos.

Aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação para supositório retal (veja acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastros topicamente transdérmicos podem também ser usados.

25 Para aplicações tópicas, as composições farmacologicamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas em um unguento adequado contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Os veículos para administração tópica de compostos desta invenção incluem, porém não estão limitados a, composto de óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, polioxipropileno, ce-  
30 ra emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacologicamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas em uma loção ou creme

adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Veículos adequados incluem, porém não estão limitados a, óleo mineral, monostearato de sorbitano, polissorbato 60, cera de cetil ésteres, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, composições farmacêuticamente aceitáveis fornecidas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em salina estéril ajustada ao pH, isotônica, ou, preferivelmente, como soluções em salina estéril ajustada ao pH, isotônica, com ou sem um conservante tal como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticamente aceitáveis podem ser formuladas em um unguento tal como petrolato.

Composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção podem também ser administradas por inalação ou aerossol nasal. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para realçar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outro solubilizante convencional ou agentes dispersantes.

Mais preferivelmente, composições farmacêuticamente aceitáveis desta invenção são formuladas para administração oral.

A quantidade de compostos da presente invenção que pode ser combinada com os materiais veículo para produzir uma composição em uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado, do modo particular de administração. Preferivelmente, as composições fornecidas podem ser formuladas de modo que a dosagem entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/dia do inibidor possa ser administrada a um paciente que está recebendo estas composições.

Deve também ser entendido que uma dosagem e regime de tratamento específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração,

taxa de excreção, combinação do fármaco, e o diagnóstico do médico que esta tratando e a gravidade da doença particular que esta sendo tratada. A quantidade de um composto da presente invenção na composição também dependerá do composto particular na composição.

## 5 **Usos de Compostos e Composições Farmaceuticamente Aceitáveis**

Compostos e composições descritas aqui são geralmente úteis para a inibição de atividade de proteína-quinase de uma ou mais enzimas.

A resistência ao fármaco esta emergindo como um significativo desafio para terapias alvejadas. Por exemplo, a resistência ao fármaco foi reportada por Gleevec® e Iressa®, bem como diversos outros inibidores de quinase em desenvolvimento. Além disso, a resistência ao fármaco foi reportada pelos receptores cKit e PDGFR. Foi reportado que inibidores irreversíveis podem ser eficazes contra formas resistentes ao fármaco de proteína-quinase (Kwak, E. L., R. Sordella, e outro (2005). "Inibidores irreversíveis de receptor EGF podem envolver resistência adquirida ao gefitinib." PNAS 102(21): 7665-7670.) Sem desejar ser ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que os compostos da presente invenção possam ser inibidores eficazes de formas resistentes ao fármaco de proteína-quinase.

Como usado aqui, o termo "resistência clinica ao fármaco" refere-se à perda de suscetibilidade de um alvo de fármaco para tratamento com fármaco como uma consequência de mutações no alvo do fármaco.

Como usado aqui, o termo "resistência" refere-se a mudança na sequência de ácido nucleico tipo selvagem codificando uma proteína-alvo, e/ou uma sequência de proteína do alvo, cuja mudança diminui ou aboli o efeito inibitório do inibidor sobre a proteína-alvo.

Exemplos de quinases que são inibidas pelos compostos e composições descritos aqui e contra as quais os métodos descritos aqui são úteis incluem ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, a TEC-quinase (incluindo BTK, ITK, TEC, BMX e RLK), e/ou JAK3, ou um mutante dos mesmos.

A atividade de um composto utilizado nesta invenção como um inibidor de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante dos mesmos, podem ser ensaiados *in vitro*, *in vivo* ou em uma

linhagem celular. Ensaios *In vitro* incluem ensaios que determinam a inibição da atividade de fosforilação e/ou as consequências funcionais subsequentes, ou atividade de ATPase de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3 ativado, ou um mutante dos mesmos. Ensaios *in vitro* alternados

5 quantificam a capacidade do inibidor ligar-se a ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3. A ligação do inibidor pode ser medida por radiorrotulagem do inibidor antes da ligação, isolando o inibidor/ErbB1, inibidor/ErbB2, inibidor/ErbB3, inibidor/ErbB4, inibidor/TEC-quinase (isto é, TEC, BTK, ITK, RLK e BMX), ou complexo de inibidor/JAK3 e determinando-se a

10 quantidade de radiorótulo ligado. Alternativamente, a ligação de inibidor pode ser determinada conduzindo-se um experimento de competição onde novos inibidores são incubados com ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3 ligada a radioligantes conhecidos. As condições detalhadas para ensaiar um composto utilizado nesta invenção como um inibidor

15 de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante dos mesmos, são mencionadas nos exemplos abaixo.

Proteína tirosina quinases são uma classe de enzimas que catalizam a transferência de um grupo fosfato de ATP ou GTP para um resíduo de tirosina localizado em um substrato de proteína. Tirosina quinases recepto-

20 ras agem para transmitir sinais do exterior de uma célula para o interior ativando os efetores de mensagem secundários por meio de um evento de fosforilação. Uma variedade de processos celulares é promovida por estes sinais, incluindo proliferação, utilização de carboidrato, sínteses de proteína, angiogeneses, crescimento celular, e sobrevivência celular.

#### 25 (a) Família de ErbB

Receptores de ErbB, uma família principal de tirosinas quinases receptoras, são compostos de um domínio de ligação de ligante extracelular, um domínio de transmembrana único, e um domínio intracelular com atividade de de tirosina quinase. A família de ErbB compreende ErbB1 (comumente

30 conhecido como EGFR), ErbB2 (comumente conhecido como HER2 ou *neu*), ErbB3 (comumente conhecido como HER3), e ErbB4 (comumente conhecido como HER4). Mais do que 10 ligantes (incluindo EGF, TGF $\alpha$ , AR,

BTC, EPR, HB-EGF, NRG-1, NRG-2, NRG-3, NRG-4) foram identificados pelos vários membros da família de receptor. Ao ligar o ligante o domínio extracelular sofre alterações conformacionais, permitindo a formação de homodímeros ou heterodímeros com outros membros da família de ErbB. A dimerização induz a fosforilação de tirosina de resíduos específicos no domínio intracelular que serve como sítios de acoplamento para proteínas adaptadoras e efetores a jusante. Em alguns contextos, a ativação de fosfatidil-inositol 3-quinase (PI3K) e séries de reações de proteína-quinase ativadas por mitógeno ocorrem, levando à sobrevivência e proliferação de célula, (Lin, N. U.; Winer, E. P., *Breast Cancer Res* 6: 204-210, 2004).

A interação entre os membros da família é necessária pelas deficiências em ErbB2, que não tem nenhum ligante conhecido, e ErbB3, que é morte de quinase. EGFR, ErbB3, e ErbB4 ligam o ligante para induzir a homodimerização ou heterodimerização do receptor de ErbB, ao passo que ErbB2 funciona como o par de dimerização preferido. A composição das combinações de pares é importante para a diversificação de sinal, uma vez que a identidade do dímero determina que as séries de reações a jusante são ativadas. Os produtos de gene a jusante representativos na série de reações de transdução de sinal de ErbB incluem Shc, Grb2, SOS1, Ras, Raf1, Mek, ERK1, ERK2, ER $\alpha$ , Akt, mTOR, FKHR, p27, Cyclin D1, FasL, GSK-3, Bad, e STAT3.

Há forte precedente para o envolvimento do EGFR e outros membros da Família de ErbB em câncer humano por que mais de 60% de todos os tumores sólidos superexpressam pelo menos uma destas proteínas ou seus ligantes. EGFR VIII tumorigênico, constitutivamente ativo, um mutante possuindo um domínio extracelular truncado, foi reportado estar presente em até 78% dos carcinomas de mama e também foi descoberto em glioblastomas. A superexpressão de EGFR é comumente encontrada nem tumores de mama, pulmão, cabeça e pescoço, bexiga, ao mesmo tempo em que a expressão de ErbB2 é frequentemente elevada em tumores humanos de origem epitelial. As mutações de ativação no domínio de tirosina quinase foram identificadas em pacientes com câncer de pulmão de células não pe-

quenas (Lin, N. U.; Winer, E. P., *Breast Cancer Res* 6: 204-210, 2004). A amplificação de ErbB1 e/ou ErbB2 também esteve envolvida em carcinomas de célula escamosa, carcinomas da glândula salivar, carcinomas ovarianos, e cânceres pancreáticos (Cooper, G.C. *Oncogenes*. 2ª ed. Sudbury: Jones e Barlett, 1995; Zhang, Y., e outros, *Cancer Res* 66 : 1025-32, 2006). A super-expressão de ErbB2 tem atividade de transformação potente, provavelmente devido a sua capacidade de cooperar com outros receptores de ErbB (Sherman, L., e outros, *Oncogene* 18: 6692-99, 1999). De fato, alguns cânceres humanos que superexpressam tanto EGFR quanto ErbB2 têm prognóstico mais fraco do que cânceres que superexpressam qualquer dos dois receptores sozinho.

Parei pag 100A rede de sinalização de ErbB é geralmente um componente principal na patogênese de câncer de mama. A amplificação de ErbB2 está associada a um fenótipo de tumor agressivo que é caracterizado por crescimento de tumor relativamente rápido, dispersão metastática para sítios viscerais, e resistência ao fármaco. ErbB2 foi mostrado ser amplificado, em 20% dos casos de câncer de mama de nódulo axilar negativo ("ANN"), e esta amplificação foi identificada como um fator de prognóstico independente para risco de recorrência em câncer de mama de ANN. (Andrulis, I.L., e outros, *J Clin Oncol* 16: 1340-9, 1998).

O bloqueio alvejado de sinalização de ErbB com trastuzumab (Herceptina), um anticorpo monoclonal direcionado em ErbB2, foi mostrado melhorar a sobrevivência em mulheres com ErbB2-positivo, câncer de mama avançado. Outros anticorpos monoclonais direcionados contra os receptores de ErbB incluem cetuximab (Erbix) e panitumumab (Vectibix).

Descobriu-se que vários inibidores de tirosina quinase de molécula pequena (TKIs) agem seletivamente sob membros da família de ErbB. Os exemplos notáveis incluem gefitinib (Iressa) e erlotinib (Tarceva), ambos dos quais alvejam o EGFR. Esta moléculas pequenas competem com ATP para se ligar ao domínio de quinase do receptor. Comparados com anticorpos monoclonais, TKIs têm várias vantagens pelo fato de que eles são oralmente biodisponíveis, bem tolerados, e parecem ser ativos contra formas

truncadas de receptores de ErbB2 e EGFR (por exemplo, EGFR vIII) *in vitro*. Além disso, o tamanho pequeno de TKIs de molécula pequena os permite penetrar sítios santuários tais como o sistema nervoso central. Finalmente, a homologia entre domínios quinase de receptores de ErbB permite o desenvolvimento de TKIs que alveja mais do que um membro da família de ErbB simultaneamente, as vantagens dos quais são descritas aqui.

Embora certas malignidades tenham sido ligadas à superexpressão de receptores individuais, a transdução de sinal eficiente conta com a coexpressão de membros da família de receptor de ErbB. Esta cooperação de membros da família de receptor de ErbB na transdução de sinal e transformação de malignidade pode limitar o sucesso de agentes que alvejam receptores individuais no tratamento de câncer; um mecanismo potencial de resistência aos agentes que alvejam um único receptor de ErbB é a super-regulação de outros membros da família de receptor (Britten, C. D., *Mols Cancer Ther* 3: 1335-42, 2004).

Os agentes que alvejam dois ou mais receptores de ErbB são chamados de reguladores de pan-ErbB. ERRP é um regulador negativo de pan-ErbB que é expresso na maioria das células ilhotas e epitélio ductal pancreático benigno. Descobriu-se que os tumores experimentam uma perda progressiva na expressão de ERRP. O fato de Erbitux e Herceptin mostrarem sucesso em uma base de paciente limitada (tumores tendo expressão aumentada de EGFR ou ErbB2) pode ser parcialmente devido a coexpressão de múltiplos membros da família de ErbB.

Em ambos os modelos *in vitro* e *in vivo*, as estratégias que empregam uma abordagem de ErbB dual parecem ter maior atividade antitumor do que os agentes alvejando um único receptor de ErbB. Desse modo, os agentes que alvejam múltiplos membros da família de ErbB são prováveis de fornecer benefício terapêutico a uma população de pacientes mais ampla (Zhang, Y., e outros, *Cancer Res* 66: 1025-32, 2006). Em certas modalidades, determinados compostos inibem um ou mais de ErbB1, ErbB2, ErbB3, e ErbB4. Em algumas modalidades, determinados compostos inibem dois ou mais dentre ErbB1, ErbB2, ErbB3, e ErbB4, ou um mutante do mesmo, e

são portanto inibidores de pan-ErbB.

Claramente, há evidência crescente de apoio a inibição simultânea de dois ou mais receptores de ErbB (isto é, pan-ErbB) em terapia de câncer. As abordagens de pan-ErbB possíveis com moléculas pequenas incluem usar combinações de agentes que alvejam receptores de ErbB individuais, usando agentes únicos que alvejam múltiplos receptores de ErbB, ou usando agentes que interferem com as interações de receptor de ErbB (por exemplo, dimerização). As estratégias adicionais incluem terapias utilizando uma pequena molécula em combinação com anticorpos, ou terapias de quimioprevenção (Lin, N. U.; Winer, E. P., *Breast Cancer Res* **6**: 204-210, 2004).

Um exemplo de inibição de pan-ErbB de molécula pequena é CI-1033, um inibidor de pan-ErbB irreversível que covalentemente se liga ao sítio de ligação de ATP do domínio de quinase intracelular. Outro inibidor de tirosina quinase receptora de pan-ErbB irreversível é HKI-272, que inibe o crescimento das células de tumor que expressam ErbB-1 (EGFR) e ErbB-2 (HER-2) em cultura e xenoenxertos, e tem atividade anti-tumor em câncer de mama HER-2-positivo (Andrulis, I.L., e outros, *J Clin Oncol* **16**: 1340-9, 1998). Os inibidores irreversíveis demonstraram atividade antitumor superior em comparação com inibidores reversíveis.

Neurofibromatose tipo I (NF1) é uma doença humana predominantemente herdada que afeta um em 2500-3500 indivíduos. Vários sistemas de órgãos são afetados, incluindo ossos, pele, íris, e o sistema nervoso central, como manifestado em incapacidade de aprendizagem e gliomas. Uma marca de NF1 é o desenvolvimento de tumores benignos do sistema nervosa periférico (neurofibromas), os quais variam grandemente tanto em número quanto em tamanho entre os pacientes. Neurofibromas são tumores heterogêneos compostos de células de Schwann, neurônios, fibroblastos e outras células, células de w/ Schwann sendo o principal tipo celular (60-80%).

A expressão aberrante do EGFR está associada ao desenvolvimento de tumor em NF1 e em modelos e animal de NF1, sugerindo uma função em patogênese e representando um novo alvo terapêutico potencial.



A expressão de EGFR afeta o crescimento de linhagens de célula de tumor derivadas de pacientes NF1 sob condições onde EGF não é o fator principal que impulsiona o crescimento das células. Estes dados sugerem que EGFR pode desempenhar uma importante função em tumorigênese de NF1 e transformação de célula de Schwann (DeClue, J. E., e outros, J Clin Invest 105: 1233-41, 2000).

Os pacientes com NF1 desenvolvem neoplasmas de célula de Schwann agressivos conhecidos como tumores da bainha do nervo periférico malignos (MPNSTs). As células de Schwann são a principal população celular de apoio no sistema nervoso periférico. As células de Schwann neoplásicas nestas neoplasmas variavelmente expressam as tirosinas quinases de ErbB mediando as repostas de NRG-1 (ErbB2, ErbB3, ErbB4). As proteínas Neuregulin-1 (NRG-1) promovem a diferenciação, sobrevivência, e/ou proliferação de muitos tipos de célula no desenvolvimento do sistema nervoso, e superexpressão de NRG-1 na mielinização de células de Schwann induz a formação de tumores da bainha do nervo periférico malignos (MPNSTs) (Fallon, K. B., e outros, J Neuro Oncol 66: 273-84, 2004).

A desregulação do crescimento de célula de Schwann é um defeito primário impulsionando o desenvolvimento tanto dos neurofibromas benignos quanto de MPNST em pacientes de neurofibromatose tipo I (NF1). O crescimento de MPNSTs e células de Schwann de camundongo transformadas *in vitro* é altamente dependente de EGF e pode ser bloqueada por inibidores de EGFR sob condições onde EGF é o fator de crescimento principal. Descobriu-se que algumas linhagens celulares de MPNST humanas demonstram fosforilação de ErbB constitutiva. Ao mesmo tempo em que o tratamento com inibidores de ErbB aboli a fosforilação de ErbB e reduz a síntese de DNA nestas linhagens, os regimes quimioterapêuticos eficazes para MPNST permanece elusivo (Stonecypher, M. S., e outros, Oncogene 24: 5589-5605, 2005).

Schwannomas são tumores do nervo periférico compreendidos quase totalmente de células do tipo de Schwann, e tipicamente têm mutações no gene supressor de tumor de neurofibromatose tipo II (NF2). Noventa

por cento dos pacientes de NF2 desenvolvem schwannomas vestibulares bilaterais e/ou schwannomas espinhais. O aumento de schwannomas pode comprimir estruturas adjacentes, resultando em surdez e outros problemas neurológicos. A remoção cirúrgica destes tumores é difícil, geralmente resultando em aumento da morbidez dos pacientes.

Tanto as células de Schwann humanas normais quanto células de schwannoma expressam receptores de neuregulina (isto é, receptores de ErbB), e células de schwannoma proliferam em resposta a neuregulina. É possível que a produção ou resposta de neuregulina anormal contribua com a proliferação celular de schwannoma anormal (Pelton, P. D., e outros, *Oncogene* 17: 2195-2209, 1998).

O supressor de tumor NF2, Merlin, é uma proteína associada a membrana/citoestrutura principal envolvida na regulação da atividade de tirosina quinase. As interações genéticas entre uma mutação de Merlin e mutações de série de reações de EGFR foram documentadas em *Drosophila* (LaJeunesse, D. R., e outros, *Genetics* 158: 667-79, 2001). Outras evidências sugerem que Merlin pode inibir a internalização e sinalização de EGFR sob contato de célula-célula impedindo-se o EGFR em um compartimento de membrana do qual não se possa nem sinalizar nem ser internalizada (McClatchey, A. I., e outros, *Genes e Development* 19: 2265-77, 2005; Curto, M. C., e outros, *J Cell Biol* 177: 893-903, 2007).

Como usado aqui, os termos "tratamento," "tratar," e "tratando" referem-se a reverter, aliviar, retardar o início de, ou inibir o progresso de uma doença ou distúrbio, ou um ou mais sintomas dos mesmos, como descrito aqui. Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após um ou mais sintomas terem desenvolvido. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência dos sintomas. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um paciente susceptível antes do início dos sintomas (por exemplo, considerando um histórico de sintomas e/ou considerando fatores genéticos ou outros fatores de susceptibilidade). O tratamento pode também ser continuado após os sintomas terem resolvidos, por exemplo, para prevenir ou retardar sua recorrência.

Determinados compostos são inibidores de um ou mais de ErbB1, ErbB2, ErbB3, e ErbB4 e são portanto úteis para tratar um ou mais distúrbios associados com a atividade de um ou mais dentre ErbB1, ErbB2, ErbB3, e ErbB4. Desse modo, em certas modalidades, a presente invenção  
5 fornece um método para tratar um distúrbio mediado por ErbB1, mediado por ErbB2, mediado por ErbB3, e/ou mediado por ErbB4 compreendendo a etapa de administrar a um paciente em necessidade do mesmo um composto da presente invenção, ou composição farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 Como usado aqui, os termos distúrbios ou condições "mediados por ErbB1", "mediados por ErbB2", "mediados por ErbB3", e/ou "mediados por ErbB4" como usados aqui significam qualquer doença ou outra condição danosa na qual um ou mais dentre ErbB1, ErbB2, ErbB3, e/ou ErbB4, ou um mutante do mesmo, são conhecidos por desempenharem uma função. Con-  
15 sequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se ao tratamento ou diminuição da gravidade de uma ou mais doenças nas quais um ou mais de ErbB1, ErbB2, ErbB3, e/ou ErbB4, ou um mutante do mesmo, são conhecidos por desempenhar uma função. Especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratar ou diminuir a gravidade de uma  
20 doença ou condição selecionada de um distúrbio proliferativo, em que o referido método compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo um composto ou composição de acordo com a presente invenção.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de um ou mais distúrbios seleciona-  
25 dos de um câncer. Em algumas modalidades, o câncer está associado com um tumor sólido. Em certas modalidades, o câncer é câncer de mama, glioblastoma, câncer de pulmão, câncer da cabeça e pescoço, câncer colorretal, câncer de bexiga, ou câncer de pulmão de célula não pequena. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir  
30 a gravidade de um ou mais distúrbios selecionados de carcinoma de célula escamosa, carcinoma de glândula salivar, carcinoma ovariano, ou câncer pancreático.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de neoplasmos celulares de Schwann de neurofibromatose tipo I (NF1), neurofibromatose tipo II (NF2) (por exemplo, MPNST's), ou Schwannomas.

5                   **(b)      Família de TEC**

A família de TEC de tirosinas quinases não receptoras, referida aqui como "TEC-quinases," desempenha uma função central na sinalização através de receptores de antígeno tais como os receptores de TCR, BCR e Fc (revisado em Miller A, e outros Current Opinion in Immunology 14; 331-  
10   340 (2002). As TEC-quinases são essenciais para a ativação de célula T. Três membros da família, Itk, Rlk e, são ativados a jusante do envolvimento do receptor de antígeno em células T e transmitem sinais para efetores a jusante, incluindo PLC- $\gamma$ . A deleção combinada de ITK e Rlk em camundongos leva a uma inibição profunda de respostas de TCR incluindo proliferação,  
15   produção de citocina e respostas imunes a um parasita intracelular (*Toxoplasma gondii*) (Schaeffer e outros, Science 284; 638-641 (1999)). A sinalização intracelular em seguida ao envolvimento de TCR é efetuada e células T deficientes de ITK/RLK; produção de trifosfato de inositol, mobilização de cálcio e ativação de MAP quinase são todos reduzidos. As Tec-quinases são  
20   também essenciais para o desenvolvimento e ativação de célula B.

As TEC-quinases incluem cinco membros da família, que são expressos principalmente em células hematopoiéticas: TEC, BTK, ITK (também conhecido como TSK e EMT), RLK (também conhecido como TXK), e BMX (também conhecido como ETK). As TEC-quinases relacionadas adicionais foram encontradas em *Drosophila melanogaster*, peixe zebra (*Danio rerio*), arraia (*Raja eglanteria*), e ouriço-do-mar (*Anthocidaris crassispina*).  
25   

Determinados compostos são inibidores de uma das muitas TEC-quinases e são, portanto úteis para tratar um ou mais distúrbios associados com a atividade de uma ou mais TEC-quinases. Desse modo, em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar um  
30   distúrbio mediado por TEC compreendendo a etapa de administrar a um paciente em necessidade do mesmo um composto da presente invenção, ou

composição farmacêuticamente aceitável do mesmo.

O termo "condição mediada por TEC", como usado aqui significa qualquer doença ou outra condição danosa na qual as TEC-quinases são conhecidas por desempenhar uma função. Tais condições incluem aquelas descritas aqui e em Melcher, M e outros, "The Paper of TEC Family Kinases in Inflammatory Processes", *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, Vol. 6, No. 1, pp. 61-69 (Feb. 2007). Consequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se ao tratamento ou diminuição da gravidade de uma ou mais doenças nas quais TEC-quinases são conhecidas por desempenhar uma função. Especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratamento ou diminuição da gravidade de uma doença ou condição selecionada de doenças autoimunes, inflamatórias, proliferativas, e hiperproliferativas e imunologicamente mediadas incluindo rejeição de tecidos e órgãos transplantados e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (também conhecido como HIV), em que o referido método compreende administrar a um paciente em necessidade da mesma uma composição da presente invenção.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo doenças do trato respiratório incluindo, sem limitação, doenças das vias aéreas obstrutivas reversíveis incluindo asma, tal como asma brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca e asma da poeira, particularmente asma crônica ou inveterada (por exemplo, hipersensibilidade das vias aéreas de asma tardia) e bronquite. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo aquelas condições caracterizadas por inflamação da membrana do muco nasal, incluindo rinite aguda, alérgica, rinite atrófica, e rinite crônica incluindo rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinite seca e rinite medicamentosa; rinite membranosa incluindo rinite crupal, fibrinosa e pseudomembranosa e rinite escrofulosa, rinite sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno) e rinite vasomotora, sarcoidose, pulmão de fazendei-

ro e doenças relacionadas, pulmão fibroide, e pneumonia intersticial idiopática.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo doenças do osso e articulações incluindo, sem limitação, artrite reumatoide, espondiloartropatias soronegativas (incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Reiter's), doença de Behcet's, síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica, osteoporose, câncer ósseo, e metástase óssea.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo doenças e distúrbios a pele, incluindo, sem limitação, psoríase, esclerose sistêmica, dermatite atópica, dermatite de contato, e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, líquen plano, pênfigo, pênfigo bolhoso, epidermolise bolhosa, urticária, angiodermas, vasculite, eritemas, eosinofilias cutâneas, uveíte, alopecia, conjuntivite em áreas e vernal.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo doenças e distúrbios do trato gastrointestinal, incluindo, sem limitação, doença celíaca, proctite, gastroenterite eosinofílica, mastocitose, pancreatite, doença de Crohn, colite ulcerativa, alergias relacionadas com a comida que têm efeitos remotos do intestino, por exemplo, enxaqueca, rinite e eczema.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo aquelas doenças e distúrbios de outros tecidos e doenças sistêmicas, incluindo, sem limitação, esclerose múltipla, arterosclerose, lúpus eritematoso, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto, miastenia grave, diabetes, síndrome nefrótica, eosinofilia fascite, síndrome hiper IgE, hanseníase virchowiana, síndrome de Sézary e trombocitopenia púrpura idiopática, restenose em seguida a angioplastia,

tumores (por exemplo, leucemia, linfomas, e câncer de próstata), e arteroscleroses. Em determinadas modalidades, o diabetes é diabetes do tipo I.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a TEC-quinases incluindo rejeição de aloenxerto incluindo, sem limitação, rejeição de aloenxerto aguda e crônica em seguida a, por exemplo, transplante de rim, coração, pulmão, fígado, medula óssea, pele e córnea; e doença crônica de enxerto versus hospedeiro.

Em algumas modalidades, a presente invenção refere-se a um método de tratar ou diminuir a gravidade de uma ou mais das doenças ou condições associadas a TEC-quinases, como recitado acima, em que o referido método compreende administrar a um paciente em necessidade deste um composto ou composição de acordo com a presente invenção.

**(c) Tirosina quinase de Bruton (BTK)**

A tirosina quinase de Bruton ("BTK"), um membro de TEC-quinases, é uma enzima de sinalização chave expressa em todos os tipos de célula hematopoiética exceto linfócitos T e células exterminadoras naturais. BTK desempenha um papel essencial na trilha de sinalização de célula B ligando a estimulação de receptor de célula B de superfície celular (BCR) às respostas intracelulares a jusantes.

BTK é um regulador chave do desenvolvimento, ativação, sinalização, e sobrevivência de célula B (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer e Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). Além disso, BTK desempenha um papel em diversas outras trilhas de sinalização de célula hematopoiética, por exemplo, receptor semelhante a dobre de sino (TLR) e produção de TNF- $\alpha$  mediada por receptor de citocina em macrófagos, sinalização de receptor de IgE (Fc $\epsilon$ RI) em mastócitos, inibição de sinalização apoptótica Fas/APO-1 em células linfoides de linhagem B, e agregação de plaqueta estimulada por colágeno. Veja, por exemplo, C. A. Jeffries, e outro, (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N. J. Horwood, e outro, (2003), The Journal of Experimental Medicine 197: 1603-1611 ; Iwaki e outro (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261 -

40270; Vassilev e outro (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3): 1646-1656, e Quek e outro (1998), *Current Biology* 8(20): 1137-1140.

Pacientes com mutações em BTK têm um profundo bloqueio em desenvolvimento de célula B, resultando na ausência quase completa de  
5 linfócitos B maduros e células de plasma, níveis de Ig severamente reduzidos e uma profunda inibição de resposta humoral para antígenos recordados (revistos em Vihinen e outro *Frontiers in Bioscience* 5 : d917-928). Camundongos deficientes em BTK também têm um número reduzido de células B periféricas e níveis de soro enormemente reduzidos de IgM e IgG3. A dele-  
10 ção de BTK em camundongos tem um profundo efeito sobre a proliferação de célula B induzida por anti-IgM, e inibe respostas imunes aos antígenos tipo II independentes do timo (Ellmeier e outro, *J Exp Med* 192: 1611-1623 (2000)). BTK também desempenha um papel crucial em ativação de mastócito através do receptor IgE de alta afinidade (Fc\_epsilon\_R1). Mastócitos de  
15 murino deficientes de BTK têm desgranulação reduzida e produção reduzida de citocinas pró-inflamatórias seguindo reticulação de Fc\_épsilon\_R1 (Kawakami e outro *Journal of Leukocyte Biology* 65: 286-290).

A BTK foi envolvida em diabetes. Deficiência de BTK em camundongos diabéticos não obesos protege dramaticamente contra diabetes  
20 e melhora a tolerância relacionada à células B, conforme indicado por falha em gerar auto-anticorpos à insulina (Kendall, *et al. J. Immunol.* 183: 6403-6412 (2009)). Modulação de BTK e aprimoramento de tolerância relacionada à células B podem, portanto, ser usados em tratamento de diabetes, particularmente diabetes autoimune mediado por células T, por exemplo, diabetes  
25 do tipo I.

BTK está envolvida também é vários cânceres. Por exemplo, a BTK é super-regulada em células de câncer pancreático comparado com células pancreáticas normais e a BTK também está super-regulada em células de pancreatite crônica a qual, algumas vezes, é um precursor para câncer pancreático (Crnogorac-Jurcevic, *et al. Gastroenterology* 129: 1454-1463  
30 (2005)). Em virtude do papel chave da BTK em regulação de desenvolvimento, ativação, sinalização e sobrevivência de células B, a BTK está envolvida



em muitos cânceres relacionados às células B.

Os compostos fornecidos são inibidores de BTK e são, portanto, úteis para o tratamento de um ou mais distúrbios associados com a atividade de BTK. Desse modo, em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar um distúrbio mediado por BTK compreendendo a etapa de administrar a um paciente em necessidade do mesmo um composto da presente invenção, ou composição farmacologicamente aceitável do mesmo.

Como aqui usado, o termo distúrbios ou condições "mediados por BTK" como aqui usado significa qualquer doença ou outra condição deletéria em que BTK, ou um mutante da mesma, é conhecido desempenhar um papel. Consequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se ao tratamento ou redução da gravidade de uma ou mais doenças em que a BTK, ou um mutante da mesma, é conhecido desempenhar um papel. Especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratar ou reduzir a gravidade de uma doença ou condição selecionada de um distúrbio proliferativo ou uma doença autoimune, em que o referido método compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo um composto ou composição de acordo com a presente invenção.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou reduzir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença autoimune, por exemplo, doença do intestino inflamatória, artrite, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), vasculite, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), artrite reumatoide, artrite psoriática, osteoartrite, doença de Still, artrite juvenil, diabetes, miastenia grave, tireoidite de Hashimoto, tireoidite de Ord, doença de Graves, síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, esclerose sistêmica, neuroborreliose de Lyme, Síndrome Guillain-Barre, encefalomielite disseminada aguda, doença de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilose ancilosa, síndrome de anticorpo antifosfolípido, anemia aplástica, hepatite autoimune, gastrite autoimune, anemia perniciosa, doença celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopênica idiopática,

neurite ótica, escleroderma, cirrose biliar primária, síndrome de Reiter, arterite de Takayasu, arterite temporal, anemia hemolítica autoimune quente, Granulomatose de Wegener, psoríase, alopecia universal, doença de Behcet, fadiga crônica, disautonomia, glomerulonefropatia membranosa, endometriose, cistite intersticial, pênfigo vulgaris, penfigoide bolhoso, neuromiotonia, escleroderma, ou vulvodinia. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença hiperproliferativa ou doenças imunologicamente mediadas incluindo rejeição de órgãos ou tecidos transplantados e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS, também conhecida como HIV). Em determinadas modalidades, o diabetes é diabetes do tipo I.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou reduzir a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK, em que uma doença ou condição é selecionada de condições ou doenças heteroimunes, que incluem, porém não estão limitadas a doença do enxerto versus hospedeiro, transplante, transfusão, anafilaxias, alergias (por exemplo, alergias a pólen de planta, látex, fármacos, alimentos, venenos de inseto, pêlo de animal, cólera animal, ácaros de poeira, ou cálice de barata), hipersensibilidade tipo I, conjuntivite alérgica, rinite alérgica, e dermatite atópica.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK, em que uma doença ou condição é selecionada de uma doença anti-inflamatória, por exemplo, asma, apendicite, dermatite atópica, asma, alergia, blefarite, bronquiolite, bronquite, bursite, cervicite, colangite, colecistite, rejeição crônica a enxerto, colite, conjuntivite, doença de Crohn, cistite, dacrioadenite, dermatite, dermatomiosite, encefalite, endocardite, endometrite, enterite, enterocolite, epicondilite, epididimite, fasciite, fibrosite, gastrite, gastroenterite, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatite, hidradenite supurativa, nefropatia por imunoglobulina A, doença pulmonar intersticial, laringite, mastite, meningite, mielite, miocardite, miosite, nefrite, ooforite, orquite, osteíte, otite, pancreatite, parotite, pericardite, peritonite, faringite, pleurite, flebite, pneumonite, pneumonia, polimiosite, proctite, pros-

tatite, pielonefrite, rinite, salpingite, sinusite, estomatite, sinovite, tendonite, tonsilite, colite ulcerative, uveíte, vaginite, vasculite, ou vulvite.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK, em que uma doença ou condição é selecionada de um câncer. Em uma modalidade, o câncer é um distúrbio proliferativo de célula B, por exemplo, linfoma de célula B grande difusa, linfoma folicular, linfoma linfocítica crônica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de célula B, linfoma linfoplasmacítico / macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de zona marginal esplênica, mieloma múltiplo (também conhecido como mieloma de célula de plasma), linfoma de não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de célula B de zona marginal extranodal, linfoma de célula B de zona marginal nodal, linfoma de célula manto, linfoma de célula B grande mediastinal (tímico), linfoma de célula B grande intravascular, linfoma de efusão primário, linfoma de Burkitt /leucemia, ou granulomatose linfomatoide. Em algumas modalidades, o câncer é câncer de mama, câncer de próstata, ou câncer dos mastócitos (por exemplo, mastocitoma, leucemia de mastócito, sarcoma de mastócito, mastocitose sistêmica). Em uma modalidade, o câncer é câncer ósseo. Em outra modalidade, o câncer é de outra origem primária e metastatiza para o osso. Em determinadas modalidades, o câncer é câncer cólon-retal ou câncer pancreático.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças ou condições associadas a BTK incluindo doenças do osso e articulações incluindo, sem limitação, artrite reumatoide, espondiloartropatias soronegativas (incluindo espondilite ancilosante, artrite psoriática e doença de Reiter), doença de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerose sistêmica, osteoporose, câncer ósseo, e metástase óssea.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK, em que uma doença ou condição é selecionada de um distúrbio tromboembólico, por exemplo, infarto do miocárdio, angina do

peito, reoclusão após angioplastia, restenose após angioplastia, reoclusão após desvio de aortocoronária, restenose após desvio de aortocoronária, acidente vascular cerebral, isquemia transitória, um distúrbio oclusivo arterial periférico, embolismo pulmonar, ou trombose de veia profunda.

- 5                   Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK, incluindo eventos inflamatórios infecciosos e não infecciosos e doenças inflamatórias autoimunes e outras. Estas doenças inflamatórias e autoimunes, distúrbios, e síndromes incluem doença pélvica
- 10   inflamatória, uretrite, queimadura do sol da pele, sinusite, pneumonite, encefalite, meningite, miocardite, nefrite, osteomielite, miosite, hepatite, gastrite, enterite, dermatite, gengivite, apendicite, pancreatite, colocistite, agamaglobulinemia, psoríase, alergia, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, colite ulcerativa, doença de Sjogren, rejeição de enxerto de tecido, rejei-
- 15   ção hiperaguda de órgãos transplantados, asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doença poliglandular autoimune (também conhecida como síndrome poliglandular autoimune), alopecia autoimune, anemia perniciosa, glomerulonephritis, dermatomiosite, esclerose múltipla, escleroderma, vasculite, estados hemolíticos e trombocitopênicos autoimunes,
- 20   síndrome de Goodpasture, aterosclerose, doença de Addison, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, artrite psoriática, artrite juvenil, osteoartrite, púrpura trombocitopênica idiopática crônica, macroglobulinemia Waldenstrom, miastenia grave, tireoidite de Hashimoto, dermatite atópica,
- 25   doença de articulação degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoimune, Síndrome Guillain-Barre, Doença de Behcet, escleroderma, fungoides de micose, respostas inflamatórias agudas (tais como síndrome da angústia respiratória aguda e isquemia/dano de reperfusão), e doença de Graves. Em determinadas modalidades, o diabetes é diabetes do tipo I.

- 30                   Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a BTK, selecionados de artrite reumatoide, esclerose múlti-

pla, leucemia linfocítica crônica de célula B, leucemia linfocítica aguda, leucemia de célula pilosa, linfoma de não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer ósseo, metástase óssea, osteoporose, diabetes (por exemplo, diabetes do tipo I), síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, lúpus e transplante renal.

(d) ITK

A quinase de célula T induzível por interleucina-2 ("ITK") é expressa em células T, mastócitos e células exterminadoras naturais. Ela é ativada em células T na estimulação do receptor de célula T (TCR), e em mastócitos na ativação do receptor de IgE de alta afinidade. Seguindo a estimulação em células T, Lck, um membro da família Src tirosina quinase, fosforila Y511 na alça de ativação do domínio de quinase de ITK (S. D. Heyeck e outro, 1997, J. Biol. Chem, 272, 25401-25408). ITK ativada, juntamente com Zap-70 é requerida para fosforilação e ativação de PLC-gama (S. C. Bunnell e outro, 2000, J. Biol. Chem., 275, 2219-2230). PLC-gama catalisa a formação de inositol 1,4,5-trifosfato e diacilglicerol, induzindo à mobilização de cálcio e ativação de PKC, respectivamente. Estes eventos ativam numerosas trilhas a jusante e induzem finalmente à desgranulação (mastócitos) e expressão de gene de citocina (células T) (Y. Kawakami e outro, 1999, J. Leukocyte Biol., 65, 286-290).

O papel de ITK em ativação de célula T foi confirmado em camundongos nocaute de ITK. As células T de CD4<sup>+</sup> de camundongos nocaute de ITK têm uma resposta proliferativa diminuída em uma reação de linfócito mista ou na estimulação de Con A ou anti-CD3. (X. C. Liao e D. R. Littman, 1995, Immunity, 3, 757-769). Além disso, as células T de camundongos nocaute de ITK produziram pouca IL-2 na estimulação de TCR resultando em proliferação reduzida destas células. Em outro estudo, células T de CD4<sup>+</sup> deficientes de ITK produziram níveis reduzidos de citocinas incluindo IL-4, IL-5 e IL-13 na estimulação do TCR, mesmo após a preparação com condições de indução (D. J. Fowell, 1999, Immunity, 11, 399-409).

O papel de ITK em ativação PLC-gama e em mobilização de cálcio foi também confirmado nas células T destes camundongos nocaute,

que tiveram a geração de  $IP_3$  severamente prejudicada e nenhum influxo de cálcio extracelular na estimulação de TCR (K. Liu e outro, 1998, J. Exp. Med. 187, 1721-1727). Tais estudos sustentam um papel chave para ITK em ativação de células T e mastócitos. Desse modo um inibidor de ITK será de  
 5 benefício terapêutico em doenças mediadas por ativação imprópria destas células.

Foi bem estabelecido que as células T desempenham um importante papel na regulação a resposta imune (Powrie e Coffman, 1993, Immunology Today, 14, 270-274). De fato, a ativação de células T é frequentemente  
 10 o evento de iniciação em distúrbios imunológicos. Seguindo a ativação do TCR, existe um influxo de cálcio que é requerido para a ativação de célula T. Na ativação, as células T produzem citocinas, incluindo IL-2, 4, 5, 9, 10, e 13 induzindo à proliferação, diferenciação, e função efetora de célula T. Estudos clínicos com inibidores de IL-2 mostraram que a interferência com a  
 15 ativação e proliferação de célula T suprime eficazmente a resposta imune *in vivo* (Waldmann, 1993, Immunology Today, 14, 264-270). Consequentemente, agentes que inibem a ativação de linfócito T e subsequente produção de citocina, são terapeuticamente úteis para seletivamente suprimir a resposta imune em um paciente em necessidade de tal imunossupressão.

Mastócitos desempenham um papel crítico em asma e distúrbios alérgicos liberando mediadores pró-inflamatórios e citocinas. A agregação de Fc.épsilon.RI mediada por antígeno, o receptor de alta afinidade para IgE, resulta em ativação de mastócitos (D. B. Corry e outro, 1999, Nature, 402, B18-23). Isto dispara uma série de eventos de sinalização que resultam  
 25 na liberação de mediadores, incluindo histamina, proteases, leucotrienos e citocinas (J. R. Gordon e outro, 1990, Immunology Today, 11, 458-464.) Estes mediadores causam permeabilidade vascular aumentada, produção de muco, broncoconstrição, degradação e inflamação de tecido, desse modo desempenhando papéis chaves na etiologia e sintomas de asma e distúrbios  
 30 alérgicos.

Os dados publicados usando camundongos nocaute de ITK sugerem que na ausência de função de ITK, números aumentados de células T

de memória são gerados (A. T. Miller e outro, 2002 *The Journal of Immunology*, 168, 2163-2172). Uma estratégia para melhorar os métodos de vacinação é aumentar o número de células T de memória geradas (S. M. Kaech e outro, *Nature Reviews Immunology*, 2, 251-262). Além disso, a deleção de

5 ITK em camundongos resulta em proliferação induzida pelo receptor de célula T (TCR) reduzida e secreção das citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IFN- $\gamma$  (Schaeffer e outro, *Science* 284: 638-641 (1999) ), Fowell e outro, *Immunity* 11, 399-409 (1999), Schaeffer e outro, *Nature Immunology* 2 (12): 1183-1188 (2001) ). Os sintomas imunológicos de asma alérgica são atenuados em

10 camundongos ITK $^{-/-}$ . A inflamação de pulmão, infiltração de eosinófilo e produção de muco são drasticamente reduzidos em camundongos ITK $^{-/-}$  em resposta ao desafio com o alérgeno OVA (Mueller e outro, *Journal of Immunology* 170: 5056-5063 (2003)). ITK tem sido também implicado em dermatite atópica. Este gene foi reportado ser mais altamente expresso em células

15 T sanguíneas periféricas de pacientes com dermatite atópica moderada e/ou severa do que em controles ou pacientes com dermatite atópica branda (Matsumoto e outro, *International Archives of Allergy and Immunology* 129: 327-340 (2002)).

Esplenócitos de camundongos RLK $^{-/-}$  secretam metade da IL-2

20 produzida por animais tipo selvagem em resposta ao comprometimento de TCR (Schaeffer e outro, *Science* 284: 638-641 (1999)), enquanto a deleção combinada de ITK e RLK em camundongos induz a uma profunda inibição de respostas induzidas por TCR incluindo a proliferação e produção das citocinas IL-2, IL-4, IL-5 e IFN- $\gamma$  (Schaeffer e outro, *Nature Immunology* 2 (12):

25 1183-1188 (2001), Schaeffer e outro, *Science* 284: 638-641 (1999)). A sinalização intracelular seguindo o comprometimento de TCR é realizada em células T deficientes de ITK/RLK; a produção de trifosfato de inositol, mobilização de cálcio, ativação de MAP quinase, e ativação dos fatores de transcrição NFAT e AP-1 são todas reduzidas (Schaeffer e outro, *Science* 284: 638-

30 641 (1999), Schaeffer e outro, *Nature Immunology* 2 (12): 1183-1188 (2001)).

Os compostos fornecidos são inibidores de ITK e são portanto

úteis para o tratamento de um ou mais distúrbios associados com a atividade de ITK. Desse modo, em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar um distúrbio mediado por ITK compreendendo a etapa de administrar a um paciente em necessidade do mesmo, um composto da presente invenção, ou composição farmacologicamente aceitável do mesmo. Como aqui usado, o termo distúrbios ou condições "mediados por ITK" como usado aqui significa qualquer doença ou outra condição deletéria em que ITK, ou um mutante do mesmo, é conhecido desempenhar um papel. Consequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se a tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças em que ITK, ou um mutante do mesmo, é conhecido desempenhar um papel. Especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratar ou retardar a gravidade de uma doença ou condição selecionada de uma condição mediada por mastócito, um distúrbio mediado por basófilo, um distúrbio imune ou alérgico, em que o referido método compreende administrar a um paciente em necessidade deste, um composto ou composição de acordo com a presente invenção.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a ITK, em que uma doença ou condição é um distúrbio imune, incluindo doenças inflamatórias, doenças autoimunes, rejeição a transplante de órgão e medula óssea e outros distúrbios associados com resposta imune mediada por célula T ou resposta imune mediada por mastócito.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a ITK, em que uma doença ou condição é inflamação aguda ou crônica, uma alergia, dermatite de contato, psoríase, artrite reumatoide, esclerose múltipla, diabetes (por exemplo, diabetes tipo 1), doença do intestino inflamatória, Síndrome Guillain-Barre, doença de Crohn, colite ulcerativa, câncer, doença do enxerto versus hospedeiro (e outras formas de rejeição a transplante de órgão ou medula óssea) ou lúpus eritematoso.



Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças e condições associadas a ITK, em que uma doença ou condição é uma condição impulsionada por mastócito, um distúrbio mediado por basófilo, doença das vias aéreas obstrutivas reversível, asma, rinite, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), linfomas de célula T periférica ou HIV [também conhecido como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)]. Tais condições condições incluem aquelas descritas em Readinger, e outro, PNAS 105: 6684-6689 (2008).

10                   (e)     **Família JAK**

As Janus quinases (JAK) são uma família de tirosina quinases consistindo em JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. As JAKs desempenham um papel crítico em sinalização de citocina. Os substratos a jusante da família JAK de quinases incluem o transdutor de sinal e ativador de proteínas de trans-  
15     crição (STAT). A sinalização de JAK/STAT foi implicada na mediação de muitas respostas imunes anormais tais como alergias, asma, doenças auto-imunes tais como rejeição a transplante, artrite reumatoide, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla bem como em malignidades sólidas e hematológicas tais como leucemias e linfomas. A intervenção farmacêutica na trilha  
20     de JAK/STAT foi revista [Frank, Mols. Med. 5 : 432-456 (1999) & Seidel, e outro, Oncogene 19 : 2645-2656 (2000)].

JAK1, JAK2, e TYK2 são ubiquamente expressas, enquanto que a JAK3 é predominantemente expressa em células hematopoiéticas. JAK3 liga-se exclusivamente à cadeia gama de receptor de citocina comum ( $\gamma_c$ ) e  
25     é ativada por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, e IL-15.

A proliferação e sobrevivência de mastócitos murino induzida por IL-4 e IL-9 foi, de fato, mostrada ser dependente de sinalização de JAK3 e  $\gamma_c$  [Suzuki e outro, Blood 96 : 2172-2180 (2000) ].

A reticulação da imunoglobulina de alta afinidade (Ig) e receptores de mastócitos sensibilizados induz a liberação de mediadores proinflamatórios, incluindo diversas citocinas vasoativas resultando em reações de hipersensibilidade alérgicas agudas, ou imediatas (tipo I) [Gordon e outro,

Nature 346 : 274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328 : 257- 265 (1993) ]. Um papel crucial para JAK3 em respostas de mastócitos mediadas pelo receptor IgE *in vitro* e *in vivo* foi estabelecido [Malaviya, e outro, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257 : 807-813 (1999) ]. Além disso, a prevenção de

5 reações de hipersensibilidade do tipo I, incluindo anafilaxia, mediadas por ativação de mastócito por meio da inibição de JAK3 foi também reportada [Malaviya e outro, J. Biol. Chem. 274 : 27028-27038 (1999) ]. O alvejamento de mastócitos com inibidores de JAK3 modulou a desgranulação de mastócito *in vitro* e preveniu as reações anafiláticas *in vivo* mediadas pelo antígeno/receptor de IgE.

10

Um estudo recente descreveu o alvejamento bem sucedido de JAK3 para imunossupressão e aceitação de aloenxerto. O estudo demonstrou uma sobrevivência dependente da dose de aloenxerto de coração de búfalo em receptores Wistar Furth na administração de inibidores de JAK3

15 indicando a possibilidade de regular respostas imunes indesejadas em doença de enxerto versus hospedeiro [Kirken, Transpl. Proc. 33: 3268-3270 (2001)].

A fosforilação de STAT mediada por IL-4 tem sido implicada como o mecanismo envolvido em estágios precoces e tardios de artrite reumatoide (RA). A super-regulação de citocinas proinflamatórias em fluido de

20 sinóvio de RA e sinovial é uma característica da doença. Foi demonstrado que a ativação da trilha de IL-4/STAT mediada por IL-4 é mediada por meio das Janus quinases (JAK 1 & 3) e que as JAK quinases associadas a IL-4 são expressas no sinóvio de RA [Muller-Ladner, e outro, J. Immunol. 164 : 3894-3901 (2000)].

25

A esclerose lateral amiotrófica familiar (FALS) é um distúrbio neurodegenerativo fatal que afeta cerca de 10 % dos pacientes de ALS. As taxas de sobrevivência de camundongos FALS foram aumentadas no tratamento com um inibidor específico de JAK3. Isto confirmou que a JAK3 desempenha um papel em FALS [Trieu, e outro, Biochem. Biophys. Res. Commun. 267 : 22-25 (2000)].

30

O transdutor de sinal e ativador de proteínas de transcrição

(STAT) são ativados, entre outros, pelas quinases da família JAK. Os resultados de um estudo recente sugeriram a possibilidade de intervenção na trilha de sinalização de JAK/STAT por alvejamento das quinases da família JAK com inibidores específicos para o tratamento de leucemia [Sudbeck, e  
5 outro, Clin. Cancer Res. 5 : 1569-1582 (1999) ]. Os compostos específicos de JAK3 foram mostrados inibir o crescimento clonogênico de linhagens de célula expressando JAK3 DAUDI, RAMOS, LC1; 19, NALM-6, MOLT-3 e HL-60. A inibição de JAK3 e TYK 2 ab-rogo a fosforilação de tirosina de STAT3, e inibiu o crescimento celular de fungoides de micose, uma forma de  
10 linfoma de célula T cutânea.

JAK3 também foi envolvida em diabetes. Um inibidor de JAK3 exibiu atividade imunomodulatória potente e retardou o início de diabetes no modelo com camundongos NOD de diabetes autoimune do tipo 1 (Cetkovic-Cvrlje, *et al.* Clin. Immunol. 106: 213-225 (2003)).

15 De acordo com outra modalidade, a invenção fornece um método para tratar ou retardar a gravidade de uma doença ou condição mediada por JAK3 em um paciente compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente uma composição de acordo com a presente invenção.

O termo "doença mediada por JAK3", como aqui usado significa  
20 qualquer doença ou outra condição deletéria em que a JAK3 quinase é conhecida desempenhar um papel. Consequentemente, outra modalidade da presente invenção refere-se a tratar ou retardar a gravidade de uma ou mais doenças em que uma JAK3 é conhecida desempenhar um papel. Especificamente, a presente invenção refere-se a um método de tratar ou retardar a  
25 gravidade de uma doença ou condição selecionada de respostas imunes tais como reações de hipersensibilidade alérgica ou tipo I, asma, doenças autoimunes tais como rejeição a transplante, doenças do enxerto versus hospedeiro, artrite reumatoide, diabetes (por exemplo, diabetes do tipo I), esclerose lateral amiotrófica, e esclerose múltipla, neurodegenerative distúrbios tais  
30 como familiar esclerose lateral amiotrófica (FALS), bem como em malignidades sólidas e hematológicas tais como leucemias e linfomas, em que o referido método compreende administrar a um paciente em necessidade do

mesmo uma composição de acordo com a presente invenção.

Os compostos e composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administrados usando qualquer quantidade e qualquer via de administração efetiva para tratar ou retardar a gravidade de

5 câncer, um distúrbio autoimune, um distúrbio neurodegenerativo ou neurológico, esquizofrenia, um distúrbio relacionado com osso, doença hepática, ou um distúrbio cardíaco. A quantidade exata requerida variará de indivíduo a indivíduo, dependendo da espécie, idade, e condição geral do indivíduo, a gravidade da infecção, o agente particular, é o modo de administração, e

10 similares. Os compostos da invenção são preferivelmente formulados em forma unitária de dosagem para a facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma unitária de dosagem" como aqui usada refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriada para o paciente a ser tratado. Será entendido, entretanto, que o uso diário total dos

15 compostos e composições da presente invenção será decidido pelo médico atendente dentro do escopo de diagnóstico médico seguro. O nível de dose efetivo específico para qualquer paciente ou organismo particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio que está sendo tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a

20 composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, e a taxa de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação com o composto específico empregado, e fatores semelhantes conhecidos nas técnicas médicas. O termo "paciente", como aqui usado, significa um animal, preferivel-

25 mente um mamífero, e mais preferivelmente um ser humano.

Composições farmacologicamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas a seres humanos e outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como por pós, unguentos, ou gotas), bucalmente,

30 como um *spray* oral ou nasal, ou similares, dependendo da gravidade da infecção que está sendo tratada. Em certas modalidades, os compostos da

invenção podem ser administrados oralmente ou parenteralmente em níveis de dosagem de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e preferivelmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

- 5                   As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem, porém não estão limitadas a, farmaceuticamente aceitáveis emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixíres. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros sol-
- 10                   ventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de semente de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, e sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de
- 15                   sorbitano de ácido graxo, e misturas dos mesmos. Além de diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, adoçantes, flavorizantes, e de perfumação. Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões a-
- 20                   quosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril, suspensão ou emulsão em um diluen-
- 25                   te ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como um solução em 1,3-butenodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de
- 30                   cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oleico são
- usados na preparação de injetáveis.

                    Formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana, ou por incorporação

de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

A fim de prolongar o efeito de um composto da presente invenção, é frequentemente desejável retardar a absorção do composto de injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade em água ruim. A taxa de absorção do composto além disso depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho de cristal e forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto parenteralmente administrado é realizada dissolvendo-se ou suspendendo-se o composto em um veículo oleoso. As formas de depósito injetáveis são feitas formando-se matrizes de microencapsulamento do composto em polímeros biodegradáveis, tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da relação de composto para polímero e a natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação de composto pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também preparadas por captura do composto em lipossomas ou microemulsões que são compatíveis com os tecidos corporais.

Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com excipientes ou veículos não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositório que são sólidos em temperatura ambiente, porém líquidos em temperatura corporal e, portanto, derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável, inerte, tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tais como amidos, lactose, sacaro-

se, glicose, manitol, e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarose, e acácia, c) umectantes tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algí-  
5 nico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardo da solução, tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes tais como argila de caulim e bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, es-  
10 tearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, sulfato de laurila de sódio, e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes de tamponamento.

Composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e dulas  
15 usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares. As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles  
20 podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que libere o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas  
25 de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e duras usando tais excipientes como lactose ou açúcar de leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e similares.

Os compostos ativos podem também ser em forma microencapsulada com um ou mais excipientes como acima observado. As formas de  
30 dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos

entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais exceto diluentes inertes, por exemplo, lubrificantes de formação de comprimidos e outros auxiliares de formação de comprimidos, tais como um estearato de magnésio e celulose microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes de tamponamento. Elas podem opcionalmente conter agentes de opacificação e podem também ser de uma composição que elas liberem o(s) ingrediente(s) ativo(s) apenas, ou preferivelmente, em uma certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma maneira retardada. Exemplos de composições de embutimento que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem unguentos, pastas, cremes, loções, geis, pós, soluções, *sprays*, inalantes ou emplastros. O componente ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários como pode ser requerido. Formulação oftálmica, gotas otológicas, e colírios são também contemplados como incluídas no escopo desta invenção. Adicionalmente, a presente invenção contempla o uso de emplastros transdérmicos, que têm a vantagem adicional de fornecer liberação controlada de um composto para o corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo-se ou dispensando-se o composto no meio apropriado. Os realçadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada fornecendo uma membrana de controle da taxa ou dispersando o composto em uma matriz polímera ou gel.

De acordo com uma modalidade, a invenção refere-se a um método de inibir a atividade de proteína-quinase em uma amostra biológica compreendendo a etapa de contatar a referida amostra biológica com um



composto desta invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto.

De acordo com outra modalidade, a invenção refere-se a um método de inibiting ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, atividade em uma amostra biológica compreendendo a etapa de contatar a referida amostra biológica com um composto desta invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto. Em certas modalidades, a invenção refere-se a um método de irreversivelmente inibir ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, atividade em uma amostra biológica compreendendo a etapa de contatar a referida amostra biológica com um composto desta invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto.

O termo "amostra biológica", como aqui usado, inclui, sem limitação, culturas celulares ou extratos das mesmas; material biopsiado obtido de um mamífero ou extratos do mesmo; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas, ou outros fluidos corporais ou extratos dos mesmos.

A inibição de proteína-quinase, ou uma proteína-quinase selecionada de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, atividade em uma amostra biológica é útil para uma variedade de propósitos que são conhecidos por alguém versado na técnica. Exemplos de tais propósitos incluem, porém não estão limitados a, transfusão sanguínea, transplante de órgão, armazenagem de espécime biológica, e ensaios biológicos.

Outra modalidade da presente invenção refere-se a um método de inibir a atividade de proteína-quinase em um paciente compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente um composto da presente invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto.

De acordo com outra modalidade, a invenção refere-se a um método de inibir um ou mais de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, atividade em um paciente compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente a composto da presente invenção, ou uma composição compreendendo o referido compos-

to. De acordo com certas modalidades, a invenção refere-se a um método de irreversivelmente inibir um ou mais de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, atividade em um paciente compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente a composto da presente invenção, ou uma composição compreendendo o referido composto. Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para tratar um distúrbio mediado por um ou mais de ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, uma TEC-quinase, e/ou JAK3, ou um mutante do mesmo, em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente a composto de acordo com a presente invenção ou composição farmacologicamente aceitável do mesmo. Tais distúrbios são descritos em detalhes aqui.

Dependendo da condição particular, ou doença, a ser tratada, agentes terapêuticos adicionais, que são normalmente administrados para tratar aquela condição, podem também estar presentes nas composições desta invenção. Como aqui usados, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar uma doença particular, ou condição, são conhecidos como "apropriados para a doença, ou condição, que está sendo tratada."

Por exemplo, os compostos da presente invenção, ou uma composição farmacologicamente aceitável dos mesmos, são administrados em combinação com agentes quimioterápicos para tratar doenças proliferativas e câncer. Exemplos de agentes quimioterápicos conhecidos incluem, porém não estão limitados a, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracila, topotecano, taxol, interferons, derivados de platina, taxano (por exemplo, paclitaxel), alcaloides vinca (por exemplo, vinblastina), antraciclinas (por exemplo, doxorubicina), epipodofilotoxinas (por exemplo, etoposida), cisplatina, um inibidor de mTOR (por exemplo, uma rapamicina), metotrexato, actinomicina D, dolastatina 10, colquicina, emetina, trimetrexato, metoprina, ciclosporina, daunorubicina, teniposida, amfotericina, agentes de alquilação (por exemplo, clorambucila), 5-fluorouracila, camptotecina, cisplatina, metronidazol, e Gleevec™, entre outros. Em outras modalidades, um

composto da presente invenção é administrado em combinação com um agente biológico, tal como Avastina ou VECTIBIX.

Em certas modalidades, compostos da presente invenção, ou uma composição farmacologicamente aceitável dos mesmos, são administrados em combinação com um agente antiproliferativo ou quimioterápico selecionado de qualquer um ou mais de abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido arsênico, asparaginase, azacitidina, BCG Live, bevacuzimab, fluorouracila, bexaroteno, bleomicina, bortezomibe, busulfano, calusterona, capecitabina, camptotecina, carboplatina, carmustina, celecoxibe, cetuximabe, chlorambucila, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabine, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina (neutra), cloridrato de doxorubicina, propionato de dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, erlotinib, estramustina, fosfato de etoposida, etoposida, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fulvestrant, gefitinib, gencitabina, gentuzumab, acetato de goserelinas, acetato de histrelina, hidroxiurea, ibritumomabe, idarubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotecano, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, 6-MP, mesna, metotrexato, metoxsalen, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nelarabina, nofetumomabe, oprelvecina, oxaliplatina, paclitaxel, palifermina, pamidronato, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastim, dissódio de pemetrexed, pentostatina, pipobroman, plicamicina, sódio de porfímero, procarbazona, quinacrina, rasburicase, rituximab, sargramostim, sorafenibe, estreptozocina, maleato de sunitinibe, talco, tamoxifeno, temozolomida, teniposida, VM-26, testolactona, tioguanina, 6-TG, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoin, ATRA, mostarda uracila, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zoledronato, ou ácido zoledrônico.

Outros exemplos de agentes com os quais os inibidores desta invenção podem também ser combinados incluem, sem limitação: tratamentos para doença de Alzheimer tais como cloridrato de donepezil (Aricept®) e

rivastigmina (Exelon®); tratamentos para doença de Parkinson tais como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, triexefendila, e amantadina; agentes para tratar esclerose múltipla (MS) tais como beta interferon (por exemplo, Avonex® e Rebif®), acetato de glatiramer (Copaxone®), e mitoxantrona; tratamentos para asma tais como albuterol e montelukast (Singulair®); agentes para tratar esquizofrenia, tais como ziprexa, risperdal, seroquel, e haloperidol; agentes anti-inflamatórios tais como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, e sulfasalazina; imunomodulador e agentes imunossupressivos tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, monofetila de micofenolato, interferons, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, e sulfasalazina; fatores neurotróficos como inibidores de acetilcolinesterase, inibidores de MAO, interferons, anti-convulsivantes, bloqueadores de canal de íon, riluzol, e agentes anti-Parkinsonianos; agentes para tratar doença cardiovascular, tais como beta-bloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, e estatinas; agentes para tratar doença hepática tais como corticosteroides, colestiramina, interferons, e agentes antivirais; agentes para tratar distúrbios sanguíneos tais como corticosteroides, agentes anti-leucêmicos, e fatores de crescimento; e agentes para tratar distúrbios da imunodeficiência tais como gama globulina.

Em certas modalidades, compostos da presente invenção, ou uma composição farmacologicamente aceitável dos mesmos, são administrados em combinação com um anticorpo monoclonal ou um terapêutico de siRNA.

Aqueles agentes adicionais podem ser administrados separadamente de uma composição contendo composto inventivo, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, aqueles agentes podem ser parte de uma forma de dosagem única, misturada junto com um composto desta invenção em uma composição simples. Se administrados como parte de um regime de dosagem múltipla, os dois agentes ativos podem ser submetidos simultaneamente, sequencialmente ou dentro de um período de tempo de uma hora entre um e outro normalmente dentro de cinco horas

entre um e outro.

Como usado aqui, o termo "combinação," "combinado," e termos relacionados referem-se à administração simultânea ou sequencial de agentes terapêuticos de acordo com esta invenção. Por exemplo, um composto da presente invenção pode ser administrado com outro agente terapêutico simultaneamente ou sequencialmente em formas de dosagem única separadas ou juntos em uma forma de dosagem única simples. Consequentemente, a presente invenção fornece uma forma de dosagem única simples compreendendo um composto fornecido, um agente terapêutico adicional, e um portador, adjuvante ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A quantidade de ambos, um composto inventivo e agente terapêutico adicional (naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional como descrito acima)) que pode ser combinada com materiais portadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e o modo particular de administração. Preferivelmente, composições desta invenção devem ser formuladas para que uma dosagem de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/dia de um inventivo possa ser administrada.

Naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional, aquele agente terapêutico adicional e o composto desta invenção podem agir sinergicamente. Portanto, a quantidade de agente terapêutico adicional em tais composições será menos que aquela requerida em uma monoterapia utilizando somente aquele agente terapêutico. Em tais composições uma dosagem de entre 0,01 - 1,000 µg/kg peso corporal/dia do agente terapêutico adicional pode ser administrada.

A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições desta invenção será não mais que a quantidade que normalmente seria administrada em uma composição compreendendo aquele agente terapêutico como o agente ativo somente. Preferivelmente, a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições presentemente descritas variará de cerca de 50 % a 100 % da quantidade normalmente presente na composição compreendendo aquele agente como o agente terapêuticamen-

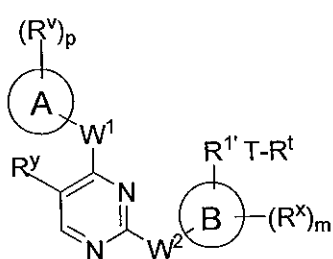
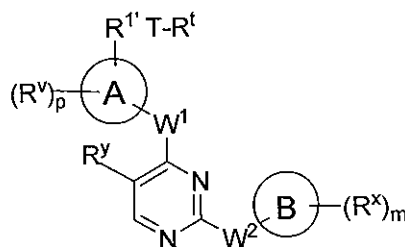
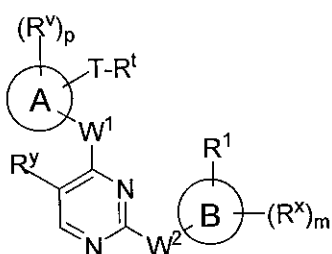
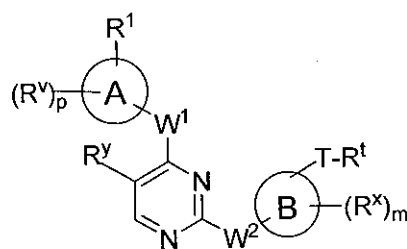
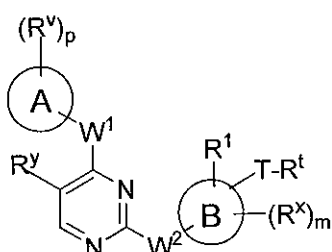
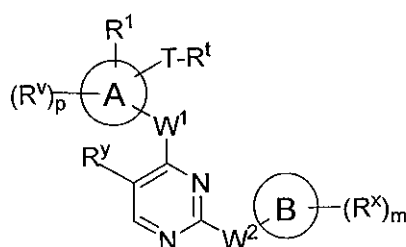
te ativo somente.

Os compostos desta invenção, ou composições farmacêuticas dos mesmos, podem também ser incorporados em composições para revestir um dispositivo médico implantável, tais como próteses, válvulas artificiais, enxertos vasculares, *stents* e catéteres. *Stents* vasculares, por exemplo, foram usados para superar restenose (reestreitamento da parede do vaso após o dano). Entretanto, pacientes usando *stents* ou outros dispositivos implantáveis correm o risco de formação de coágulo ou ativação de plaqueta. Estes efeitos não desejados podem ser prevenidos ou mitigados pré-revestindo o dispositivo com uma composição farmacêuticamente aceitável compreendendo um inibidor de quinase. Dispositivos implantáveis revestidos com um composto desta invenção são outra modalidade da presente invenção.

#### 5. Compostos Sonda

Em certos aspectos, um composto da presente invenção pode ser preso a uma porção detectável para formar um composto sonda. Em um aspecto, um composto sonda da invenção compreende um inibidor de proteína-quinase irreversível de fórmula **I-a** ou **I-b**, como descrito aqui, uma porção detectável, e uma porção de amarração que liga o inibidor à porção detectável.

Em algumas modalidades, tais compostos sonda da presente invenção compreendem um composto fornecido de fórmula **I-a** ou **I-b** preso a uma porção detectável, Temperatura ambiente, por uma porção de amarração bivalente, -T-. A porção de amarração pode ser ligada a um composto de acordo com a fórmula **I-a** ou **I-b** por meio de anel A, anel B, ou  $R^1$ . Alguém versado na técnica apreciará que quando uma porção de amarração é ligada a  $R^1$ ,  $R^1$  é um grupo ogiva bivalente denotado como  $R^1$ . Em certas modalidades, um composto sonda fornecido é selecionado de qualquer de fórmula **V-a**, **V-b**, **VI-a**, **VI-b**, **VII-a**, ou **VII-b**:

**V-a****V-b****VI-a****VI-b****VII-a****VII-b,**

- em que cada de anel A, anel B,  $R^1$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ , e  $W^2$  é  
 5 como definido acima com respeito à fórmula I-a e I-b, e descrito em classes e subclasses aqui,  $R^{1'}$  é um grupo ogiva bivalente, T é uma porção de união bivalente; e  $R^t$  é uma porção detectável.

- Em algumas modalidades,  $R^t$  é uma porção detectável selecionada de um rótulo primário ou um rótulo secundário. Em certas modalidades,  
 10  $R^t$  é uma porção detectável selecionada de um rótulo fluorescente (por exemplo, um pigmento fluorescente ou um fluoroforo), um rótulo de massa, um grupo quimioluminescente, um cromoforo, um grupo denso de elétron, ou um agente de transferência de energia.

- Como usado aqui, o termo "porção detectável" é usado alternadamente com o termo "rótulo" e "repórter" e refere-se a qualquer porção capaz de ser detectada, por exemplo, rótulos primários e rótulos secundários.  
 15 Uma presença de uma porção detectável pode ser medida usando métodos para quantificar (em termos absolutos, aproximados ou relativos) a porção

detectável em um sistema sob estudo. Em algumas modalidades, tais métodos são bem conhecidos por alguém versado na técnica e incluem quaisquer métodos que quantificam uma porção repórter (por exemplo, um rótulo, um corante, um fotorreticulador, um composto citotóxico, um fármaco, um rótulo de afinidade, um rótulo de fotoafinidade, um composto reativo, um anticorpo ou fragmento de anticorpo, um biomaterial, uma nanopartícula, um rótulo rotatório, um fluoróforo, uma porção contendo metal, uma porção radioativa, ponto(s) quântico(s), um novo grupo funcional, um grupo que covalentemente ou não covalentemente interage com outras moléculas, uma porção *photo-caged*, uma porção excitável por radiação actínica, um ligante, uma porção fotoisomerizável, biotina, um análogo de biotina (por exemplo, sulfóxido de biotina), uma porção incorporando um átomo pesado, um grupo quimicamente clivável, um grupo fotoclivável, um agente ativo de redox, uma porção isotopicamente rotulada, uma sonda biofísica, um grupo fosforescente, um grupo quimioluminescente, um grupo de elétron denso, um grupo magnético, um grupo intercalante, um cromóforo, um agente de transferência de energia, um agente biologicamente ativo, um rótulo detectável, e qualquer combinação dos acima).

Rótulos primários, tais como radioisótopos (por exemplo, trítio,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ , ou  $^{131}\text{I}$ ), etiquetas de massa incluindo, porém não limitadas a, isótopos estáveis (por exemplo,  $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ , e  $^{127}\text{I}$ ), isótopos de emissão de pósitron (por exemplo,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{124}\text{I}$ , e  $^{15}\text{O}$ ), e rótulos fluorescentes são grupos repórter de geração de sinal que podem ser detectados sem outras modificações. Porções detectáveis podem ser analisadas por métodos incluindo, porém não limitados a fluorescência, tomografia de emissão de pósitron, imageamento médico SPECT, quimioluminescência, ressonância de rotação de elétron, espectroscopia de absorvência visível por ultravioleta, espectrometria de massa, ressonância magnética nuclear, ressonância magnética, citometria de fluxo, autorradiografia, contagem de cintilação, fosfoimageamento, e métodos eletroquímicos.

O termo "rótulo secundário" como usado aqui refere-se a porções tais como biotina e vários antígenos de proteína que requerem a pre-



sença de um segundo intermediário para produção de um sinal detectável. Para biotina, o intermediário secundário pode incluir conjugados de estreptavidina-enzima. Para rótulos de antígeno, intermediários secundários podem incluir conjugados de anticorpo-enzima. Alguns grupos fluorescentes agem

5 como rótulos secundários porque eles transferem energia para outro grupo no processo de transferência de energia por ressonância fluorescente não radioativa (FRET), e o segundo grupo produz o sinal detectado.

Os termos "rótulo fluorescente", "corante fluorescente", e "fluoróforo" como usados aqui referem-se a porções que absorvem energia luminosa em um comprimento de onda de excitação definido e emitem energia luminosa em um comprimento de onda diferente. Exemplos de rótulos fluorescentes incluem, porém não estão limitados a: corantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 e Alexa Fluor 680),

10 AMCA, AMCA-S, corantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirodamina 6G, carbóxi-X-rodamina (ROX), Azul em Cascata, Amarelo em Cascata, Cumarina 343, corantes de Cianina (Cy3,

15 Cy5, Cy3,5, Cy5,5), Dansil, Dapoxil, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetóxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, corantes IR (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamina rodamina B, Azul Marina, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Verde Oregon 488, Verde Oregon 500, Verde Oregon 514, Azul Pacífico, PyMPO,

20 Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Verde Rodamina, Vermelho Rodamina, Verde Rodol, 2',4',5',7'-Tetra-bromossulfona-fluoresceína, Tetrametilrodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Vermelho Texas, Vermelho-X Texas, 5(6)-Carboxifluoresceína, 2,7-Diclorofluoresceína, N,N-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenobis(dicarboximida), HPTS, Eosina de

25 Etila, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Verde Adirondack 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, Verde SYTOX, Verde

Sódio, Verde I SYBR, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, flúor-emeralda, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Verde-FP Diversa, Verde Dragão, EvaGreen, Verde EX Surf, Verde Espectro, NeuroTrace 500525, NBD-X, Verde FM MitoTracker, Verde DND-26 LysoTracker, CBQCA, PA-GFP (pós-ativação), WEGFP (pós-ativação), FIASH-CCXXCC, Verde monomérico Azami, Verde Azami, proteína fluorescente verde (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Verde Kaede, 7-Benzilamino-4-Nitrobenz-2-Oxa-1,3-Diazol, Bexl, Doxorubicina, Verde Lumio, e SuperGlo GFP.

10 O termo "etiqueta de massa" como usado aqui refere-se a qualquer porção que é capaz de ser unicamente detectada em virtude de sua massa usando técnicas de detecção de espectrometria de massa (MS). Exemplos de etiquetas de massa incluem etiquetas de liberação de eletroforóforais como ácido N-[3-[4'-(p-Metoxitetrafluorobenzil)óxi]fenil]-3-metilgliceronil]isonipecóico, 4'-[2,3,5,6-Tetraflúor-4-(pentafluorofenoxil)]metilacetofenona, e seus derivados. A síntese e utilidade destas etiquetas de massa são descritas em Patentes dos Estados Unidos 4.650.750, 4.709.016, 5.360.8191, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020, e 5.650.270. Outros exemplos de etiquetas de massa incluem, porém não estão limitados a, 20 nucleotídeos, didesoxinucleotídeos, oligonucleotídeos de comprimento variante e composição de base, oligopeptídeos, oligossacarídeos, e outros polímeros sintéticos de comprimento variante e composição de monômero. Uma grande variedade de moléculas orgânicas, tanto neutras quanto carregadas (biomoléculas ou compostos sintéticos) de uma faixa de massa apropriada 25 (100-2000 Dáltons) podem também ser usadas como etiquetas de massa. Isótopos estáveis (por exemplo,  $^{13}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ , e  $^{15}\text{N}$ ) podem também ser usados como etiquetas de massa.

O termo "grupo quimioluminescente," como usado aqui, refere-se a um grupo que emite luz como um resultado de uma reação química sem a adição de calor. Por meio de exemplo, luminol (5-amino-2,3-di-hidro-30 1,4-ftalazinadiona) reage com oxidantes como peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) na presença de uma base e um catalisador de metal para produzir um pro-

duto em estado excitado (3-aminoftalato, 3-APA).

O termo "cromoforo," como usado aqui, refere-se a uma molécula que absorve luz de comprimentos de onda visíveis, comprimentos de onda de UV ou comprimentos de onda de IR.

- 5 O termo "corante," como usado aqui, refere-se a uma substância de coloração, solúvel que contém um cromoforo.

O termo "grupo de elétron denso," como usado aqui, refere-se a um grupo que dispersa elétrons quando irradiado com um raio de elétron. Tais grupos incluem, porém não estão limitados a, molibdato de amônio, subnitrato de bismuto, iodeto de cádmio, carbohidrazida, h-hexa-hidrato de cloreto férrico, tetramina de hexametileno, tricloreto de índio anidro, nitrato de lantânio, tri-hidrato de acetato de chumbo, tri-hidrato de citrato de chumbo, nitrato de chumbo, ácido periódico, ácido fosfomolibdico, ácido fosfotungstico, ferricianeto de potássio, ferrocianeto de potássio, vermelho rutênio, nitrato de prata, proteinato de prata (Ensaio Ag: 8,0-8,5 %) "Forte", tetrafenilporfina de prata (S-TPPS), cloroaurato de sódio, tungstato de sódio, nitrato de tálio, tiossemicarbazida (TSC), acetato de uranila, nitrato de uranila, e sulfato de vanadila.

10  
15

O termo "agente de transferência de energia," como usado aqui, refere-se a uma molécula que doa ou recebe energia de outra molécula. Por meio de exemplo apenas, transferência de energia de ressonância de fluorescência (FRET) é um processo de acoplamento dipolo-dipolo pelo qual a energia em estado excitado de uma molécula doadora de fluorescência é não radiativamente transferida para uma molécula receptora não excitada que em seguida fluorescentemente emite a energia doada em um comprimento de onda mais longo.

20  
25

O termo "porção incorporando um átomo pesado," como usado aqui, refere-se a um grupo que incorpora um íon de átomo que é habitualmente mais pesado do que carbono. Em algumas modalidades, tais íons ou átomos incluem, porém não estão limitados a, silício, tungstênio, ouro, chumbo, e urânio.

30

O termo "rótulo de fotoafinidade," como usado aqui, refere-se a

um rótulo com um grupo, que, sob exposição à luz, forma uma ligação com uma molécula com a qual o rótulo tem uma afinidade.

O termo "porção *fotocaged*," como usado aqui, refere-se a um grupo que, sob iluminação em certos comprimentos de onda, covalentemente  
5 te ou não covalentemente liga-se a outros íons ou moléculas.

O termo "porção fotoisomerizável," como usado aqui, refere-se a um grupo em que sob iluminação com luz muda de uma forma isomérica para outra.

O termo "porção radioativa," como usado aqui, refere-se a um  
10 grupo cujos núcleos espontaneamente fornecem radiação nuclear, tais como partículas alfa, beta, ou gama; em que, as partículas alfa são núcleos de hélio, partículas beta são elétrons, e partículas gama são fótons de energia elevada.

O termo "rótulo rotatório," como usado aqui, refere-se a moléculas  
15 las que contêm um átomo ou um grupo de átomos exibindo uma rotação de elétron não emparelhada (isto é, um grupo paramagnético estável) que em algumas modalidades são detectadas por espectroscopia de ressonância de rotação de elétron e em outras modalidades são ligadas a outra molécula. Tais moléculas de rótulo rotatório incluem, porém não estão limitadas a, radicais de nitrila e nitróxidos, e em algumas modalidades são rótulos rotatórios  
20 únicos ou rótulos rotatórios duplos.

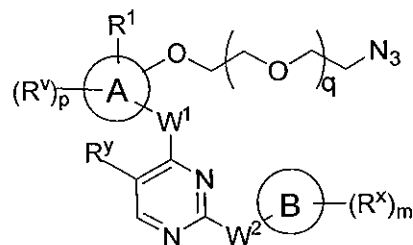
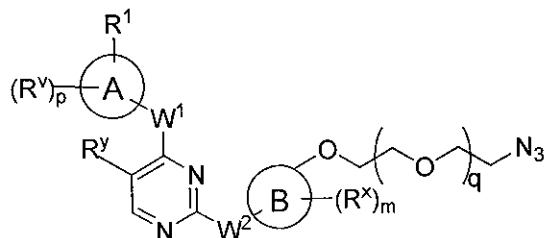
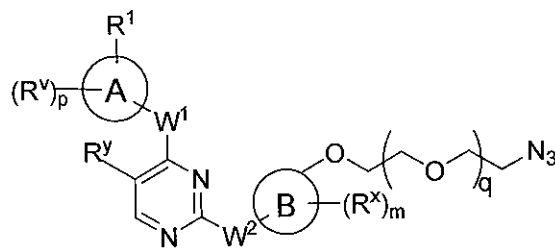
O termo "pontos quânticos," como usado aqui, refere-se a nanocristais semicondutores coloidais que em algumas modalidades são detectados no infravermelho próximo e têm produções quânticas extremamente  
25 vadas (isto é, muito brilhantes sob modesta iluminação).

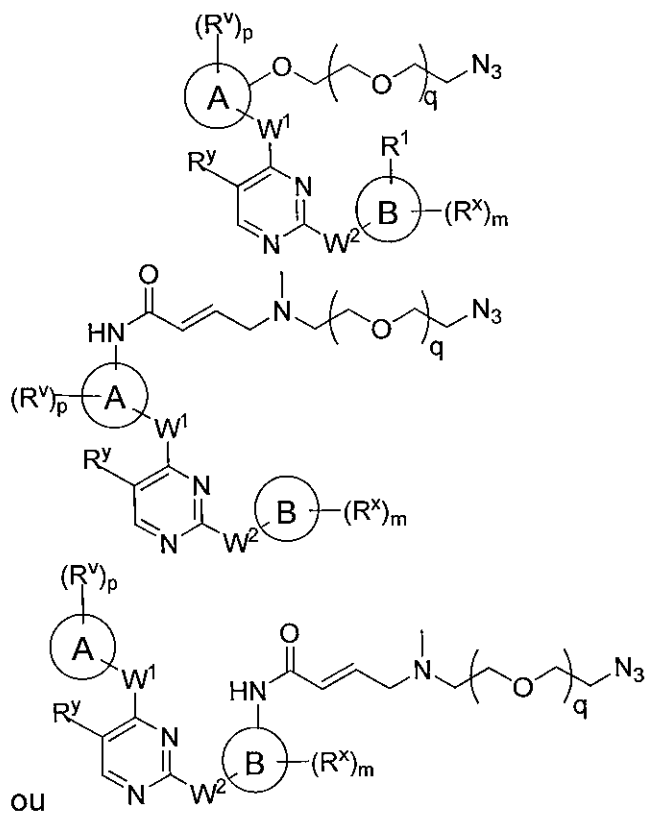
Alguém versado na técnica reconhecerá que uma porção detectável pode ser ligada a um composto fornecido por meio de um substituinte adequado. Como usado aqui, o termo "substituinte adequado" refere-se a uma porção que é capaz de ligação covalente a uma porção detectável. Tais  
30 porções são bem conhecidas por alguém versado na técnica e incluem grupos contendo, por exemplo, uma porção carboxilato, uma porção amino, uma porção tiol, ou uma porção hidroxila, para nomear porém algumas. Será

apreciado que tais porções podem ser diretamente ligadas a um composto fornecido ou por meio de uma porção de amarração, tal como uma cadeia de hidrocarboneto saturada ou insaturada bivalente.

Em algumas modalidades, porções detectáveis são ligadas a um composto fornecido por meio de química de estalido. Em algumas modalidades, tais porções são ligadas por meio de uma 1,3-cicloadição de uma azida com uma alquina, opcionalmente na presença de um catalisador de cobre. Métodos de usar química de estalido são conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos por Rostovtsev e outro, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 2596-99 e Sun e outro, *Bioconjugate Chem.*, 2006, **17**, 52-57. Em algumas modalidades, uma porção inibidora propensa a estalido é fornecida e reagida com uma porção  $-T-R^t$  propensa a estalido. Como usado aqui, "propensa a estalido" refere-se a uma porção contendo uma azida ou alquina para uso em uma reação química de estalido. Em algumas modalidades, a porção inibidora propensa a estalido compreende uma azida. Em certas modalidades, a porção  $-T-R^t$  propensa a estalido compreende uma ciclooctina esticada para uso em uma reação química de estalido livre de cobre (por exemplo, usando métodos descritos em Baskin e outro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, **104**, 16793-16797).

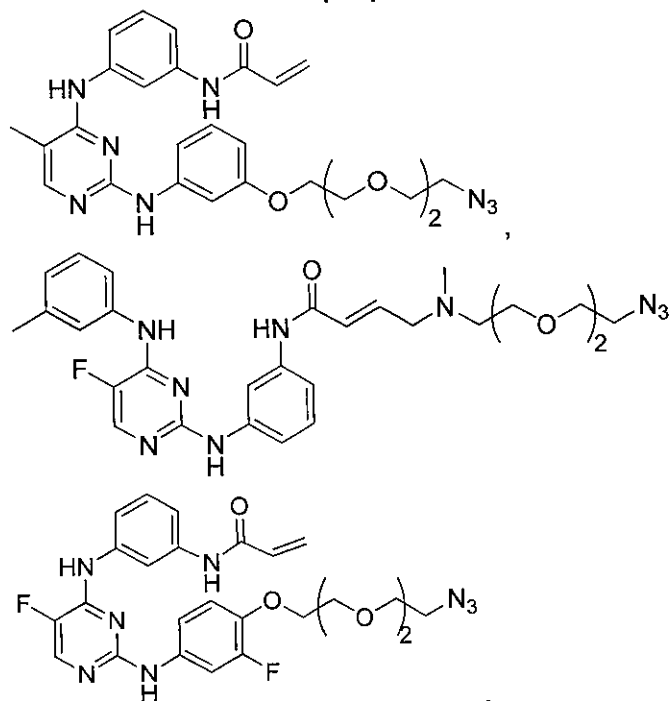
Em certas modalidades, a porção inibidora propensa a estalido é de uma das seguintes fórmulas:





em que anel A, anel B,  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $p$ ,  $R^x$ , e  $m$  são como definidos acima com respeito à Fórmula I e descritos aqui, e  $q$  é 1, 2, ou 3.

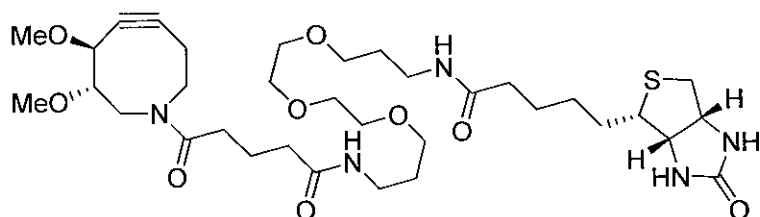
Inibidores propensos a estalido exemplares incluem:



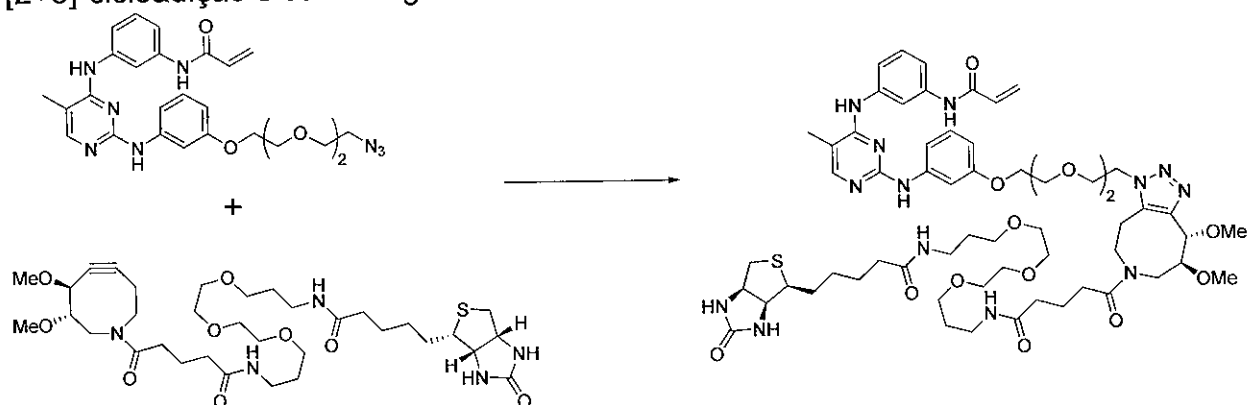
e

Em algumas modalidades, a porção  $-T-R^t$  propensa a estalido é

5 de fórmula:



Uma reação exemplar em que uma porção inibidora propensa a estalido e uma porção-T-R<sup>t</sup> propensa a estalido são unidas através de uma [2+3]-cicloadição é como segue:



Em algumas modalidades, a porção detectável, R<sup>t</sup>, é selecionada de um rótulo, um corante, um fotorreticulador, um composto citotóxico, um fármaco, um rótulo de afinidade, um rótulo de fotoafinidade, um composto reativo, um anticorpo ou fragmento de anticorpo, um biomaterial, uma nanopartícula, um rótulo rotatório, um fluoróforo, uma porção contendo metal, uma porção radioativa, ponto(s) quântico(s), um novo grupo funcional, um grupo que covalentemente ou não covalentemente interage com outras moléculas, uma porção *fotocaged*, uma porção excitável por radiação actínica, um ligante, uma porção fotoisomerizável, biotina, um análogo de biotina (por exemplo, sulfóxido de biotina), uma porção incorporando um átomo pesado, um grupo quimicamente clivável, um grupo fotoclivável, um agente ativo de redox, uma porção isotopicamente rotulada, uma sonda biofísica, um grupo fosforescente, um grupo quimioluminescente, um grupo de elétron denso, um grupo magnético, um grupo intercalante, um cromóforo, um agente de transferência de energia, um agente biologicamente ativo, um rótulo detectável, ou uma combinação dos mesmos.

Em algumas modalidades, R<sup>t</sup> é biotina ou um análogo da mesma. Em certas modalidades, R<sup>t</sup> é biotina. Em certas outras modalidades, R<sup>t</sup>

é sulfóxido de biotina.

Em outra modalidade, R<sup>t</sup> é um fluoroforo. Em uma outra modalidade, o fluoroforo é selecionado de corantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 e Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, corantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirodamina 6G, carbóxi-X-rodamina (ROX), Azul em Cascata, Amarelo em Cascata, Cumarina 343, corantes de Cianina (Cy3, Cy5, Cy3,5, Cy5,5), Dansil, Dapoxil, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetóxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, corantes IR (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamina rodamina B, Azul Marina, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Verde Oregon 488, Verde Oregon 500, Verde Oregon 514, Azul Pacífico, PyMPO, Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Verde Rodamina, Vermelho Rodamina, Verde Rodol, 2',4',5',7'-Tetra-bromossulfona-fluoresceína, Tetrametil-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Vermelho Texas, Vermelho-X Texas, 5(6)-Carboxifluoresceína, 2,7-Diclorofluoresceína, N,N-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenobis(dicarboximida), HPTS, Eosina de Etila, DY-490XL MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Verde 520Adirondack, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1,5-FAM, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, YO-PRO-1, Verde SYTOX, Verde Sódio, Verde I SYBR, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, flúor-emeralda, YoYo-1 ssDNA, YoYo-1 dsDNA, YoYo-1, SYTO RNASelect, Verde-FP Diversa, Verde Dragão, EvaGreen, Verde EX Surf, Verde Espectro, NeuroTrace 500525, NBD-X, Verde FM MitoTracker, Verde DND-26 LysoTracker, CBQCA, PA-GFP (pós-ativação), WEGFP (pós-ativação), FIASH-CCXXCC, Verde monomérico Azami, Verde Azami, proteína fluorescente verde (GFP), EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), Verde Kaede, 7-Benzilamino-4-Nitrobenz-2-Oxa-1,3-Diazol, Bexl, Doxorubicina, Verde Lumio, ou SuperGlo GFP.



Como descrito geralmente acima, um composto sonda fornecido compreende uma porção de amarração, -T-, que liga o inibidor irreversível à porção detectável. Como usado aqui, o termo "corda" ou "porção de amarração" refere-se a qualquer espaçador químico bivalente incluindo, porém não limitado a, uma ligação covalente, um polímero, um polímero solúvel em água, alquila opcionalmente substituída, heteroalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicla opcionalmente substituída, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquilalquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heterocicloalquilalquenilalquila opcionalmente substituída, uma porção amida opcionalmente substituída, uma porção éter, uma porção cetona, uma porção éster, uma porção carbamato opcionalmente substituída, uma porção hidrazona opcionalmente substituída, uma porção hidrazina opcionalmente substituída, uma porção oxima opcionalmente substituída, uma porção dissulfeto, uma porção imina opcionalmente substituída, uma porção sulfonamida opcionalmente substituída, uma porção sulfona, uma porção sulfóxido, uma porção tioéter, ou qualquer combinação dos mesmos.

Em algumas modalidades, a porção de amarração, -T-, é selecionada de uma ligação covalente, um polímero, um polímero solúvel em água, alquila opcionalmente substituída, heteroalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquilalquila opcionalmente substituída, heterocicloalquilalquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, e heterocicloalquilalquenilalquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, a porção de amarração é um heterociclo opcionalmente substituído. Em outras modalidades, o heterociclo é selecionado de aziridina, oxirano, epissulfeto, azetidina, oxetano, pirrolina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, pirrolidina, pirazol, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxireno, tiazol, isotiazol, ditiolano, furano, tiofeno, piperidina, tetra-hidropirano, tiano, piridina, pirano, tiapirano, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, oxazina, tiazina, ditiano, e dioxano.

Em algumas modalidades, o heterociclo é piperazina. Em outras modalidades, a porção de amarração é opcionalmente substituída por halogênio, -CN, -OH, -NO<sub>2</sub>, alquila, S(O), e S(O)<sub>2</sub>. Em outras modalidades, o polímero solúvel em água é um grupo PEG.

- 5                    Em outras modalidades, a porção de amarração fornece separação espacial suficiente entre a porção detectável e a porção inibidora de proteína-quinase. Em outras modalidades, a porção de amarração é estável. Em ainda uma outra modalidade, a porção de amarração não substancialmente afeta a resposta da porção detectável. Em outras modalidades, a porção de amarração fornece estabilidade química ao composto sonda. Em outras modalidades, a porção de amarração fornece solubilidade suficiente ao composto sonda.

- 15                    Em algumas modalidades, uma porção de amarração, -T-, tal como um polímero solúvel em água é acoplada em uma extremidade a um inibidor irreversível fornecido e a uma porção detectável, Temperatura ambiente, na outra extremidade. Em outras modalidades, um polímero solúvel em água é acoplado por meio de um grupo funcional ou substituinte do inibidor irreversível fornecido. Em outras modalidades, um polímero solúvel em água é acoplado por meio de um grupo funcional ou substituinte da porção repórter.

- 20                    Em algumas modalidades, exemplos de polímeros hidrofílicos, para uso em porção de amarração -T-, incluem, porém não estão limitados a: polialquil éteres e análogos tampados por alcóxi dos mesmos (por exemplo, polioxietileno glicol, polioxietileno/propileno glicol, e análogos tampados por metóxi ou etóxi dos mesmos, polioxietileno glicol, o último é também conhecido como polietileno glicol ou PEG); polivinilpirrolidonas; polivinilalquil éteres; polioxazolinás, polialquil oxazolinás e poli-hidroxiálquil oxazolinás; poliacrilamidas, polialquilacrilamidas, e poli-hidroxiálquilacrilamidas (por exemplo, poli-hidroxiálquilmetacrilamida e derivados dos mesmos); acrilatos de poli-hidroxiálquila; ácidos polissilícicos e análogos dos mesmos, sequências de peptídeo hidrofílicas; polissacarídeos e seus derivados, incluindo dextrano e derivados de dextrano, por exemplo, carboximetildextrano, sulfatos de dextrano, aminodextrano; celulose e seus derivados, por exemplo,
- 25
- 30

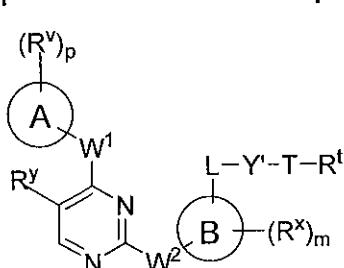
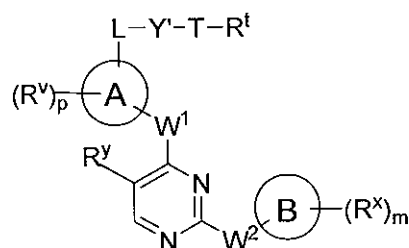
- carboximetil celulose, hidroxialquil celulosas; quitina e seus derivados, por exemplo, quitosana, succinil quitosana, carboximetilquitina, carboximetilquitosana; ácido hialurônico e seus derivados; amidos; alginatos; sulfato de condroitina; albumina; pululan e carboximetil pululan; poliaminoácidos e derivados dos mesmos, por exemplo, ácidos poliglutâmicos, polilisinas, ácidos poliaspárticos, poliaspartamidas; copolímeros de anidrido maleico tais como: copolímero de anidrido maleico de estireno, copolímero de anidrido maleico de diviniletil éter; álcoois polivinílicos; copolímeros dos mesmos, terpolímeros dos mesmos, misturas dos mesmos, e derivados dos precedentes. Em
- 5 outras modalidades, um polímero solúvel em água é qualquer forma estrutural incluindo, porém não limitada a linear, bifurcada ou ramificada. Em outras modalidades, derivados de polímero multifuncional incluem, porém não estão limitados a, polímeros lineares tendo dois terminais, cada terminal sendo
- 10 ligado a um grupo funcional que é o mesmo ou diferente.
- 15 Em algumas modalidades, um polímero de água compreende uma porção poli(etileno glicol). Em outras modalidades, o peso molecular do polímero é de uma ampla faixa, incluindo porém não limitado a, entre cerca de 100 Da e cerca de 100.000 Da ou mais. Em ainda outras modalidades, o
- 20 peso molecular do polímero é entre cerca de 100 Da e cerca de 100.000 Da, incluindo porém não limitado a, cerca de 100.000 Da, cerca de 95.000 Da, cerca de 90.000 Da, cerca de 85.000 Da, cerca de 80.000 Da, cerca de 75.000 Da, cerca de 70.000 Da, cerca de 65.000 Da, cerca de 60.000 Da, cerca de 55.000 Da, cerca de 50.000 Da, cerca de 45.000 Da, cerca de 40.000 Da, cerca de 35.000 Da, 30.000 Da, cerca de 25.000 Da, cerca de
- 25 20.000 Da, cerca de 15.000 Da, cerca de 10.000 Da, cerca de 9.000 Da, cerca de 8.000 Da, cerca de 7.000 Da, cerca de 6.000 Da, cerca de 5.000 Da, cerca de 4.000 Da, cerca de 3.000 Da, cerca de 2.000 Da, cerca de 1.000 Da, cerca de 900 Da, cerca de 800 Da, cerca de 700 Da, cerca de 600 Da, cerca de 500 Da, cerca de 400 Da, cerca de 300 Da, cerca de 200 Da, e
- 30 cerca de 100 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular do polímero é entre cerca de 100 Da e 50.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular do polímero é entre cerca de 100 Da e 40.000 Da. Em algumas moda-

lidades, o peso molecular do polímero é entre cerca de 1.000 Da e 40.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular do polímero é entre cerca de 5.000 Da e 40.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular do polímero é entre cerca de 10.000 Da e 40.000 Da. Em algumas modalidades, a molécula de poli(etileno glicol) é um polímero ramificado. Em outras modalidades, o peso molecular do PEG de cadeia ramificada é entre cerca de 1.000 Da e cerca de 100.000 Da, incluindo porém não limitado a, cerca de 100.000 Da, cerca de 95.000 Da, cerca de 90.000 Da, cerca de 85.000 Da, cerca de 80.000 Da, cerca de 75.000 Da, cerca de 70.000 Da, cerca de 65.000 Da, cerca de 60.000 Da, cerca de 55.000 Da, cerca de 50.000 Da, cerca de 45.000 Da, cerca de 40.000 Da, cerca de 35.000 Da, cerca de 30.000 Da, cerca de 25.000 Da, cerca de 20.000 Da, cerca de 15.000 Da, cerca de 10.000 Da, cerca de 9.000 Da, cerca de 8.000 Da, cerca de 7.000 Da, cerca de 6.000 Da, cerca de 5.000 Da, cerca de 4.000 Da, cerca de 3.000 Da, cerca de 2.000 Da, e cerca de 1.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular de um PEG de cadeia ramificada é entre cerca de 1.000 Da e cerca de 50.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular de um PEG de cadeia ramificada é entre cerca de 1.000 Da e cerca de 40.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular de um PEG de cadeia ramificada é entre cerca de 5.000 Da e cerca de 40.000 Da. Em algumas modalidades, o peso molecular de um PEG de cadeia ramificada é entre cerca de 5.000 Da e cerca de 20.000 Da. A lista precedente para cadeias principais substancialmente solúveis em água não é de modo algum exaustiva e é meramente ilustrativa, e em algumas modalidades, materiais poliméricos tendo as qualidades descritas acima são adequados para uso em métodos e composições descritos aqui.

Alguém versado na técnica apreciará que quando -T- Temperatura ambiente é ligado a um composto de acordo com a fórmula I-a ou I-b por meio do grupo ogiva  $R^1$ , então a porção de amarração resultante compreende o grupo ogiva  $R^1$ . Como usada aqui, a frase "compreende um grupo ogiva" significa que a porção de amarração formada por  $-R^1-T-$  de fórmula V-a ou V-b é substituída por um grupo ogiva ou tem um tal grupo

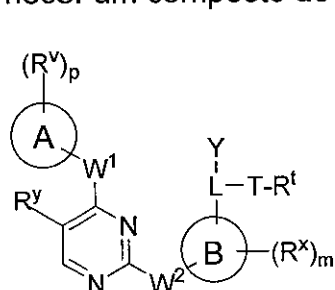
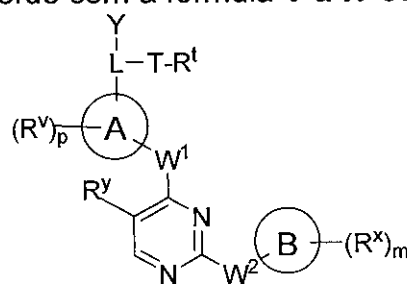
- ogiva incorporado dentro da porção de amarração. Por exemplo, a porção de amarração formada por  $-R^1-T-$  pode ser substituída por um grupo ogiva  $-L-Y$ , em que tais grupos são como descritos aqui. Alternativamente, a porção de amarração formada por  $-R^1-T-$  tem os aspectos apropriados de um grupo ogiva incorporado dentro da porção de amarração. Por exemplo, a porção de amarração formada por  $-R^1-T-$  pode incluir uma ou mais unidades de insaturação e substituintes opcionais e/ou heteroátomos que, em combinação, resultam em uma porção que é capaz de covalentemente modificar uma proteína-quinase de acordo com a presente invenção. Tal porção de amarração  $-R^1-T-$  é representada abaixo.

Em algumas modalidades, uma unidade de metileno de uma porção de amarração  $-R^1-T-$  é substituída por uma porção bivalente  $-L-Y'$  para fornecer um composto de acordo com a fórmula **V-a-iii** ou **V-b-iii**:

**V-a-iii****V-b-iii**

- em que cada de anel A, anel B, m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , T, L,  $Y'$ , e  $R^t$  é como definido acima e descrito em classes e subclasses aqui e  $Y'$  é uma versão bivalente do grupo Y definido acima e descrito em classes e subclasses aqui.

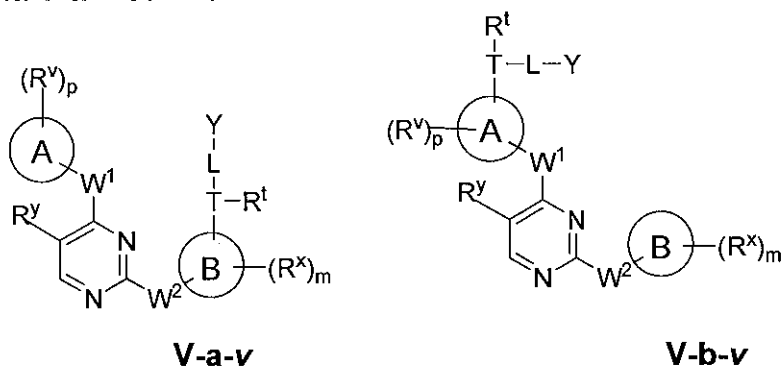
- Em algumas modalidades, uma unidade de metileno de uma porção de amarração  $-R^1-T-$  é substituída por uma porção  $-L(Y)-$  para fornecer um composto de acordo com a fórmula **V-a-iv** ou **V-b-iv**:

**V-a-iv****V-b-iv**

em que cada de anel A, anel B, m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , T, L, Y, e  $R^t$  é como definido acima e descrito em classes e subclasses aqui.

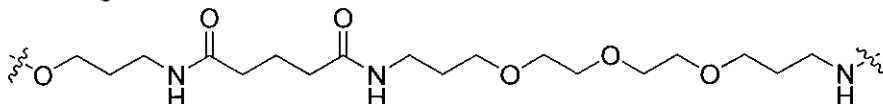
Em algumas modalidades, uma porção de amarração é substituída por uma porção L-Y para fornecer um composto de acordo com a fórmula

5 la **V-a-v** ou **V-b-v**:

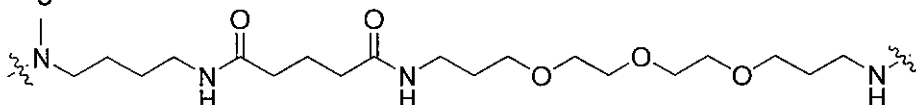


em que cada de anel A, anel B, m, p,  $R^x$ ,  $R^y$ ,  $R^v$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , T, L, Y, e  $R^t$  é como definido acima e descrito em classes e subclasses aqui.

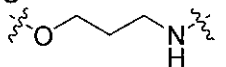
Em certas modalidades, a porção de amarração, -T-, tem uma das seguintes estruturas:



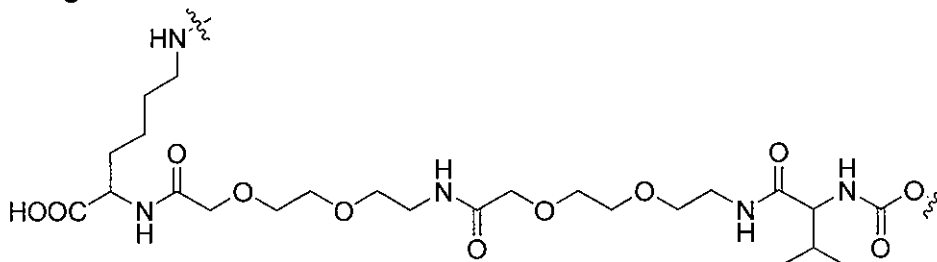
Em algumas modalidades, a porção de amarração, -T-, tem a seguinte estrutura:



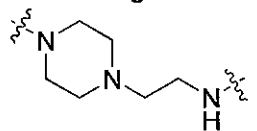
Em outras modalidades, a porção de amarração, -T-, tem a seguinte estrutura:



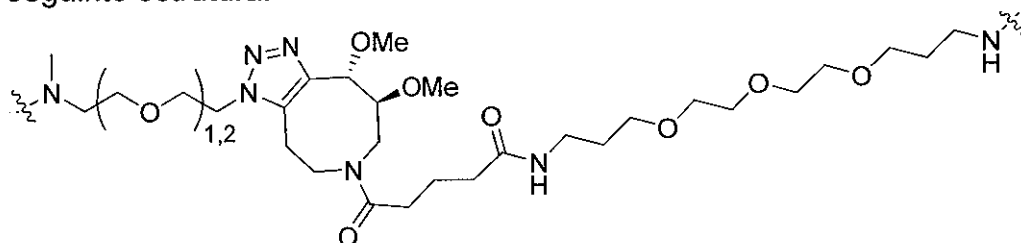
Em certas outras modalidades, a porção de amarração, -T-, tem a seguinte estrutura:



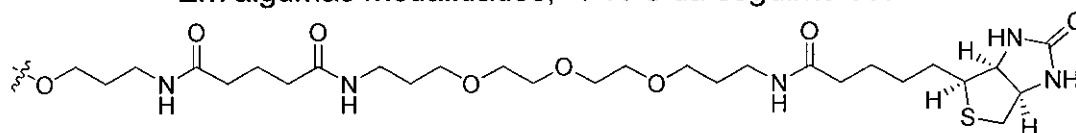
Todavia em outras modalidades, a porção de amarração, -T-, tem a seguinte estrutura:



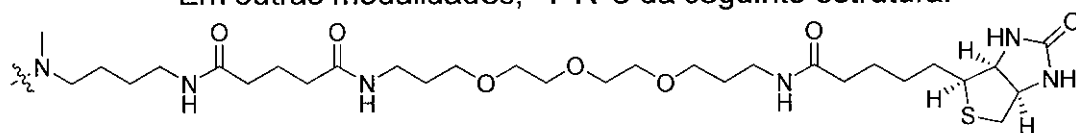
Em algumas modalidades, a porção de amarração, -T-, tem a seguinte estrutura:



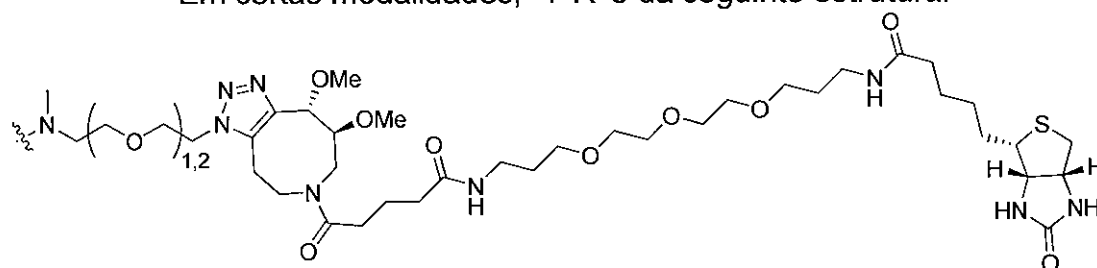
5 Em algumas modalidades, -T-R<sup>t</sup> é da seguinte estrutura:



Em outras modalidades, -T-R<sup>t</sup> é da seguinte estrutura:

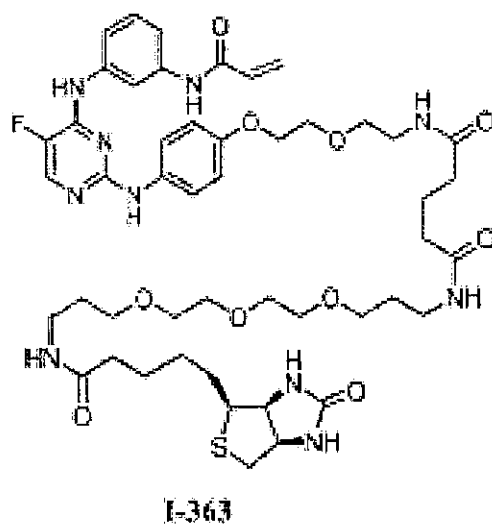
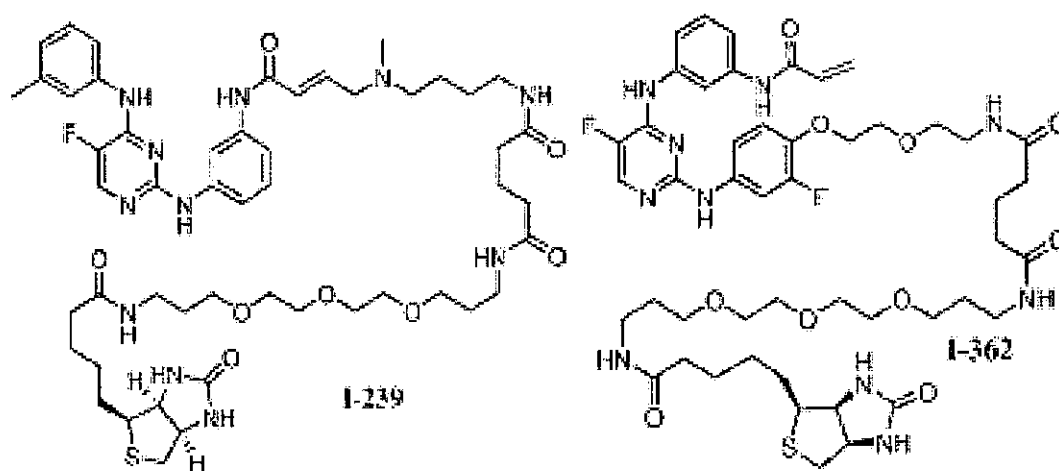
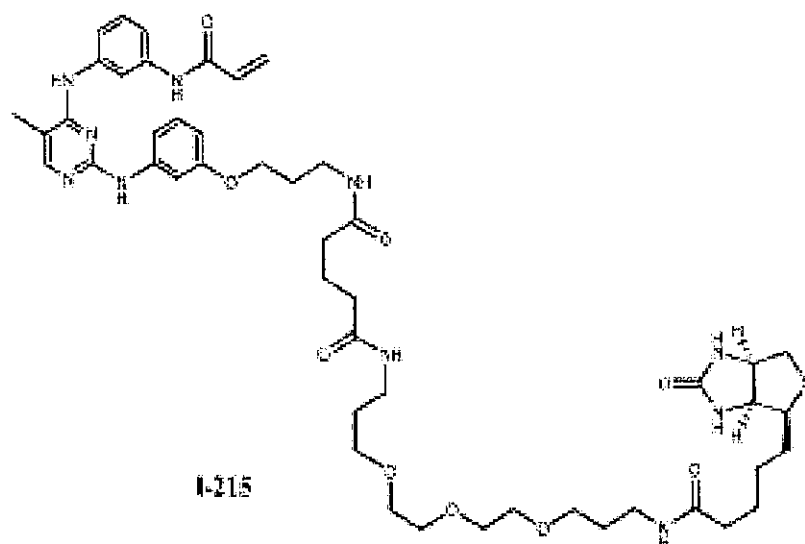


Em certas modalidades, -T-R<sup>t</sup> é da seguinte estrutura:

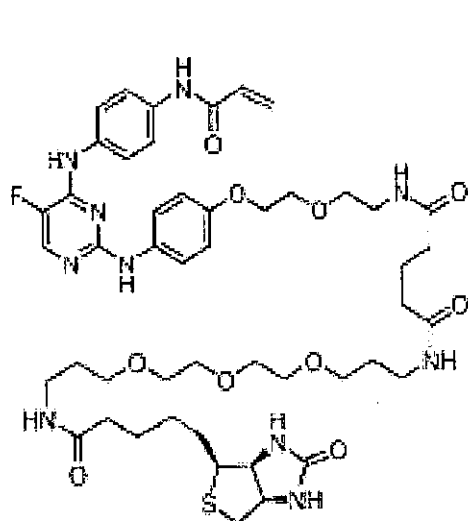


Em algumas modalidades, um composto sonda de fórmula **V-a**, **V-b**, **VI-a**, **VI-b**, **VII-a**, ou **VII-b** é derivado de qualquer composto da tabela 5.

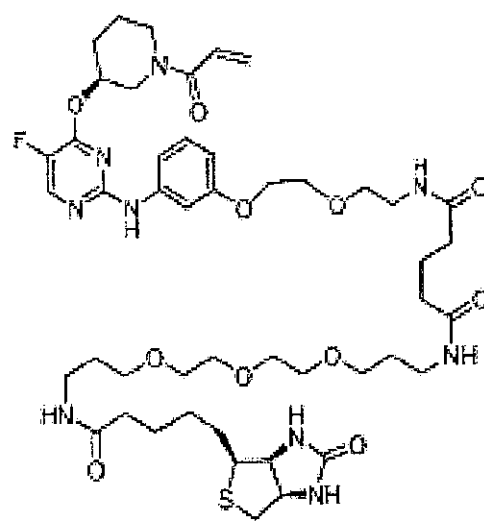
10 Em certas modalidades, o composto sonda é uma das seguintes estruturas:



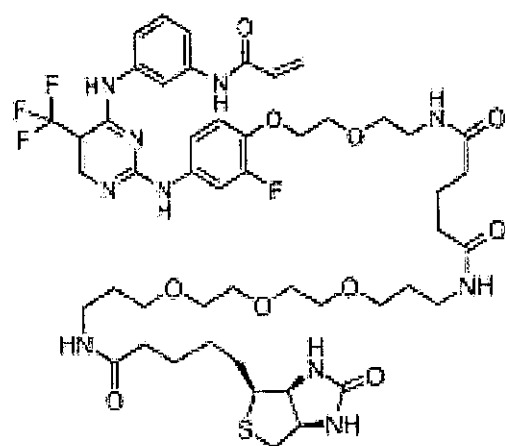




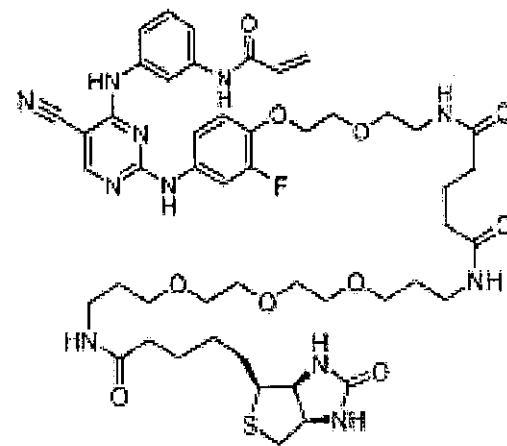
I-364



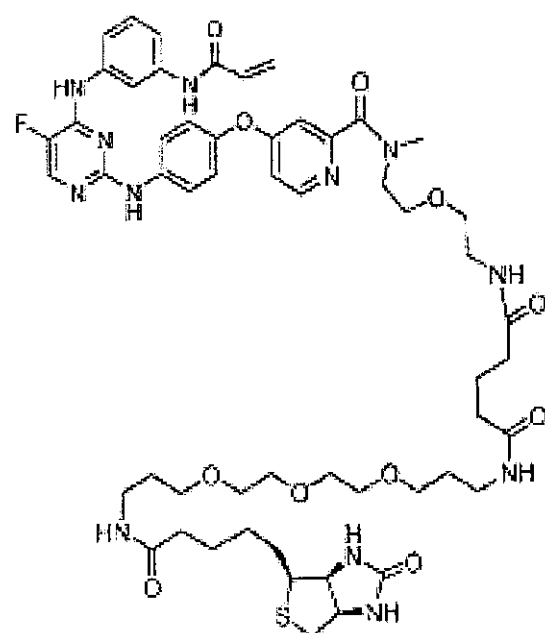
I-365



I-366



I-367



I-368

Será apreciado que muitos reagentes -T-Temperatura ambiente são comercialmente disponíveis. Por exemplo, numerosos reagentes biotinilantes são disponíveis de, por exemplo, Thermo Scientific tendo comprimentos de corda variantes. Tais reagentes incluem NHS-PEG<sub>4</sub>-Biotina e NHS-PEG<sub>12</sub>-Biotina.

Em algumas modalidades, estruturas de sonda análogas às estruturas exemplificadas acima são preparadas usando porções inibidoras propensas a estalido e porções -T-Temperatura ambiente propensas a estalido, como descrito aqui.

Em algumas modalidades, um composto sonda fornecido covalentemente modifica uma conformação fosforilada de uma proteína-quinase. Em um aspecto, a conformação fosforilada da proteína-quinase é uma forma ativa ou inativa da proteína-quinase. Em certas modalidades, a conformação fosforilada da proteína-quinase é uma forma ativa da referida quinase. Em certas modalidades, o composto sonda é permeável à célula.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para determinar a ocupação de uma proteína-quinase por um inibidor irreversível fornecido (isto é, um composto de acordo com a fórmula **I-a** ou **I-b**) em um paciente, compreendendo fornecer um ou mais tecidos, tipos celulares, ou um lisado dos mesmos, obtidos de um paciente administrado com pelo menos uma dose de um composto do referido inibidor irreversível, contactando o referido tecido, tipo celular ou lisado do mesmo com um composto sonda (isto é, um composto de acordo com a fórmula **V-a**, **V-b**, **VI-a**, **VI-b**, **VII-a**, ou **VII-b**) para covalentemente modificar pelo menos uma proteína-quinase presente no referido lisado, e medir a quantidade da referida proteína-quinase covalentemente modificada pelo composto sonda para determinar a ocupação da referida proteína-quinase pelo referido composto de fórmula **I-a** ou **I-b** quando comparada à ocupação da referida proteína-quinase pelo referido composto sonda. Em certas modalidades, o método também compreende a etapa de ajustar a dose do composto de fórmula **I-a** ou **I-b** para aumentar a ocupação da proteína-quinase. Em certas outras modalidades, o método também compreende a etapa de ajustar a dose do composto

de fórmula I-a ou I-b para diminuir a ocupação da proteína-quinase.

Como usado aqui, os termos "ocupação" ou "ocupar" referem-se à extensão a qual a proteína-quinase é modificada por um composto inibidor covalente fornecido. Alguém versado na técnica apreciaria que é desejável  
5 administrar a dose mais baixa possível para obter a ocupação eficácia desejada da proteína-quinase.

Em algumas modalidades, a proteína-quinase a ser modificada é BTK. Em outras modalidades, a proteína-quinase a ser modificada é EGFR. Em certas modalidades, a proteína-quinase é JAK. Em certas outras modalidades,  
10 a proteína-quinase é um ou mais de ErbB1, ErbB2, ou ErbB4. Todavia em outras modalidades, a proteína-quinase é TEC, ITK, ou BMX.

Em algumas modalidades, o composto sonda compreende o inibidor irreversível para o qual a ocupação está sendo determinada.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para estimar a eficácia de um inibidor irreversível fornecido em um mamífero, compreendendo administrar um inibidor irreversível fornecido ao mamífero, administrar um composto sonda fornecido aos tecidos ou células isoladas do mamífero, ou um lisado dos mesmos, medir a atividade da porção detectável do composto sonda, e comparar a atividade da porção detectável a um padrão.  
15  
20

Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para estimar as farmacodinâmicas de um inibidor irreversível fornecido em um mamífero, compreendendo administrar um inibidor irreversível fornecido ao mamífero, administrar um composto sonda presente aqui a um ou  
25 mais tipos celulares, ou um lisado dos mesmos, isolados do mamífero, e medir a atividade da porção detectável do composto sonda em diferentes pontos do tempo seguindo a administração do inibidor.

Todavia em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para rotulação *in vitro* de uma proteína-quinase compreendendo  
30 contatar a referida proteína-quinase com um composto sonda descrito aqui. Em uma modalidade, a etapa de contato compreende incubar a proteína-quinase com um composto sonda apresentado aqui.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método para rotulação *in vitro* de uma proteína-quinase compreendendo contatar uma ou mais células ou tecidos, ou um lisado dos mesmos, expressando a proteína-quinase com um composto sonda descrito aqui.

5           Em certas outras modalidades, a presente invenção fornece um método para detectar uma proteína-quinase rotulada compreendendo separar as proteínas, as proteínas compreendendo uma proteína-quinase rotulada por composto sonda descrito aqui, por eletroforese e detecção do composto sonda por fluorescência.

10           Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método para estimar as farmacodinâmicas de um inibidor irreversível fornecido *in vitro*, compreendendo incubar o inibidor irreversível fornecido com a proteína quinase-alvo, adicionar o composto sonda apresentado aqui à proteína quinase-alvo, e determinar a quantidade de alvo modificado pelo composto  
15 sonda.

Em certas modalidades, o composto sonda é detectado ligando-se a avidina, estreptavidina, neutravidina, ou captavidina.

Em algumas modalidades, a sonda é detectada por Western blot. Em outras modalidades, a sonda é detectada por ELISA. Em certas  
20 modalidades, a sonda é detectada por citometria de fluxo.

Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para sondar a cinoma com inibidores irreversíveis compreendendo incubar um ou mais tipos celulares, ou um lisado dos mesmos, com um composto sonda biotinilado para gerar proteínas modificadas com uma porção biotina, digerir as proteínas, capturar com avidina ou uma análoga da mesma, e  
25 realizar LC-MS-MS multidimensional para identificar as proteínas quinases modificadas pelo composto sonda e os sítios de adução das referidas quinases.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um método  
30 para medir a síntese de proteína em células compreendendo incubar as células com um inibidor irreversível da proteína-alvo, formar lisados das células em pontos do tempo específicos, e incubar os referidos lisados celulares

com um composto sonda inventivo para medir o aparecimento de proteína livre durante um período de tempo prolongado.

- Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para determinar um plano de dosagem em um mamífero para maximizar a ocupação de uma proteína quinase-alvo compreendendo ensaiar um ou mais tipos celulares, ou um lisado dos mesmos, isolados do mamífero (derivados de, por exemplo, esplenócitos, células B periféricas, sangue total, nódulos linfáticos, tecido intestinal, ou outros tecidos), de um mamífero administrado um inibidor irreversível fornecido de fórmula I-a ou I-b, em que a etapa de ensaio compreende contatar os referidos um ou mais tecidos, tipos celulares, ou um lisado dos mesmos, com um composto sonda fornecido e medição da quantidade de proteína-quinase covalentemente modificada pelo composto sonda.

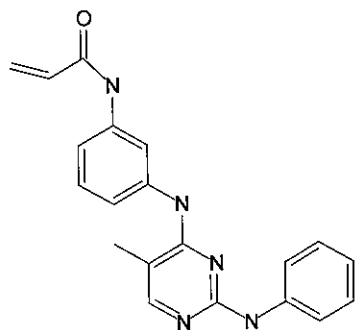
#### EXEMPLIFICAÇÃO

- Como representado nos exemplos abaixo, em certas modalidades exemplares, os compostos são preparados de acordo com os seguintes procedimentos gerais. Será apreciado que, embora os métodos gerais representem a síntese de certos compostos da presente invenção, os seguintes métodos gerais, e outros métodos conhecidos por alguém versado na técnica, podem ser aplicados a todos os compostos e subclasses e espécies de cada destes compostos, como descrito aqui.

Os números dos compostos utilizados nos exemplos abaixo correspondem aos números dos compostos mencionados na tabela 5, *supra*.

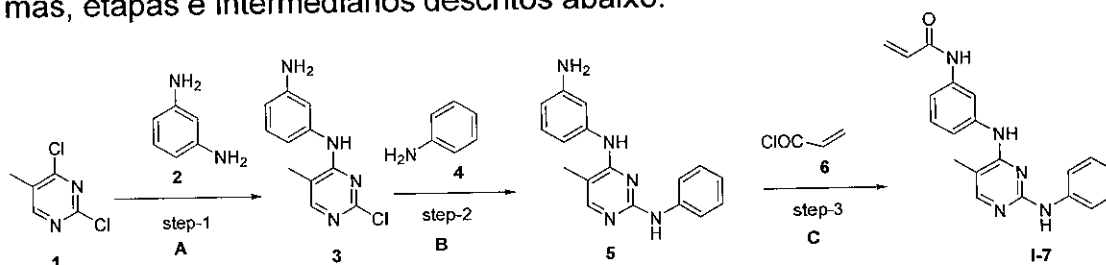
#### EXEMPLO 1

- Preparação de N-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil) acrilamida I-7



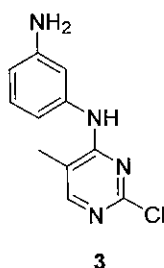
**I-7**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

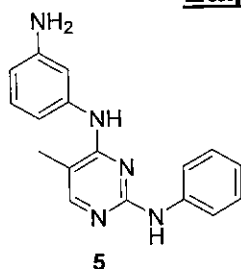


Legenda do esquema: Etapa = etapa

- A)** DIPEA, n-BuOH, 120 °C, 30 minutos, PM; **B)** NMP, 200 °C, 10 minutos, PM; **C)** NMP, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-30 minutos.

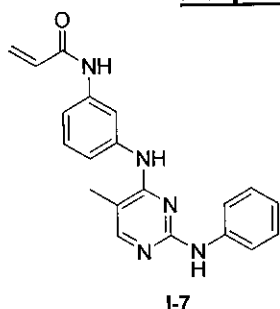
**Etapa-1**

- Uma solução de **1** (2,0 g, 0,012 mols), 1,3-fenilenediamina (2,0 g, 0,018 mmols), DIPEA (2,33 g, 0,018 mols) em n-BuOH (20 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 120 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida saciada com água (100 mL), extraída com EtOAc (3x100 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (100 mL), salmoura (100 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, EtOAc/CHCl<sub>3</sub> : 15/85) e forneceu **3** (1,3 g, 45 %) como um sólido marrom escuro.

**Etapa-2**

Uma solução de **3** (1,0 g, 4,27 mmols), **4** (1,5 g, 16,12 mmols) em NMP (10,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 10 min). A mistura reacional foi resfriada, diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3x100 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (100 mL), salmoura (100 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 98/2) que forneceu **5** (0,5 g, 40,3 %) como um sólido marrom-claro.

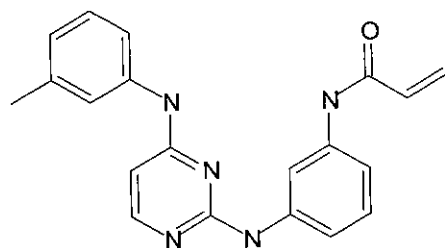
### **Etapa-3**



A uma solução agitada de **5** (200 mg, 0,68 mmols) em NMP (2,0 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (248 mg, 0,2,74 mmols) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 60 minutos.. A mistura reacional foi em seguida agitada com hexano durante ½ h e em seguida hexano foi removido por decantação da mistura e o resíduo foi saciado com água (10 mL). A solução aquosa foi basificada com solução de NaHCO<sub>3</sub> saturada e em seguida extraída com EtOAc (3x10 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 230-400, MeOH/ CHCl<sub>3</sub> : 10/90) que forneceu **I-7** (110 mg, 46,4 %) como um sólido marrom. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,10 (s, 3H), 5,73 (dd, 1,88 & 10,42 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 1,88 & 17 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,36 Hz, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 7,38-7,40 (bm, 2H), 7,65 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); LCMS: m/e 346,8 (M+1).

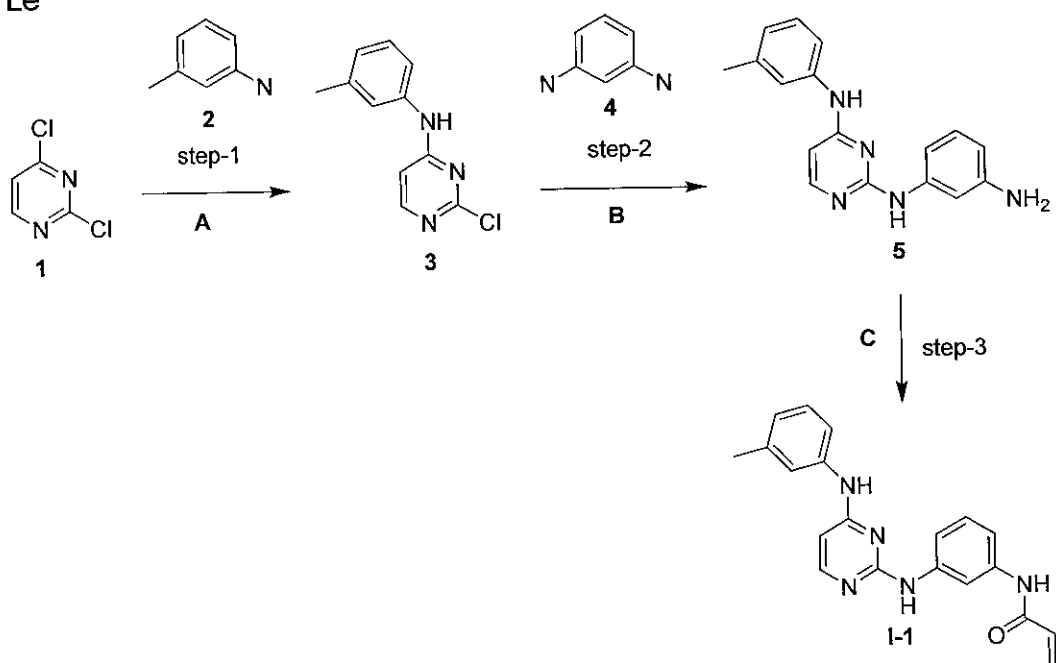
### **EXEMPLO 2**

Preparação de N-(3-(4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-1**

**I-1**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

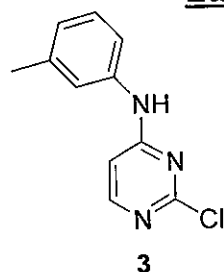
Le



**Legenda do esquema: Etapa = etapa**

- A) DIEA, n-BuOH, 110 °C, 30 minutos, micro-onda; B) NMP, 200 °C, 10 minutos, micro-onda; C) cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-30 minutos.

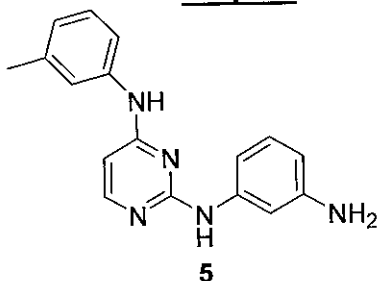
**Etapa-1**





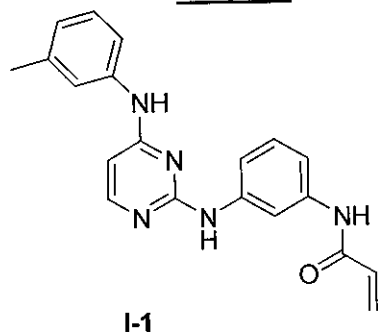
Uma solução de **1** (0,5 g, 3,35 mmols), *m*-toluidina (0,36 g, 3,35 mmols), DIEA (0,65 g, 5,0 mmols) em *n*-BuOH (2,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 110 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida concentrada sob pressão reduzida, saciada com água (5 mL), extraída com EtOAc (3x20 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 99/1) e forneceu **3** (0,4 g, 54,2 %) como um sólido amarelo.

10

**Etapas-2**

Uma solução de **3** (0,2 g, 0,91 mmols), **4** (0,2 g, 1,8 mmols) em NMP (2,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 10 min). Em seguida a mistura reacional foi resfriada, diluída com água (10 mL) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). O extrato de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 98/2) que forneceu **5** (0,14 g, 53 %) como um sólido amarelo-claro.

15

**Etapas-3**

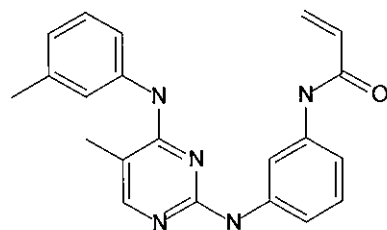
20

A uma solução agitada de **5** (0,075 g, 0,25 mmols) em NMP (1,0 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,19 g, 2,0 mmols) e a mistura

reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional pura foi submetida à purificação por cromatografia de coluna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 98/2) e forneceu I-1 (0,04 g, 45 %) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,56 (s, 3H), 5,71 (dd, *J* = 2,0 & 10,08 Hz, 1H), 6,20-6,25 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 10,12 & 17,00 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,76 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 10,03 (s, 1H); LCMS : *m/e* 346,4 (M+1).

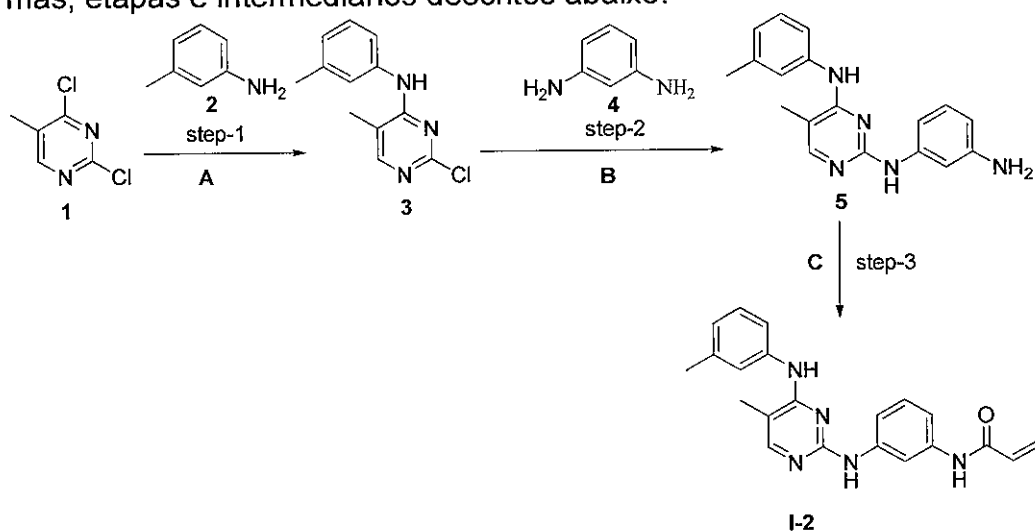
### 10 EXEMPLO 3

Preparação de N-(3-(5-metil-4-(*m*-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil) acrilamida I-2



I-2

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

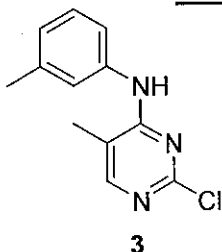


Legenda da figura: Etapa = etapa

A) DIPEA, n-BuOH, 110 °C, 30 minutos, PM; B) NMP, 200 °C, 15 minutos, PM; C) cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C-30 minutos, temperatura

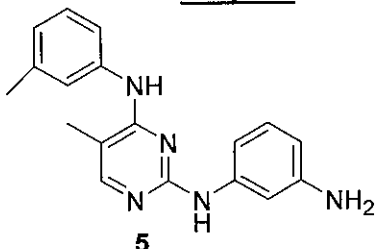
ambiente-30 minutos.

### Etapa-1



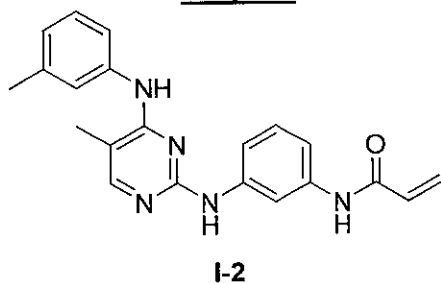
Uma solução de **1** (0,1 g, 0,613 mmols), **2** (0,066 g, 0,613 mmols), DIPEA (0,118 g, 0,919 mmols) em n-BuOH (2,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 110 °C durante 90 minutos. A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, misturas de metanol/clorofórmio) e forneceu **3** (0,05 g, 34 %) como um sólido esbranquiçado.

### Etapa-2



Uma solução de **3** (0,05 g, 0,213 mmols), **4** (0,046 g, 0,427 mmols) em NMP (2,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 15 min). Em seguida a mistura reacional foi resfriada, diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc (3x15 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2) que forneceu **5** (0,03 g, 46 %) como um sólido cinza.

### Etapa-3



A uma solução agitada de **5** (0,025 g, 0,082 mmols) em NMP (0,5 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,073 g, 0,821 mmols) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional bruta foi

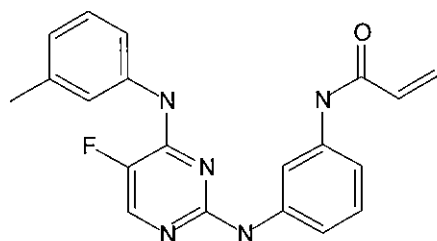
5 passada através de uma coluna de alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, misturas de clorofórmio/metanol) e forneceu **I-2** (0,012 g, 41 %) como um sólido marrom-pálido. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 5,72 (dd, *J* = 2 & 10,04 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 1,96 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,06 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* =

10 7,78 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,08 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,99 (s, 1H); LCMS: *m/e* 360,1 (M+1).

#### EXEMPLO 4

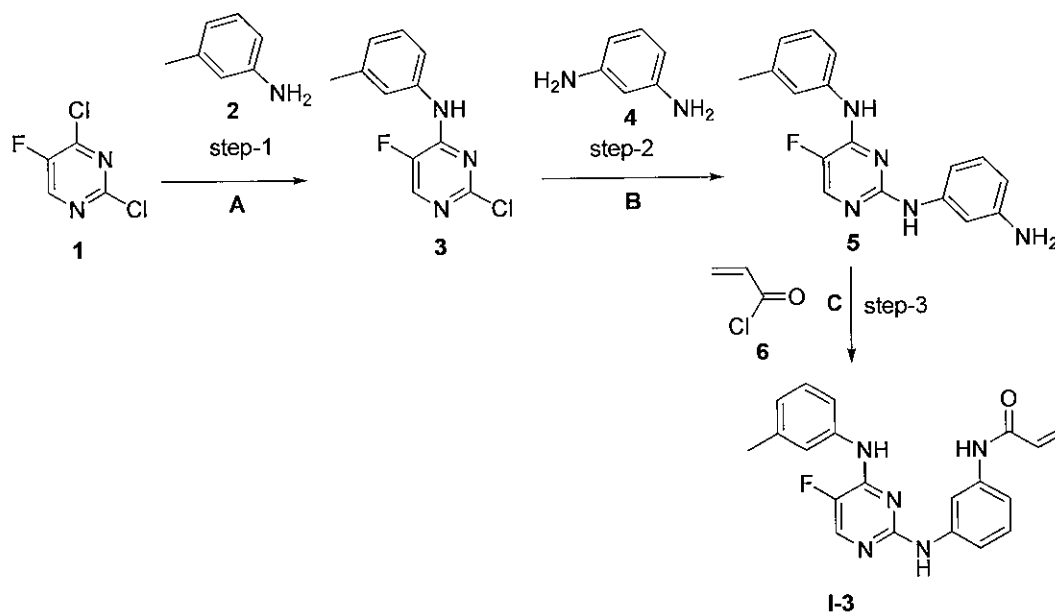
Preparação de N-(3-(5-flúor-4-(*m*-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil) acrilamida **I-3**

15



**I-3**

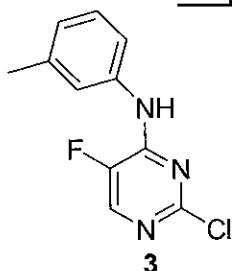
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



Legenda do esquema: Etapa = etapa

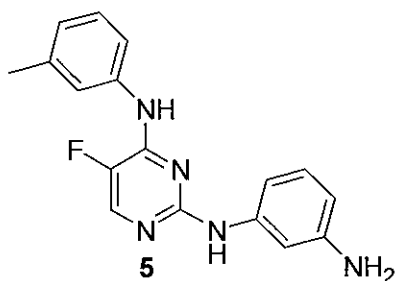
A) n-butanol, DIPEA, 110 °C, 45 minutos, PM; B) NMP, 200 °C, 10 minutos, PM; C) NMP, DMAP, 0 °C, 30 minutos.

### Etapa-1



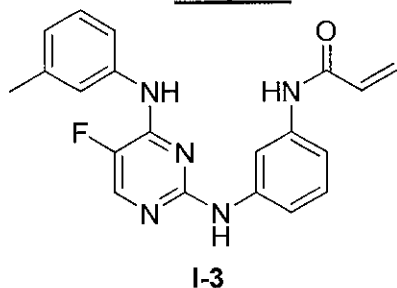
- 5 A uma solução de **1** (0,5 g, 3 mmols) em n-butanol (5,0 mL) foi adicionado **2** (0,64 g, 0,6 mmols), DIPEA (0,116 g, 0,8 mmols) e a mistura reacional foi irradiada sob micro-onda a 110 °C durante 45 minutos. Ela foi resfriada, saciada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (25 mL), salmoura (25mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida e forneceu **3** (0,45 g, 63 %) que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

### Etapa-2



Uma solução de **3** (0,45 g, 1,8 mmols) e **4** (0,41 g, 3,7 mmols) em NMP (4,5 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 200 °C durante 10 minutos. Ela foi resfriada, diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAc (3x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (2x25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/acetato de etila: 90/10) e forneceu **5** (0,23 g, 41 %) como um sólido amarelo-claro.

### Etapa-3

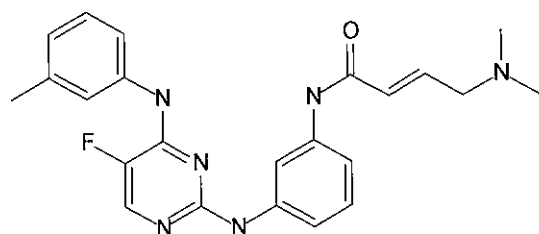


A uma solução agitada de **5** (0,075 g, 0,24 mmols), em NMP (1,5 mL) a 0 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub> foi adicionado DMAP (0,059 g, 0,48 mmols) e cloreto de acrilóila (0,064 g, 0,725 mmols) e a mistura reacional foi mantida nesta temperatura durante 30 minutos. Ela foi saciada com água (7,5 mL) e extraída com EtOAc (3x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com ácido cítrico a 5 % (10 mL), água (2x10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Clorofórmio/Metanol: 98/2) que forneceu **I-3** (0,01 g, 11,3 %) como um sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,27 (s, 3H), 5,72 (d, *J* = 9,84 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 16,92 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 10,2 & 17,02 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,12 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,23 (bs, 2H), 10,03 (s,

1H); LCMS:  $m/e$  364,2 (M+1).

### EXEMPLO 5

Preparação de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(5-fluór-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-4**

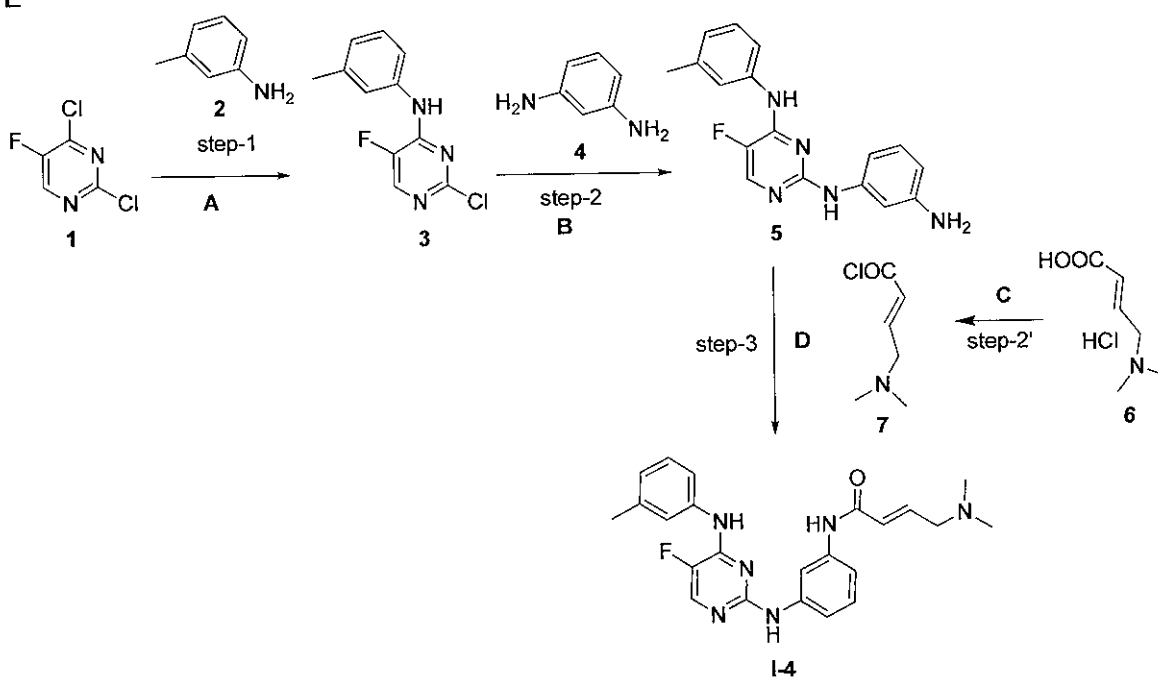


5

**I-4**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

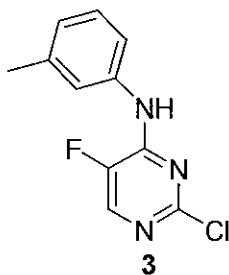
L



### Legenda do esquema: Etapa = etapa

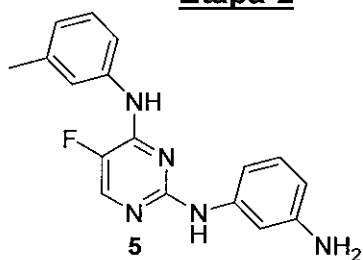
- A) n-butanol, DIPEA, 110 °C, 45 minutos, PM; B) NMP, 200 °C, 10 minutos, PM; C) cloreto de oxalila, CH<sub>3</sub>CN, ½ h a 0 °C, 2 horas a 25 °C, 5 minutos a 45 °C; D) NMP, 0 °C a 10 °C, 30 minutos.

### Etapa-1



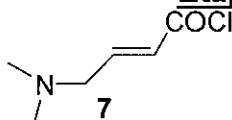
Uma solução de **1** (0,5 g, 3,0 mmols), **2** (0,32 g, 3,0 mmols) em n-butanol (5,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (110 °C, 45 min). Ela foi resfriada, saciada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida e forneceu **3** (0,45 g, 63 %) que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

### Etapa-2



Uma solução de **3** (0,45 g, 1,8 mmols), **4** (0,41 g, 3,7 mmols) em NMP (4,5 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 10 min). Ela foi resfriada, diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAc (3x25 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (2x25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, clorofórmio/acetato de etila: 90/10) e forneceu **5** (0,23 g, 41 %) como um sólido amarelo-claro.

### Etapa-3a

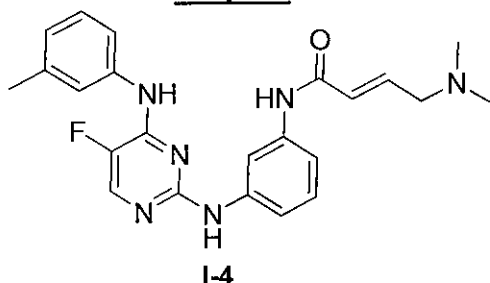


A uma solução agitada de **6** (0,13 g, 0,80 mmols) em CH<sub>3</sub>CN (1,0 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (0,122 g, 0,96 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada agitar a 0 °C durante ½ hora e em seguida em TA durante 2 horas. Finalmente ela foi aquecida a 45 °C durante 5 minutos,



resfriada e a mistura reacional foi levada para a etapa seguinte sem outra purificação.

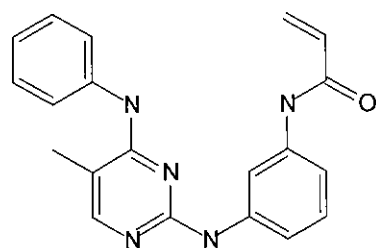
### Etapa-3



A uma solução agitada de **5** (0,05 g, 0,16 mmols) em NMP (1,0 mL) foi adicionado **7** a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e a 10 °C durante 30 minutos. Ela foi saciada com solução de bicarbonato de sódio saturada (5 mL) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (1 mL), salmoura (1 mL) e secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentração sob pressão reduzida seguida por purificação por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 230-400, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95/5) forneceu **I-4** (0,02 g, 29,4 %) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,21 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,08 (bd, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 15,60 Hz, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,96 (s, 1H); LCMS: *m/e* 421,2 (M+1).

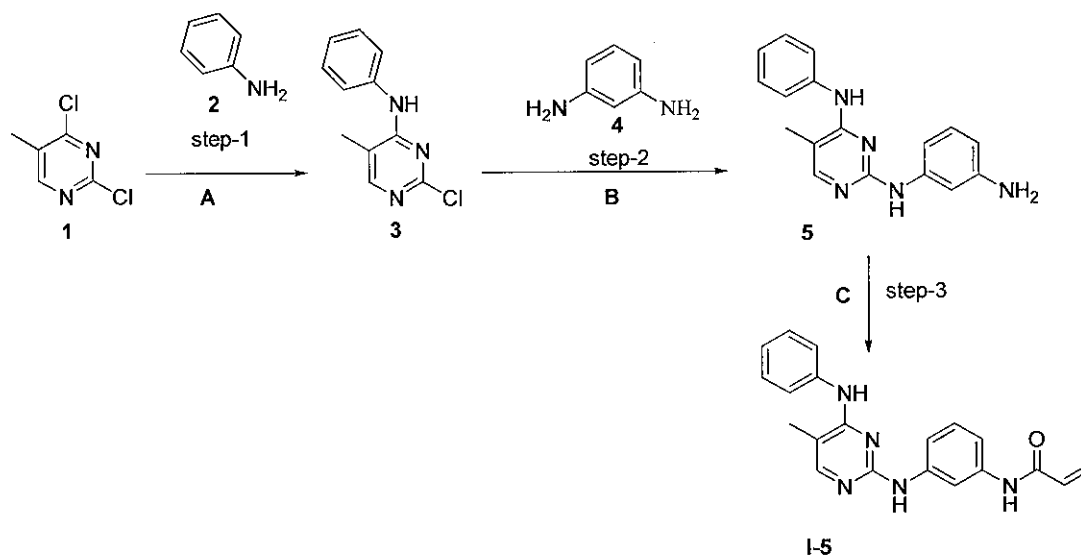
### **EXEMPLO 6**

Preparação de N-(3-(5-metil-4-(fenilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil) acrilamida **I-5**



20

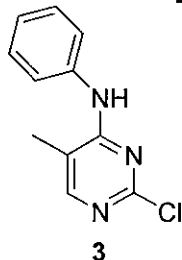
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**Legenda do esquema: Etapa = etapa**

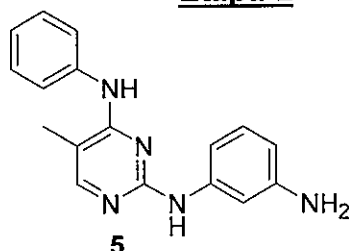
**A)** DIPEA, n-BuOH, 110 °C, 30 minutos, PM; **B)** NMP, 200 °C, 15 minutos, PM; **C)** cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-30 minutos.

**Etapa-1**



- 5 Uma solução de **1** (0,1 g, 0,613 mmols), **2** (0,114 g, 1,226 mmols), DIPEA (0,118 g, 0,919 mmols) em n-BuOH (2,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 110 °C durante 90 minutos. A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, Metanol/clorofórmio: 1/9) que forneceu **3** (0,08 g, 59 %) como um sólido branco

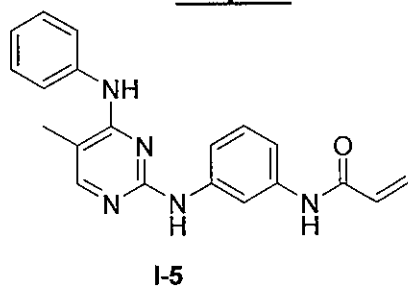
**Etapa-2**



Uma solução de **3** (0,08 g, 0,364 mmols), **4** (0,059 g, 0,546

mmols) em NMP (2,0 ml) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 15 min). A mistura reacional foi resfriada, diluída com água (15 mL) e extraída com EtOAc (3x15 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida que forneceu um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 98/2) que forneceu **5** (0,06 g, 60 %) como um sólido cinza-claro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,09 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 6,09-6,11 (m, 1H), 6,77-6,85 (m, 2H), 6,91 (t, *J* = 1,72 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,52 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,68 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H); LCMS: *m/e* 293,2 (M+1).

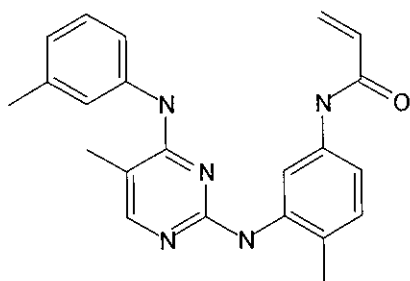
### Etapa-3



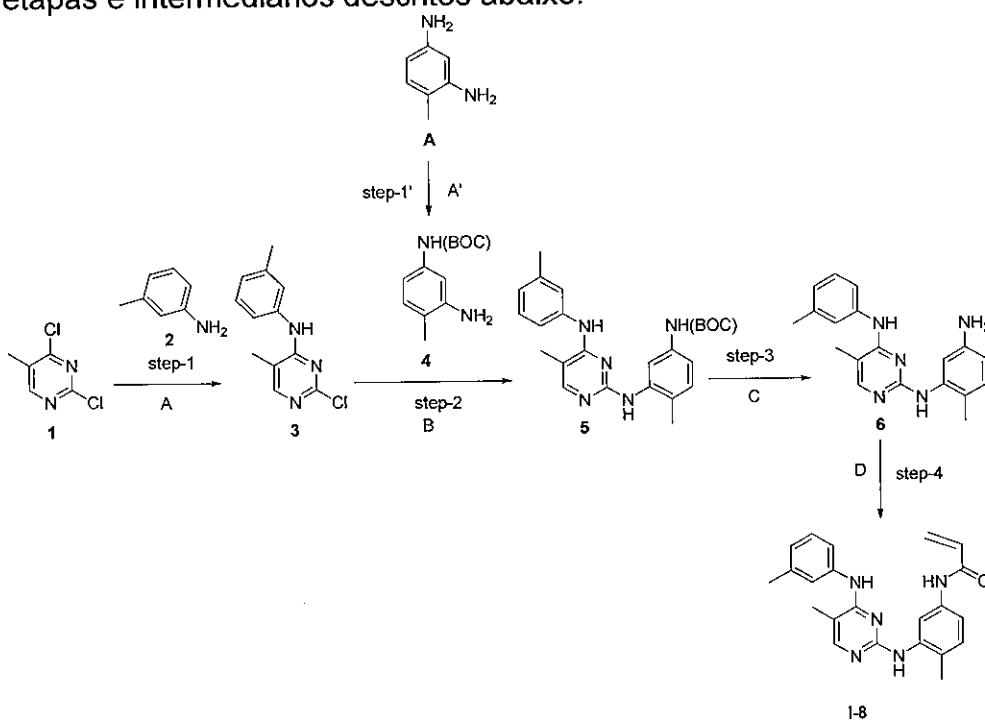
A uma solução agitada de **5** (60 mg, 0,205 mmols) em NMP (2,0 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,148 g, 1,64 mmols) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A mistura reacional pura foi passada através uma coluna de alumina (neutral Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, clorofórmio/metanol, 99/1) e forneceu **I-5** (0,013 g, 18,5 %) como um sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,11 (s, 3H), 5,72 (dd, *J* = 1,92 & 10,04 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 1,92 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 9,32 & 16,92 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,75-7,77 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,99 (s, 1H); LCMS: *m/e* 346 (M+1).

### **EXEMPLO 7**

Preparação de N-(4-metil-3-(5-metil-4-(*m*-tolilamino)pirimidin-2-ilamino) fenil)acrilamida **I-8**

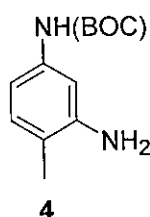
**I-8**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



- A)** DIPEA, *n*-BuOH, 120 °C, 60 minutos, PM; **A')** (BOC)<sub>2</sub>O, MeOH, -10 °C, 4 h; **B)** Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, 110 °C, 12 h; **C)** TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-2 h; **D)** cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-30 minutos.

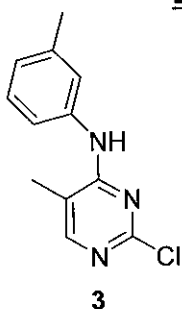
### **Etapas 1'**



- A uma solução agitada de **A** (5 g, 0,04 mmols) em MeOH (75 mL) foi adicionado (BOC)<sub>2</sub>O (11,59 g, 0,050 mmols), lentamente a -10 °C. A

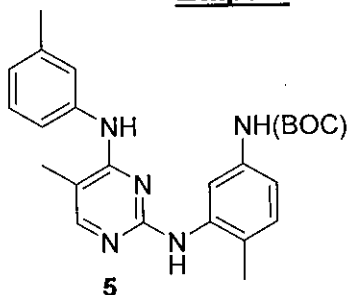
reação foi agitada nesta temperatura durante 4 horas e em seguida a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi incluído em EtOAc (300 mL). Ele foi lavado com água (25 mL), salmoura (25 mL) e secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida ofereceu **4** (2,5 g, 27 %) como um sólido esbranquiçado.

### Etapa 1



Uma solução de **1** (0,5 g, 3,06 mmols), **2** (0,39 g, 3,06 mmols), DIPEA (0,59 g, 4,5 mmols) em n-BuOH (5 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (120 °C, 30 min). A mistura reacional foi resfriada, os solventes removidos sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi saciado com água (5 mL). Ele foi extraído com EtOAc (3x20 mL) e a camada de EtOAc combinada foi lavada com água (5 mL), salmoura (5 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1) que forneceu **3** (0,35 g, 49 %) como um sólido esbranquiçado.

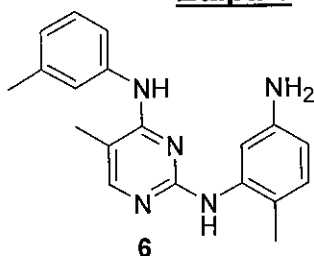
### Etapa 2



Uma solução de **3** (0,1 g, 0,43 mmols), **4** (0,14 g, 0,64 mmols), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mg, 0,043 mmols), BINAP (0,013 g, 0,021 mmols) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 g, 1,06 mmols) em tolueno degaseificado (tolueno foi purgado com N<sub>2</sub> durante 15 minutos) foi refluxada durante 12 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada e passada através de um leito curto de celite®.

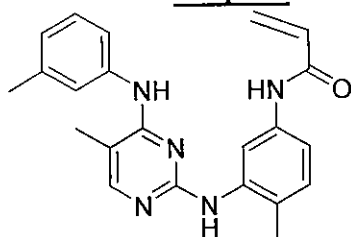
O filtrado foi diluído com EtOAc (25 mL) e lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL) e secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 9/1) que forneceu **5** (40 mg, 22 %) como um sólido esbranquiçado.

### Etapa-3



A uma solução agitada de **5** (0,04 g, 0,095 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (2 mL) a 0 °C foi adicionado  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (0,2 mL, 5 vol) e a mistura reacional foi mantida nesta temperatura durante 30 minutos. Ela foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitar nesta temperatura durante 2 horas. Ela foi saciada com água gelada (2 mL), basificada com solução de carbonato de sódio e extraída com EtOAc (2x10 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (2 mL), salmoura (2 mL) e secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida ofereceu **6** (22 mg, 73 %) como um sólido marrom-claro.

### Etapa-4

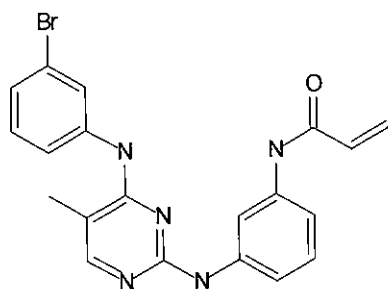


A uma solução agitada de **6** (0,2 g, 0,63 mmols) em NMP (4 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,12 g, 1,25 mmols). A reação foi mantida nesta temperatura durante 30 minutos e em seguida em temperatura ambiente durante 30 minutos. Ela foi saciada com água gelada (2 mL) e extraída com EtOAc (2x10 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (2 mL), salmoura (2 mL) e secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida

por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 230-400,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 9/1) que forneceu **I-8** (10 mg, 4 %) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,07 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 5,70 (dd,  $J = 1,92$  &  $10,08$  Hz, 1H), 6,20 (dd,  $J = 1,96$  &  $16,88$  Hz, 1H), 6,41 (dd,  $J = 10,16$  &  $16,96$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 7,36$  Hz, 1H), 6,98 (t,  $J = 7,76$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1H), 7,41 (q,  $J = 9,92$  Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,00 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  374 (M+1).

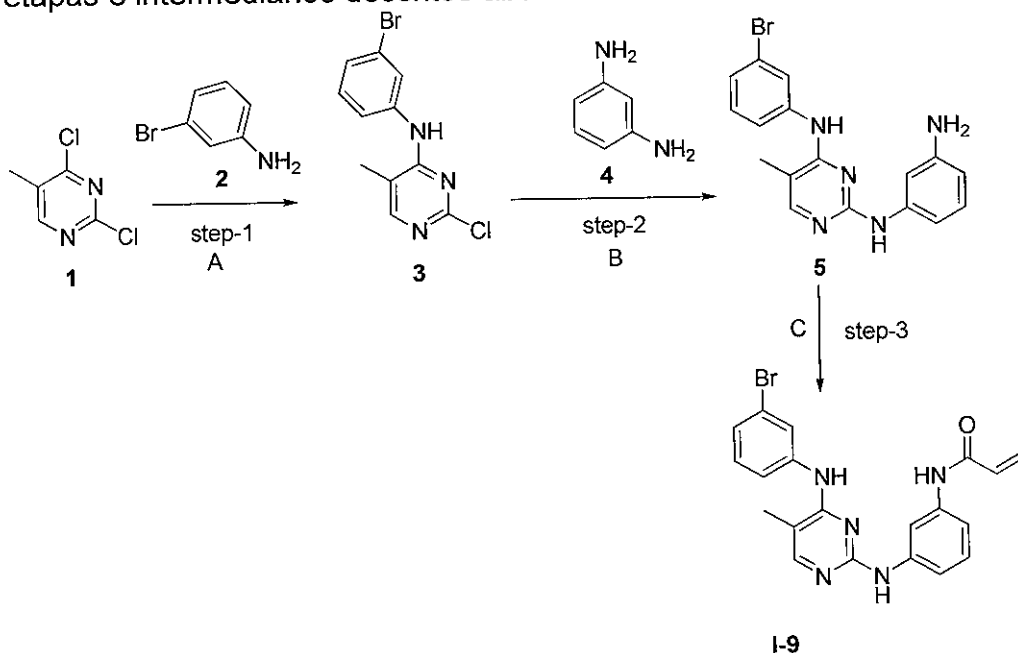
### EXEMPLO 8

- 10 Preparação de N-(3-(4-(3-bromofenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-9**



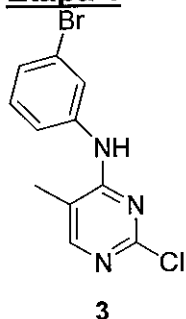
**I-9**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



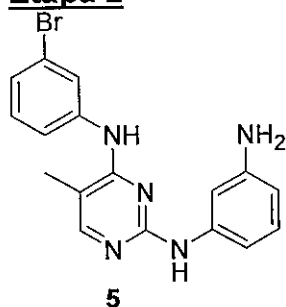
**A)** DIPEA, n-butanol, 110 °C, 1 h, PM; **B)** 1,5 N HCl, etanol, 90 °C, 30 minutos., PM; **C)** cloreto de acríloila, NMP, 0 °C, 30 minutos.

### Etapa 1



- Uma solução de **1** (0,5 g, 3,06 mmols), **2** (0,53 g, 3,06 mmols) e
- 5 DIPEA (0,80 mL, 4,06 mmols) em n-butanol (5 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (110 °C, 1 h). A mistura reacional foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo inserido em EtOAc (5 mL) e lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), água (2 mL) e com
- 10 solução de salmoura (2 mL). Secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguida por concentração sob pressão reduzida ofereceu **3** bruto que foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu
- 3** (0,125 g, 13 %) como um sólido marrom.

### Etapa 2

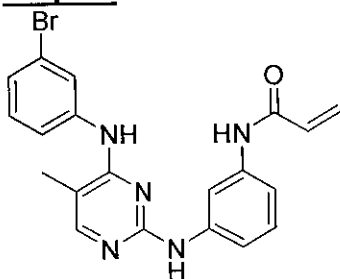


- A uma solução de **3** (0,15 g, 0,5 mmols) em EtOH (3 mL) foi adicionado **4** (0,081 g, 0,75 mmols) seguido por HCl a 1,5 N (0,055 g, 1,5
- 15 mmols). A mistura reacional foi submetida à irradiação de micro-ondas (90 °C, 30 min), resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi incluído em EtOAc (5 mL) e lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), água (2 mL), e salmoura (2 mL). Ele foi secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado sob pressão reduzida e forneceu **5** bruto. Ele foi também purificado por
- 20 cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu



**5** (0,06 g, 32 %) como um sólido marrom-claro.

### **Etapa 3**

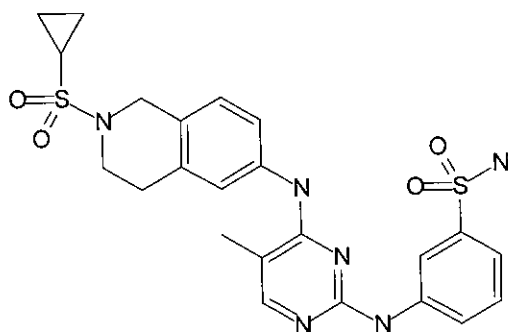


**I-9**

- A uma solução agitada de **5** (0,06 g, 0,16 mmols) em NMP (1 mL) foi adicionado cloreto de acrilóila (0,117 g, 1,29 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada agitar nesta temperatura durante 30 minutos e em seguida inserida em diclorometano (2 mL). Ela foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL), água (1 mL) e com solução salmoura (1 mL). Ela foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu **I-9** (0,016 g, 23 %) como um sólido marrom-pálido. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,16 (s, 3H), 5,75 (dd, *J* = 1,72 & 10 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 1,76 & 16,88, Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); LCMS: *m/e* 426 (*M*+1).

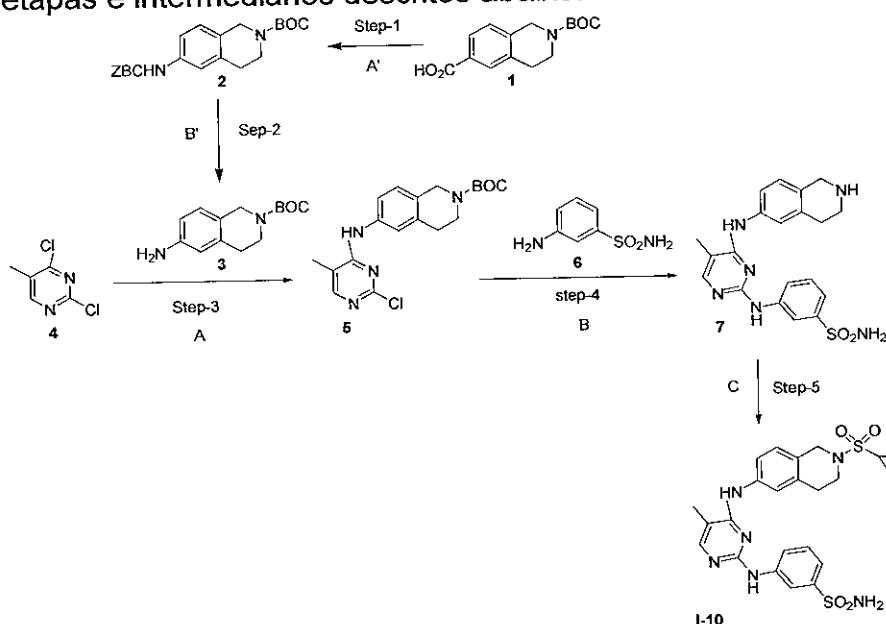
### **EXEMPLO 9**

Preparação de 3-(4-(2-(ciclopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzenossulfonamida **I-10**



**I-10**

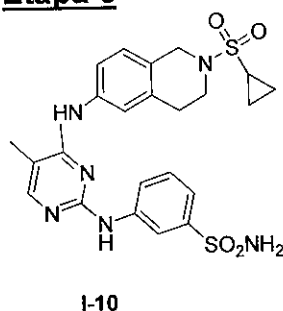
etapas e intermediários descritos abaixo.



- A')** DPPA, álcool benzílico,  $\text{Et}_3\text{N}$ , tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 12 h.; **B')**  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , formiato de amônio, EtOH, refluxo, 6 h; **A)** DIPEA, n-BuOH,  $120^\circ\text{C}$ , 1 h., PM; **B)** HCl a 1,5 N, EtOH, refluxo 12 h.; **C)** cloreto de ciclopropilsulfonila, DIPEA, THF, temperatura ambiente, 12 h.

**Etapas 1-4** O procedimento para sintetizar andaime **7** é descrito na experiência para Composto **I-11** aqui.

#### Etapas 5

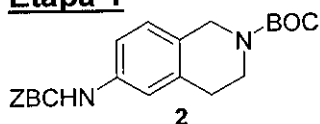


- A uma solução agitada de **7** (0,05 g, 0,0121 mmols) em THF (4 mL) a  $0^\circ\text{C}$ , foi adicionado DIPEA (0,023 g, 0,182 mmols) seguido por cloreto de ciclopropilsulfonila (0,031 g, 0,182 mmols) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e mantida nesta temperatura durante 12 horas. Ela foi inserida em EtOAc (10 mL), lavada com água (5 mL), salmoura (5 mL) e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também



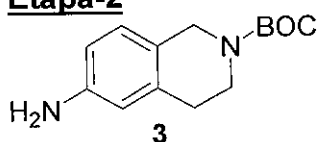
$^{\circ}\text{C}$ , 1 hora, PM; **B**) HCl a 1,5 N, EtOH, refluxo de 12 horas.; **C**)  $\text{Cl-CH}_2\text{-COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, temperatura ambiente, 12 horas.

### Etapa-1



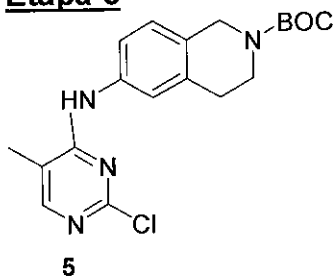
A uma solução agitada de **1** (1,5 g, 5,4 mmols) em tolueno (15 mL) foram adicionados DPPA (2,17 g, 8,11 mmols),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,05 mL, 8,11 mmols) e álcool benzílico (0,876 g, 8,11 mmols) sob  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi deixada refluxar durante 12 horas, resfriada e diluída com acetato de etila (100 mL). Ela foi lavada com água (5 mL), solução salmoura (5 mL) e seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Ela foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu **2** (2,0 g, 97 %) como um sólido branco.

### Etapa-2



A uma solução agitada de **2** (2,2 g, 5,75 mmols) em EtOH (25 mL) foi adicionado formiato de amônio (3,68 g, 57,5 mmols) e a mistura reacional foi refluxada durante 6 horas. Ela foi resfriada, filtrada através de um leito de celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e forneceu **3** (1,3 g, 91 %) como um óleo marrom escuro que foi usado sem outra purificação.

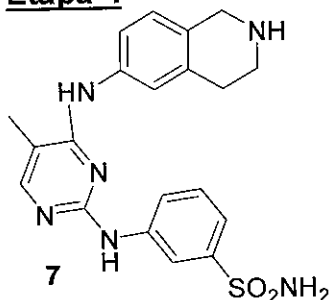
### Etapa-3



Uma solução de **3** (1,4 g, 5,56 mmols), **4** (0,912 g, 5,56 mmols) e DIPEA (1,077 g, 8,3 mmols) em n-BuOH (15 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a  $120^{\circ}\text{C}$  durante 45 minutos. A mistura reacional foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi incluído em acetato de

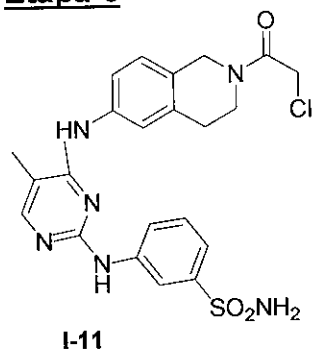
etila (20 mL) e lavado com água (5 mL) e salmoura (5 mL). Secagem sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu **5** (1,1 g, 52 %) como um sólido de cor creme.

#### 5 Etapa-4



A uma solução agitada de **5** (0,25 g, 0,66 mmols) em etanol (5 mL) foram adicionados **6** (0,126 g, 0,73 mmols) e quantidade catalítica de HCl aquoso e a mistura reacional foi refluxada durante 12 horas a 100 °C. Ela foi resfriada, o sólido precipitado foi filtrado e lavado com dietil éter e secado sob vácuo elevado e forneceu **7** (0,24 g, 82 %) como um sólido amarelo-claro.

#### Etapa-5

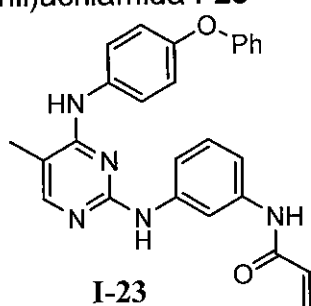


A uma solução agitada de **7** (0,2 g, 0,487 mmols) em NMP (5 mL) foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,094 g, 0,731 mmols). A solução foi resfriada para 0 °C e cloroacetilcloreto (0,082 g, 0,731 mmols) foi adicionado à ela. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitar nesta temperatura durante 12 horas. Ela foi saciada com água resfriada por gelo (2 mL) e extraída com acetato de etila (3x5 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com solução de salmoura (2 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, clorofór-

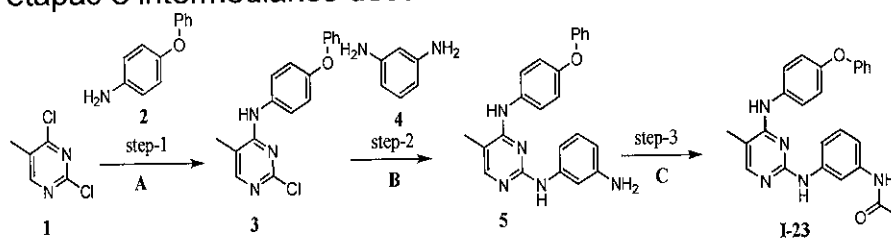
mio/metanol, 9/1) e forneceu **I-11** (0,038 g, 16 %) como um sólido amarelo-claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,11 (s, 3H), 2,77 - 2,89 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 4,49 (d,  $J = 2,92$  Hz, 2H), 4,63 (d,  $J = 23,56$  Hz, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,30 - 7,32 (m, 2H), 7,50 - 7,65 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,04 - 8,05 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 9,31 (s, 1H). LCMS:  $m/e$  486,8 ( $\text{MH}^+$ ).

### EXEMPLO 11

Preparação de N-(3-(5-metil-4-(4-fenoxifenilamino)pirimidin-2-ilamino) fenil)acrilamida **I-23**

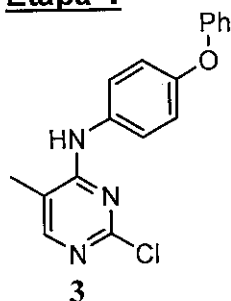


O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)** DIPEA, n-butanol,  $100^\circ\text{C}$ , 1 h, PM; **B)** HCl concentrado, n-BuOH,  $160^\circ\text{C}$ , 20 minutos, PM; **C)** cloreto de acrilóila  $0^\circ\text{C}$ , temperatura ambiente, 1 hora.

### Etapa-1

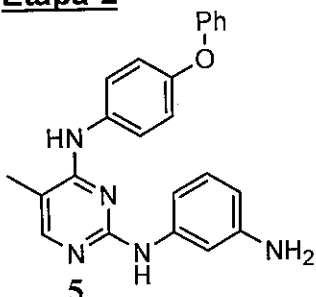


15

Uma solução de **1** (0,2 g, 1,2 mmols), **2** (0,12 g, 0,95 mmols) e DIPEA (0,23 g, 1,78 mmols) em n-BuOH (2 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas ( $100^\circ\text{C}$  durante 1 h). Em seguida a mistura reacional foi res-

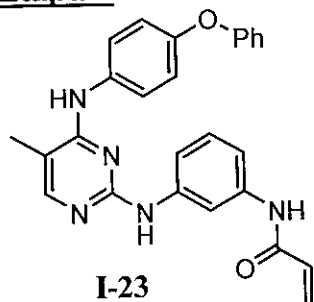
friada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi incluído em EtOAc (5 mL). Ele foi lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), água (2 mL), salmoura (2 mL) e em seguida secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Concentrado sob pressão reduzida seguido com purificação por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu **3** (0,11 g, 28,9 %) como um sólido marrom-claro.

### Etapa-2



A uma solução **3** (0,11 g, 0,3 mmols), **4** (0,114 g, 1,05 mmols) em n-butanol (1 mL) foi adicionado HCl concentrado (1 gota) e a mistura foi submetida à irradiação de micro-ondas (165 °C durante 10 min). A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi incluído em EtOAc (5 mL). Ele foi lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (2 mL), água (2 mL) e salmoura (2 mL). Secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguida por concentração sob pressão reduzida ofereceu resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu **5** (0,08 g, 65 %) como um sólido marrom.

### Etapa-3

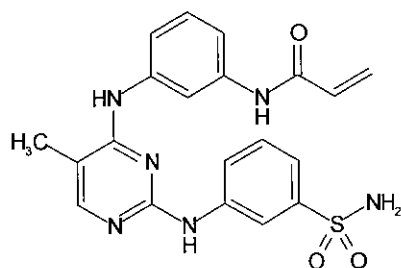


A uma solução agitada **5** (0,015 g, 0,03 mmols) em NMP (1 mL) foi adicionado cloreto de acríloila (0,005 g, 0,05 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e mantida nesta temperatura durante 1 hora. Ela foi diluída com diclorometano (2 mL) e lavada

com solução de  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL), água (1 mL) e salmoura (1 mL). Secagem sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) e forneceu **I-23** (0,004 g, 23 %) como um sólido marrom. 400 MHz, MeOD:  $\delta$  2,14 (s, 3H), 5,71 (d,  $J = 11,20$  Hz, 1H), 6,30-6,44 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 4H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,22 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,63 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,79 (s, 2H); LCMS:  $m/e$  437 (M+1).

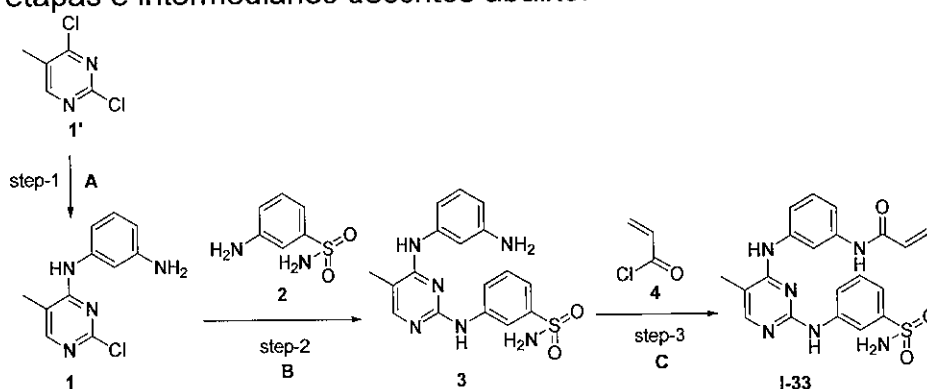
### EXEMPLO 12

- 10 Preparação de N-(3-(5-metil-2-(3-sulfamoiifenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil) acrilamida **I-33**



**I-33**

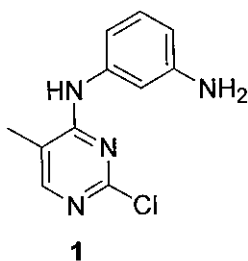
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



- 15 **A)** DIPEA, n-BuOH, 120 °C, 30 minutos., PM; **B)** HCl a 1,5 N, Etanol, 100 °C, 12 h; **C)** NMP, 0 °C a temperatura ambiente, 1 hora.

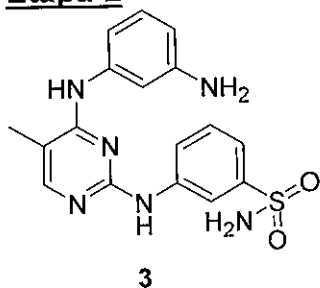
### Etapas-1





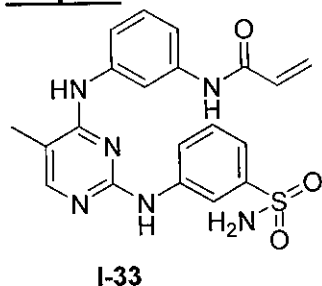
- Uma solução de **1** (0,5 g, 3,06 mmols), **1** (0,49 g, 4,59 mmols) e DIPEA (0,59 g, 4,59 mmols) em n-butanol (8 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (120 °C, 30 min). Ela foi resfriada, saciada com água (5 mL) e extraída com acetato de etila (3x20 mL). A camada de acetato de etila
- 5 combinada foi lavada com solução salmoura (5 mL), secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/acetato de etila, 9/1) e forneceu **1** (0,25 g, 34,77 %) como um sólido marrom-claro.

### Etapa-2



- 10 A uma solução agitada de **3** (0,1 g, 0,48 mmols), em etanol (2 mL) foram adicionados **4** (0,070 g, 0,42 mmols) e quantidade catalítica de HCl a 1,5 N (3 gotas), em seguida aquecidos para 100 °C, durante 12 horas. Mistura reacional em seguida resfriada, sólido separado, que foi filtrado e lavado com éter **5** (0,1 g como bruto), que foi levado para a próxima etapa
- 15 no estado em que se encontrava.

### Etapa-3

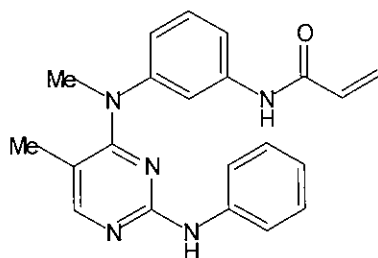


A uma solução agitada de **5** (0,1 g, 0,27 mmols) em NMP (2

mL) foi adicionado cloreto de acrilóila (0,037 g, 0,425 mmols) a 0 °C, isto foi em seguida agitado em temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida a mistura reacional foi saciada com água (4 mL) e basificada com NaHCO<sub>3</sub>, isto foi em seguida extraído com acetato de etila (5 mL), camada orgânica combinada lavada com solução de salmoura (1 mL), secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada em seguida concentrada, o bruto em seguida purificado usando HPLC preparativa produz **I-33** (0,07 g, 6 %) como um sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H RMN (MeOD) δ ppm: 2,17 (s, 3H), 5,78 (dd, *J* = 2,36 & 9,52 Hz, 1H), 6,34-6,48 (m, 2H), 7,26-7,43 (m, 5H), 7,87 (s, 1H), 7,96-8,03 (m, 3H); LCMS: *m/e* 425 (M+1).

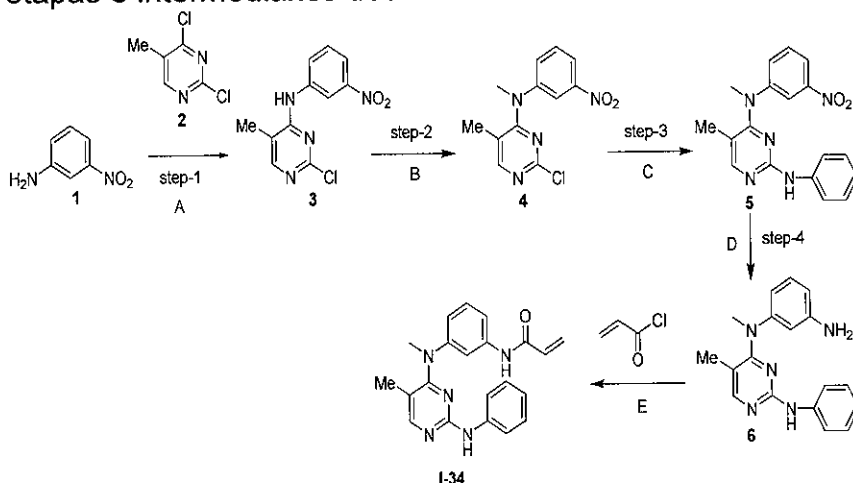
### EXEMPLO 13

Preparação de N-(3-(metil(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida **I-34**



**I-34**

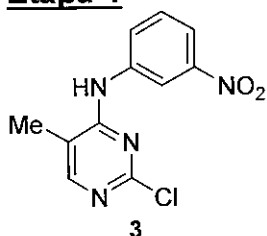
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)** Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Tolueno, 100 °C, 16 h; **B)** NaH, CH<sub>3</sub>I, THF, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-16 horas.; **C)** Anilina, HCl

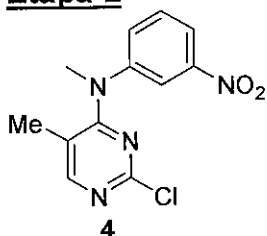
concentrado, Etanol, 90 °C, 60 min; D) H<sub>2</sub>, Pd/C, Etanol, 16 h; E) cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C, 1 hora.

### **Etapa-1**



A uma solução agitada de **2** (1,0 g, 6,0 mmols), em tolueno (30,0 mL) foram adicionados **1** (0,84 g, 6,0 mmols), BINAP (0,186 g, 0,3 mmols), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,87 g, 15,0 mmols). A mistura reacional foi desgaseificada purgando N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,134 g, 0,6 mmols) foi em seguida adicionado à mistura reacional e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. Ela foi em seguida resfriada, diluída com acetato de etila (30 mL) e filtrada por meio de celite®. O filtrado foi lavado com água (2x25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, etilacetato/hexano: 10/90) e forneceu um sólido que foi lavado com éter e forneceu **3** (0,6 g, 37 %) como um sólido amarelo-claro.

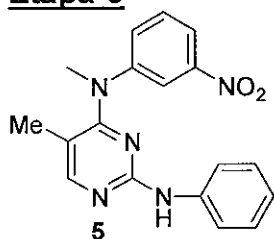
### **Etapa-2**



A uma mistura agitada de NaH (0,1 g, 2,5 mmols, 60 % de dispersão em óleo de parafina) em THF seco (10,0 mL) foi adicionado **3** (0,5 g, 1,89 mmols) a 0 °C, e a mistura reacional foi agitada nesta temperatura durante 30 minutos. CH<sub>3</sub>I (0,305 g, 2,15 mmols) foi adicionado a isto e a reação foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitar nesta temperatura durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com água (25 mL) e extraída com EtOAc (3x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão

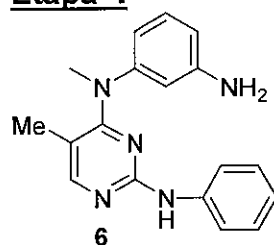
reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ : 99/1) e forneceu **4** (0,12 g, 22,7 %) como um sólido amarelo-claro.

### **Etapa-3**



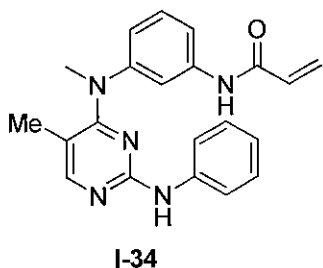
- 5 A uma solução de **4** (120 mg, 0,431 mmols) em EtOH (2 mL) foram adicionados HCl concentrado (0,044 g, 1,2 mmols) e anilina (0,16 g, 1,72 mmols) e a mistura reacional foi aquecida em um tubo de pressão selado a 90 °C durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada, solvente removido por concentração sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi diluído com
- 10 10 % de  $\text{NaHCO}_3$  (10,0 mL). Ele foi extraído com EtOAc (3x15 mL) e o extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (15 mL), salmoura (15 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ : 99/1) e forneceu **5** (0,11 g, 76 %) como um sólido amarelo-claro.

### **Etapa-4**



- 15 Uma solução de **5** (0,110 g, 0,328 mmols), em etanol (50 mL)) foram adicionados 10 % de paládio sobre carvão vegetal (0,022 g) e a mistura reacional foi agitada sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (1,5 Kg) em temperatura ambiente durante 16 horas. Ela foi filtrada por meio de celite® e concentrada sob
- 20 pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, metanol/clorofórmio: 1/99) e forneceu **6** (0,07 g, 69,9 %) como um líquido viscoso incolor.

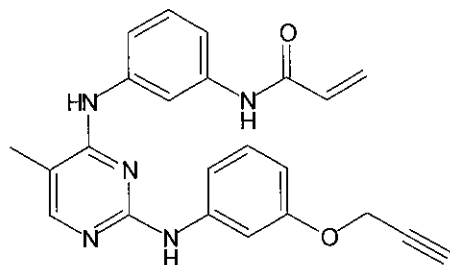
### **Etapa-5**



A uma solução agitada de **6** (0,070 g, 0,23 mmols) em NMP (1,5 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,083 g, 0,916 mmols) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora. Ela foi saciada com 10 % de solução de bicarbonato de sódio (15 mL) e o sólido precipitado foi filtrado, lavado com água fria (5 mL), hexano (5 mL). O sólido foi secado durante 2 horas sob pressão reduzida e forneceu **I-34** (0,033 g, 40 %) como um sólido amarelo-pálido. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: δ 1,47 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,74 (dd, *J* = Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 2,0 & 16,98 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 10 & 16,94 Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,02 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 10,18 (s, 1H); LCMS: *m/e* 360,8 (*M*+1).

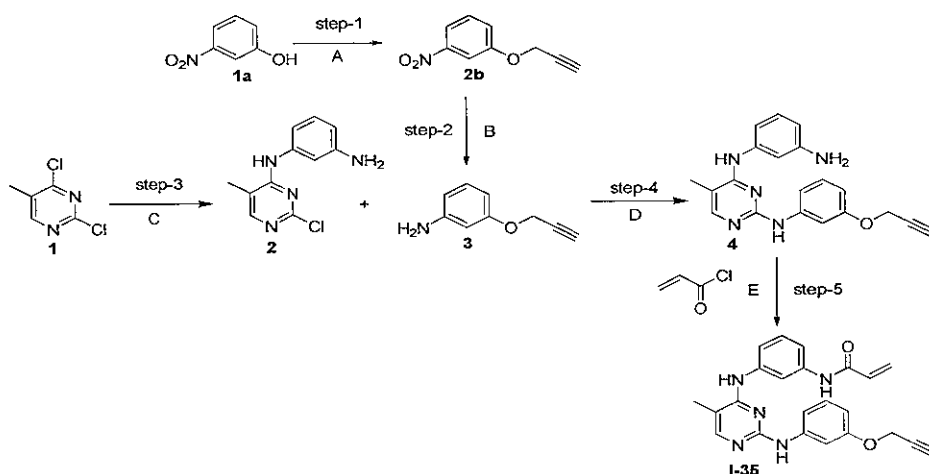
#### EXEMPLO 14

Preparação de N-(3-(5-metil-2-(3-(prop-2-ínilóxi)fenilamino) pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-35**



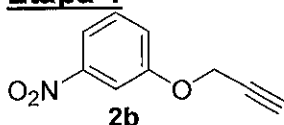
**I-35**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



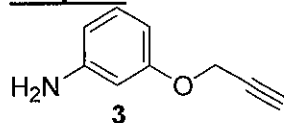
**A)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $65^\circ\text{C}$ , 8 h; **B)** pó de Fe,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 4 h; **C)** 1,3-fenolendiamina, DIPEA, n-BuOH,  $120^\circ\text{C}$ , 30 minutos, PM; **D)** HCl concentrado, etanol absoluto,  $110^\circ\text{C}$ , 2 h; **E)** NMP,  $0^\circ\text{C}$ , 1 hora.

#### Etapa-1



- 5 A uma solução agitada de **1a** (4 g, 0,0287 mols) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,6 g, 0,0574 mols) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 mL) foi adicionado brometo de propargila (4,1 g, 0,0345 mols) e a mistura resultante foi deixada refluxar durante 8 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada, saciada com água e extraída com EtOAc (3x50 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (20 mL) e secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida forneceu **2b** como um sólido amarronzado que foi usado sem outra purificação.

#### Etapa-2

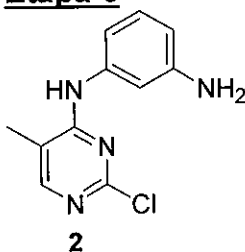


- 15 A uma solução agitada de **2b** em uma mistura de metanol (30 mL) e água (30 mL) foram adicionados,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10,3 g, 0,194 mols) e pó de ferro (6,8 g, 0,121 mols) respectivamente. Mistura resultante foi refluxada a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 horas. Mistura reacional foi resfriada, diluída com metanol e filtrada por meio de uma almofada de celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi incluído em EtOAc. Ele foi lavado com á-

gua, salmoura, secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, cromatografia de coluna de gravidade, o produto esperado foi eluído com  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 96/4) e forneceu **3** (3,2 g, 91 %) como

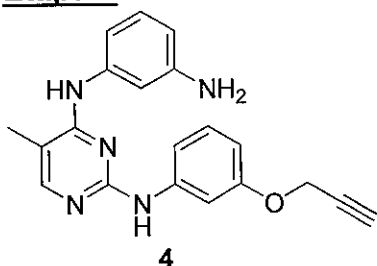
5 um sólido amarronzado.

### **Etapa-3**



Uma solução de 2, 4-dicloro-5-metil pirimidina **1** (0,3 g, 0,0018 mols), 1,3-fenileno diamina (0,24 g, 0,0022 mols), DIPEA (0,35 g, 0,0027 mols) em n-BuOH (3 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (120 °C, 30 min). A mistura reacional foi resfriada, saciada com água (15 mL) e extraída com EtOAc (3x15 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (20 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120) e forneceu **2** (0,15 g, 35 %) como um sólido amarronzado.

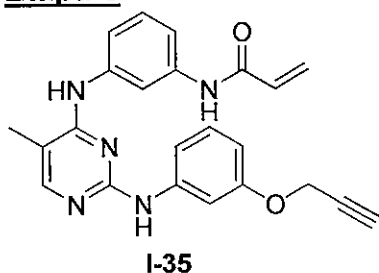
### **Etapa-4**



**2** (0,15 g, 0,006 mols) e **3** (0,37 g, 0,0025 mols) foram inseridos em um tubo de pressão e a isto foi adicionado EtOH abs. (3 mL) seguido por HCl concentrado (0,04 g, 0,0012 mols). O tubo foi firmemente ajustado com rosca e foi aquecido a 120 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada, solventes removidos sob pressão reduzida e resíduo obtido foi incluído em EtOAc (10 mL). Ele foi lavado com água (4 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (4 mL) e salmoura (5 mL). Secagem sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado

por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, cromatografia de coluna de gravidade, o composto esperado tornando-se eluído em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 94/6) e forneceu **4** (125 mg, 56 %) como um sólido marrom-claro.

#### **Etapa-5**

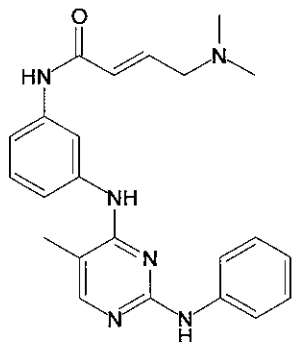


- 5                    A uma solução agitada de **4** (0,1 g, 0,002 mols) em NMP (8 mL) foi adicionado cloreto de acrilóila (0,1 g, 0,001 mols) gota a gota a 0 °C. A reação foi mantida nesta temperatura durante 10 minutos e em seguida deixada vir para a temperatura ambiente e agitar nesta temperatura durante 1,5 horas. Ela foi em seguida saciada com 10 % de solução de bicarbonato de
- 10                    sódio (8 mL) e extraída com EtOAc (2×15 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, cromatografia de coluna de gravidade, o composto esperado tornando-se eluído em  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 90/10) e forneceu **I-35** (20 mg, 18 %) como um sólido esbranquiçado.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,11 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,74 (d,  $J$  = 9,08 Hz, 1H), 6,25 (d,  $J$  = 15,84 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,27-7,45 (m, 5H), 7,91 (d,  $J$  = 8,84 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), LCMS:  $m/e$  400 ( $M+1$ ).

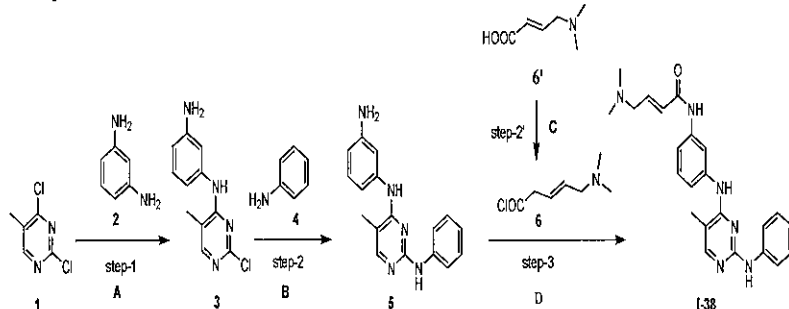
#### 20    **EXEMPLO 15**

Preparação de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-38**



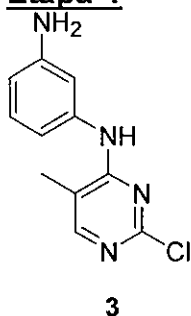
**I-38**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



- A)** DIEA, n-BuOH, 120 °C, 30 minutos, PM; **B)** NMP, 200 °C, 10 minutos, PM; **C)** cloreto de oxalila, CH<sub>3</sub>CN, 30 min a 0 °C, 2 horas a 25 °C, 5 minutos a 45 °C, **D)** NMP, 0 °C, 1 hora.

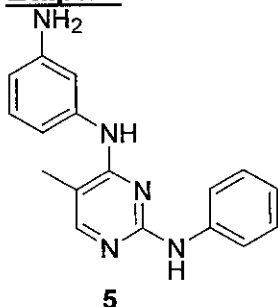
### **Etapas-1**

**3**

- Uma solução de **1** (2,0 g, 12 mmols), **2** (2,0 g, 18 mmols), DIPEA (2,33 g, 18 mmols) em n-BuOH (20,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 120 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida  
10  
saciada com água (100 mL), extraída com EtOAc (3x100 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (100 mL), salmoura (100 mL), seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, E-

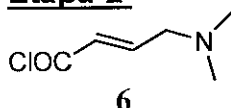
tOAc/CHCl<sub>3</sub>:15/85) e forneceu **3** (1,3 g, 45 %) como um sólido marrom escuro.

### Etapa-2



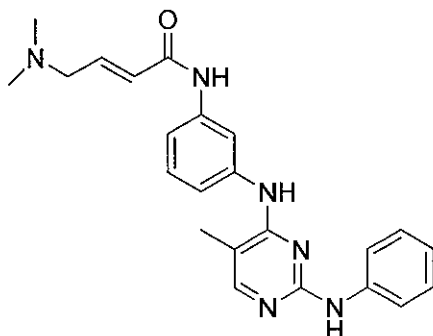
- Uma solução de **3** (1,0 g, 4,27 mmols), **4** (1,5 g, 16,12 mmols) em NMP (10 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 10 min). Em seguida a mistura reacional foi resfriada, diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3x100 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (100 mL), salmoura (100 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 98/2) e forneceu **5** (0,5 g, 40,3 %) como um sólido marrom-claro.

### Etapa-2'



- A uma solução agitada de **6'** (70 mg, 0,42 mmols) em CH<sub>3</sub>CN (1,0 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (80 mg, 0,62 mmols) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada agitar a 0 °C durante ½ hora e em seguida em TA durante 2 horas. Finalmente ela foi aquecida a 45 °C durante 5 minutos, resfriada e a mistura reacional foi levada para a próxima etapa sem outra purificação.

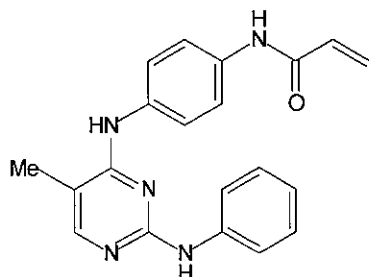
### Etapa-3

**I-38**

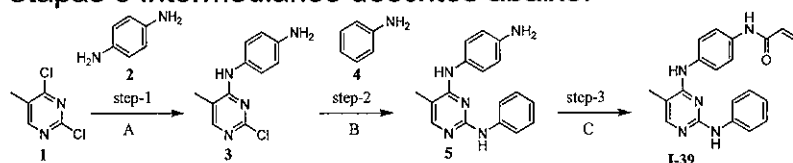
A uma solução agitada de **5** (75 mg, 0,12 mmols) em NMP (1 mL) foi adicionado **6** a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 hora, saciada com água fria (5 mL), basificada com Et<sub>3</sub>N e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL) e secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentração sob pressão reduzida seguida por purificação sobre sílica-gel (60-120) usando 5 % de metanol em clorofórmio forneceu composto bruto (20 mg) como um sólido gomoso marrom, que foi novamente inserido em diclorometano e agitado com 10 % de solução de bicarbonato durante 30 minutos, camada de diclorometano separada, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer **I-38** (8 mg, 17 %) como um sólido marrom. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,15 (s, 3H), 2,32 (s, 6H), 3,21 (d, *J* = 5,76 Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 15,36 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,52 Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 2,04 Hz & 5,08 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,72 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H); LCMS: *m/e* 402,8 (M+1).

**EXEMPLO 16**

Preparação de N-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil) acrilamida **I-39**

**I-39**

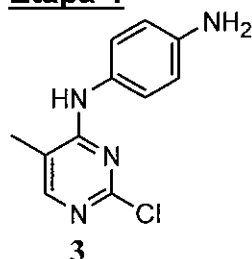
etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)** DIPEA, n-BuOH, 110 °C, 45 minutos, PM; **B)** HCl Conc., n-BuOH, 150 °C, 10 minutos, PM;

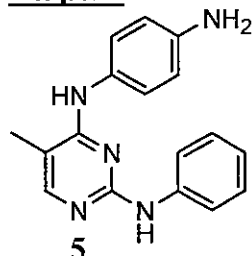
**C)** cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C-30 minutos, temperatura ambiente-2 horas.

### Etapa-1



Uma solução de **1** (0,4 g, 2,4 mmols), **2** (0,3 g, 2,6 mmols), DIPEA (0,46 g, 3,6 mmols) em n-BuOH (10 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (110 °C, 45 min). A mistura reacional foi resfriada, saciada com água (20 mL) e extraída com EtOAc (3x15 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (20 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 99/1) e forneceu **3** (350 mg, 62 %) como um sólido esbranquiçado.

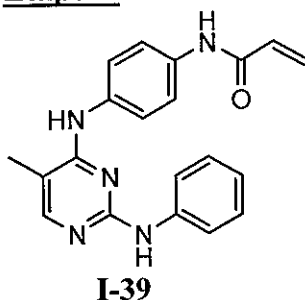
### Etapa-2



Uma solução de **3** (0,2 g, 0,8 mmols), **4** (0,63 g, 6,8 mmols) e HCl concentrado (0,03 g, 0,8 mmols) em n-BuOH (10 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (150 °C, 10 min). Em seguida a mistura reacional foi resfriada, diluída com água (10 mL), basificada com 10 % de solução de bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc (3x15 mL). O extrato de EtOAc

combinado foi lavado com água (15 mL), salmoura (15 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  : 97/3) e forneceu **5** (110 mg, 47 %) como um sólido gomoso de cor marrom.

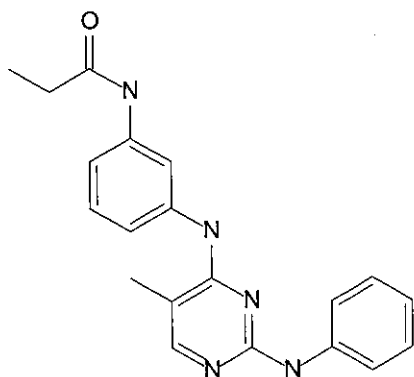
### 5 **Etapa-3**



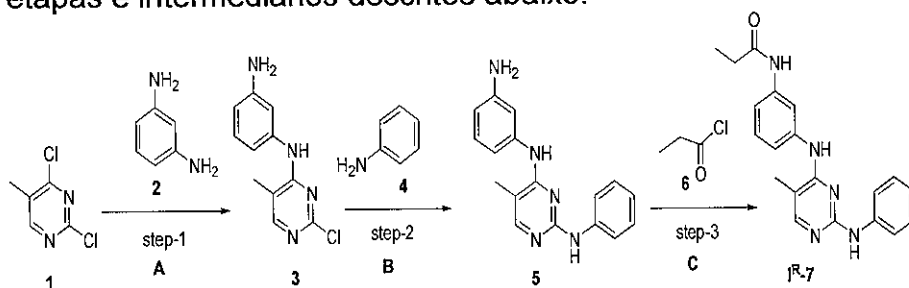
A uma solução agitada de **5** (0,06 g, 0,2 mmols) em NMP (2 mL) foi adicionado cloreto de acrilóila (0,03 g, 0,3 mmols) a 0 °C. Ele foi deixado agitar na mesma temperatura durante 20 minutos e em seguida em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi saciada com água, basificada com 10 % de solução de bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc (3x10 mL). A camada de EtOAc combinada foi lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL), secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120) e finalmente por HPLC preparativa e forneceu **I-39** (10 mg, 16 %) como um sólido esbranquiçado.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,10 (s, 3H), 5,71-5,76 (m, 1H), 6,25 (dd, J 2,04 & 16,96 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,30 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 6H), 7,86 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), LCMS:  $m/e$  346 ( $M+1$ ).

### EXEMPLO 17

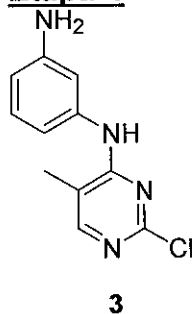
20 Preparação de N-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil) propionamida **I<sup>R</sup>-7**

**7R**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



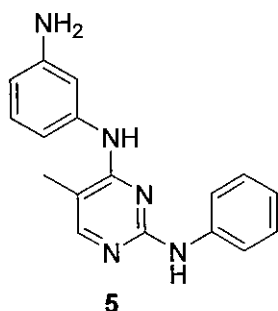
**A)** DIPEA, *n*-BuOH, 120 °C, 30 minutos, PM; **B)** NMP, 200 °C, 10 minutos, PM; **C)** 6, NMP, 0 °C, 60 min.

**Etapa-1**

Uma solução de **1** (2,0 g, 12 mmols), **2** (2,0 g, 18 mmols), DIPEA (2,33 g, 18 mmols) em *n*-BuOH (20,0 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas a 120 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida saciada com água (100 mL), extraída com EtOAc (3x100 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (100 mL), salmoura (100 mL), seco em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, EtOAc/CHCl<sub>3</sub> : 15/85) e forneceu **3** (1,3 g, 45 %) como um sólido marrom es-

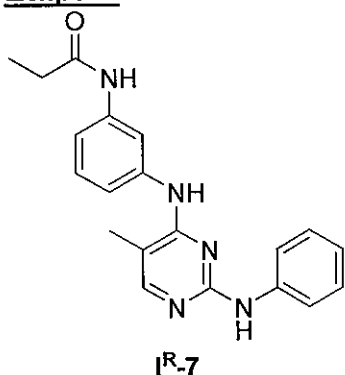
curo.

### **Etapa-2**



Uma solução de **3** (1,0 g, 4,27 mmols), **4** (1,5 g, 16,12 mmols) em NMP (10 mL) foi submetida à irradiação de micro-ondas (200 °C, 10 min). Em seguida a mistura reacional foi resfriada, diluída com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3x100 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (100 mL), salmoura (100 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida e forneceu um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH : 98/2) e forneceu **5** (0,5 g, 40,3 %) como um sólido marrom-claro.

### **Etapa-3**

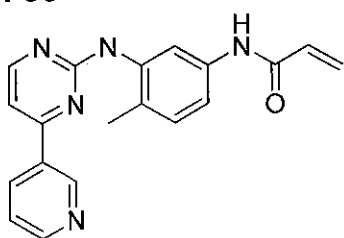


A uma solução agitada de **5** (75 mg, 0,25 mmols) em NMP (1,0 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de propanoíla (**6**) (72 mg, 0,75 mmols) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 60 minutos. A mistura reacional foi em seguida saciada com água (5 mL), basificada com Et<sub>3</sub>N e extraída com EtOAc (3x10 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 230-400, metanol/clorofórmio : 2/98) e forneceu **IR-7** (0,025 g,

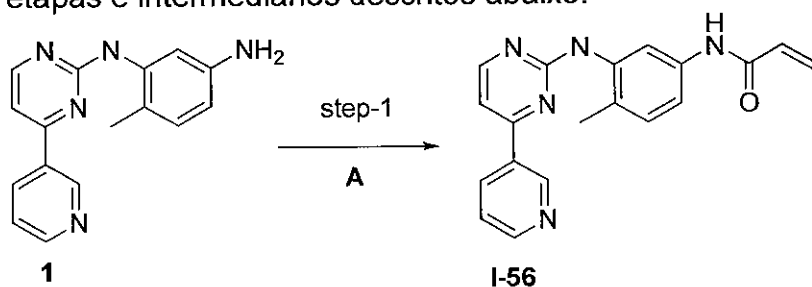
- 28,73 %) como um sólido esbranquiçado.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,08 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,31 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,81 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,11 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,00$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,81 (s, 1H); LCMS:  $m/e$  348,3 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 18**

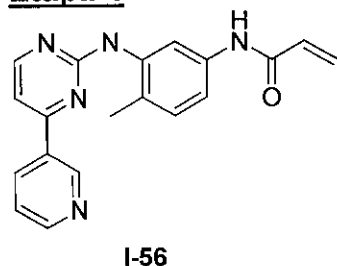
Preparação de N-(4-metil-3-(4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)fenil) acrilamida

**I-56****I-56**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



A) cloreto de acrilóila,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF, temperatura ambiente, 12 h

**Etapa-1**

- A uma solução agitada de **1** (0,15 g, 0,54 mmols) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,11 g, 1,08 mmols) em DMF (1 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado cloreto de acrilóila (0,09 g, 1,08 mmols), gota a gota, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada mais 12 horas. Ela foi em seguida saciada com água gelada (2 mL) e extraída com EtOAc (2x15 mL).

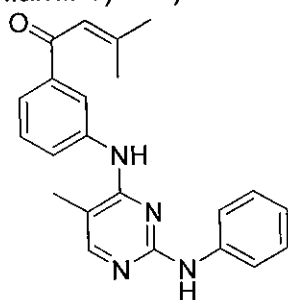


O extrato de EtOAc combinado foi lavado com salmoura (2 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo bruto. O resíduo foi também purificado por HPLC preparativa e forneceu **I-56** (0,060 g, 33 %) como um sólido amarelo-pálido.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,19 (s, 3H), 5,72 (dd,  $J = 2$  & 10,08 Hz, 1H), 6,22 (dd,  $J = 2$  & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10$  & 17 Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 1,92$  & 8,16 Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 5,12$  Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,95 (d,  $J = 1,68$  Hz, 1H), 8,45 (dd,  $J = 6,16$  & 8,16 Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,16$  Hz, 1H), 8,68 (dd,  $J = 1,56$  & 4,76 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,25 (d,  $J = 1,56$  Hz, 1H), 10,08 (s, 1H);

LCMS:  $m/e$  332,4 ( $M+1$ ).

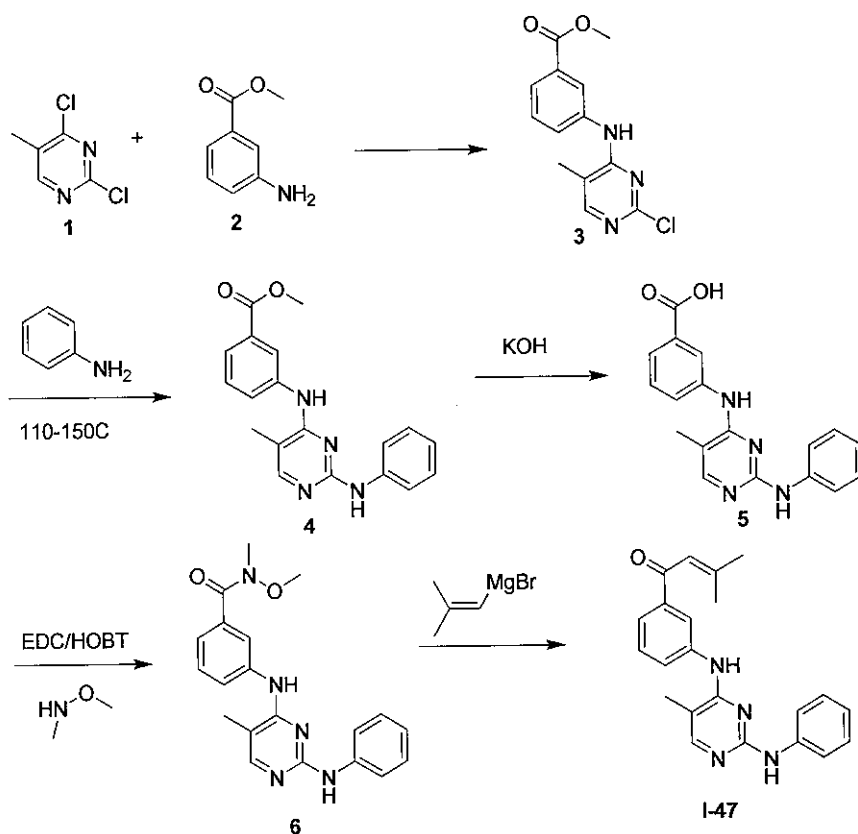
#### EXEMPLO 19

**Método geral para preparar compostos tendo uma ogiva contendo enona,** por exemplo, 3-metil-1-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)but-2-en-1-ona **I-47**



**I-47**

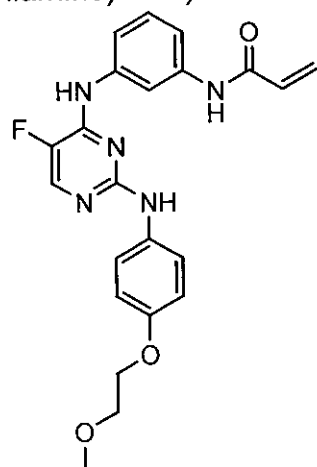
O composto do título é preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo. É também apreciado por alguém versado na técnica que **I-47** é um composto exemplar tendo ogivas contendo enona, e que outros compostos tendo ogivas contendo enona podem ser sintetizados de uma maneira substancialmente similar de acordo com os esquemas, etapas e correspondentes intermediários descritos abaixo.



- Compostos **1** e **2** são acoplados na presença de trietilamina para produzir composto **3**. Composto **3** é tratado com analina em temperatura elevada para produzir composto **4**. Saponificação de composto **4** com hidróxido de potássio produz composto ácido **5**, que é acoplado à N-O-dimetilhidroxilamina usando EDC para produzir composto **6**. Tratamento de composto **6** em baixa temperatura produz composto exemplar **I-47**.

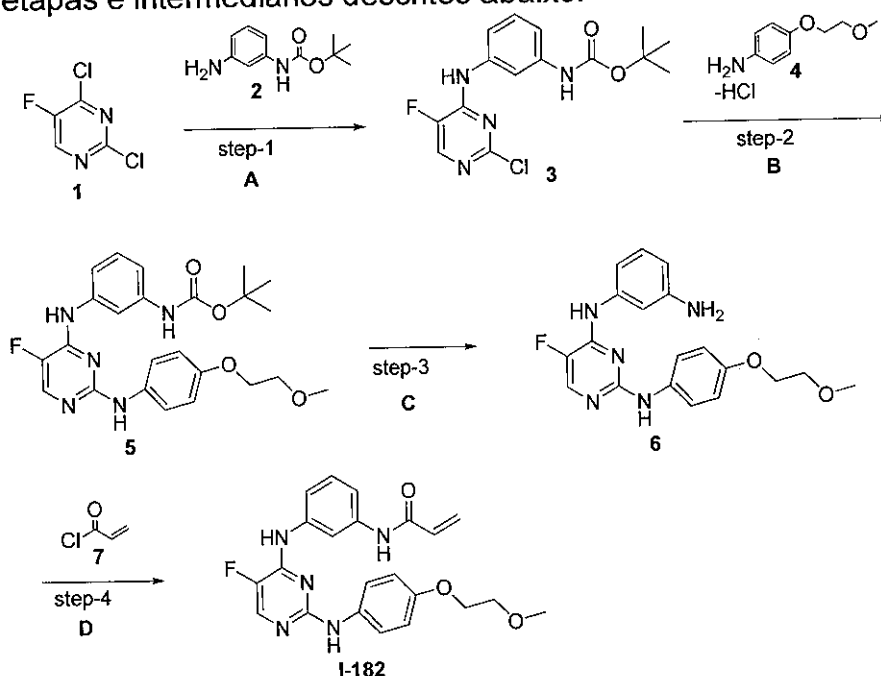
#### EXEMPLO 20

Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-182**



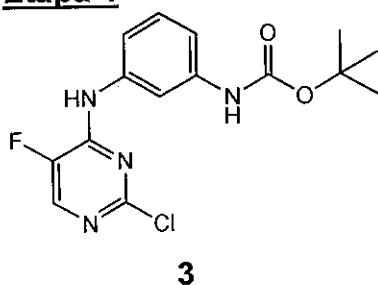
**I-182**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



A) 2, DIPEA, THF, refluxo; B) 4, álcool t-amílico, HOAc, refluxo;

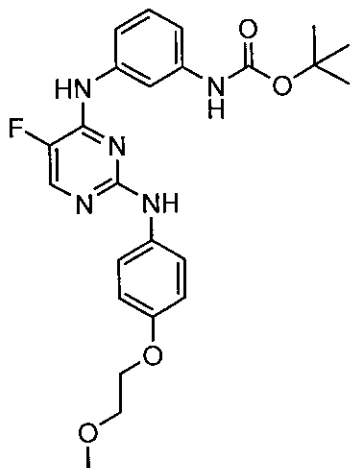
5 C) TFA, DCM; D) 7, DIPEA, THF, -10 °C.

**Etapa-1**

3

1 (800mg, 4,8mmol), 2 (996mg, 4,8mmol) e base de Hunig (948 uL, 5,75 mmols) foram dissolvidos em THF (20mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento, divididas entre água/salmoura (10 mL), agitadas e separadas as camadas. Secada fase orgânica sobre sulfato de sódio, e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. Titulação com EtOAc e heptano forneceram após filtração um sólido branco, 1g. LC/MS (TA = 2,03/(M+1)) 339,1.

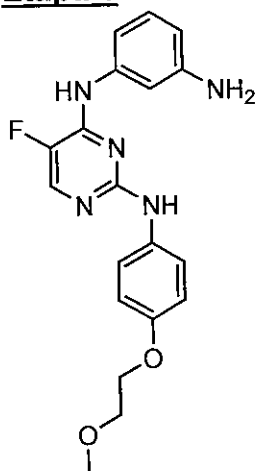
15 **Etapa-2**



5

3 (800 mg, 2,37 mmols) e 4 (576 mg, 2,84 mmols) foram suspensos em álcool de terc-amila (14 mL) e ácido acético (5 gotas). Aquecidos ao refluxo durante 4 horas. Após resfriamento, solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. O óleo escuro foi dividido entre água/salmoura e THF (10 mL de cada), agitado, e separadas as camadas e secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um sólido púrpura, 0,55 g. LC/MS (TA = 2,997/(M+1)) 470,2. Mais 150 mg de produto menos o grupo de proteção (BOC) cristalizado da camada aquosa.

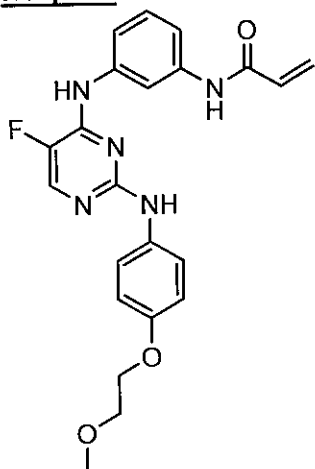
### Etapa-3



6

A uma solução de 6 (550 mg, 1,17 mmols) em DCM (20 mL) foi adicionado TFA (2 mL). Agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente durante 4 horas; Removido o solvente por meio de evaporação rotatória e

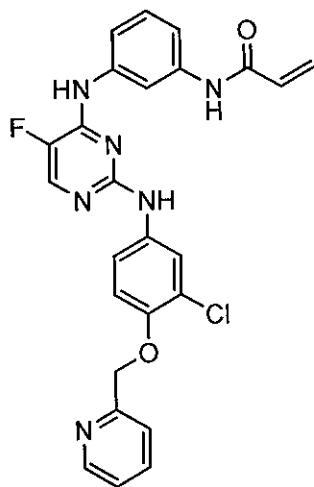
- dividido o óleo com bicarbonato de sódio saturado frio (0 °C) (10 mL) e EtO-Ac (10 mL), agitadas e separadas as camadas. A fase orgânica foi secada em sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um óleo escuro. Cromatografia rápida usando 20% -
- 5 100% de gradiente de heptano/EtOAc usando sistema combiflash forneceu 309 mg de um sólido rosa claro. LC/MS (TA = 2,78/(M+1)) 370,2.

**Etapa-4****I-182**

- Uma solução de **6** (309 mg, 0,84 mmols) em THF (10 mL) foi
- 10 resfriada em um banho de água/gelo-MeOH (-10 °C). A isto foi adicionado **7** (71 µL, 0,88 mmols), agitado durante 10 minutos, em seguida adicionada base de Hunig (145 µL, 0,88 mmol), e agitada durante 10 minutos. Divididas entre água/salmoura (10 mL), agitadas e separadas as camadas. Secada a
- 15 fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória e triturado com dietil éter para fornecer após filtração 285 mg (80 %) de um sólido esbranquiçado. LC/MS (TA = 2,79/(M + H)) 424,2.

**EXEMPLO 21**

- Preparação de N-(3-(2-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetóxi)fenilamino)-5-
- 20 fluoropirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-86**

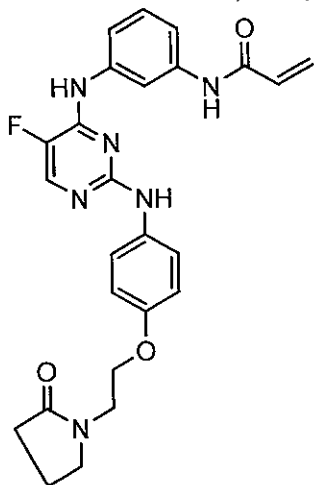
**I-86**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-cloro-4-(piridina-2-ilmetóxi)anilina no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,87/(M + H))

5 491,1.

**EXEMPLO 22**

Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(4-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-92**

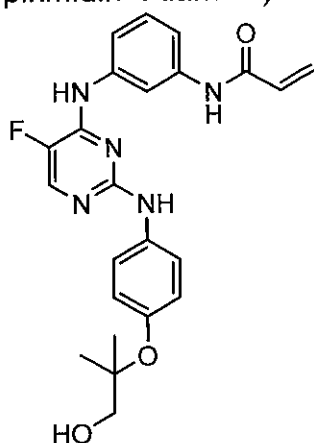
**I-92**

10 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 1-(2-(4-aminofenóxi)etil)pirrolidin-2-ona no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,718/(M + H)) 477,1.

**EXEMPLO 23**

15 Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)fenilamino)

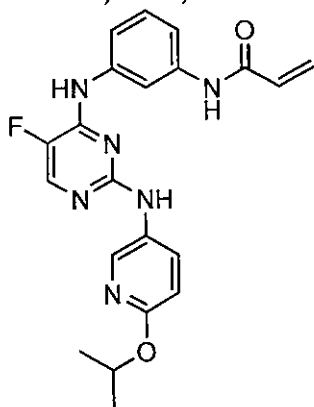
pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-93**

**I-93**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 2-(4-aminofenóxi)-  
 5 2-metilpropan-1-ol no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,724/(M + H)) 438,1.

**EXEMPLO 24**

Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(6-isopropoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil) acrilamida **I-172**



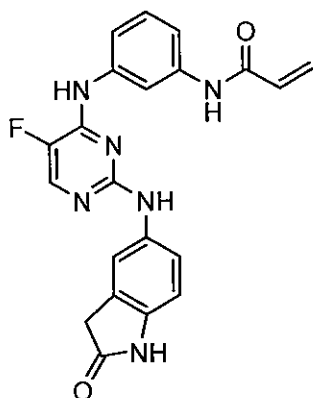
10

**I-172**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 6-isopropoxipiridin-3-amina no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,878/(M + H)) 409,2.

**EXEMPLO 25**

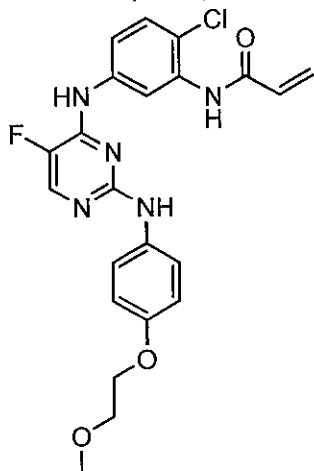
15 Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(2-oxoindolin-5-ilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-181**

**I-181**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 5-aminoindolin-2-ona no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,617/(M + H)) 405,1.

**5 EXEMPLO 26**

Preparação de *N*-(2-cloro-5-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-108**

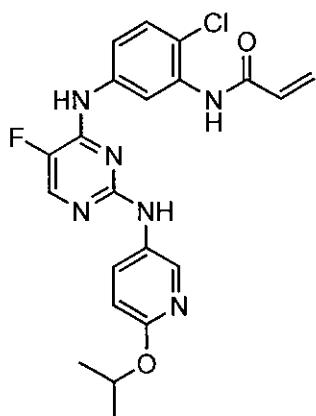
**I-108**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 5-amino-2-clorofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (TA = 2,852/(M + H)) 458,1.

**EXEMPLO 27**

Preparação de *N*-(2-cloro-5-(5-flúor-2-(6-isopropoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-107**

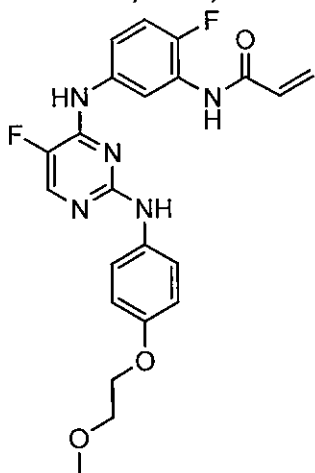


**I-107**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 5-amino-2-fluorofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1 e 6-isopropoxipiridin-3-amina no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,938/(M + H)) 443,1.

**EXEMPLO 28**

Preparação de *N*-(2-flúor-5-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-87**

**I-87**

10

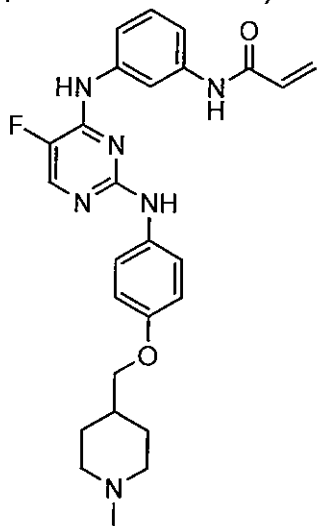
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 5-amino-2-fluorofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (TA = 2,797/(M + H)) 442,0.

**EXEMPLO 29**

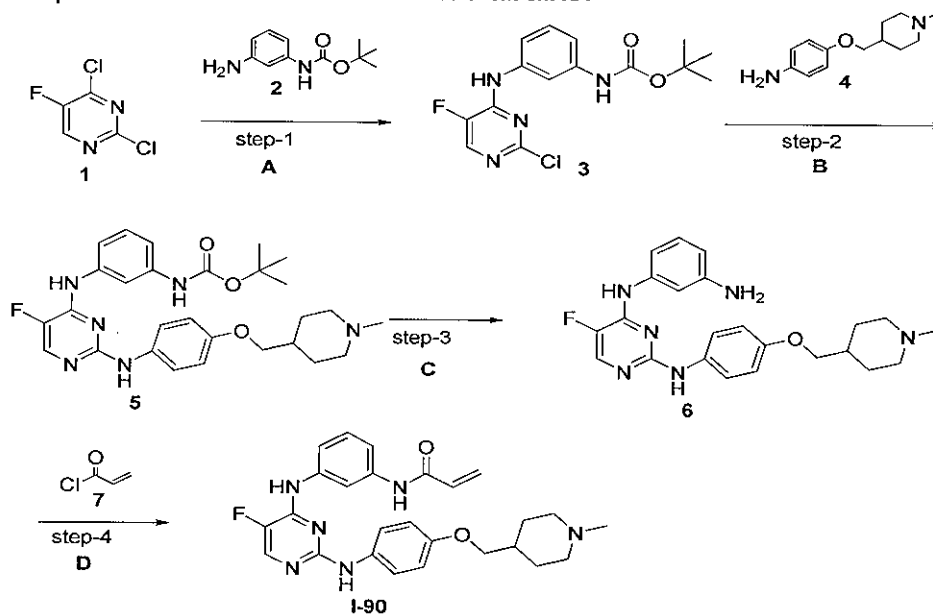
Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi) fenilamino)

15

pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-90**

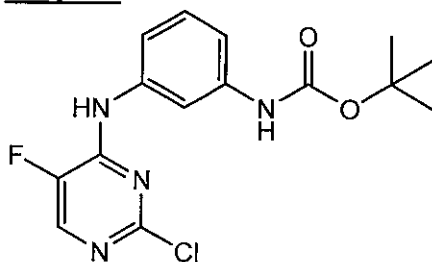
**I-90**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



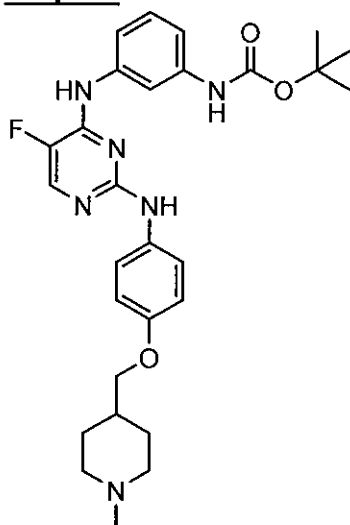
- 5      **A)** **2**, DIPEA, THF, refluxo; **B)** **4**, Pd(OAc)<sub>2</sub>, X-Phos, CsCO<sub>3</sub>, dioxano, refluxo, 12 h; **C)** TFA, DCM; **D)** **7**, DIPEA, THF, -10 °C.

**Etapa-1**



3

1 (800mg, 4,8mmol), 2 (996mg, 4,8mmol) e base de Hunig (948uL, 5,75mmol) foram dissolvidos em THF (20mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento, dividida com água/salmoura (10 mL), agitada e separadas as camadas. Secada fase orgânica sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. Titulação com EtOAc e heptano forneceu após filtração um sólido branco, 1 g. LC/MS (TA = 2,03/(M+1)) 339,1.

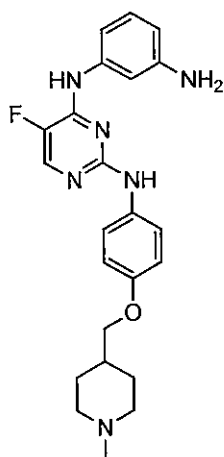
**Etapa-2**

10

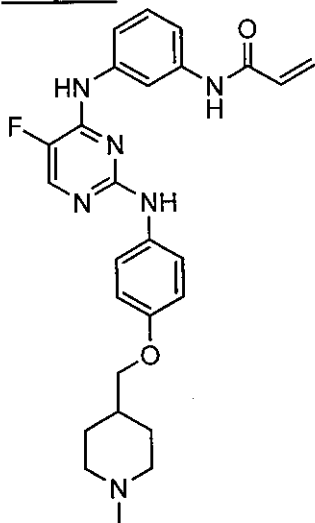
5

3 (205 mg, 0,61 mmols) e 4 (150 mg, 0,73 mmols) foram dissolvidos em dioxano (4 mL). Desgaseificada a solução durante 1 minuto. Acetato de paládio (20mg, 5 mols %), ligante X-Phos (35 mg, 10 mols %) e CsCO<sub>3</sub> (325 mg, 1,2 mmols) foram adicionados nesta ordem. Desgaseificada a suspensão durante 1 minuto e sob atmosfera de argônio a mistura foi aquecida ao refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. O óleo escuro foi dividido entre água/salmoura e EtOAc (5 mL de cada), agitado, filtrado o precipitado e separadas as camadas do filtrado. Secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um óleo escuro. Cromatografia rápida usando 0-30 % de gradiente de heptano/EtOAc forneceu óleo amarelo-claro. LC/MS (TA = 3,043/(M+1)) 523,2.

**Etapa-3**

**6**

A uma solução de **5** (144 mg, 0,27 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (1 mL). Agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente durante 12 horas; Removido o solvente por meio de evaporação rotatória e dividido o óleo com bicarbonato de sódio saturado frio (0 °C) (5 mL) e EtO-Ac (5 mL), agitadas e separadas as camadas. Fase orgânica foi secada em sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer espuma amarela clara. LC/MS (TA = 2,723/(M+1)) 423,1.

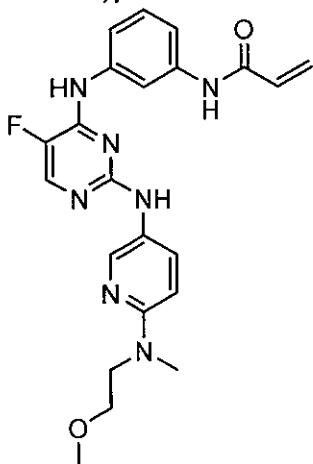
**Etapa-4****I-90**

Uma solução de **6** (105 mg, 0,25 mmols) em THF (3 mL) foi resfriada em banho de água/gelo-MeOH (-10 °C). A isto foram adicionados **7** (21 µL, 0,26 mmols), agitada durante 10 minutos, em seguida adicionada à base de Hunig (51 µL, 0,26 mmols), e agitada durante 10 minutos. Dividida com água/salmoura (5 mL), agitada e separada as camadas. Secada a fase

orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória fornece uma espuma amarela clara. LC/MS (TA = 2,726/(M + H)) 477,1.

### EXEMPLO 30

- 5 Preparação de *N*-(3-(5-flúor-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-77**

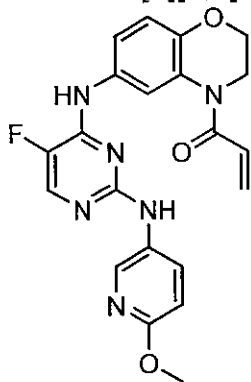


**I-77**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 29, usando *N*<sup>2</sup>-(2-metoxietil)-*N*<sup>2</sup>-metilpiridina-2,5-diamina no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,739/(M + H)) 438,1.

### EXEMPLO 31

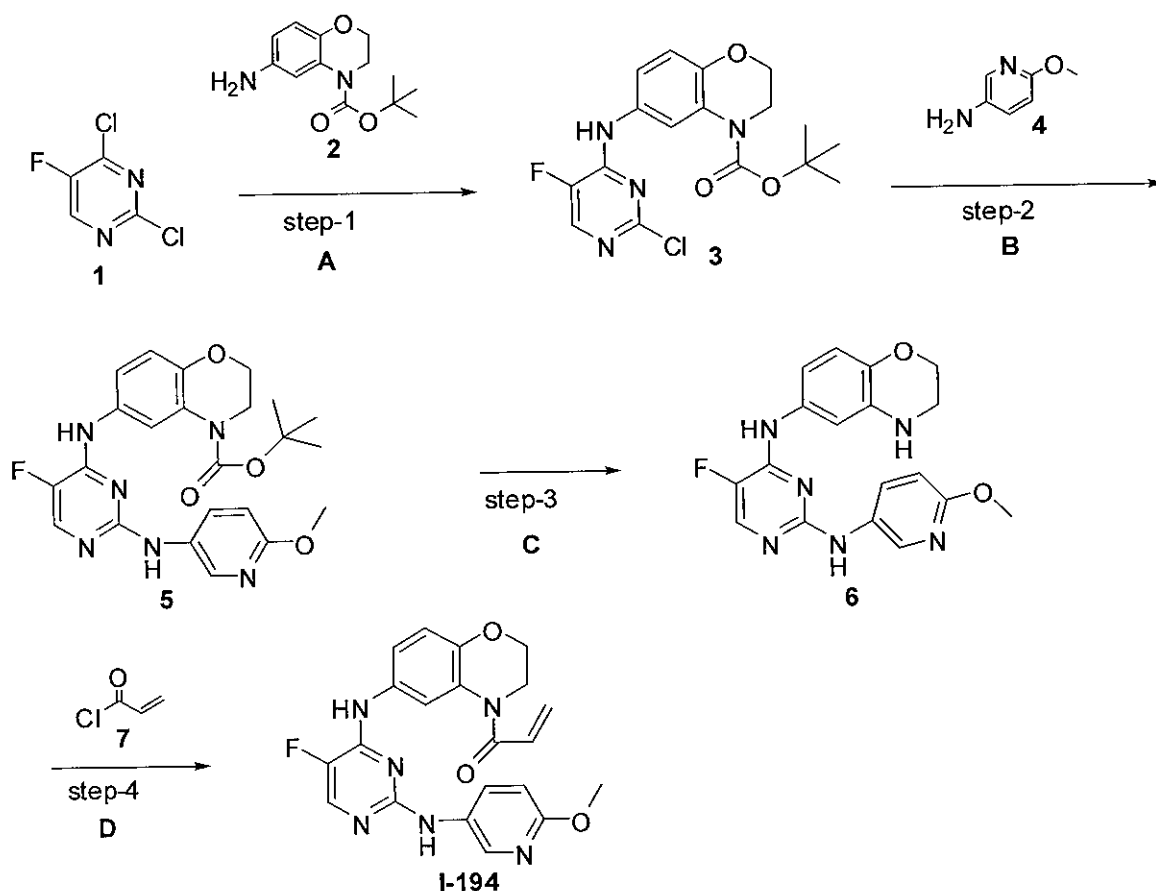
- Preparação de 1-(6-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona **I-194**



**I-194**

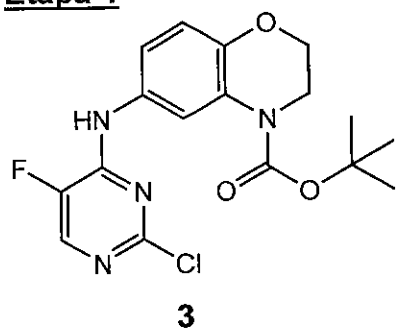
15

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



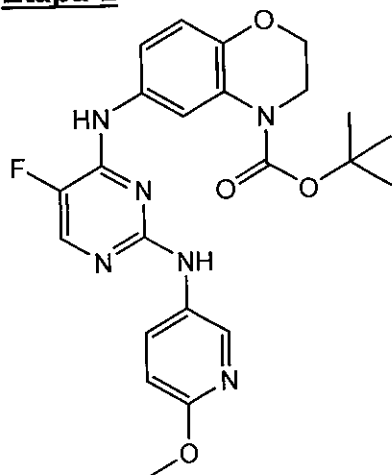
A) 2, DIPEA, THF, refluxo; B) 4, HOAc, álcool de terc-amila, refluxo, 12 h; C) TFA, DCM; D) 7, DIPEA, DCM, NMP, -10 °C.

### Etapa-1

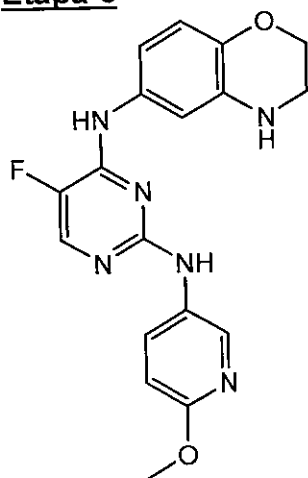


- 5                      1 (186 mg, 1,1 mmols), 2 (280mg, 1,1mmol) e base de Hunig (220  $\mu$ L, 1,3 mmols) foram dissolvidos em THF (6 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento, dividida com água/salmoura (6mL), agitada e separadas as camadas. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um sólido castanho. LC/MS (TA = 3,008/(M+1))
- 10

381,1.

**Etapa-2****5**

- 3 (215 mg, 0,56 mmols) e 4 (83 mg, 0,66 mmols) foram suspensos em álcool de *terc*-amila (6 mL) e ácido acético (3 gotas). Aquecidos ao refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. O óleo escuro foi dividido entre água/salmoura e EtOAc (5 mL de cada), agitado, e separadas as camadas e secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um óleo. Cromatografia rápida usando 30-70 % de gradiente de heptano/acetato de etila no sistema *combiflash* forneceu um sólido castanho. LC/MS (TA = 2,011/(M+1)) 469,2.

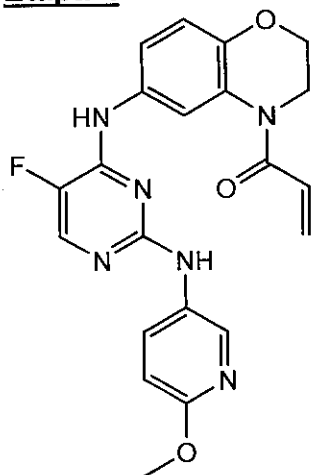
**Etapa-3****6**

15

A uma solução de **5** (200 mg, 0,43 mmols) em DCM (10 mL) foi

- adicionado TFA (1 mL). Agitar durante 30 minutos em temperatura ambiente durante 12 horas; Removido o solvente por meio de evaporação rotatória e dividido o óleo entre bicarbonato de sódio saturado frio (0 °C) (5 mL) e EtOAc (5 mL), agitado e separada as camadas. Fase orgânica foi secada em sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um sólido rosa. LC/MS (TA = 2,782/(M+1)) 369,1.

#### **Etapa-4**



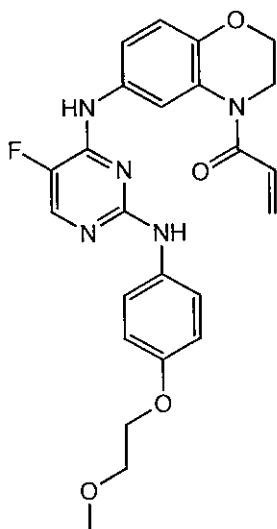
**I-194**

- Uma solução de **6** (150 mg, 0,41 mmols) em DCM (2 mL) e NMP (0,5 mL) foi resfriada em banho de água/gelo-MeOH (-10 °C). A isto foi adicionado **7** (34 µL, 0,43 mmols), agitado durante 10 minutos, em seguida adicionada base de Hunig (70 µL, 0,43 mmols), e agitada durante 10 minutos. Divididas entre água/salmoura (5 mL), agitadas e separadas as camadas. Secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. Purificada diretamente por meio de cromatografia rápida usando 20-80 % de gradiente de heptano/acetato de etila para fornecer um sólido rosa. LC/MS (TA = 2,8/(M + H)) 423,1.

#### **EXEMPLO 32**

- Preparação de 1-(6-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona **I-141**



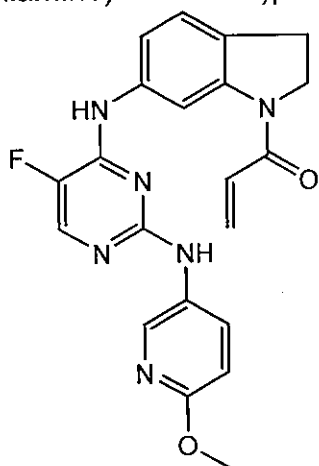
**I-141**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 31, usando 4-(2-metoxietóxi)anilina no lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,845/(M + H))

5 466,2.

**EXEMPLO 33**

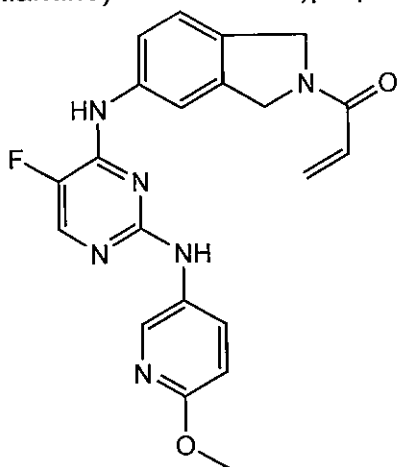
Preparação de 1-(6-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)indolin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-166**

**I-166**

10 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 31, usando 6-aminoindolina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (TA = 2,825/(M + H)) 407,1.

**EXEMPLO 34**

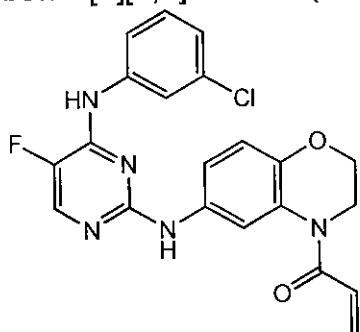
Preparação de 1-(5-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)isoindolin-2-il)prop-2-en-1-ona **I-165**

**I-165**

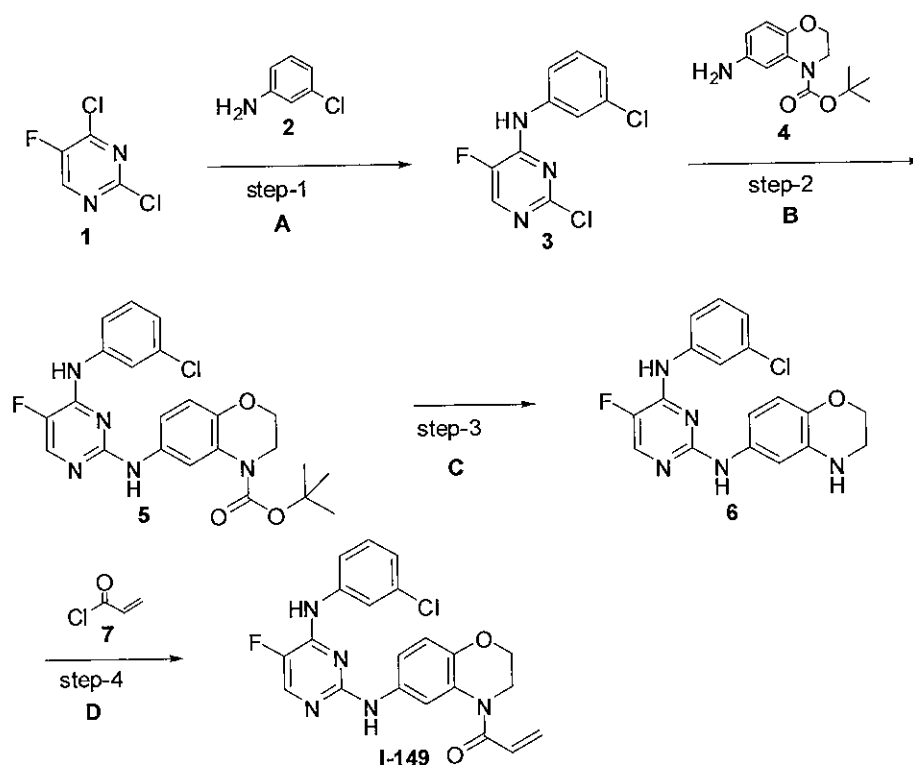
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 31, usando 5-aminoisoindolina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (TA = 2,751/(M + H)) 407,1.

**EXEMPLO 35**

Preparação de 1-(6-(4-(3-clorofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)prop-2-en-1-ona **I-149**

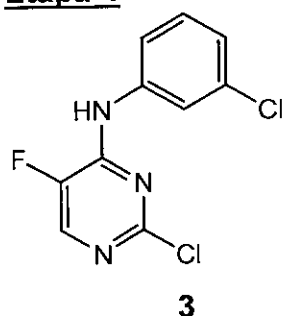
**I-149**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



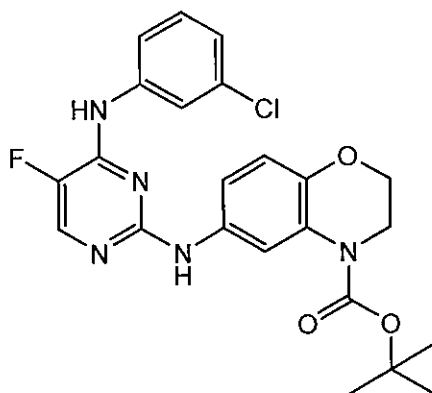
A) **2**, DIPEA, THF, refluxo; B) **4**, HOAc, álcool de terc-amila, refluxo, 12 h; C) TFA, DCM; D) **7**, DIPEA, THF, -10 °C.

### Etapa-1



- 5                    **1** (484 mg, 2,9 mmols), **2** (305 mg, 2,9 mmols) e base de Hunig (526 µL, 3,5 mmols) foram dissolvidos em THF (10 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento, divididas entre água/salmoura (10 mL), agitadas e separadas as camadas. Secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. Cromatografia rápida usando a gradiente de 0-30 % de heptano/acetato de etila no sistema combi*flash* forneceu um sólido branco. LC/MS (TA = 2,03/(M+1)) 339,1.
- 10

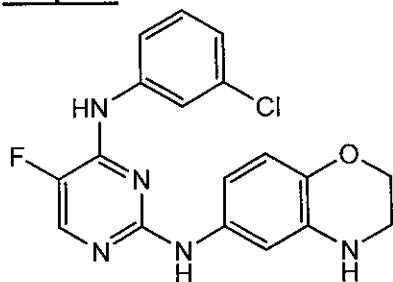
### Etapa-2



5

3 (150 mg, 0,58 mmols) e 4 (175 mg, 0,7 mmols) foram suspensos em álcool de terc-amila (8 mL) e ácido acético (3 gotas). Aquecidos ao refluxo durante 12 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória. O óleo escuro foi dividido entre água/salmoura e EtOAC (5 mL de cada), agitado, e separadas as camadas e secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um óleo escuro. Cromatografia rápida usando a gradiente de 0-25 % de heptano/acetato de etila no sistema *combiflash* forneceu um sólido branco. LC/MS (TA = 2,997/(M+1)) 470,2.

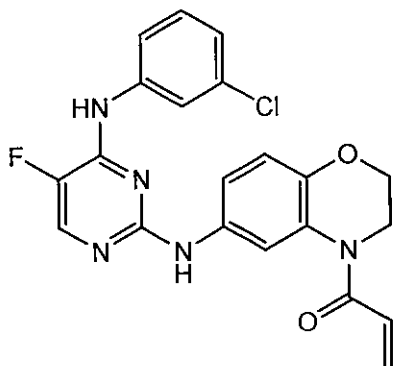
### Etapa-3



6

A uma solução de 5 (180 mg, 0,38 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (1 mL). Agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente durante 4 horas; removido o solvente por meio de evaporação rotatória e dividido o óleo entre bicarbonato de sódio saturado frio (0 C) (5 mL) e EtOAc (5 mL), agitado e separadas as camadas. Fase orgânica foi secada em sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer sólido amarelo-claro. LC/MS (TA = 2,723/(M+1)) 423,1.

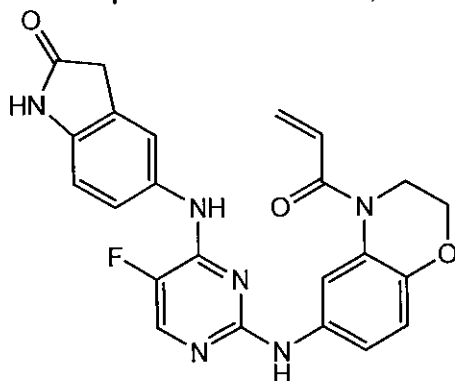
### 20 Etapa-4

**I-149**

Uma solução de **6** (150 mg, 0,4 mmols) em THF (3 mL) foi resfriada em banho de água/gelo-MeOH (-10 °C). A isto foi adicionado **7** (34 µL, 0,42 mmols), agitado durante 10 minutos, em seguida adicionada base de Hunig (70 µL, 0,42 mmols), e agitada durante 10 minutos. Divididas entre água/salmoura (5mL), agitadas e separada as camadas. Secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um sólido amarelo-claro. Cromatografia rápida usando gradiente de 10-50 % de heptano/acetato de etila no sistema combi-  
 10 *flash* forneceu um sólido branco. LC/MS (TA = 2,945/(M + H)) 426.

**EXEMPLO 36**

Preparação de 5-(2-(4-acrilóil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)indolin-2-ona **I-130**

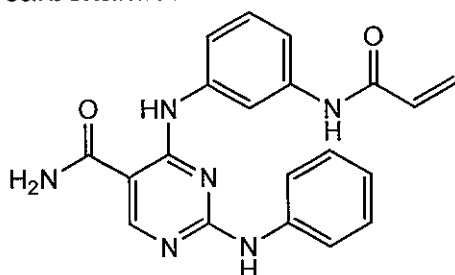
**I-130**

15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 35, usando 5-aminoindolin-2-ona no lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (TA = 2,673/(M + H)) 447,1.

**EXEMPLO 37**

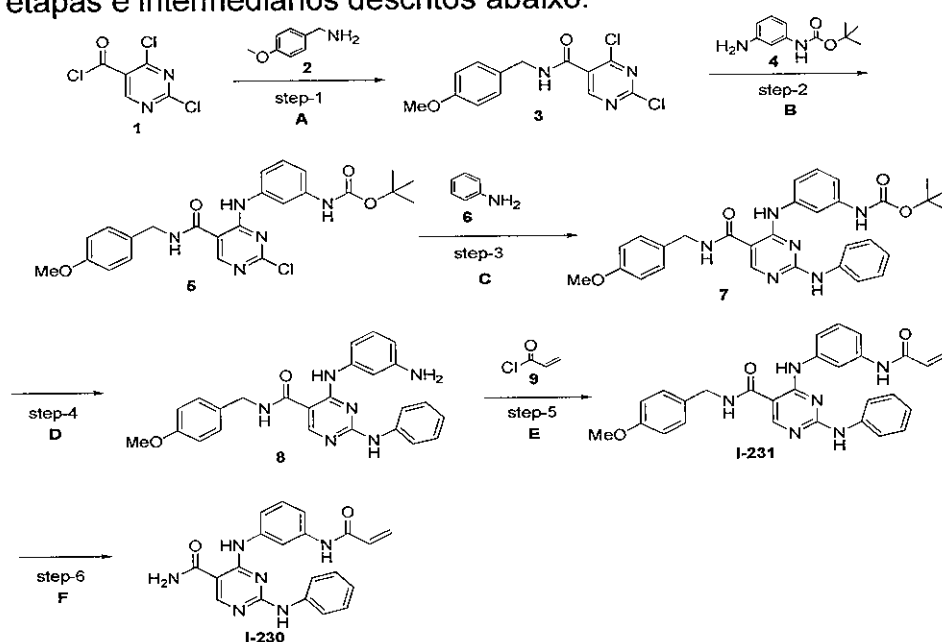
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-2-(fenilamino)pirimidina-5-

## carboxamida I-230



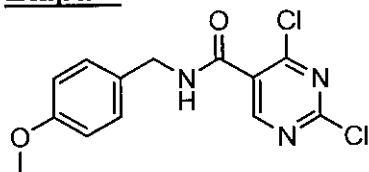
I-230

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



5

A) 2,  $\text{NEt}_3$ , DCM, 0 °C a temperatura ambiente; B) 4, DIPEA, THF, temperatura ambiente, 12 h; C) 6, DIPEA, álcool de t-amila, refluxo, 4 h; D) TFA, DCM, temperatura ambiente; E) 7,  $\text{NEt}_3$ , THF, 0 °C; F) TFA, TfOH, DCM, temperatura ambiente.

**Etapas**

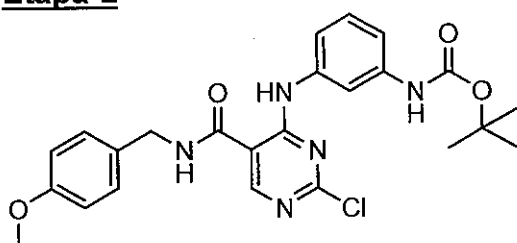
3

10

1 (500 mg, 2,4 mmols, preparado de ácido 2,4-dihidroxipirimidina-5-carboxílico de acordo com *J. Med. Chem.* 50: 591 (2007) e US 2007/0072851) foi dissolvido em DCM (10 mL) e gelado em um banho

de gelo/água (0 °C). **2** (309 µL, 2,4 mmols) foi adicionado e a mistura agitada durante 10 minutos. Trietilamina (365 µL, 2,6 mmols) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. O solvente foi reduzido em volume por meio de evaporação rotatória e diretamente purificado por cromatografia rápida usando a gradiente de 0-30 % de heptano/acetato de etila no sistema *combiflash* para fornecer um sólido branco. LC/MS (TA = 2,789/(M+1)) 312.

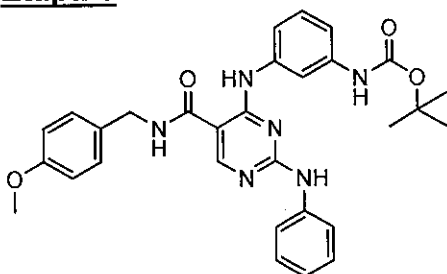
### Etapa-2



**5**

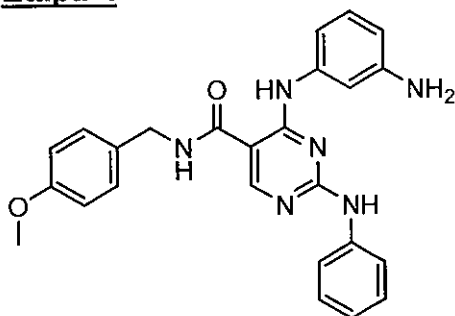
**3** (170 mg, 0,55 mmols), **4** (113 mg, 0,55 mmols) e base de Hunig (108 µL, 0,65 mmols) foram dissolvidos em THF (6 mL). Agitados em temperatura ambiente durante 12 horas. Divididas entre água/salmoura, agitadas, e separadas as camadas e secada a fase orgânica sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer após titulação com EtOAc, um sólido branco. LC/MS (TA = 3,123/(M+1)) 484.

### Etapa-3

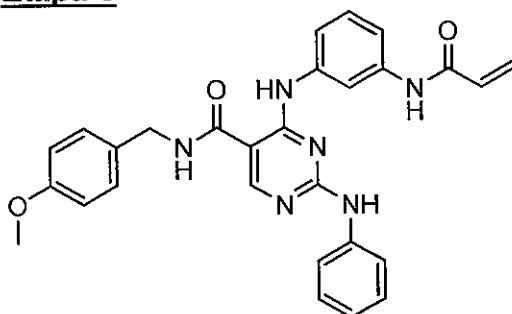


**7**

**5** (230 mg, 0,48 mmols), **6** (126 µL, 1,4 mmols) e base de Hunig (94 µL, 0,57 mmols) são dissolvidos em álcool de t-amila (6 mL). Aquecidos ao refluxo durante 4 horas, resfriados e água foi adicionada à massa sólida. Agitada, filtrada e secada para fornecer um sólido branco. LC/MS (TA = 3,182/(M+1)) 541,2.

**Etapa-4****8**

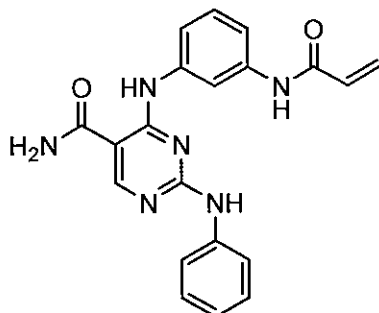
- 7 (180 mg, 0,33 mmols) foi suspenso em DCM (10 mL) e tratado com TFA (1 mL). Agitado durante a noite em temperatura ambiente. Diluído com DCM (40 mL) e lavado com NaOH (1N, 25mL). Agitado, precipitado formado, filtrado e secado para fornecer um sólido branco. LC/MS (TA = 2,934/(M+1)) 441,1.

**Etapa-5****I-231**

- Uma suspensão de **8** (130 mg, 0,29 mmols) em THF (6 mL) foi resfriada em água/gelo (0 °C). A isto foi adicionado **9** (25 µL (mais 5 µL adicionais), 0,38 mmols (total)), em seguida adicionado trietil amina (43 µL (mais 11 µL adicionais), 0,38 mmols (total)), e agitado durante um tempo total de 1 hora. Água foi adicionada, agitada, filtrado o precipitado restante e descartado. O filtrado foi secado em sulfato de sódio. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer um sólido amarelo. Cromatografia rápida usando a gradiente de 0 a 25 % de heptano/acetato de etila no sistema combiflash forneceu um sólido branco. LC/MS (TA = 2,964/(M + H)) 495,1.

**Etapa-6**

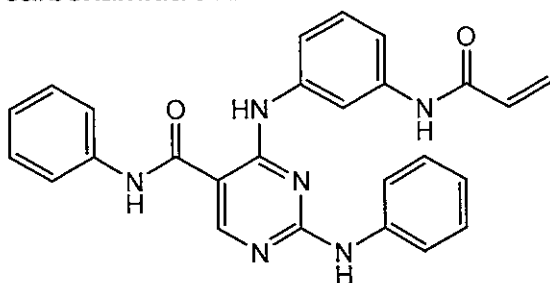


**I-230**

A uma suspensão de **I-231** (30 mg, 0,061 mmols) em DCM (4 mL) foram adicionados TFA (200  $\mu$ L) e ácido triflico (68  $\mu$ L, 0,61 mmol). Agitados em temperatura ambiente 1 hora. Removido o solvente sob pressão reduzida por meio de evaporação rotatória e dividido com bicarbonato de sódio saturado frio (0 C) (10 mL) e EtOAc (10 mL), agitado e separadas as camadas. Secada a camada orgânica sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer após titulação com dietil éter um sólido branco. LC/MS (TA = 2,715/(M + H)) 375,1.

**10 EXEMPLO 38**

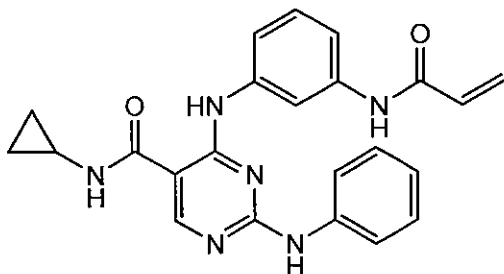
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-N-fenil-2-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida **I-222**

**I-222**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 37, usando anilina no lugar de **2** na Etapa 1 e omitindo a etapa 6. LC/MS (TA = 2,991/(M + H)) 451,2.

**EXEMPLO 39**

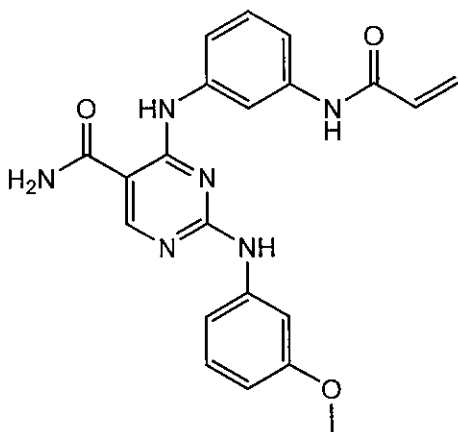
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-N-ciclopropil-2-(fenilamino)pirimidina-5-carboxamida **I-221**

**I-221**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 37, usando ciclopropilamina no lugar de **2** na Etapa 1 e omitindo a etapa 6. LC/MS (TA = 2,838/(M + H)) 415,2.

**EXEMPLO 40**

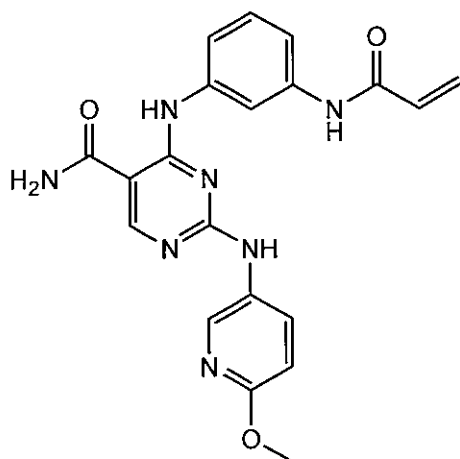
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-2-(3-metoxifenilamino)pirimidina-5-carboxamida **I-210**

**I-210**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 37, usando 3-metoxianilina no lugar de **6** na Etapa 3. LC/MS (TA = 2,743/(M + H)) 405,1.

**EXEMPLO 41**

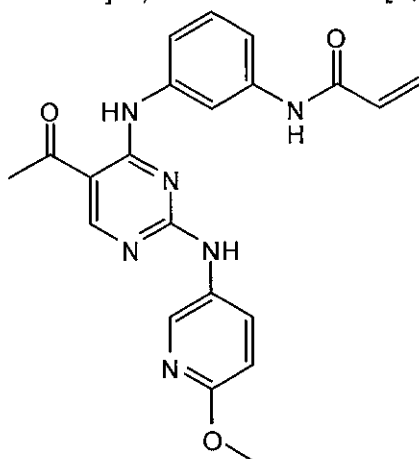
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino) pirimidina- 5-carboxamida **I-209**

**I-209**

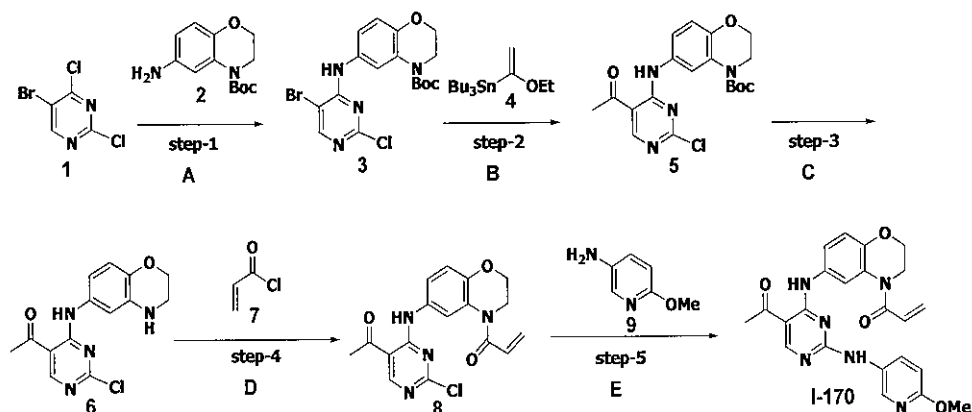
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 37, usando 6-metoxipiridin-3-amina no lugar de **6** na Etapa 3. LC/MS (TA = 2,657/(M + H)) 406,2.

#### 5 **EXEMPLO 42**

Preparação de 1-[6-[5-acetil-2-(6-metóxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il]-propenona **I-170**

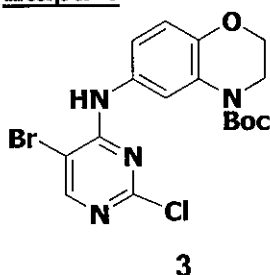
**I-170**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



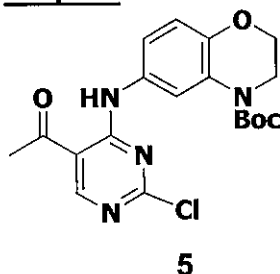
**A)** 2, DIPEA, THF, 70 °C, 16 h; **B)** (a) 4,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , DMF, 70 °C; (b) 1N HCl, acetona, 60 °C, 15 min; **C)** HCl/dioxano, DCM; **D)** 7, DIPEA, NMP, DCM, -20 °C a temperatura ambiente; **E)** 9, pTsOH, dioxano, 100 °C, 15 min.

#### 5 Etapa-1



Uma mistura de 499 mg de **1** (2,19 mmols), 547 mg de **2** (2,19 mmols), e 500 uL de N,N-di-isopropiletilamina em 20 mL de tetra-hidrofurano anidro foi aquecida a 70 °C durante a noite. Após resfriamento, a mistura reacional foi concentrada, e submetida a preparação aquosa com 50 mL de EtOAc, 20 mL de solução de bicarbonato de sódio, salmoura, e secada em sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração, o resíduo foi passado através de um cartucho de sílica curto, eluído com heptanos/EtOAc (v/v 3/1), fornecendo 815 mg de um sólido amarelo-claro (84 %). LC-MS: m/z 441,0 (ES+), 439,0 (ES-).

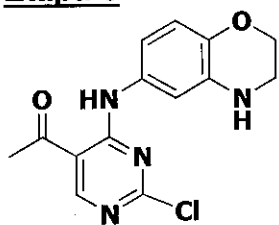
#### Etapa-2



Uma mistura de intermediário **3** (815 mg, 1,85 mmols), **4** (740 mg, 1,1 equiv.), 27 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) (2 % mols) em 6 mL de DMF anidro foi purgada com nitrogênio durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida aquecida a 70 °C durante a noite. LC-MS mostrou 70 % de conversão. Após resfriamento, 30 mL de acetato de etila e 760 mg de fluoreto de potássio em 5 mL de água foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante pelo menos 2 horas. O precipitado branco foi filtrado, e a camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, e secada em sulfato de sódio anidro.

Após filtração e concentração, o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetona, seguidos por adição de 3 mL de solução de HCl aquosa a 1,0 N. A mistura foi aquecida a 60 °C durante 15 minutos, e concentrada sob pressão reduzida. Preparação normal foi feita usando 50 mL de EtOAc, 10 mL de solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura, sulfato de sódio anidro. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel, fornecendo 405 mg de sólido amarelo (70 % baseados no material de partida consumido), também recuperando o intermediário **3** 183 mg. LC-MS: m/z 405,1 (ES+), 403,1 (ES-).

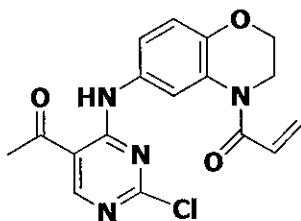
### Etapa-3



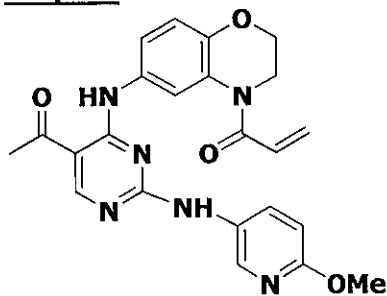
**6**

A uma mistura de 1,28 g de intermediário **I-2** em 10 mL de diclorometano, foram adicionados 10 mL de HCl a 4,0 N em dioxano. Após agitar em temperatura ambiente durante a noite, o solvente foi removido, e o resíduo foi secado em vácuo. LC-MS: m/z 305,1 (ES+), 303,1 (ES-).

### Etapa-4

**8**

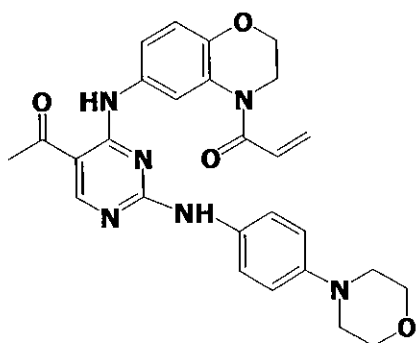
Sob N<sub>2</sub>, a uma mistura do intermediário **6** obtido acima, 1 mL de DIPEA em 10 mL de NMP e 10 mL de diclorometano a -20 °C, foram adicionados 275 uL de **7** (1,1 equiv). A reação foi continuada durante 5 minutos, em seguida saciada com 1 mL de álcool de isopropila. A mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente, e extraída com 100 mL de EtOAc, lavada com água 10 mL x 2, salmoura, secada em sulfato de sódio. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida com o eluente heptanos/EtOAc (v/v 2/3), fornecendo sólido amarelo **I-3** 450 mg (40 %). LC-MS: m/z 359,1 (ES+), 357,1 (ES-).

**Etapa-5****I-170**

A mistura de 30 mg de intermediário **8** (84 μmols) e 13 mg de **9** (1,2 equiv) em 1 mL de solução de dioxano de p-TsOH a 0,08 M foi aquecida a 100 °C durante 15 minutos. Após resfriamento, a mistura reacional foi submetida a preparação regular com 50 mL de EtOAc, bicarbonato de sódio aquoso, salmoura, e secada em sulfato de sódio anidro. Após concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com heptano/EtOAc (v/v 1/4) como eluente, fornecendo 22,8 mg de sólido branco pálido (61 %). LC-MS: m/z = 447,1 (ES+), 445,2 (ES-).

**EXEMPLO 43**

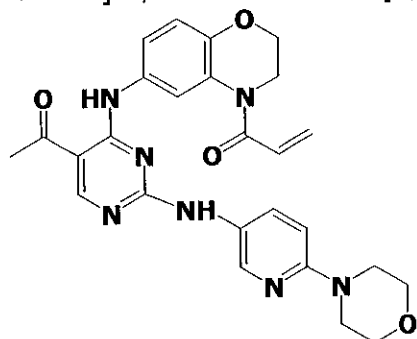
Preparação de 1-{6-[5-acetil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-propenona **I-169**

**I-169**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 4-morfolin-4-il-fenilamina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 501,1 (ES+), 499,2 (ES-).

**5 EXEMPLO 44**

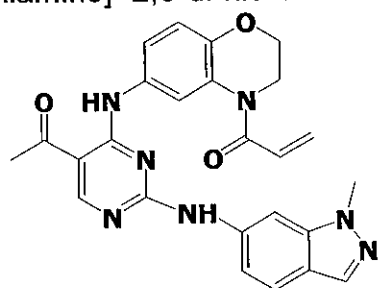
Preparação de 1-{6-[5-acetil-2-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-propenona **I-168**

**I-168**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-amino-[6-morfolin-4-il]-piridina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 502,2 (ES+), 500,3 (ES-).

**EXEMPLO 45**

Preparação de 1-{6-[5-acetil-2-(1-metil-1H-indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-propenona **I-154**

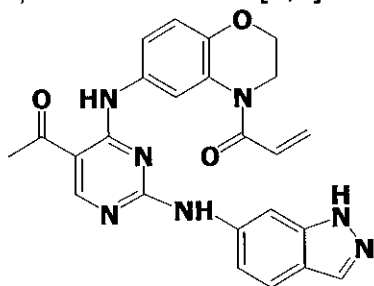


**I-154**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 1-metil-1H-indazol-6-ilamina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 470,1 (ES+), 468,1 (ES-).

**5 EXEMPLO 46**

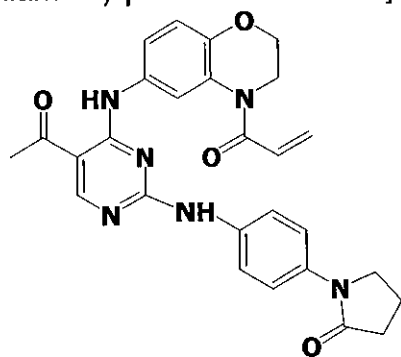
Preparação de 1-{6-[5-acetil-2-(1H-indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il}-propenona **I-153**

**I-153**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 1H-indazol-6-ilamina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 456,1 (ES+), 454,2 (ES-).

**EXEMPLO 47**

Preparação de 1-{4-[5-acetil-4-(4-acrilóil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-pirrolidin-2-ona **I-152**

**I-152**

15

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 1-(4-amino-fenil)-pirrolidin-2-ona no lugar de **9** na Etapa 5.

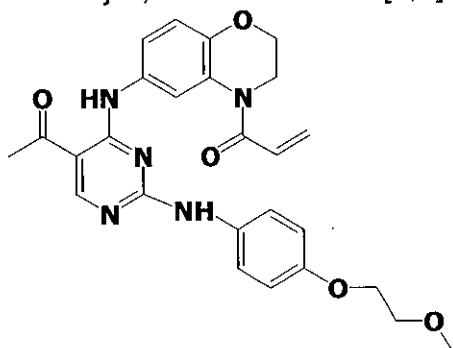
LC-MS: m/z 456,1 (ES+), 454,2 (ES-).

**20 EXEMPLO 48**

Preparação de 1-(6-{5-acetil-2-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenilamino]-pirimidin-4-



ilamino}-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propenona **I-150**

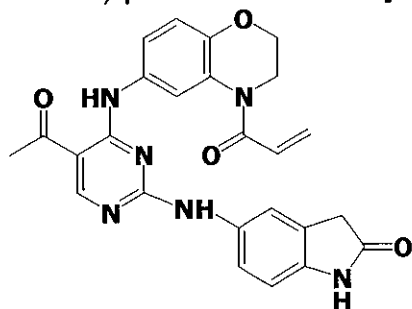


**I-150**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 4-(2-metóxi-etóxi)-fenilamina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 490,2 (ES+), 488,3 (ES-).

#### EXEMPLO 49

Preparação de 5-[5-acetil-4-(4-acrilóil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-1,3-di-hidro-indol-2-ona **I-129**

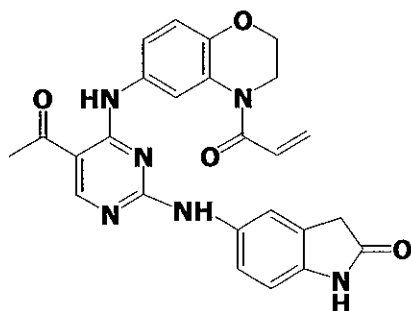


**I-129**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 5-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 471,1 (ES+), 469,2 (ES-).

#### EXEMPLO 50

Preparação de 1-(6-{5-acetil-2-[6-(2-hidróxi-etóxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-2,3-di-hidro-benzo[1,4]oxazin-4-il)-propenona **I-128**

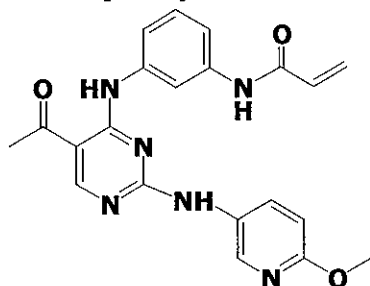
**I-128**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 2-(5-amino-piridin-2-ilóxi)-etanol no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 477,1 (ES+), 475,2 (ES-

5 ).

**EXEMPLO 51**

Preparação de N-{3-[5-acetil-2-(6-metóxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-fenil}-acrilamida **I-189**

**I-189**

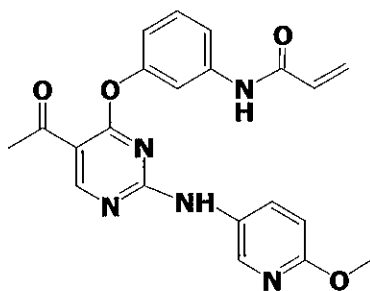
10

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-aminofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1 e 5-amino-2-metoxipiridina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 405,1 (ES+), 403,2 (ES-

15 ).

**EXEMPLO 52**

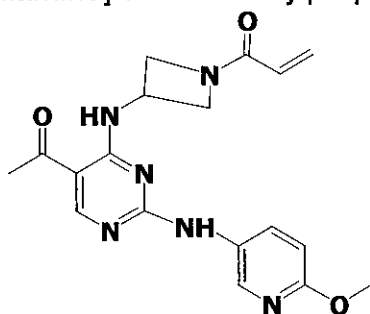
Preparação de N-{3-[5-acetil-2-(6-metóxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilóxi]-fenil}-acrilamida **I-188**

**I-188**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-hidroxifenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1 e 5-amino-2-metoxipiridina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 406,2 (ES+), 404,1 (ES-).

**EXEMPLO 53**

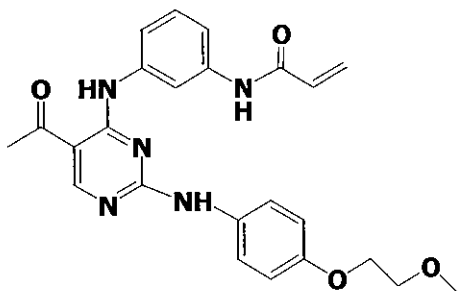
Preparação de 1-{3-[5-acetil-2-(6-metóxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino]-azetidín-1-il}-propenona **I-187**

**I-187**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-amino-N-Boc-azetidina no lugar de **2** na Etapa 1 e 5-amino-2-metoxipiridina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 369,1 (ES+), 367,2 (ES-).

**EXEMPLO 54**

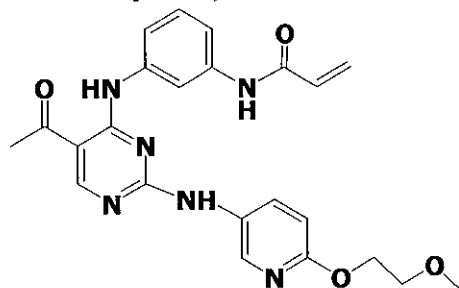
Preparação de N-(3-{5-acetil-2-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida **I-124**

**I-124**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-aminofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1 e 4-(2-metóxi-etóxi)-fenilamina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 448,2 (ES+), 446,3 (ES-).

**EXEMPLO 55**

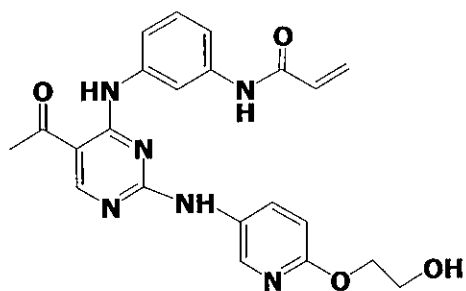
Preparação de N-(3-{5-acetil-2-[6-(2-metóxi-etóxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida **I-122**

**I-122**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-aminofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1 e 6-(2-metóxi-etóxi)-piridin-3-ilamina no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 449,2 (ES+), 447,1 (ES-).

**EXEMPLO 56**

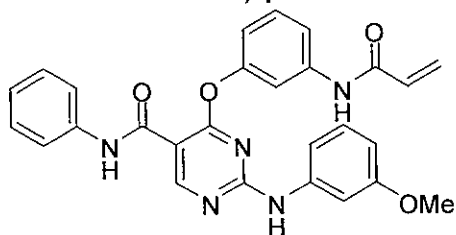
Preparação de N-(3-{5-acetil-2-[6-(2-hidróxi-etóxi)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-acrilamida **I-121**

**I-121**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42, usando 3-aminofenilcarbamato de terc-butila no lugar de **2** na Etapa 1 e 2-(5-amino-piridin-2-ilóxi)-etanol no lugar de **9** na Etapa 5. LC-MS: m/z 435,1 (ES+), 433,2 (ES-).

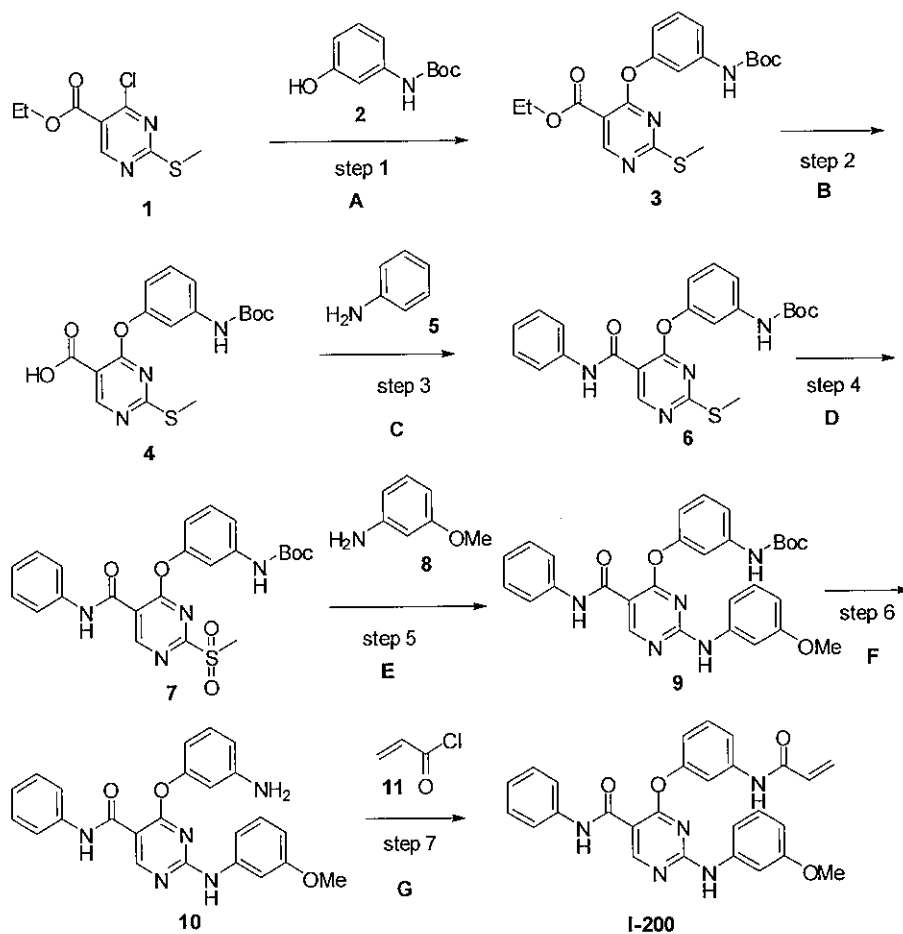
**EXEMPLO 57**

Preparação de fenilamida de ácido 4-(3-acrilamidofenóxi)-2-(3-metoxifenilamino)-pirimidina-5-carboxílico **I-200**

**I-200**

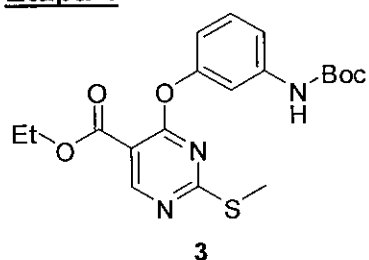
10

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



A) **2**, NaH, THF, 0 °C; B) NaOH, THF, MeOH; C) **5**, TBTU, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, 0 °C; D) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; E) **8**, 50 °C, 3 h; F) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; G) **11**, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

### Etapa 1

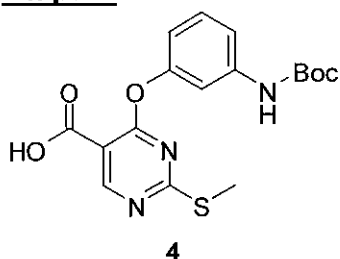


- 5 A uma solução agitada de terc-butil éster de ácido (3-hidroxifenil)carbâmico **2** (1,79 g, 8,59 mmols) a 0 °C foi adicionada uma suspensão de hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral) (0,34 g, 8,9 mmols) em THF anidro (30 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 20 minutos. A solução de fenóxido foi em seguida adicionada gota a gota a 0 °C a
- 10 uma solução de etil éster de ácido 4-cloro-(2-metilsulfanil)pirimidina-5-carboxílico **1** (2 g, 8,59 mmols) em THF (20 mL). A mistura reacional foi agi-

tada a 0 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (150 mL) e lavada com água (50 mL) e em seguida salmoura (50 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (1:9) para fornecer o

5 composto do título **3** como um sólido branco (2,43 g, 70 %).

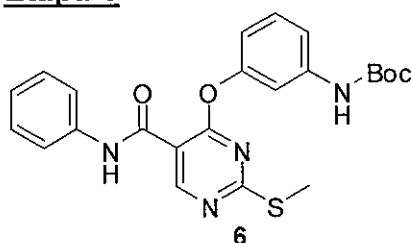
### **Etapa-2**



A uma solução agitada de etil éster de ácido 4-(3-*tert*-butoxicarbonilaminofenóxi)-2-(metilsulfanil)pirimidina-5-carboxílico **3** (2 g, 4,93 mmols) em THF (60 mL), foi adicionado metanol (60 mL) a -10 °C, seguido por hidróxido de sódio aquoso (0,3 g, 30 mL água, 7,5 mmols). A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL), acidificada com ácido cítrico e o sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água gelada (50 mL) para produzir **4** como um sólido branco. (1,52 g, 82 %).

10

### **Etapa-3**

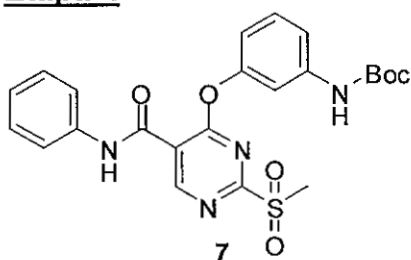


A uma solução agitada de ácido 4-(3-*tert*-butoxicarbonilaminofenóxi)-2-(metilsulfanil)pirimidina-5-carboxílico **4** (2,0 g, 5,29 mmols) e TBTU (2,55 g, 7,94 mmols) em acetonitrila (30 mL) a 0°C foi adicionado DIPEA (1,36g, 10,6 mmols) seguido por anilina **5** (0,60 g, 6,35 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após conclusão da reação a mistura reacional foi vertida em água gelada (100 mL) e o sólido branco obtido foi coletado por filtração e lavado com água gelada (20 mL), secado sob em vácuo para fornecer o composto do título **6**

20

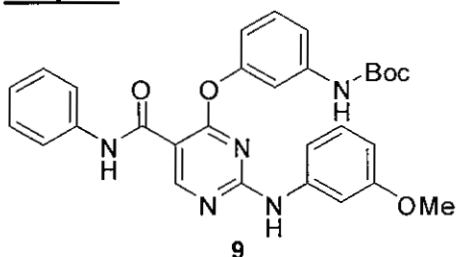
(1,79 g, 75 %).

#### Etapa-4



A uma solução agitada de terc-butil éster de ácido [3-(2-metilsulfanil-5-fenilcarbamoilpirimidin-4-ilóxi)-fenil]-carbâmico **6** (1,5 g, 3,31 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C foi adicionada uma solução de *m*-CPBA (70 %, 1,62 g, 2 eq) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi agitada durante 12 horas. A reação foi saciada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e o todo foi extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (1:9) para fornecer o composto do título **7** como um sólido branco (1,16 g, 73 %).

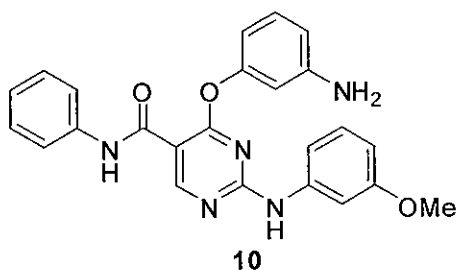
#### Etapa-5



Excesso de 3-metoxianilina (**8**) (2 mL) foi adicionado ao terc-butil éster de ácido [3-(2-metanosulfonil-5-fenilcarbamoil-pirimidin-4-ilóxi)-fenil]-carbâmico sólido **7** (0,5 g, 1,03 mmols) e a mistura resultante foi aquecida para 50 °C sob uma atmosfera de argônio durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com acetato de etila/hexano (1:1, 20 mL) e o precipitado resultante filtrado e lavado com acetato de etila/hexano (1:1, 10 mL) para fornecer o produto desejado **9** como um sólido branco (0,40 g, 75 % de produção).

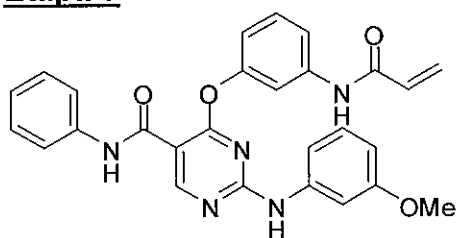
#### Etapa-6





5 A uma solução de terc-butil éster de ácido {3-[2-(3-metóxi-fenilamino)-5-fenilcarbamoyl-pirimidin-4-ilóxi]-fenil}-carbâmico **9** (0,3 g, 0,56 mmols) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado com 10 % de solução de  $\text{NaHCO}_3$  aquosa, secado ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrado, e evaporado sob pressão reduzida para fornecer a amina livre **10** como sólido branco.

#### Etapa-7



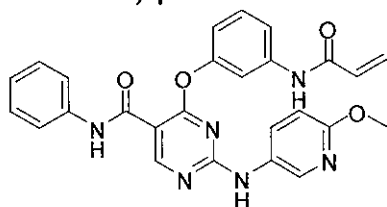
10 A uma solução agitada de amina **10** (0,24 g, 0,56 mmols) em diclorometano (20mL) sob atmosfera de argônio resfriada para  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  foi adicionado DIPEA (0,072 g, 0,56 mmols) seguido por adição gota a gota de cloreto de acríloila (0,050 g, 0,56 mmols). A mistura resultante foi agitada a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  durante 5 minutos, e a mistura reacional diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) e em seguida foi lavada com solução de NaCl saturada aquosa (10 mL). A camada orgânica foi secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel usando (MeOH- $\text{CHCl}_3$  5:95) como eluente para fornecer o composto-alvo **11** (0,094 g, 35 %) como sólido branco:  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMF- $d_7$ )  $\delta$  8,9 (s, 1H), 8,10-7,70 (m, 6H), 7,60-7,10 (m, 6H), 6,60 (m, 2H) 6,40 (dd, 1H,  $J = 8,0$ , 2,0 Hz ), 5,80 (m, 2H), 3,70 (s, 3H).

15

20

#### **EXEMPLO 58**

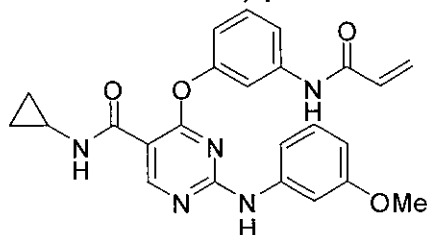
Preparação de fenilamida de ácido 4-(3-acrilamidofenóxi)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico **I-159**

**I-159**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 57 usando 6-metóxi-3-aminopiridina em lugar de **8** na Etapa 5.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 8,20 (brs, 1H), 7,90-7,60 (m, 4H), 7,45(m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,20 (m, 2H), 5,90 (dd,  $J$  = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

**EXEMPLO 59**

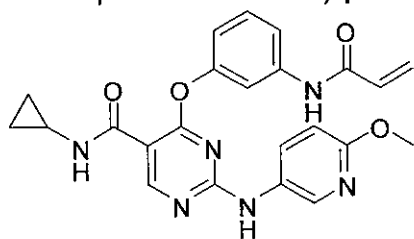
- 10 Preparação de ciclopropilamida de ácido 4-(3-acrilamidofenóxi)-2-(3-metoxifenilamino)-pirimidina-5-carboxílico **I-177**

**I-177**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 57 usando ciclopropilamina em lugar de **5** na Etapa 3.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,0 (s, 1H), 7,90 (brs, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,0 (m, 4H), 6,50 (m, 1H), 6,40 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 5,80 (dd,  $J$  = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 0,90 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

**EXEMPLO 60**

- Preparação de ciclopropilamida de ácido 4-(3-acrilamidofenóxi)-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico **I-176**



**I-176**

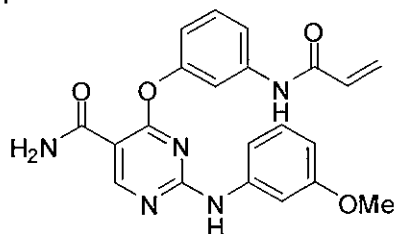
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 57 usando ciclopropilamina em lugar de **5** na Etapa 3 e 6-metóxi-3-aminopiridina em lugar de **8** na Etapa 5.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,90 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 6,98 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,42 (m, 2H), 5,90 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 0,95 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).

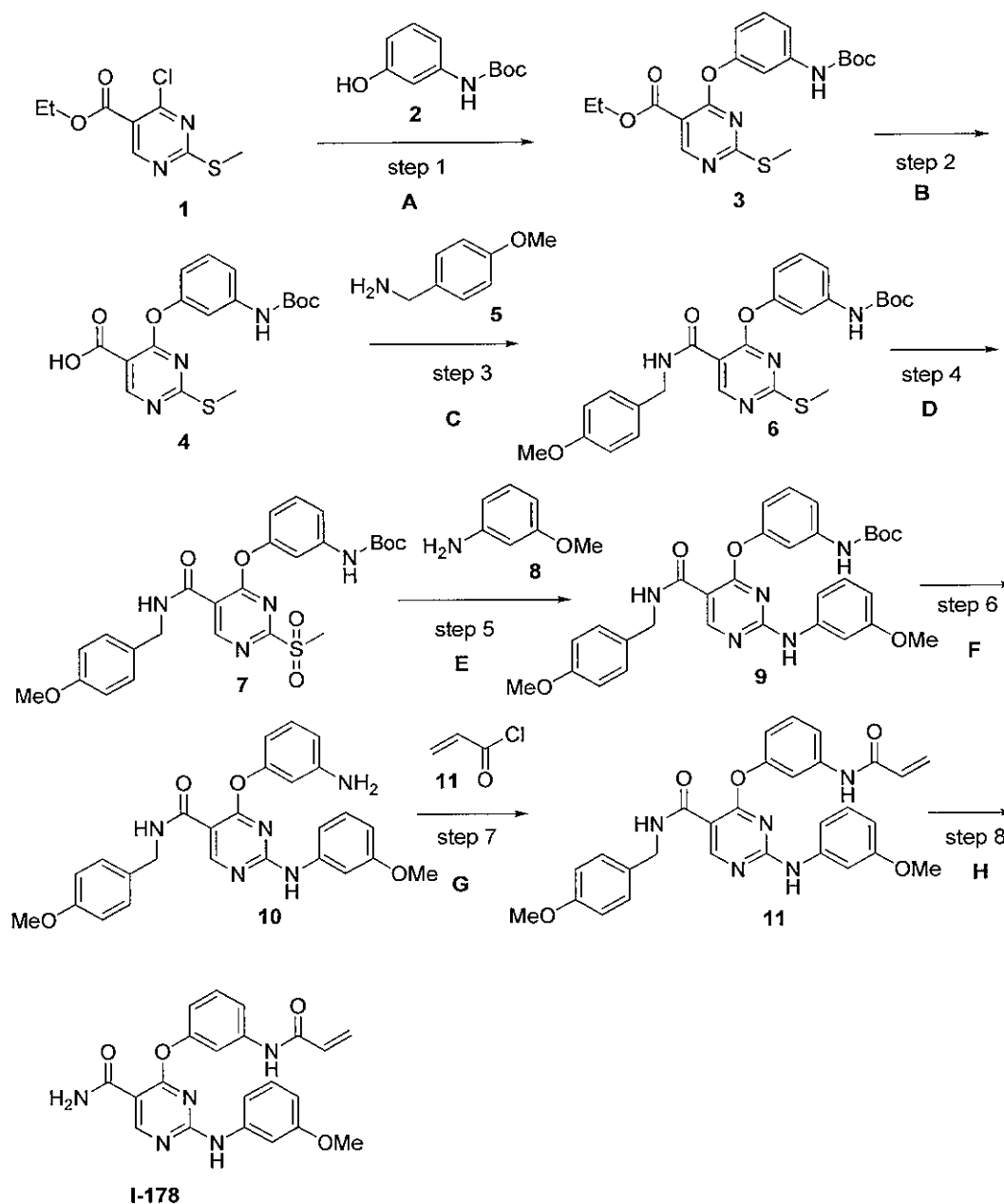
**EXEMPLO 61**

Preparação de amida de ácido 4-(3-acrilamidofenóxi)-2-(3-metoxifenilamino)

- 10 pirimidina-5-carboxílico **I-178**

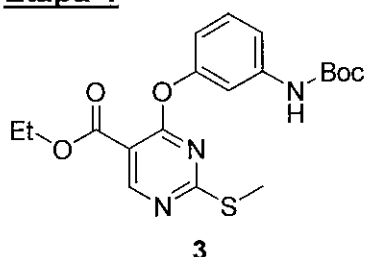
**I-178**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

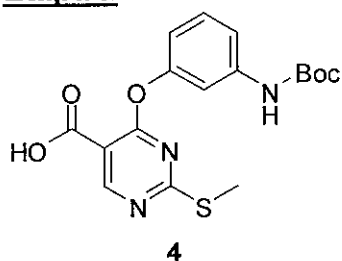


A) 2, NaH, THF, 0 °C; B) LiOH, THF, H<sub>2</sub>O; C) 5, TBTU, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN; D) MCPBA, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C; E) 8, DMA, 90 °C, 24 h; F) 4N HCl, dioxano; G) 11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; H) ácido triflico, TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

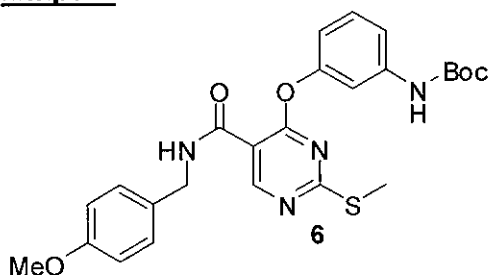
### Etapa-1



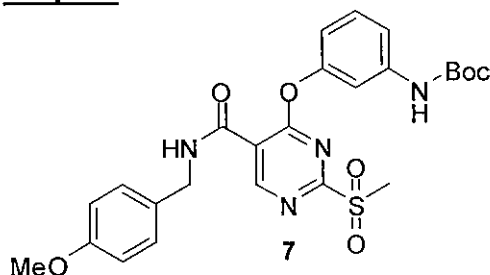
57.

**Etapa-2**

Saponificação de **3** (4,58 g, 11,3 mmols) por LiOH (500 mg, 20 mmols) em 80 mL de THF/H<sub>2</sub>O (1:1) e preparação usual com HCl a 1 N forneceram ácido livre **4**.

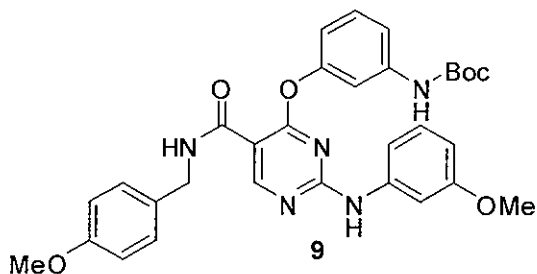
**Etapa-3**

Ácido **4** foi diretamente misturado com 4-metoxibenzilamina (1,55 g, 11,3 mmols), TBTU (5,4 g, 16,8 mmols) e DIEA (2,4 mL, 13,4 mmols) em 100 mL de MeCN em temperatura ambiente. A mistura reacional foi realizada durante a noite para fornecer **6** como um sólido branco (4,2 g, 8,5 mmols) após cromatografia rápida (EtOAc-hexano).

**Etapa-4**

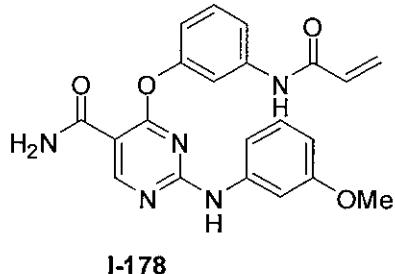
Etapa 4 foi conduzida de uma maneira similar à etapa 4 no Exemplo 57 com CHCl<sub>3</sub> sendo substituído por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como o solvente.

15 **Etapa-5**



A 2-metilsulfona de **7** (1,0 g, 1,9 mmols) foi misturada com 3-metoxianilina (420 mg, 3,4 mmols) em DMA e a mistura foi aquecida a 90 °C durante 24 horas. A preparação foi feita de uma maneira similar àquela para Etapa-5 no Exemplo 57 para fornecer **9** (300 mg, 0,52 mmols).

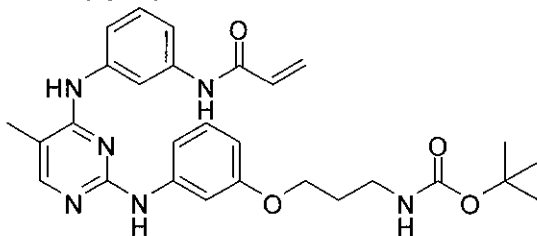
#### 5 Etapas-6, 7, e 8



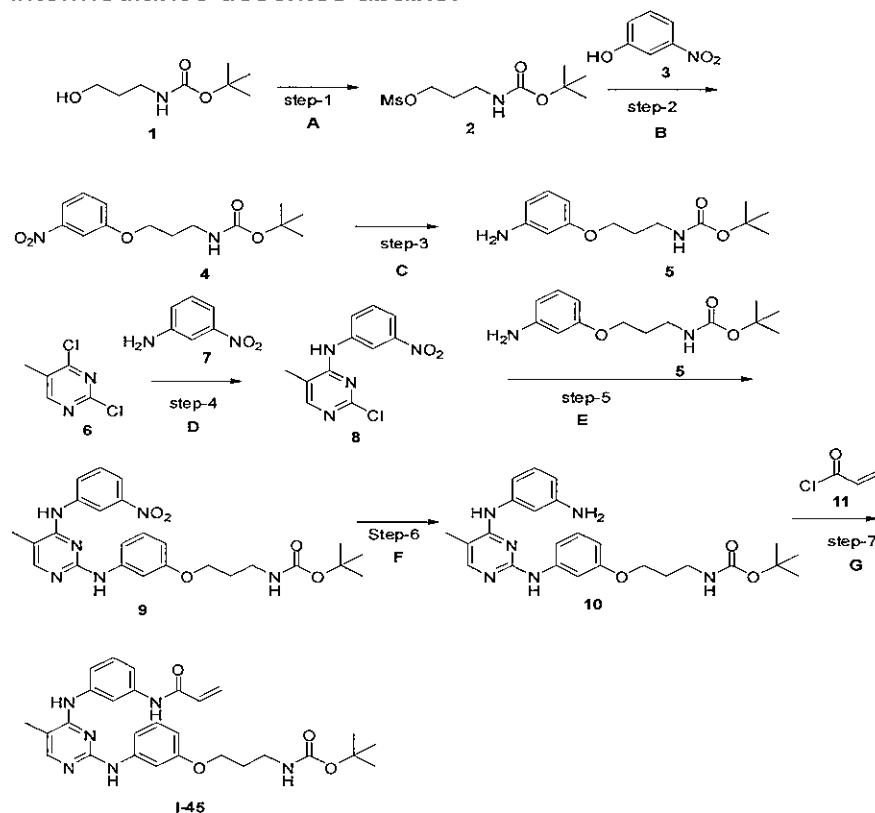
- O grupo Boc foi removido de **9** por tratamento com HCl a 4 N em dioxano. O produto (300 mg, 0,52 mmols) foi tratado imediatamente com cloreto de acrilóila (43 µL, 0,52 mmols) em 15 mL de DCM a -40 °C. Este intermediário foi purificado por cromatografia rápida (MeOH-DCM) e foi reagido com ácido trifílico e TFA em DCM para fornecer a benzilamina bruta **11** (120 mg, 0,228 mmols). Este intermediário (120 mg, 0,228 mmols) foi convertido em **I-178** usando ácido trifílico (305 µL, 3,44 mmols) em TFA/DCM (5 mL, 1:1) em temperatura ambiente para fornecer ~ 35 mg de composto final **I-178** como pó cinza após purificação por meio de cromatografia de coluna (16 % de produção durante três etapas). MS: m/z = 405.

#### EXEMPLO 62

Preparação de 3-(3-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenóxi) propilcarbamato de terc-butila **I-45**



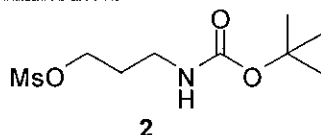
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



### Legendas do esquema: step - etapa

- A) **1**, cloreto de metanossulfonila,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente, 1 h; B) **3**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 60 °C; C)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH, temperatura ambiente, 16 h; D) **6**, **7**,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno, 100 °C, 16 h; E) **5**, AcOH, EtOH, 90 °C, 16 h; F)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH, temperatura ambiente, 16 h; G) **11**, NMP, 0 °C, 15 minutos.

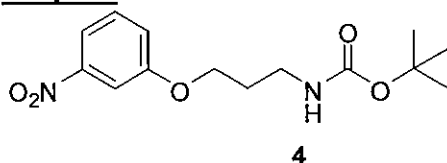
### Etapa-1



- 10 A uma solução agitada de **1** (1,0 g, 5,7 mmol) em diclorometano (20,0 mL) foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,15 g, 11,41 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,98 g, 8,56 mmol). A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante 60 minutos. Ela foi saciada com água (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). O extrato de  
15 EtOAc combinado foi lavado com 10 % de solução de  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL), á-

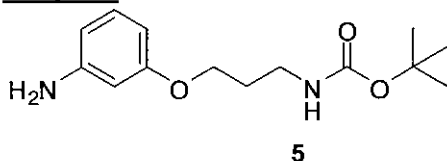
gua (25 mL), salmoura (25 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida para obter **2** (1,36 g, 94 %) como um líquido viscoso incolor. Ele foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

### Etapa-2



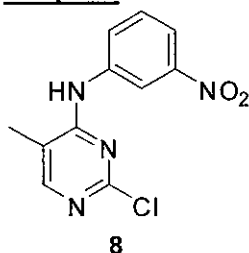
- 5 A uma solução agitada de **2** (0,749 g, 5,39 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,99 g, 7,19 mmol) em DMF seco (20 mL) foi adicionado **3** (1,36 g, 5,39 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. Ela foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi incluído em acetato de etila (25 mL). A solução de acetato de etila foi lavada com água (2x10 mL), salmoura (10 mL), secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida para obter **4** (1,2 g, 75 %) como um líquido viscoso amarelado. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

### Etapa-3



- 15 A uma solução de **4** (1,20 g, 4,05 mmol) em etanol (25 mL) foi adicionado Pd/C (0,12 g, 10 % de peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (1,5 Kg de pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **5** (0,95 g, 88 %) como um óleo viscoso amarronzado. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

### Etapa-4

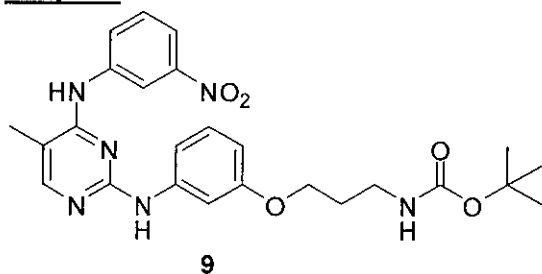


A uma solução de **6** (1,69 g, 12,26 mmol), em tolueno (50,0 mL)



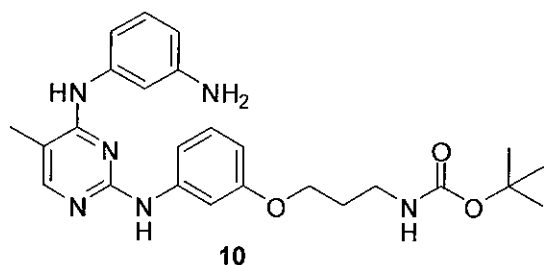
foram adicionados **7** (2,0 g, 12,26 mmol), BINAP (0,3 g, 0,49 mmol), carbonato de cério (7,9 g, 24,5 mmol). A solução foi desgaseificada (purgando N<sub>2</sub> durante 15 minutos) e a ela foi adicionado Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,054 g, 0,25 mmol). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. Ela foi resfriada, diluída com acetato de etila (100 mL) e filtrada por meio de Celite®. O filtrado foi lavado com água (2 x 25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, etilacetato/hexano: 15/85). O sólido obtido após evaporar as frações requeridas foi lavado com dietil éter e secado sob vácuo elevado para obter **8** (1,2 g, 37 %) como um sólido amarelo-claro.

#### Etapa-5



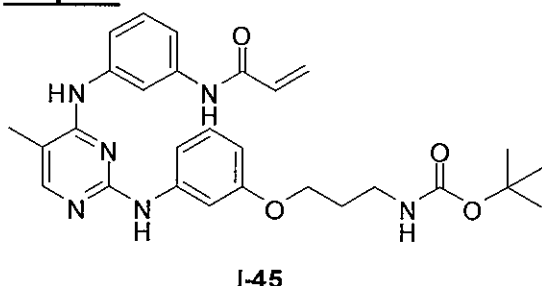
A uma solução de **8** (0,5 g, 1,89 mmol) e **5** (0,805 g, 3,0 mmol) em etanol (10,0 mL) foi adicionado ácido acético glacial (0,056 g, 0,95 mmol), e a mistura reacional foi agitada em um tubo selado durante 16 horas a 90 °C. A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi saciado com 10 % de solução de bicarbonato de sódio (10,0 mL) e extraído com acetato de etila (3x15 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (15 mL), salmoura (15 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexano: 50/50) para obter **9** (0,57 g, 61 %) como um sólido amarelo-claro.

#### Etapa-6



5 A uma solução de **9** (0,56 g, 1,13 mmol) em etanol (25 mL)) foram adicionados 10 % de Pd/C (0,068 g) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,5 Kg de pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **10** (0,45 g, 85 %) como um sólido amarronzado. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

#### Etapa-7



10 A uma solução agitada de **10** (0,25 g, 0,5382 mmol) em NMP (2,5 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,073 g, 0,807 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 15 minutos. A mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 % de NaHCO<sub>3</sub>. Após concluir a adição, a solução foi agitada durante mais 30 mins a 0 °C, e em seguida filtrada por meio de um funil Buchner para isolar o sólido precipitado.

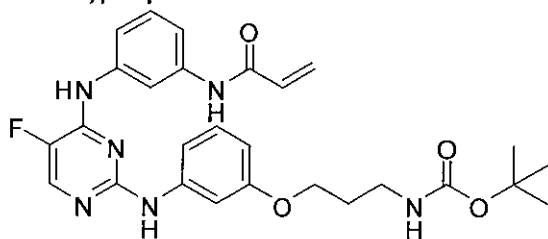
15 O sólido foi lavado com água fria e hexano. Ele foi dissolvido em metanol: diclorometano (50:50, 10 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (50 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2 x 100 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (50 mL), salmoura (50 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter **I-45** (0,100 g, 35,8 %) como um sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,37 (s, 9H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 3,00-3,06 (m, 2H), 3,79 (t, J = 6,24 Hz,

20

2H), 5,74 (d,  $J = 11,92$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 1,84$  &  $15,16$  Hz, 1H), 6,35-6,47 (m, 2H), 6,80-6,90 (bs, 1H), 6,97 (t,  $J = 8,28$  Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 7,48$  Hz, 1H), 7,90-7,90-7,91 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); LCMS:  $m/e$  519 (M+1).

### 5 EXEMPLO 63

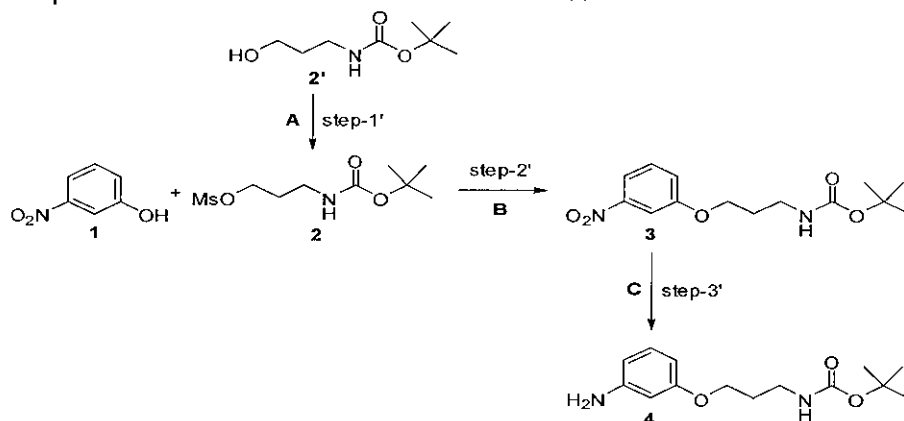
Preparação de 3-(3-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi)propilcarbamato de terc-butila **I-183**



**I-183**

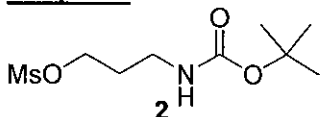
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,

10 etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)** cloreto de metanossulfonila,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , temperatura ambiente, 1 h; **B)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $60^\circ\text{C}$ , 16 h; **C)** Pd-C,  $\text{H}_2$ , etanol, temperatura ambiente, 16 horas.

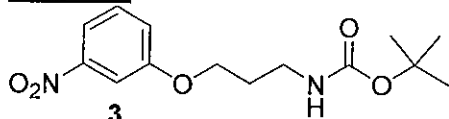
### Etapa 1'



15 A uma solução agitada de **2'** (4,0 g, 22,8 mmol) em diclorometano (80,0 mL) foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,6 g, 45,5 mmol) e cloreto de metanossulfonila (3,92 g, 34,2 mmol), e a mistura reacional foi agitada sob atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante 60 minutos. A reação foi

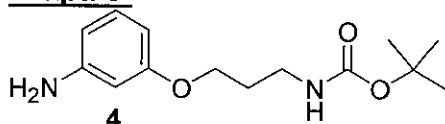
saciada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com 10 % de solução de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), água (50 mL), e salmoura (50 mL), secados em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer **2** (5,5 g, 95,2 %) como um líquido viscoso amarelo-claro. Composto **2** foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

#### Etapa 2'

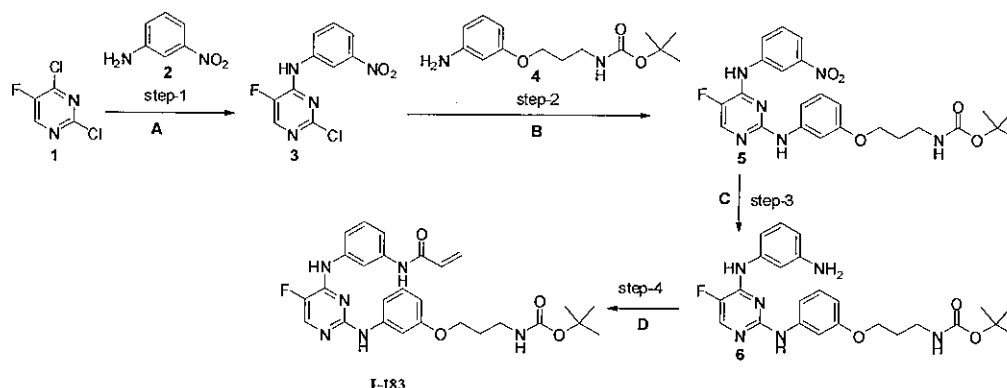


A uma solução agitada de **1** (2,3 g, 16,5 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 g, 33,3 mmol) em DMF seco (100 mL) foi adicionado **2** (5,5 g, 21,7 mmol), e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi resfriada, saciada com água (250 mL), e extraída com EtOAc (2x100 mL). Os extratos combinados foram lavados com 10 % de solução de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), água (3x100 mL), e salmoura (100 mL), secados em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer **3** (4,0 g, 81,6 %) como um líquido viscoso amarelo-claro. Composto **3** foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

#### Etapa 3'

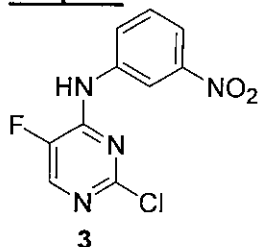


A uma solução de **3** (4,0 g, 13,4 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado Pd/C (0,8 g, 10 % de peso/peso), e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,5 Kg de pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **4** (3,3 g, 91,9 %) como um óleo viscoso amarronzado. Composto **4** foi usado na próxima etapa sem outra purificação.



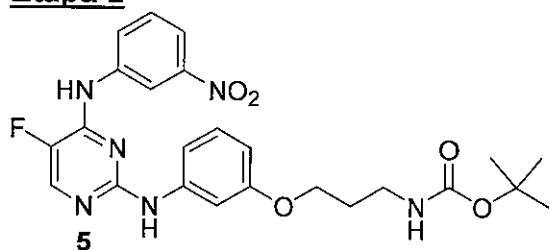
Legenda do esquema : step - etapa

### Etapa 1



Um tubo de pressão foi carregado com **2** (10,0 g, 0,072 mol), **1** (24,1 g, 0,145 mol), n-BuOH (100 mL) e DIPEA (13,9 g, 0,108 mol), e os conteúdos foram agitados a 120 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada, e o sólido precipitado foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner, lavado com hexano frio e secado para fornecer **3** (12,5 g, 64 %) como um sólido amarelo. Composto **3** foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

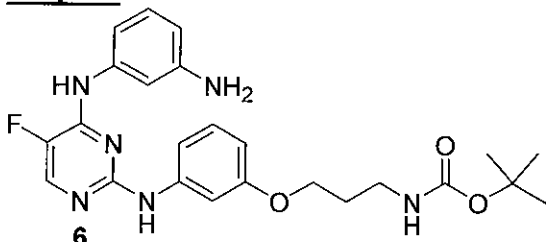
### 10 Etapa 2



A uma solução de **3** (1,5 g, 5,58 mmol) e **4** (1,48 g, 5,58 mmol) em etanol (30,0 mL) foi adicionado ácido acético glacial (0,167 g, 2,79 mmol), e a mistura reacional foi agitada em um tubo de pressão a 90 °C durante 48 horas. A mistura reacional foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida; O resíduo foi saciado com 10 % de solução de bicarbonato de sódio (20,0 mL) e extraído com acetato de etila (2x50 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (25 mL) e salmoura (25 mL), secados em

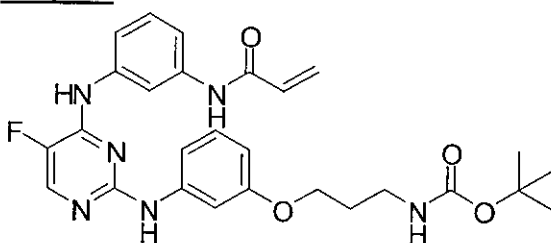
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer bruto **5**. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, MeOH/clorofórmio: 0,5/99,5) para fornecer **5** (1,4 g, 50,3 %) como um sólido marrom.

5 **Etapa 3**



A uma solução de **5** (1,4 g, 2,8 mmol) em etanol (50 mL) foram adicionados 10 % de Pd/C (0,28 g, 10 % de peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,5 Kg de pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, MeOH/clorofórmio: 0,5/99,5) para fornecer um sólido que foi lavado com misturas de diclorometano/hexano para fornecer **6** (0,7 g, 53,4 %) como um sólido marrom-pálido.

15 **Etapa 4**



I-183

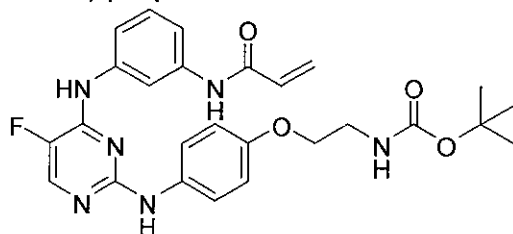
**3-(3-(4-(3-Acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi) propilcarbamato de terc-butila.**

A uma solução agitada de **6** (0,25 g, 0,533 mmol) e carbonato de potássio (0,138 g, 1,02 mmol) em NMP (2,5 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acríloíla (0,060 g, 0,665 mmol), e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 % de NaHCO<sub>3</sub> e agitada na mesma temperatura (0 °C) durante 30 minutos. Um sólido branco precipitado e foi

isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria e hexano e dissolvido em mistura de metanol/diclorometano (50:50, 10 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (25 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado, e ele foi extraído com acetato de etila (2x50 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), secados em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrados sob pressão reduzida para fornecer **I-183** (0,255 g, 91,4 %) como sólido amarelo-claro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,36 (s, 9H), 1,78 (quin, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,83 (t, *J* = 6,12 Hz, 2H), 5,74 (dd, *J* = 1,4 & 10,04 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 16,84 Hz, 1H), 6,41-6,48 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,41 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,56 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); LCMS : *m/e* 523,1 (M+1).

#### EXEMPLO 64

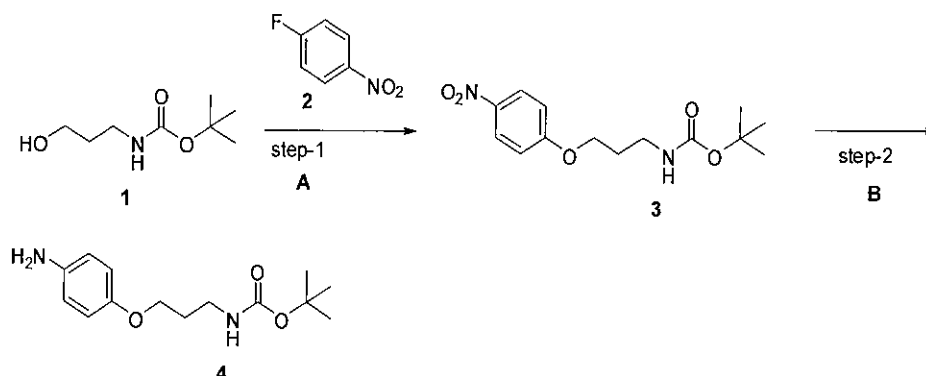
Preparação de 3-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi) propilcarbamato de terc-butila **I-198**



**I-198**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 63 usando 3-(4aminofenóxi)propilcarbamato de terc-butila em lugar de **4** na Etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,37 (s, 9H), 1,78 (quin, *J* = 6,36 Hz, 2H), 3,05 (q, *J* = 6,24 Hz, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,75 (dd, *J* = 1,92 & 10,04 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 1,92 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6,89 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,72 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 523,2 (M+1).

O 3-(4aminofenóxi)propilcarbamato de terc-butila intermediário foi preparado pelo esquema mostrado abaixo.



**Legenda do esquema: step - etapa**

A) NaH, THF, temperatura ambiente, 16 h; B) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, temperatura ambiente, 16 h

**Etapa-1**

- 5 A uma solução agitada de **1** (1,7 g, 9,7 mmol) em THF seco (40 mL) foi adicionado NaH (0,72 g, 18,0 mmol, 60 % de dispersão em óleo de parafina) a 0 °C e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A ela foi adicionado **2** (2,0 g, 13,87 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente
- 10 durante 16 horas. Ela foi saciada com água fria (20 mL), e extraída com acetato de etila (25 mL). O extrato de acetato de etila foi lavado com água (2x10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter um líquido oleoso que foi triturado com hexano para obter **3** (2,0g, 69,5 %) como um sólido cristalino amarelo.

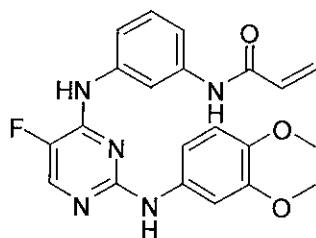
15 **Etapa-2**

- A uma solução de **3** (2,0 g, 6,749 mmol) em etanol (30 mL)) foram adicionados 10 % de Pd/C (0,4 g, 20 % de peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,5 Kg de pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi
- 20 filtrada por meio de uma almofada de celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **4** (1,6 g, 89,3 %) como um óleo viscoso rosado. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

**EXEMPLO 65**

- Preparação de 4-(3acrilamidofenilamino)-5-flúor-2-(3,4-dimetoxifenilamino)-
- 25 pirimidina **I-134**

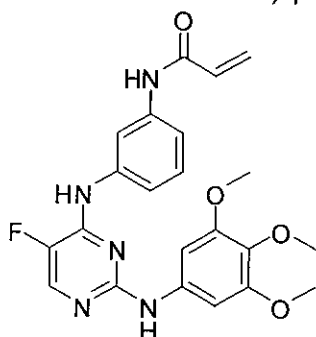


**I-134**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3,4-dimetoxianilina em lugar de **4** na Etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,41 (m, 2H), 5,92 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 3,89 (s, 6H).

**EXEMPLO 66**

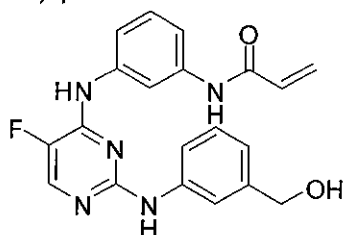
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-5-flúor-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-pirimidina **I-133**

**I-133**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3,4,5-trimetoxianilina em lugar de **4** na Etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 8,0 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 5,90 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 (s, 9H).

**EXEMPLO 67**

Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-5-flúor-2-(3-(hidroximetil) fenilamino)-pirimidina **I-145**

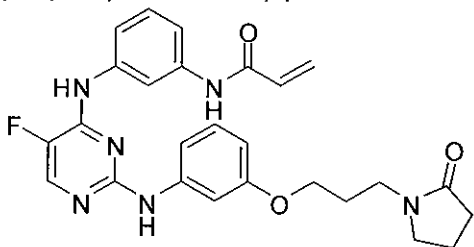


**I-145**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-hidroximetilanilina em lugar de **4** na Etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 5,07 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 10,84 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 16,96 Hz, 1H), 6,44 (dt, *J* = 10,04 & 17,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); LCMS : *m/e* 378,0 (M+1).

**10 EXEMPLO 68**

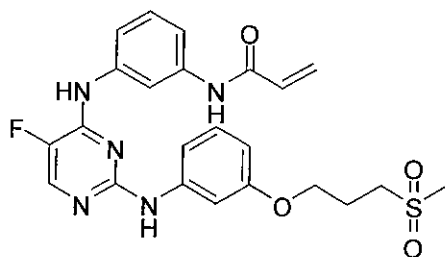
Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-5-flúor-2-(3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propóxi)fenilamino)-pirimidina **I-144**

**I-144**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxianilina em lugar de **4** na Etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,8-1,94 (m, 4H), 2,18 (q, *J* = 8,08 Hz, 2H), 3,26-3,40 (m, 4H), 3,80 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 5,74 (d, *J* = 10,72 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 15,64 Hz, 1H), 6,41-6,80 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS : *m/e* 491 (M+1).

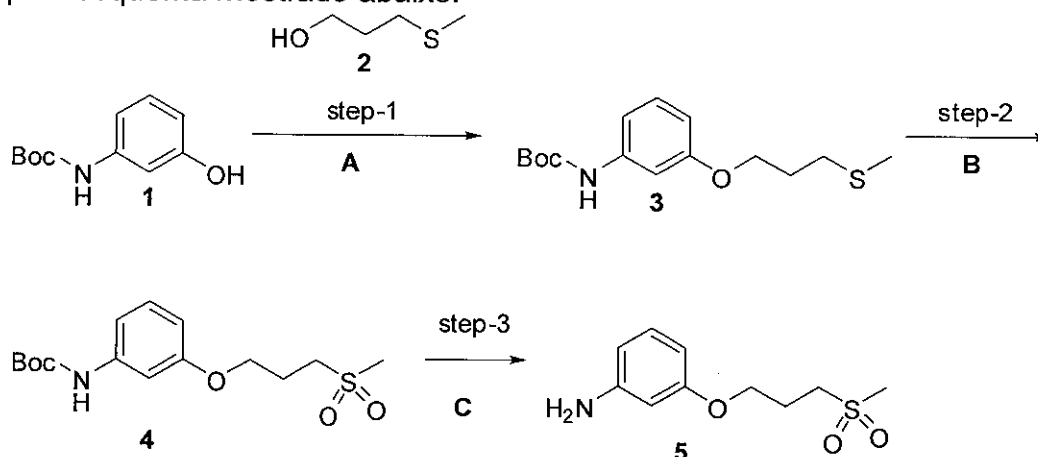
**EXEMPLO 69**

Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-5-flúor-2-(3-(3-(metilsulfonyl)propóxi)fenilamino)-pirimidina **I-138**

**I-138**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(3-(metilsulfonil)propoxianilina em lugar de **4** na Etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,05-2,15 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,22 (t,  $J = 7,76$  Hz, 2H), 3,93 (t,  $J = 6,08$  Hz, 2H), 5,74 (dd,  $J = 1,88$  & 10 Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,8$  & 16,88 Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10,16$  & 16,84 Hz, 2H), 7,05 (t,  $J = 8,16$  Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  484 ( $M+1$ ).

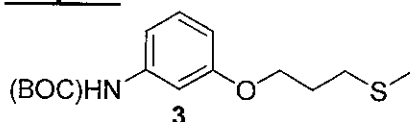
A 3-(3-(metilsulfonil)propoxianilina intermediária foi preparada pelo esquema mostrado abaixo.



#### Legenda do esquema: step - etapa

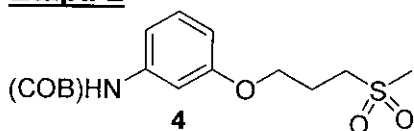
A) DEAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, temperatura ambiente, 1 h; B) MCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 30 min; C) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 1 h

#### Etapa-1



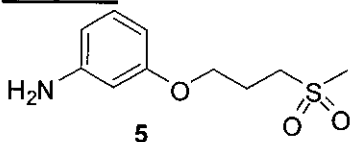
A uma solução agitada de **2** (1,1 g, 10,3 mmol) em THF (20 mL) foram adicionados **1** (2,18 g, 10,3 mmol), PPh<sub>3</sub> (2,98 g, 11,3 mmol) e Et<sub>3</sub>N (1,68 g, 15 mmol) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e a ela foi adicionado DEAD (1,98 g, 11,3 mmol). A mistura reacional  
 5 foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Ela foi saciada com água, extraída com acetato de etila (3x25 mL) e o extrato de EtOAc combinado foi lavado com água e solução salmoura (5 mL de cada). O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 8/2) para  
 10 obter **3** (2 g 60,6 %) como um sólido branco.

### Etapa-2



A uma solução agitada de **3** (2 g, 6,7 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) foi adicionado m-CPBA (4,13 g, 26,7 mmol) a -10 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. Ela  
 15 foi saciada com solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL), extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, clorofórmio/metanol9/1) para obter **4** (1,05 g, 68,8 %) como um óleo-amarelo.

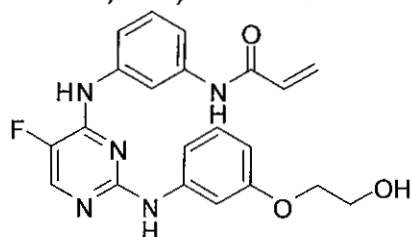
### Etapa-3



A uma solução agitada de **4** (0,75 g, 2,2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 mL) foi adicionado TFA (3 vol.) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada também nesta temperatura durante 1 hora. Ela foi concentrada sob pressão reduzida, basificada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). O extrato orgânico com-  
 25 binado foi lavado com água (2 mL) e solução salmoura (2 mL). Secagem sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguida por filtração e concentração sob pressão reduzida ofereceu **5** (500 mg, 96 %) como sólido marrom.

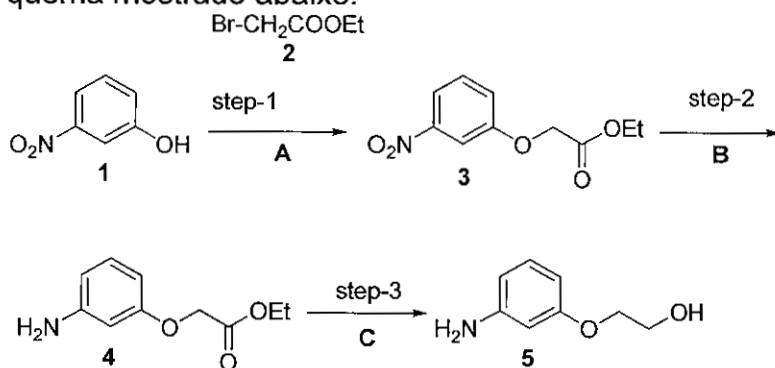
**EXEMPLO 70**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(2-hidroxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-105**

**I-105**

- 5 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(2-hidróxi)etoxianilina em lugar de **4** na Etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 3,67 (dd,  $J = 4,5$  &  $10$  Hz, 2H), 3,85-3,87 (m, 2H), 4,83 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,75 (bd,  $J = 10$  Hz, 1H), 6,25 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 6,42-6,46 (m, 2H), 7,05 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  409,9 ( $M+1$ ).

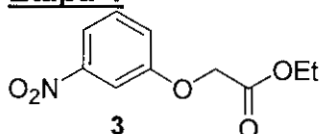
A 3-(2-hidróxi)etoxianilina intermediária foi preparada pelo esquema mostrado abaixo.



15

**Vide legendas anteriores**

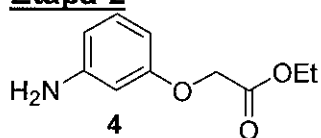
**A)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 12 h; **B)** Pd-C,  $\text{H}_2$ , etanol, temperatura ambiente, 10 h; **C)** solução de LAH a 1M, THF,  $-15^\circ\text{C}$ , 45 min.

**Etapa-1**

A uma solução agitada de **1** (2,0 g, 14,37 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,95

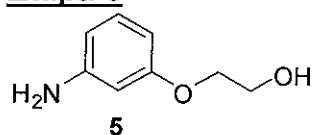
g, 28,6 mmol) em DMF seco (15 mL) foi adicionado **2** (2,88 g, 17,25 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente 70 °C durante 12 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (50 mL). Ele foi lavado com água (2x10 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter **3** (2,5g, 78 %) como um líquido marrom-claro. Ele foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

### Etapa-2



A uma solução de **3** (2,0 g, 8,88 mmol) em etanol (20 mL)) foi adicionado Pd/C (0,2 g, 10 % de peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,0 Kg de pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **4** (1,6 g, 94 %) como um líquido marrom-claro. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

### Etapa-3



A uma solução agitada de **4** (1,2 g, 6,14 mmol) em THF seco (12 mL)) foi adicionado hidreto de alumínio de lítio (9,2 mL, 9,20 mmol, solução a 1,0 M em THF) a -15 °C, sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nesta temperatura durante 45 minutos. A mistura reacional foi saciada com solução de cloreto de amônio saturada e foi filtrada por meio de uma almofada de celite® e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (10 mL) e concentrada sob pressão reduzida para obter **A** (0,9 g, 95 %) como um líquido marrom-escuro. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

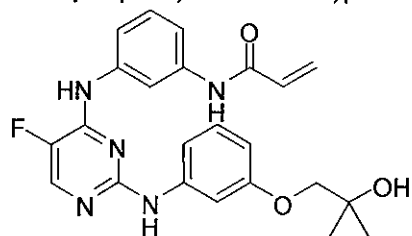
### **EXEMPLO 71**

Preparação

de

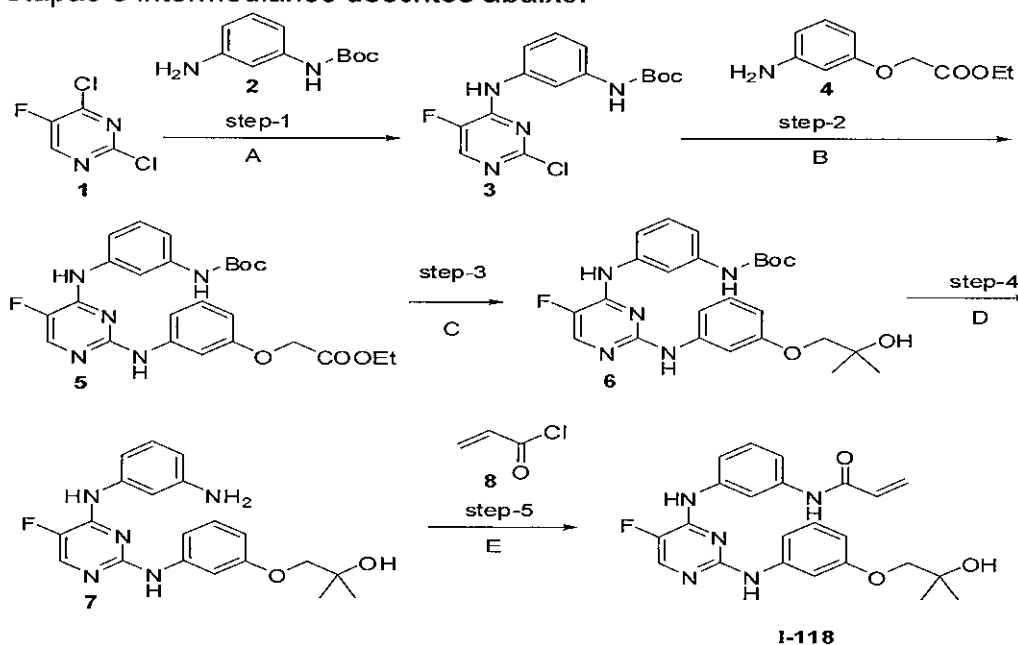
N-(3-(5-flúor-2-(3-(2-hidróxi-2-

metilpropóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-118**



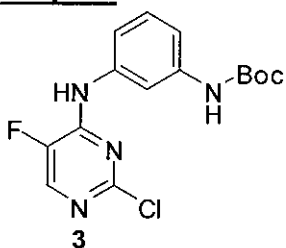
**I-118**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



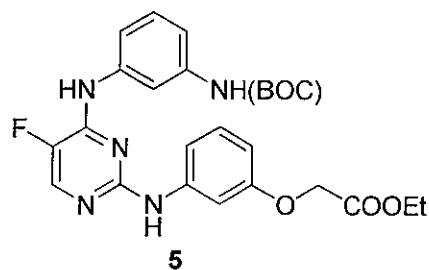
- 5      **A)** DIPEA, n-BuOH, 110 °C, 16 horas; **B)** Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, 100 °C, 16 horas; **C)** MeMgBr (solução a 3M em éter), THF, -78 °C, 3 h; **D)** TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 3 horas.  
**E)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NMP, temperatura ambiente, 45 minutos.

#### **Etapas-1**



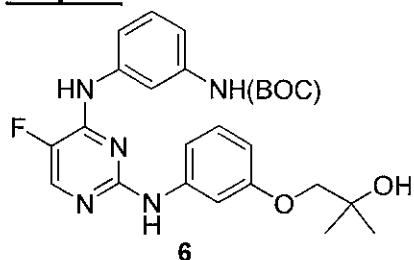
- 10      Composto **3** foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20.

#### **Etapas-2**



- 5 Uma solução de **4** (0,7 g, 3,5 mmol), **3** (1,45g, 4,3 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03 g, 0,14 mmol), BINAP (0,13 g, 0,21 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 8,7 mmol) em tolueno desgaseificado (30 mL) (tolueno foi purgado com N<sub>2</sub> durante 30 minutos) foi aquecida a 100 °C durante 16 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada, diluída com EtOAc (15 mL) e lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 6/4) para obter **5** (700 mg, 40 %) como um sólido branco.

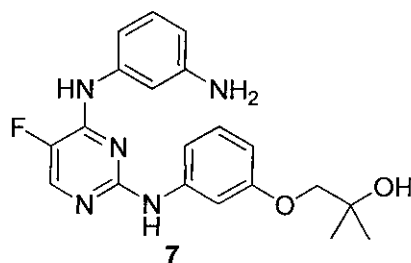
10 **Etapa-3**



- 15 A uma solução agitada de **5** (0,4 g, 0,8 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado brometo de metil magnésio ((3 M de solução em éter, 1,6 mL, 4,8 mmol) a -78 °C. A mistura reacional foi deixada aquecer a -30 °C durante 3 h, resfriada novamente a -78 °C e saciada com solução de cloreto de amônio saturada (5 mL). A mistura foi filtrada por meio de Celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer **6** como um sólido amarelo pálido (300 mg, 78 %) que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

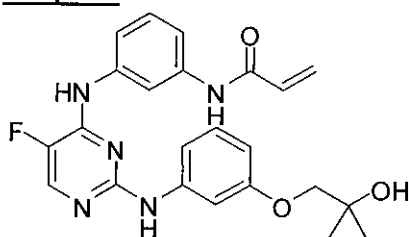
**Etapa-4**





A uma solução agitada de **6** (0,2 g, 0,4 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 mL) foi adicionado TFA (3 vol.) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 3 horas. Ela foi concentrada sob pressão reduzida, basificada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com água (2 mL) e solução salmoura (2 mL). Secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguido por filtração e concentração sob pressão reduzida proporcionou um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 6/4) para obter **7** (130 mg, 86 %) como um sólido branco.

#### Etapa-5

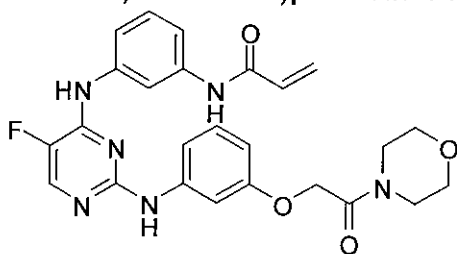


A uma solução agitada de **7** (0,08 g, 0,2 mmol) e carbonato de potássio (0,11 g, 0,8 mmol) em NMP (1 mL) a 0 °C foi adicionado **8** (0,023 g, 0,22 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 45 min a mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 % de NaHCO<sub>3</sub> e agitada na mesma temperatura (0 °C) durante 30 minutos. Um sólido precipitou-se ao qual foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, hexano e dissolvido em uma mistura de metanol/diclorometano (50:50, 5 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (10 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2x5 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (2 mL), salmoura (2 mL), secado

em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 5/5) para obter **I-118** (35 mg, 38 %) como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1,27 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 5,76 (dd, *J* = 2,4 & 9,6 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 2 & 16,8 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 9,6 & 16,8 Hz, 1H), 6,54 (td, *J* = 2 & 7,2 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 2 Hz, 1H); LCMS : *m/e* 436,2 (M-1).

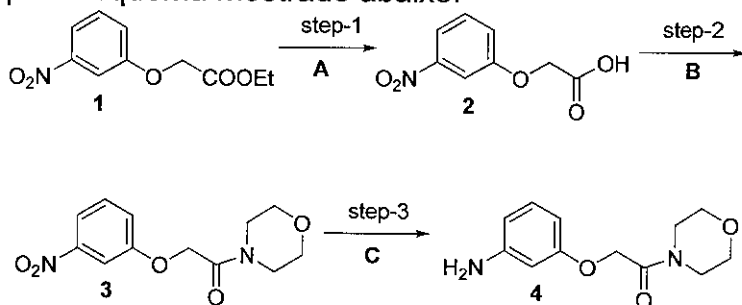
**EXEMPLO 72**

- 10 Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(2-morfolino-2-oxoetóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-110**

**I-110**

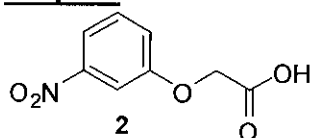
- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-[(3-aminofenóxi)acetil]-morfolina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,4-3,5 (bm, 4H), 3,5-3,6 (bm, 4H), 4,69 (s, 2H), 5,75 (dd, *J* = 2 & 10 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 2 & 17,2 Hz, 1H), 6,42-6,49 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 7,41 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 491,0 (M-2).

O intermediário 4-[(3-aminofenóxi)acetil]-morfolina foi preparado pelo esquema mostrado abaixo.



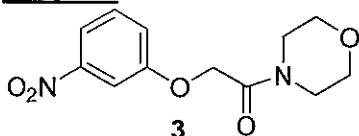
A) LiOH, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 4 h; B) SOCl<sub>2</sub>, 85 °C, morfolina, 0 °C, 30 min; C) Pd-C, H<sub>2</sub>, acetato de etila, temperatura ambiente, 2 horas.

### Etapa-1



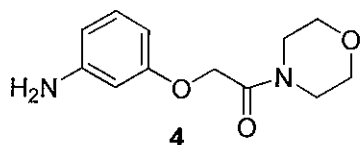
- 5 A uma solução agitada de **1** (1,0 g, 4,44 mmol) em metanol/THF/água: 5 mL/ 5 mL/5 mL foi adicionado mono-hidrato de LiOH (0,75 g, 17,76 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Ela foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi diluído com água (10 mL), acidificado com HCl a 1,0 N (PH ~5-6) e extraído com
- 10 éter (2x20 mL). O extrato de éter combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (20 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter **2** (0,8 g, 91,43 %) como um sólido esbranquiçado.

### Etapa-2



- 15 Cloreto de tionila (2,0 ml, 27,56 mmol) foi adicionado a **2** (0,2 g, 1,014 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. Uma gota de N,N dimetilformamida foi adicionada a uma mistura e os conteúdos foram agitados a 85 °C durante 2 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente cloreto de tionila foi removido por concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi resfriado para 0 °C, morfolina (0,5 g, 5,74 mmol) foi adicionada a ele em pequenas
- 20 porções e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 30 minutos, resfriada e saciada com água (10 mL). Os conteúdos foram extraídos com éter (2x10 mL) e o extrato de éter combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob
- 25 pressão reduzida para obter **3** (0,180 g, 66,67 %) como um sólido amarelo.

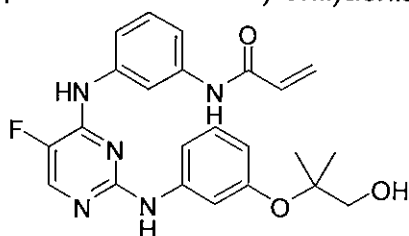
### Etapa-3



A uma solução de **3** (0,180 g, 0,676 mmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado Pd/C (0,036 g, 20 % peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,0 Kg de pressão de hidrogênio) em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **A** (0,14 g, 87,67 %) como um sólido esbranquiçado. Ela foi usada na próxima etapa sem outras purificações.

### EXEMPLO 73

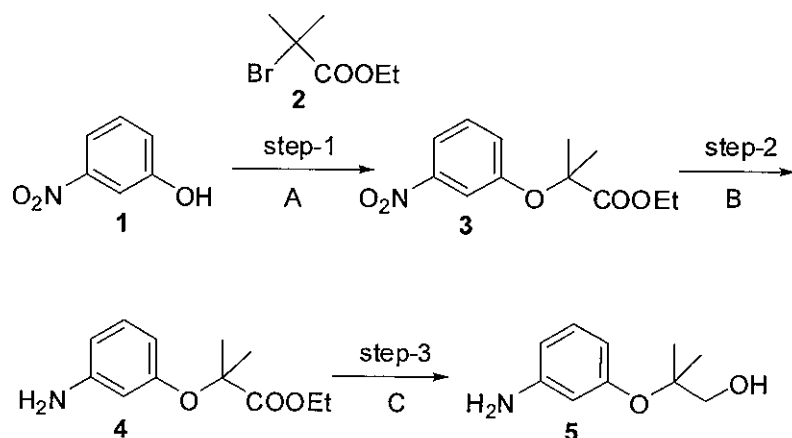
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-91**



**I-91**

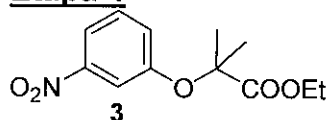
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)anilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,16 (s, 6H), 3,32-3,35 (m, 2H), 4,81 (t, *J* = 5,74 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 1,84 & 10,04 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 1,88 & 16,96 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 10,12 & 16,96 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,12 & 7,96 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,09 (s, 1H); LCMS : *m/e* 438,0 (M+1).

O intermediário 3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)anilina foi preparado pelo esquema mostrado abaixo.



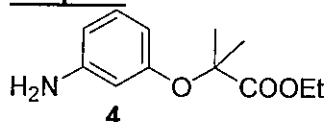
**A)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 16 h, temperatura ambiente; **B)** Pd/C, etanol, 5 h, temperatura ambiente; **C)** LAH (1M em solução de THF), 0 °C a temperatura ambiente, 2 horas.

#### Etapa-1



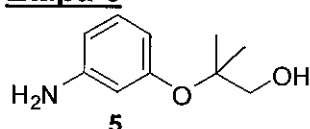
- 5 A uma solução de **1** (0,5 g 3,59 mmol) e **2** (0,84 g 4,316 mmol) em DMF foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,99 g, 7,194 mmol). Após agitar em temperatura ambiente durante 16 h, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila (10 mL) e lavado com 10 % de solução de NaOH (5 mL), água (5 mL) e solução salmoura (5 mL). Secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , seguido por concentração sob pressão reduzida
- 10 forneceu **3** como um líquido marrom avermelhado (0,5 g, 52 %).

#### Etapa-2



- A uma solução agitada de **3** (0,45 g, 1,77 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado Pd/C (45 mg) e a mistura reacional foi hidrogenada (pressão de bexiga, ~1,5 Kg) durante 5 h. A mistura reacional foi passada através de um leito de celite® e concentrada sob vácuo para obter **4** (0,35 g, 88 %) como um líquido incolor.
- 15

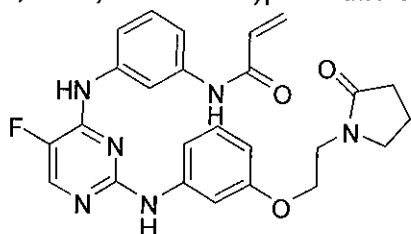
#### Etapa-3



A uma solução agitada de **4** (0,25 g, 1,15 mmol) em THF (5 mL) sob N<sub>2</sub> foi adicionado LAH (3,45 mL, 3,35 mmol, solução a 1M em THF,) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 2 horas. Ela foi cuidadosamente saciada com solução de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturada (2 mL), filtrada e concentrada. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 6/4) para fornecer **5** como um líquido marrom-claro (0,15 g, 71 %).

**EXEMPLO 74**

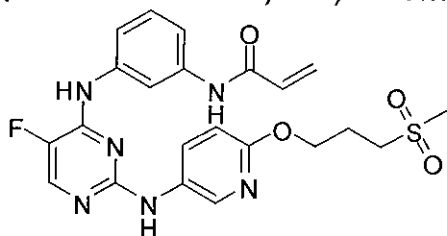
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-164**

**I-164**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)anilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,89 (quin, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 5,75 (dd, *J* = 2 & 10 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 2 & 16,84 Hz, 1H), 6,42-6,49 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); LCMS : *m/e* 475 (M-2).

**EXEMPLO 75**

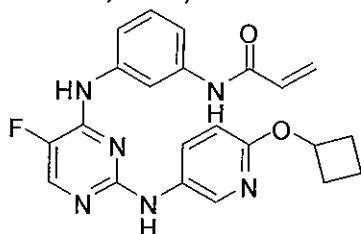
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-(3-(metilsulfonil)propóxi)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-80**

**I-80**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-amino-6-(3-(metilsulfonil)propóxi)piridina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,05-2,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,24 (t,  $J = 7,46$  Hz, 2H), 4,27 (t,  $J = 6,32$  Hz, 2H), 5,75 (dd,  $J = 1,76$  & 10 Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,8$  & 16,96 Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,04$  & 16,92 Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 8,88$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J = 2,6$  & 8,76 Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 3,64$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,28$  Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  486,9 ( $M+1$ ).

#### 10 EXEMPLO 76

Preparação de N-(3-(2-(6-ciclobutoxipiridin-3-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-79**

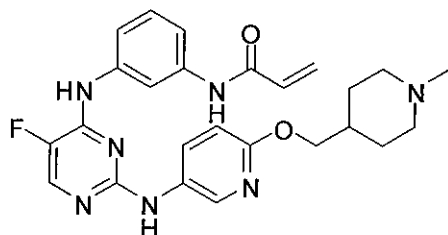


**I-79**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-amino-6-ciclobutoxipiridina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,57-1,66 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 2H), 4,95-5,05 (m, 1H), 5,73-5,76 (m, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,92$  & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,08$  & 16,92 Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,84$  Hz, 1H), 7,25 (t,  $J = 8,04$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,84$  Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 2,72$  & 8,88 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 3,68$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  421,2 ( $M+1$ ).

#### EXEMPLO 77

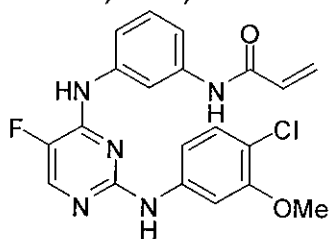
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-78**

**I-78**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-amino-6-(1-metilpiperidin-4-il)metoxipiridina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,23-1,27 (m, 3H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,83 (t, *J* = 11,72 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,75 (d, *J* = 11,24 Hz, 2H), 4,0 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 5,74 (dd, *J* = 2 & 10,04 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 1,96 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 2,76 & 8,92 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 3,72 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS : *m/e* 478,0 (M+1).

**EXEMPLO 77**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(4-cloro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-74**

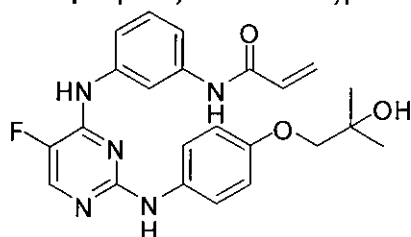
**I-74**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-cloro-3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,64 (s, 3H), 5,74 (dd, *J* = 2,12 & 9,96 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 1,84 & 17 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 10 & 16,84 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,12 & 8,68 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,64 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 414,0 (M+1).

**EXEMPLO 78**



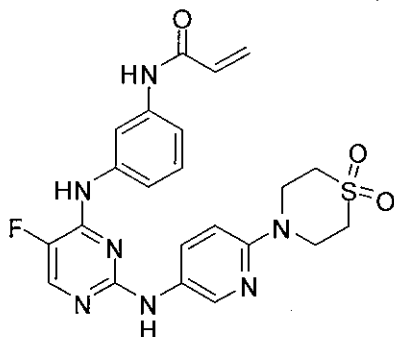
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-73**

**I-73**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)anilina no lugar de **4** na Etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (MeOD) δ ppm: 1,33 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 5,80 (dd, *J* = 3,28 & 10,64 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 2,24 & 16,96 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 9,6 & 16,96 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 3,48 & 9,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,72 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,89 (d, *J* = 3,88 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H); LCMS : *m/e* 438 (M+1).

**EXEMPLO 79**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il) piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-72**

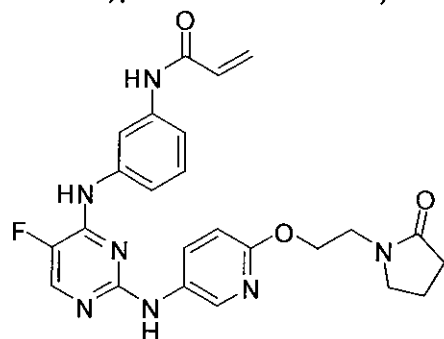
**I-72**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-amino-6-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il) piridina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 3,00-3,15 (bm, 4H), 3,90-4,10 (bm, 4H), 5,76 (dd, *J* = 1,64 & 10,04 Hz, 1H), 6,26 (dd, *J* = 1,72 & 16,92 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 10,04 & 16,88 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e*

484 (M+1).

**EXEMPLO 80**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-70**



5

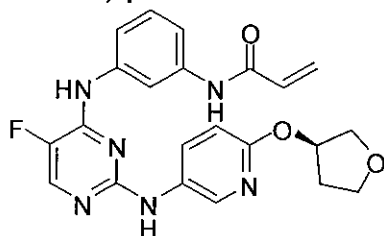
**I-70**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)piridina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,90 (quinteto, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19 (t, *J* = 8,04 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,88 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 5,36 Hz, 2H), 4,27 (t, *J* = 5,48 Hz, 2H), 5,75 (d, *J* = 10,92 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 17,04 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,12 & 16,84 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,96 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,32 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,36 & 8,84 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,24 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS : *m/e* 478,0 (M+1).

15

**EXEMPLO 81**

Preparação de (R)-N-(3-(5-flúor-2-(6-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-69**

**I-69**

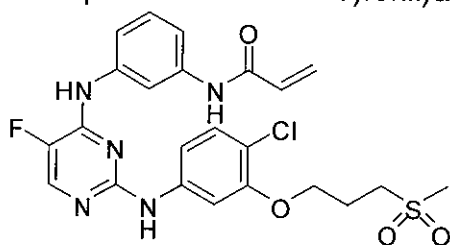
20

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando (R)-3-amino-6-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)piridina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-

d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1,91-1,99 (m, 1H), 2,14 - 2,23 (m, 1H), 3,70 - 3,77 (m, 2H), 3,81 (dd,  $J = 7,90$  &  $15,48$  Hz, 1H), 3,88 (dd,  $J = 4,76$  &  $10,16$  Hz, 1H), 5,38 (t,  $J = 4,68$  Hz, 1H), 5,75 (dd,  $J = 1,72$  &  $10,08$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 16,92$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,16$  &  $16,88$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 8,84$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 7,64$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,92$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 7,64$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (dd,  $J = 2,6$  &  $8,83$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 2,48$  Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  437,2 (M+1).

**EXEMPLO 82**

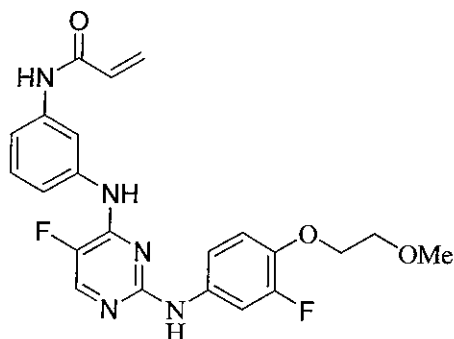
- 10 Preparação de N-(3-(2-(4-cloro-3-(3-(metilsulfonil)propóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-55**

**I-55**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-cloro-3-(3-(metilsulfonil)propóxi)anilina no lugar de **4** na Etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,07-2,14 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,22 (t,  $J = 7,72$  Hz, 2H), 3,90 (t,  $J = 6,08$  Hz, 2H), 5,75 (dd,  $J = 1,88$  &  $10,08$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 1,84$  &  $16,92$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10,12$  &  $16,96$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 2,2$  &  $8,8$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 3,56$  Hz, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  520,0 (M+1).

**EXEMPLO 83**

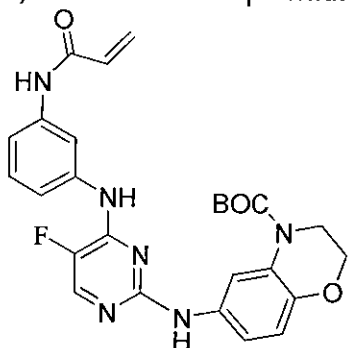
Preparação de N-(3-(2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-96**

**I-96**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,09 (d, 1H,  $J = 3,68$  Hz), 7,92 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H,  $J = 2,3, 14,2$  Hz), 7,47 (d, 1H,  $J = 8,24$  Hz), 7,41 (d, 1H,  $J = 8,28$  Hz), 7,27 (t, 2H,  $J = 8,0$  Hz), 6,94 (t, 1H,  $J = 9,4$  Hz), 6,44 (dd, 1H,  $J = 16,96, 10,1$  Hz), 6,23 (dd, 1H,  $J = 1,84, 16,96$  Hz), 5,73 (dd, 1H,  $J = 1,4, 10,1$  Hz), 4,04 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,29 (s, 3H). MS  $m/z$ : 442,0 ( $M+H^+$ ).

**10 EXEMPLO 84**

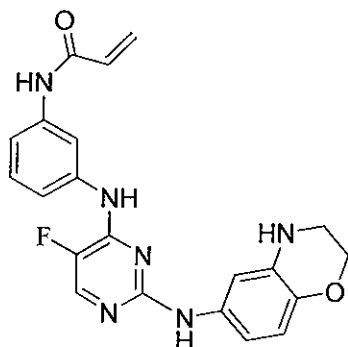
Preparação de N-(3-(2-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-6-il)amino- 5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-175**

**I-175**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 6-amino-4-*tert*-butoxicarbonil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazina no lugar de **4** na etapa-2. MS  $m/z$ : 507,1 ( $M+H^+$ ).

**EXEMPLO 85**

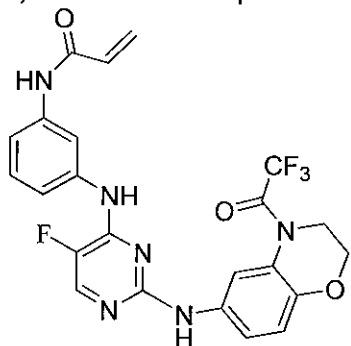
Preparação de N-(3-(2-(4-*tert*-butoxicarbonil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-6-il)amino- 5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-174**

**I-174**

O composto do título foi preparado tratando o produto de exemplo 84 com HCl a 4N em dioxano em temperatura ambiente durante 1 h seguido por remoção de solventes em vácuo. MS m/z: 407,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 5 **EXEMPLO 86**

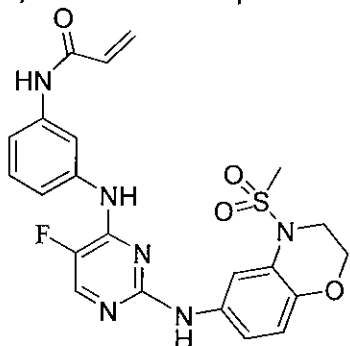
Preparação de N-(3-(2-(4-trifluoroacetil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-6-il)amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-143**

**I-143**

O composto do título foi preparado tratando o produto de exemplo 85 com anidrido de trifluoroacético em temperatura ambiente durante 1 h seguido por remoção de solventes em vácuo. MS m/z: 503,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **EXEMPLO 87**

Preparação de N-(3-(2-(4-metilsulfonil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-6-il)amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-140**

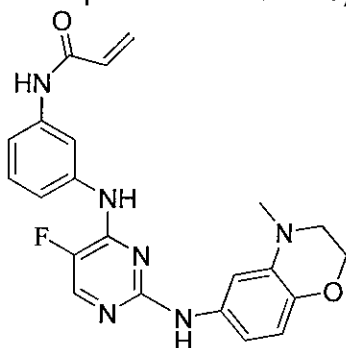


**I-140**

- O composto do título foi preparado tratando o produto de Exemplo 85 com cloreto de mesila  $\text{Et}_3\text{N}$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, seguido por lavagem com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso, secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e remoção de solventes em vácuo. MS m/z: 485,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**EXEMPLO 88**

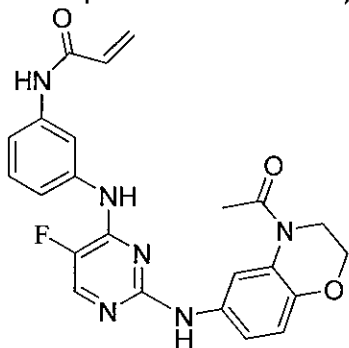
Preparação de N-(3-(2-(4-metil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-6-il)amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-126**

**I-126**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 6-amino-4-metil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazina no lugar de **4** na etapa-2. MS m/z: 421,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**EXEMPLO 89**

- Preparação de N-(3-(2-(4-acetil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]oxazin-6-il)amino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-112**

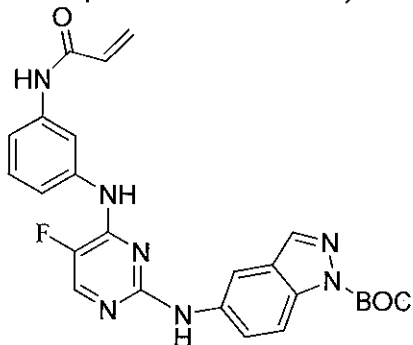
**I-112**

- O composto do título foi preparado tratando o produto de exemplo 85 com anidrido acético e piridina em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  em temperatura ambiente durante 1 h, seguido por lavagem com  $\text{HCl}$  a 1N, em seguida com  $\text{NaHCO}_3$

aquoso, secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e remoção de solventes em vácuo. MS  $m/z$ : 449,1 ( $M+H^+$ ).

#### EXEMPLO 90

Preparação de N-(3-(2-(1-*tert*-butoxicarbonil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-151**

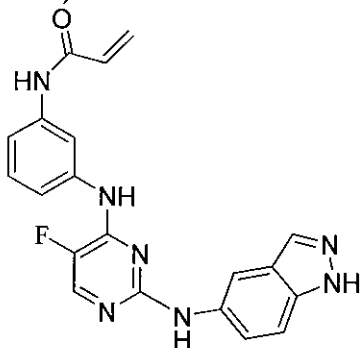


**I-151**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 5-amino-N-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indazol no lugar de **4** na etapa-2. MS  $m/z$ : 490,2 ( $M+H^+$ ).

#### 10 EXEMPLO 91

Preparação de N-(3-(2-(1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-156**

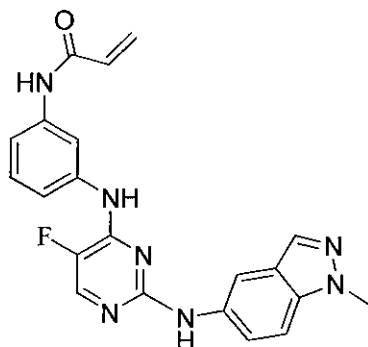


**I-156**

O composto do título foi preparado tratando o produto de exemplo 90 com HCl a 4N em dioxano em temperatura ambiente durante 1 h seguido por remoção de solventes em vácuo. MS  $m/z$ : 390,1 ( $M+H^+$ ).

#### EXEMPLO 92

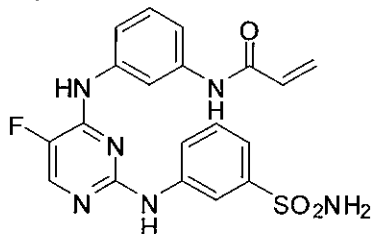
Preparação de N-(3-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)amino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-155**

**I-155**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 5-amino-1-metil-1H-indazol no lugar de **4** na etapa-2. MS m/z: 404,2 (M+H<sup>+</sup>).

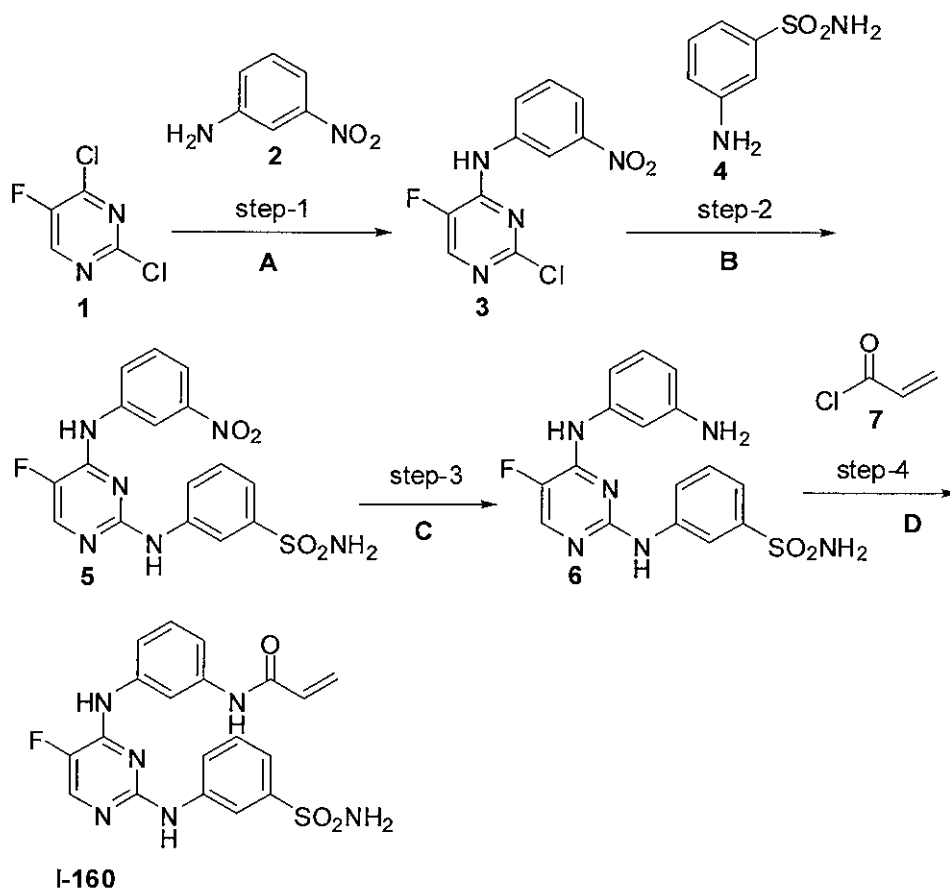
### 5 **EXEMPLO 93**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-sulfamoilfenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil) acrilamida **I-160**

**I-160**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

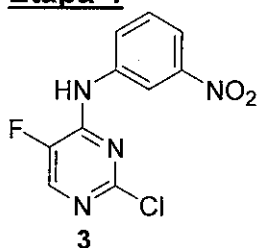




**Legenda da figura: step = etapa**

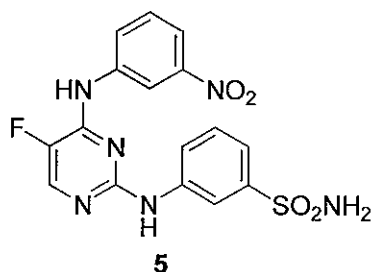
**A)** DIPEA, n-butanol, 120 °C, 2 h, tubo de pressão; **B)** AcOH, etanol, 90 °C, 16 horas; **C)** Pd-C, H<sub>2</sub>, etanol, temperatura ambiente, 3 h; **D)** cloreto de acrilóila, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NMP, 0 °C, 60 min.

**5** **Etapa-1**



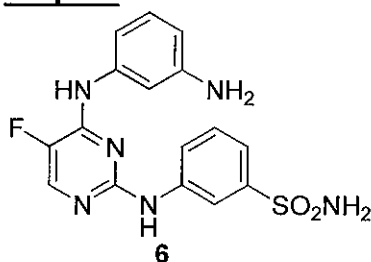
Um tubo de pressão foi carregado com **2** (10,0 g, 0,072 mol), **1** (24,1 g, 0,145 mol), n-BuOH (100 mL) e DIPEA (13,9 g, 0,108 mol) e os conteúdos foram agitados a 120 °C durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada, o sólido precipitado foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner, lavado com hexano frio e secado para obter **3** (12,5 g, 64 %) como um sólido amarelo. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

**Etapa-2**



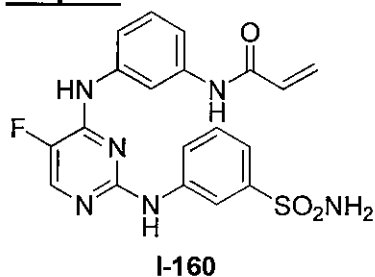
A uma solução de **3** (0,25 g, 0,93 mmol) e **4** (0,16 g, 0,93 mmol) em etanol (2,5 mL) foi adicionado ácido acético glacial (0,083 g, 1,39 mmol), e a mistura reacional foi agitada em um tubo de pressão a 90 °C durante 16 horas. Ela foi resfriada, o sólido precipitado foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner, lavado com éter frio e secado para obter **5** (0,245 g, 65 %) como sólido marrom. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

### **Etapa-3**



A uma solução de **5** (0,1 g, 0,24 mmol em metanol (4 mL)) foi adicionado 10 % Pd/C (0,2 g, 20 % peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,5 Kg pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **6** (0,076 g, 82 %) como um sólido marrom. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

### **Etapa-4**

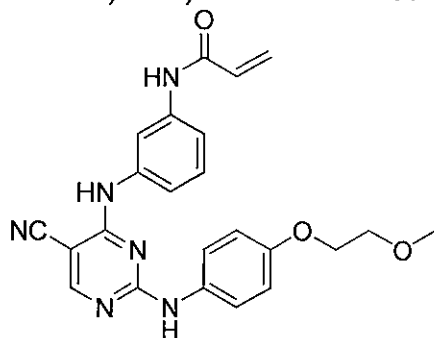


A uma solução agitada de **6** (0,07 g, 0,18 mmol) e carbonato de potássio (0,051 g, 0,37 mmol) em NMP (0,7 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto

de acrilóila (0,021 g, 0,23 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 60 min a mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 % de NaHCO<sub>3</sub> e mantida na mesma temperatura (0 °C) durante 30 minutos. Um sólido precipitou-se, ao qual foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria e hexano e dissolvido em uma mistura de metanol/diclorometano (50:50, 5 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (10 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2x10 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia de coluna (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> neutro, MeOH/clorofórmio: 3/97) para obter **I-160** (0,028 g, 35 %) como sólido marrom-claro. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5,75 (dd, *J* = 1,68 & 10,24 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,8 & 17 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 10 & 16,92 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,95-8,05 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 9,50 (s, 2H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 428,9 (M+1).

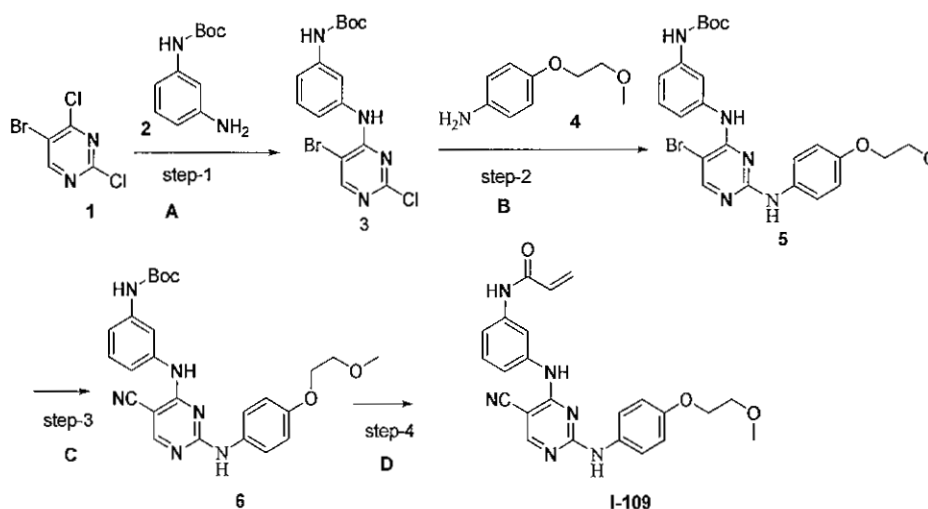
#### EXEMPLO 94

Preparação de N-(3-(5-ciano-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-109**



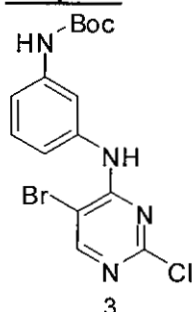
**I-109**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas e intermediários como descritos abaixo.



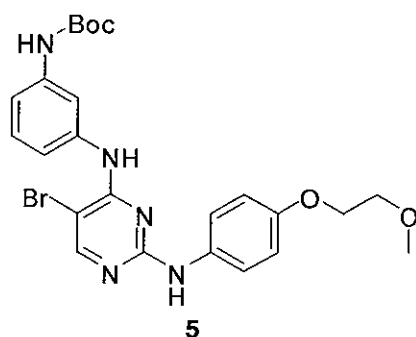
**A)** DMA,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , temperatura ambiente, 10 h, tubo de pressão; **B)** PTSA, dioxano,  $100^\circ\text{C}$ , 2 h; **C)**  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DMF,  $120^\circ\text{C}$ , 12 h; **D)** HCl a 4 N, dioxano, temperatura ambiente, 1 h; em seguida cloreto de acrilóila,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM,  $-10^\circ\text{C}$ , 10 min.

### Etapa-1



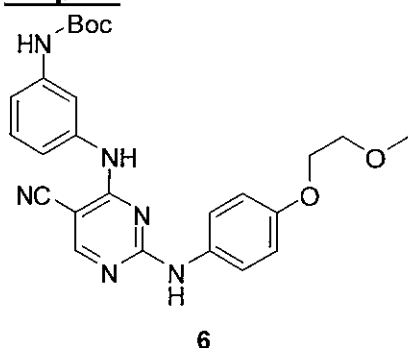
A uma solução de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (0,45 g, 2,0 mmol) e 3-aminofenilcarbamato de *terc*-butila (0,44 g, 2,1 mmol) em DMA (3 mL) foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,55 g, 4,0 mmol). A suspensão foi agitada durante 10 horas. Água (10 mL) foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com éter e secado para produzir 0,8 g do composto 3. MS:  $m/e = 399,1, 401,2$  ( $M+1$ ).

### Etapa-2



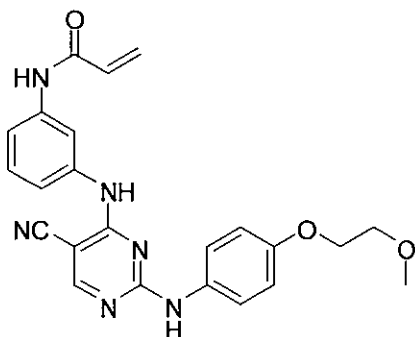
A uma solução de composto **3** (400 mg, 1,0 mmol) e 4-(2-metoxietóxi)anilina (0,2 g, 1,2 mmol) em 8 ml de dioxano foi adicionado mono-hidrato de ácido 4-metilbenzenossulfônico (0,15g, 0,8 mmol). A mistura foi agitada a 100 °C durante duas horas. O solvente foi evaporado. O resí-  
 5 duo foi dissolvido em 30 ml de acetato de etila e lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa, água e salmoura. A camada orgânica foi separada e seca-da em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remoção do solvente, o produto bruto foi submetido a cromatografia em sílica-gel (hexano:EtOAc = 1:1). 0,40 g do composto do título **5** foi obtido: MS m/z: 530,1, 532,1(M+H<sup>+</sup>).

### 10 Etapa-3



A uma suspensão de Zn(CN)<sub>2</sub> (0,24g, 2,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 mg, 0,05 mmol) em 3 ml de DMF foi adicionado a **5** (0,25 g, 0,5 mmol). A mistura foi desgaseificada e selada sob argônio, e aquecida a 120 °C duran-  
 15 te 12 horas. Água (10 ml) foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com éter e secado para produzir 0,2 g do compos-to **6**. MS: m/e=477,1 (M+1).

### Etapa-4



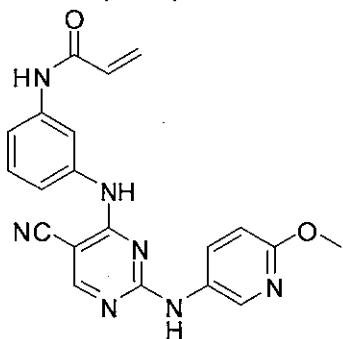
I-109

Composto **6** (0,10 g, 0,21 mmol) foi dissolvido em HCl a 4 N (2 mL) em dioxano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após remoção de solventes, uma porção de 5-mL de DCM foi vertida em seguida por evaporação até secagem. Este processo de adição de DCM  
5 seguido por evaporação foi repetido três vezes para fornecer um resíduo sólido que foi usado diretamente para a próxima etapa: MS m/z: 377,0 ( $M+H^+$ ).

A uma solução do intermediário obtido acima, trietilamina (0,1 ml, 0,8 mmol) em 2 ml de diclorometano foi adicionado cloreto de acrilóila  
10 (19 mg, 0,21 mmol) a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A reação foi agitada durante 10 minutos a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e foi saciada por solução de  $\text{NaHCO}_3$  aquosa. Acetato de etila (10 mL) foi adicionada e lavada com solução de  $\text{NaHCO}_3$  aquosa, água e salmoura. A camada orgânica foi separada e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após remoção do solvente, o produto bruto foi submetido a cromatografia em sílica-gel (hexano:EtOAc = 1:2) para fornecer 30 mg do composto do título. MS m/z: 431,1 ( $M+H^+$ ).  
15

**EXEMPLO 95**

Preparação de N-(3-(5-ciano-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-173**

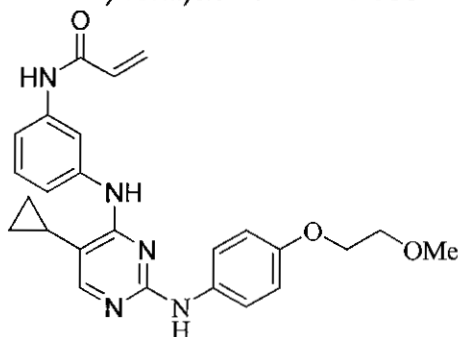


**I-173**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 94 usando 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa-2. MS m/z: 388,2 (M+H<sup>+</sup>).

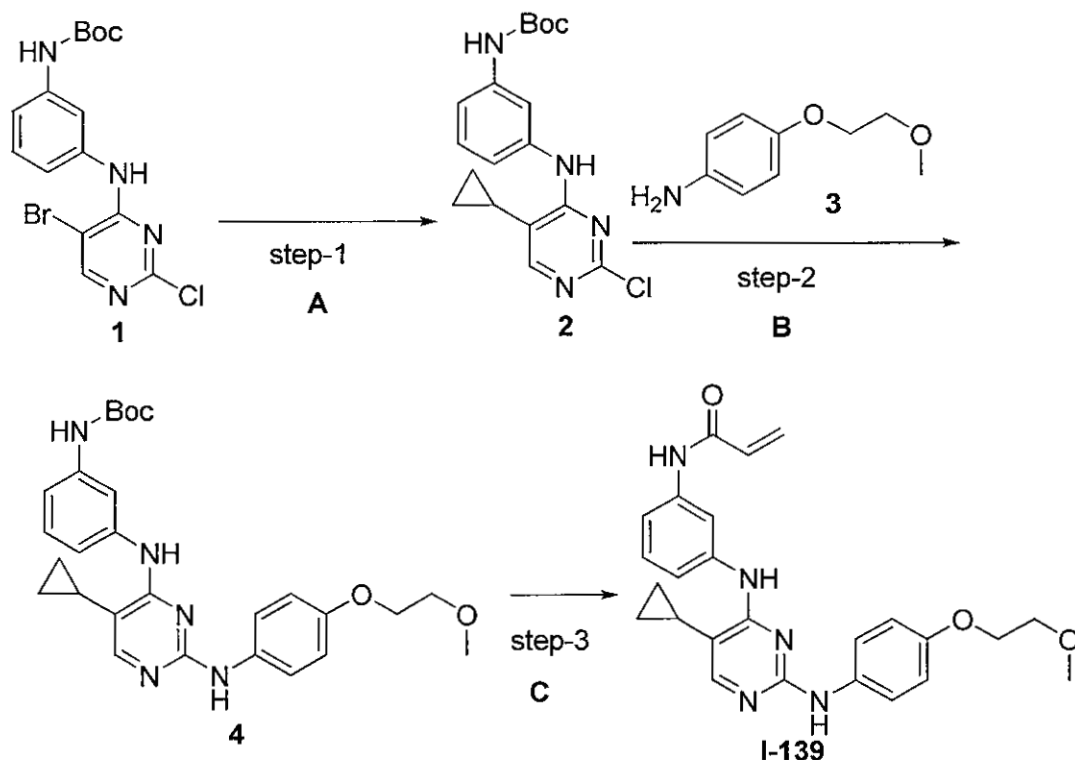
**5 EXEMPLO 96**

Preparação de N-(3-(5-ciclopropil-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-139**

**I-139**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas e

10 intermediários como descritos abaixo.

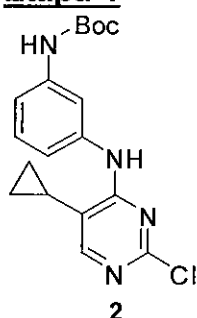


**Legenda da figura: step = etapa**

A) Ciclopiltrifluoroborato de potássio, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Xantfos,

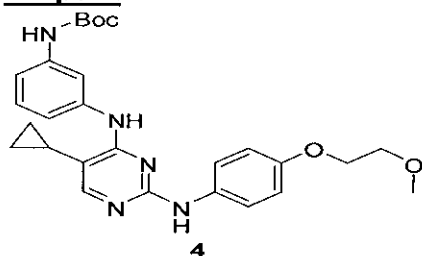
$\text{Cs}_2(\text{CO}_3)$ , tolueno, 100 °C, 12 h; **B**) PTSA, dioxano, 100 °C, 2 h; **C**)  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DMF, 120 °C, 12 h; **D**) HCl a 4 N, dioxano, temperatura ambiente, 1 h; em seguida cloreto de acrilóila,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, -10 °C, 10 min.

### Etapa-1



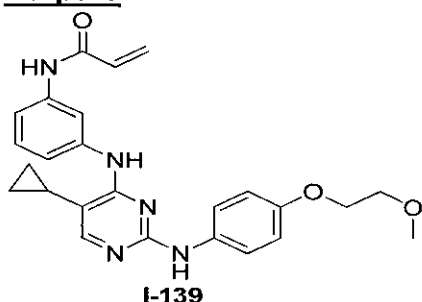
- 5 Ciclopropiltrifluoroborato de potássio (0,4g, 3,0 mmol), composto **1** (1,0g, 2,5 mmol), acetato de paládio (34 mg, 0,15 mmol), Xanfos (0,17 g, 0,3 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,4g, 7,5 mmol) foram suspensos em 25 ml de tolueno e 5 ml de água. A mistura foi desgaseificada, selada sob argônio e aquecida a 100 °C durante 12 horas. 50 ml de acetato de etila foi adicionado e lavado com solução de  $\text{NaHCO}_3$  aquosa, água e salmoura. A camada orgânica foi separada e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após remoção do solvente, o produto bruto foi submetido a cromatografia em sílica-gel (hexano:EtOAc = 3:2). 0,54 g do composto do título **2** foi obtido: MS m/z: 361,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Etapa-2



- 15 O composto **4** foi preparado dos compostos **2** e **3** seguindo o procedimento descrito na etapa-2 de exemplo 94. MS m/z: 492,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Etapa-3

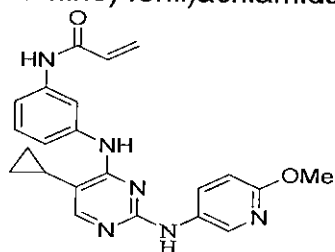




O composto do título **I-139** foi preparado do composto **4** seguindo o procedimento descrito na etapa-4 do exemplo 94. MS m/z: 446,1 ( $M+H^+$ ).

#### EXEMPLO 97

- 5 Preparação de N-(3-(5-ciclopropil-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino) fenil)acrilamida **I-167**

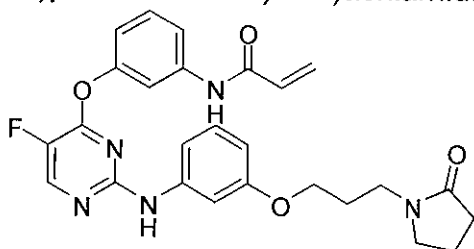


**I-167**

- 10 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 96 usando 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **3** na etapa-2. MS m/z: 403,2 ( $M+H^+$ ).

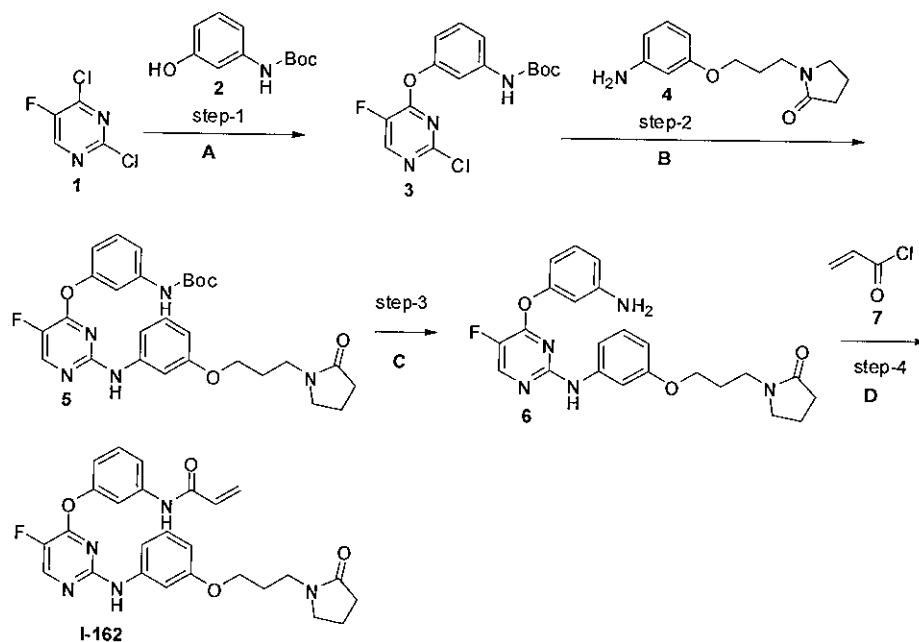
#### EXEMPLO 98

- Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propóxi) fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-162**



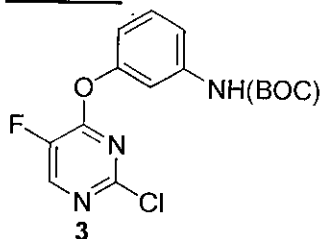
**I-162**

- 15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



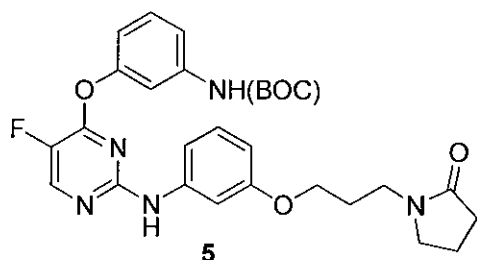
**A)** DIPEA, n-BuOH, 110 °C, 16 horas; **B)** Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, 100 °C, 16 horas; **C)** TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente. 2 h; **D)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NMP, temperatura ambiente, 45 min.

### Etapa-1



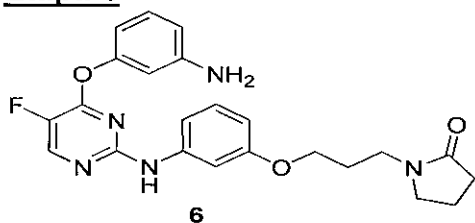
- 5 Um tubo de pressão foi carregado com **2** (2,0 g, 9,61 mmol), **1** (3,21 g, 19,23 mmol), n-BuOH (30 mL) e DIPEA (1,86 g, 14,42 mmol) e os conteúdos foram agitados a 110 °C durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida, saciada com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (20 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo. Ele foi triturado com hexano para obter **3** (2,5 g, 96 %) como um sólido amarelo.
- 10

### Etapa-2



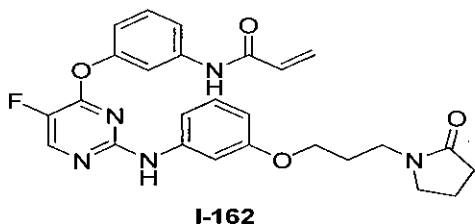
- A uma solução de **3** (0,36 g, 1,1 mmol) em tolueno (15 mL) foi adicionado 3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxianilina **4** (0,25 g, 1,1 mmol) seguido por BINAP (0,031 g, 0,05 mmol), acetato de paládio (0,0022 g, 0,01 mmol), e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,82 g, 2,5 mmol). A mistura reacional foi agitada e N<sub>2</sub> foi borbulhado dentro dela durante 15 minutos. Ela foi aquecida a 100 °C durante 8 h sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com água (15 mL), salmoura (15 mL), e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentração sob pressão reduzida ofereceu um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, o produto obtido eluído em 3 % de metanol/clorofórmio: 3/97) para obter **5** (0,3 g, 60 %) como sólido amarelo.

### Etapa-3



- A uma solução agitada de **5** (0,25 g, 0,46 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) foi adicionado TFA (1,0 mL) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nesta temperatura durante 2 horas. A mistura reacional bruta foi vertida em água resfriada com gelo (10 mL), basificada com solução de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila (3x15 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (15 mL), salmoura (10 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e concentrado sob pressão reduzida para obter **6** (0,130 g, 65 %) como um sólido amarelo. Ele foi usada na próxima etapa sem outras purificações

### Etapa-4



A uma solução agitada de **6** (0,08 g, 0,18 mmol) e carbonato de potássio (0,124 g, 0,9 mmol) em NMP (1,2 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,020 g, 0,22 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 45 min a mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução

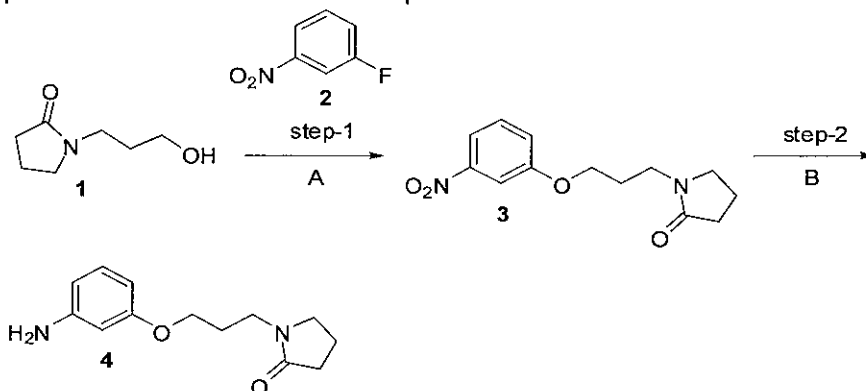
5 fria em agitação de 10 % de NaHCO<sub>3</sub> e agitada na mesma temperatura (0 °C) durante 30 minutos. Um sólido precipitou-se que foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, hexano e dissolvido em uma mistura de metanol/diclorometano (50:50, 5 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria

10 (10 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2 x 10 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter **I-162** (0,050 mg, 56 %). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,81-1,91 (m, 4H), 2,19 (t, *J* = 7,84 Hz, 2H), 3,26 - 3,35 (m, 4H), 3,73 (t, *J* = 6,04 Hz, 2H),

15 5,76 (dd, *J* = 1,92 & 10,04 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,88 & 16,9 Hz, 1H), 6,38-6,45 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,02 - 7,04 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,88 Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); LCMS : *m/e* 490,0 (M-2).

O intermediário 3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxianilina **4** foi preparado de acordo com o esquema mostrado abaixo.

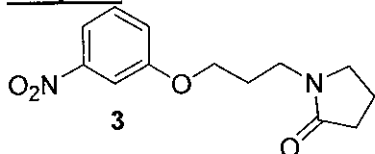
20



A) NaH, DMF, temperatura ambiente, 16 horas; B) SnCl<sub>2</sub>, Conc.

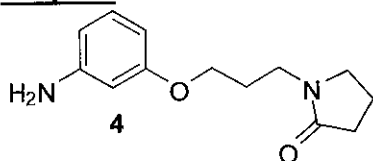
HCl, 50 °C, 2 horas.

### **Etapa-1**



A uma solução agitada de NaH (1,0 g, 20,94 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado **1** (2,0 g, 13,96 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 30 minutos. À  
 5 mistura reacional foi adicionada **2** (1,96 g, 13,96 mmol), lentamente e a mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (20 mL). Ela foi lavada com água (2 x 5 mL), salmoura (5 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob  
 10 pressão reduzida ofereceu bruto **3** (2 g, 55,5 %) que foi usado na próxima etapa sem outra purificação.

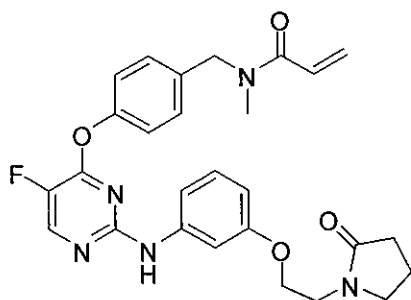
### **Etapa-2**



A uma solução agitada de **3** (2 g, 7,57 mmol) em HCl conc. (20 mL) foi adicionado SnCl<sub>2</sub> (7,5 g, 34,06 mmol) em pequenas porções. A mistura reacional foi agitada a 50 °C durante 2 h, resfriada e basificada com NaHCO<sub>3</sub>. Ela foi extraída com acetato de etila (3 x 25 mL), lavada com água (5 mL), solução salmoura (5 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida forneceu **4** (1,65 g, 93 %) co-  
 15 mo sólido marrom-escuro que foi usado como tal na próxima etapa.  
 20

### **EXEMPLO 99**

Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)benzil)-N-metilacrilamida **I-146**

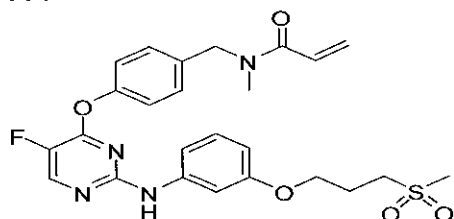
**I-146**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98 usando terc-butil éster de ácido (4-hidroxibenzil)(metil)carbâmico no lugar de **2** na etapa-1 e 3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxianilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,03 (quin, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3,07 & 3,06 (s, 3H junto), 3,57 (t, *J* = 6,96 Hz, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,08 Hz, 2H), 4,03-4,04 (bd, *J* = 4,96 Hz, 2H), 4,67 & 4,72 (s, 2H junto), 5,70-5,85 (m, 1H), 6,43 (d, *J* = 16,72 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,72 Hz, 1H), 6,60-6,75 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 2H), 7,18-7,30 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,36 Hz, 1H); LCMS : *m/e* 506,2 (M+1).

**EXEMPLO 100**

Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(3-(3-(metilsulfonil)propóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)benzil)-N-metilacrilamida

**I-136**

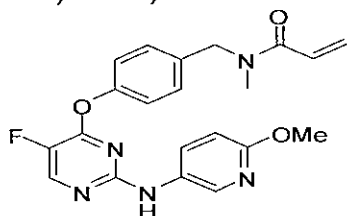
**I-136**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98 usando terc-butil éster de ácido (4-hidroxibenzil)(metil)carbâmico no lugar de **2** na etapa-1 e 3-(3-(3-metilsulfonil)propoxianilina no lugar de **4** na Etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,25-2,40 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,7-5,82 (m, 1H), 6,43 (dd, *J* = 1,96 & 16,96 Hz, 1H), 6,49-6,53 (m, 1H), 6,6-6,75 (m, 1H), 6,85 - 7,00 (m, 2H), 7,05-

7,15 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,36 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H), 8,21 (bd,  $J = 2,52$  Hz, 1H); LCMS :  $m/e$  515,0 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 101**

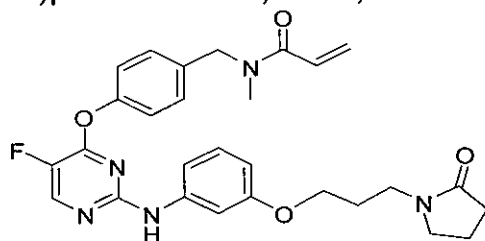
Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilóxi)benzil)-N-metilacrilamida **I-117**

**I-117**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98 usando terc-butil éster de ácido (4-hidroxibenzil)(metil)carbâmico no lugar de **2** na etapa-1 e 6-metóxi-3-aminopiridina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,92 & 3,07 (s, 3H junto), 3,76 (s, 3H), 4,62 & 4,74 (s, 2H junto), 5,69 & 5,75 (dd,  $J = 1,6$  & 10,4 Hz, 1H junto), 6,20 (dd,  $J = 1,2$  & 16,4 Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,82-6,90 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,71 (bd,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,44 (bd,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 9,48 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  410 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 102**

Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propóxi) fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)benzil)-N-metilacrilamida **I-111**

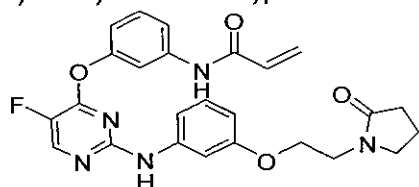
**I-111**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98 usando terc-butil éster de ácido (4-hidroxibenzil)(metil)carbâmico no lugar de **2** na etapa-1 e 3-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propóxi)anilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,80-2,6 (m, 4H), 2,20 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,92 & 3,06 (s, 3H junto), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,62 & 4,73 (s, 2H junto), 5,65-5,77

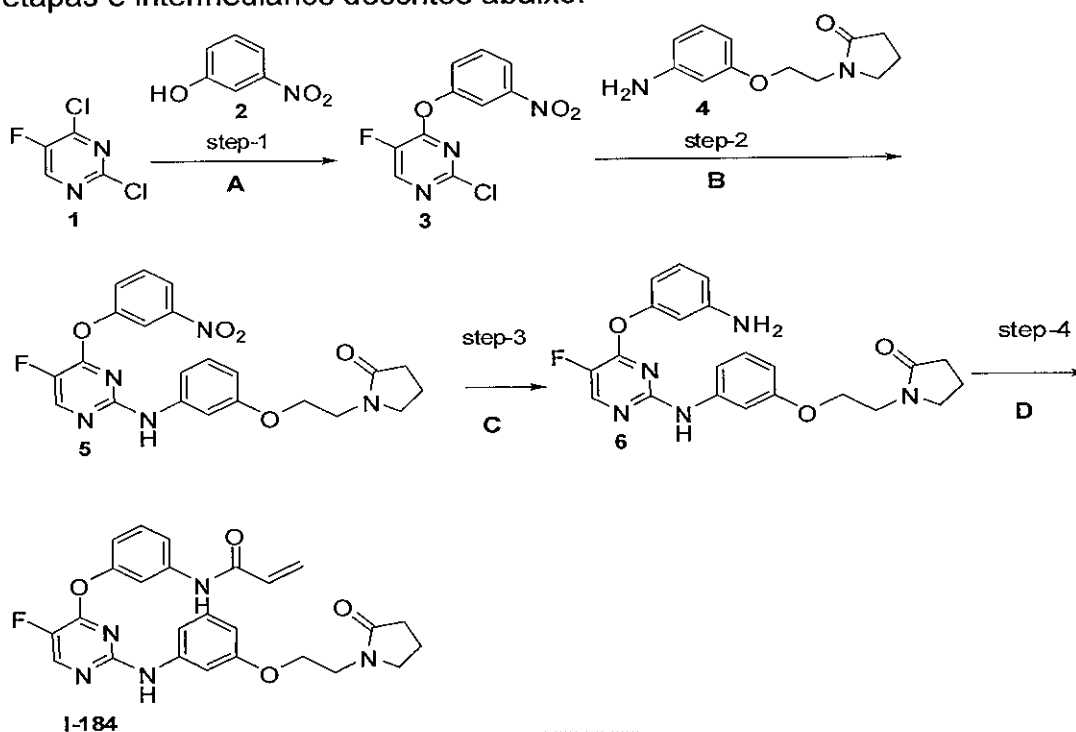
(m, 1H), 6,20 (dd,  $J = 2,4$  &  $16,8$  Hz, 1H), 6,24 (bd,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,86 (dd,  $J = 10,4$  &  $16,8$  Hz, 1H), 6,93 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,08 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,28-7,36 (m, 4H), 8,48 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 9,51 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  520,2 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 103**

- 5 Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-184**

**I-184**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

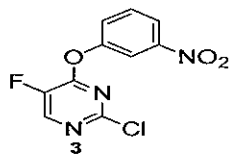


**Legenda da figura: step = etapa**

- 10 A)  $K_2CO_3$ , DMF, temperatura ambiente, 16 horas; B)  $Pd(OAc)_2$ , BINAP,  $Cs_2CO_3$ , tolueno,  $100^\circ C$ , 8 h; C) Pd-C,  $H_2$ , metanol, temperatura ambiente, 16 horas. D) cloreto de acrilóila,  $K_2CO_3$ , NMP,  $0^\circ C$ , 30 minutos.

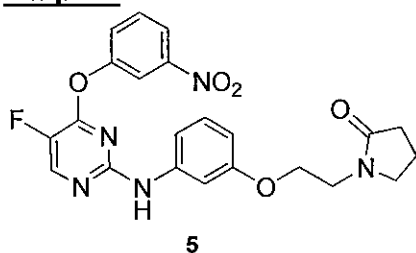
**Etapa-1**





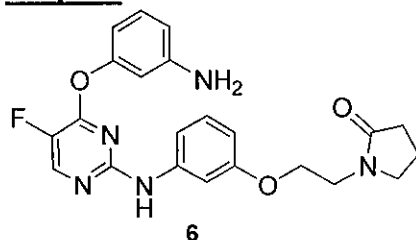
A uma solução agitada de **1** (24 g, 143,7 mmol) e  $K_2CO_3$  (20 g, 143,6 mmol) em DMF seco (300 mL) foi adicionado **2** (10 g, 71,8 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. Ela foi resfriada e saciada com água (600 mL). Um sólido branco precipitou-se ao qual foi isolado por filtração através de funil Buchner e vácuo seco para obter **3** (13 g, 68 %) como um sólido branco.

### Etapa-2



A uma solução de **3** (0,9 g, 3,3 mmol) em tolueno (30 mL) foi adicionado **4** (950 mg, 4,3 mmol) seguido por BINAP (0,12 g, 0,19 mmol), acetato de paládio (0,02 g, 0,09 mmol), e  $Cs_2CO_3$  (2,7 g, 8,2 mmol). A mistura reacional foi agitada e  $N_2$  foi borbulhado dentro dela durante 15 minutos. Ela foi em seguida aquecida a 100 °C durante 8 h sob atmosfera de  $N_2$ . A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (60 mL), lavada com água (35 mL), salmoura (35 mL), e secada em  $Na_2SO_4$ . Concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna ( $SiO_2$ , 60-120, o produto obtido eluído em metanol/clorofórmio: 8/92) para obter **5** (0,50 g, 33 %) como um sólido branco.

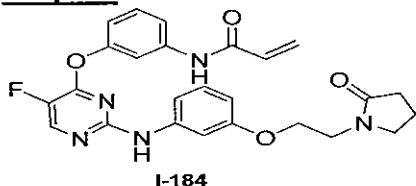
### Etapa-3



A uma solução de **5** (0,5 g, 1,1 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado 10 % de Pd/C (0,05 g, 10 % peso/peso) e a mistura reacional foi

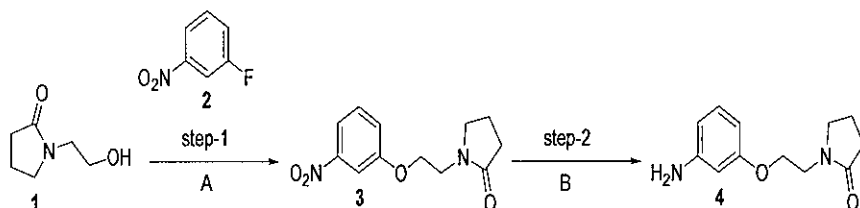
deixada agitar sob atmosfera de  $H_2$  (1,5 Kg pressão de hidrogênio) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de celita e concentrada sob pressão reduzida para obter **6** (0,3 g, 65 %) como um líquido viscoso incolor.

5 **Etapa-4**



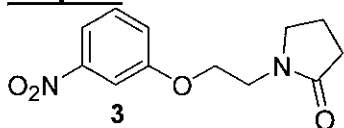
A uma solução agitada de **6** (0,21 g, 0,5 mmol) e carbonato de potássio (0,27 g, 2,0 mmol) em NMP (2,5 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (0,053 g, 0,6 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos a mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 % de  $NaHCO_3$  e agitada na mesma temperatura (0 °C) durante 30 minutos. Um sólido branco precipitou-se ao qual foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria e hexano e dissolvido em uma mistura de metanol/diclorometano (50:50, 10 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (25 mL),  $Et_3N$  foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2 x 50 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (50 mL), salmoura (50 mL), secado em  $Na_2SO_4$  e concentrado sob pressão reduzida para obter **I-184** (0,150 g, 65 %) como sólido branco.  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,89 (quin,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,21 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,39 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,49 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,87 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 5,77 (dd,  $J = 1,6$  & 10,4 Hz, 1H), 6,26 (dd,  $J = 1,6$  & 17,2 Hz, 1H), 6,39-6,46 (m, 2H), 6,95 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,03-7,12 (m, 3H), 7,44 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 9,56 (s, 1H), 10,35 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  478 (M+1).

25 O intermediário 3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxianilina **4** foi preparado de acordo com o esquema mostrado abaixo.



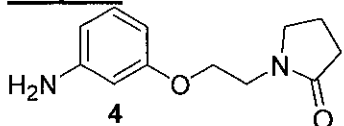
**A)** NaH, THF, temperatura ambiente, 16 h; **B)** Pd-C, H<sub>2</sub>, metanol, temperatura ambiente, 16 horas.

### Etapa-1



- 5 A uma solução agitada de NaH (3,4 g, 141,6 mmol, 60 % de dispersão em óleo de parafina) em THF seco (50 mL) foi adicionado **1** (6 g, 46,0 mmol) a 0 °C e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min sob atmosfera de nitrogênio. A ela foi adicionada uma solução de **2** (5,0 g, 35,4 mmol) em THF (10 mL) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Ela foi saciada com água fria
- 10 (40 mL), e extraída com acetato de etila (35 mL). O extrato de acetato de etila foi lavado com água (2x25 mL), salmoura (25 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentração sob pressão reduzida para obter um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, o produto obtido eluído em metanol/clorofórmio: 10/90) para obter **3** (2,5 g, 30 %) como um líquido amarronzado.
- 15

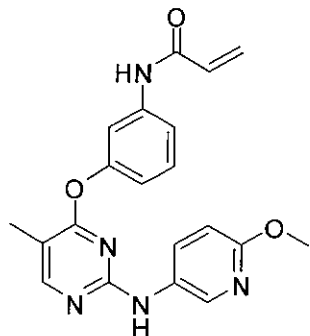
### Etapa-2



- A uma solução de **3** (2,2 g, 8,8 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado 10 % de Pd/C (0,22 g, 10 % de peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (1,5 Kg pressão de hidrogênio) em
- 20 temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de celite® e concentrada sob pressão reduzida para obter **4** (1,7 g, 89 %) como um líquido amarelado. Ela foi usada na próxima etapa sem outra purificação.

### **EXEMPLO 104**

Preparação de N-(3-(2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-5-metilpirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-186**

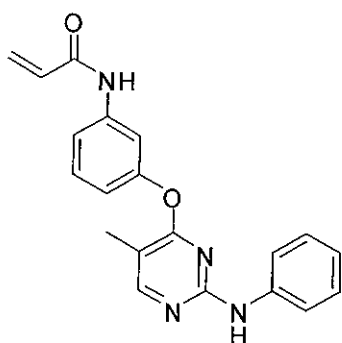


**I-186**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 103 usando 2,4-dicloro-5-metilpirimidina no lugar de **1** na etapa-1 e 6-metóxi-3-aminopiridina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,16 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,76 (dd,  $J = 1,92$  &  $10,04$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 1,92$  &  $16,92$  Hz, 1H), 6,39-6,49 (m, 2H), 6,92 (dd,  $J = 1,48$  &  $8$  Hz, 1H), 7,40 (t,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,16$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 1,84$  Hz, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 8,17 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  378 ( $M+1$ ).

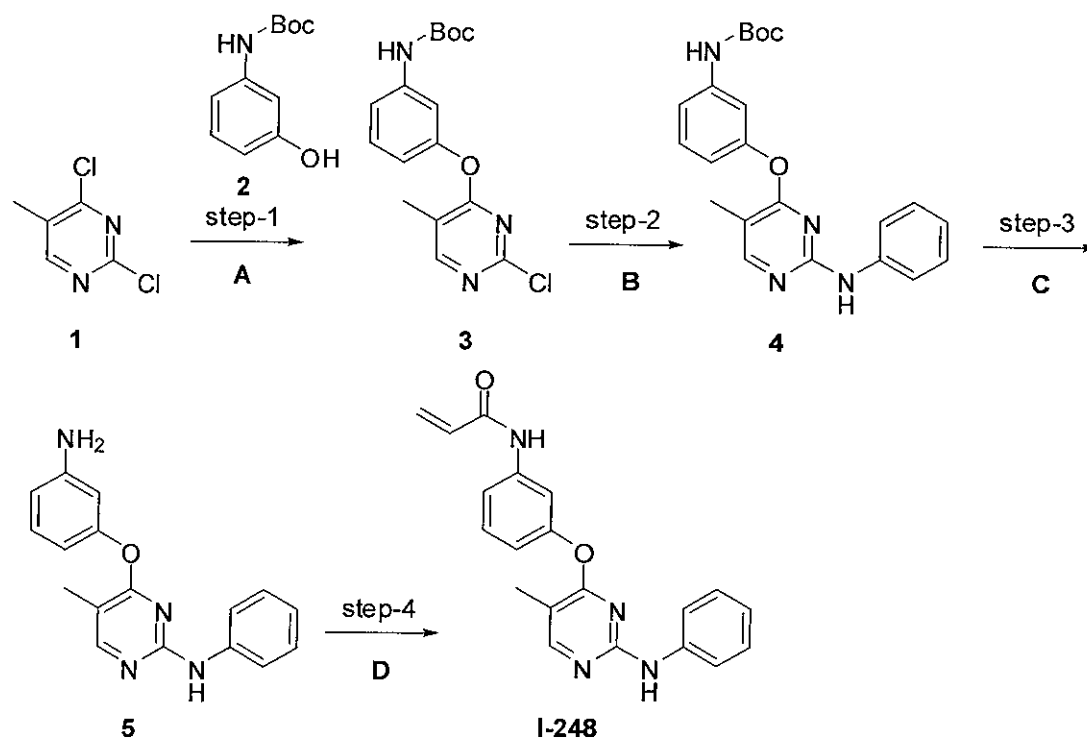
**EXEMPLO 105**

Preparação de N-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-248**



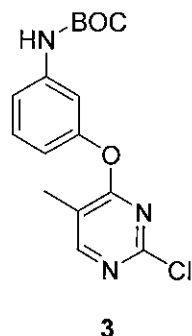
**I-248**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



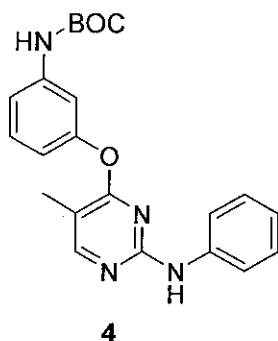
**A)**  $K_2CO_3$ , DMF, temperatura ambiente, 24 h; **A')**  $(Boc)_2O$ , THF, 60 °C, 2 h; **B)** anilina, HCl conc., EtOH, 80 °C, 1 h; **C)** TFA,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C a temperatura ambiente, ½ h; **D)** cloreto de acrilóila, NMP, 0 °C, 10 min.

#### **Etapa-1**



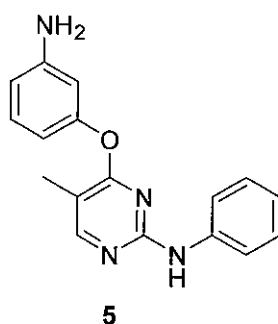
- 5 A uma solução agitada de **2** (100 mg, 0,48 mmol) e  $K_2CO_3$  (99,2 mg, 0,717 mmol) em DMF seco (5 mL) foi adicionado **1** (78 mg, 0,478 mmol) e a reação foi continuada em temperatura ambiente durante 24 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (10 mL). Ela foi lavada com água
- 10 (2 x 5 mL), salmoura (5 mL), secada em  $Na_2SO_4$  e concentrada sob pressão reduzida para obter **3** (120 mg, 75 %) como um sólido branco. Ela foi usada para próxima etapa sem outra purificação.

#### **Etapa-2**

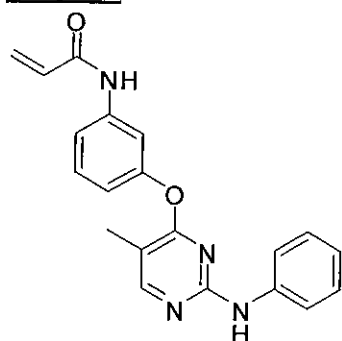


Um tubo de pressão foi carregado com **3** (75 mg, 0,224 mmol), HCl conc. (40 mg, 0,4 mmol), anilina (83 mg, 0,89 mmol) e etanol (2,0 mL). O tubo foi tampado com tampa de rosca e os conteúdos foram agitados a 80 °C durante 60 minutos. A mistura reacional foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi saciado com água (5,0 mL). Ela foi basificada com 10 % de solução de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com acetato de etila (3x10 mL). A camada de EtOAc combinada foi lavada com água (2x5 mL), salmoura (5 mL), secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, EtOAc/Hexano: 50/50) para obter **4** (0,04 g, 45,9 %) como um sólido esbranquiçado.

### Etapa-3



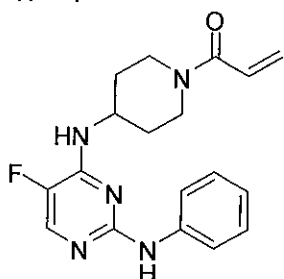
A uma solução agitada de **4** (160 mg, 0,40 mmol) em diclorometano (4,0 mL) foi adicionado a 0 °C, ácido trifluoroacético (0,8 mL). Agitação foi continuada na mesma temperatura durante 30 minutos, após o que a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (5,0 mL), basificado com 10 % de solução de NaHCO<sub>3</sub> e extraído com diclorometano (2 x 5 mL). O extrato de diclorometano foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para obter **5** (110 mg, 93,2 %) como um sólido esbranquiçado. Ele foi usada para próxima etapa sem outra purificação.

**Etapa-4****I-248**

- A uma solução agitada de **5** (75 mg, 0,256 mmol) em NMP (0,8 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de acrilóila (34,8 mg, 0,38 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 10 minutos. A mistura reacional foi
- 5 saciada com água (4,0 mL), basificada com 10 % de solução de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com diclorometano (2x5 mL). O extrato de diclorometano foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60 a 120 malhas, CHCl<sub>3</sub>/MeOH: 99/1) para obter **I-248**
- 10 (0,035 g, 39,6 %) como um sólido de cor branca. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,15 (s, 3H), 5,75 (dd, *J* = 1,92 & 10,04 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 1,96 & 16,96 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 10,6 & 17 Hz, 1H), 6,78-6,8 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 1,44 & 8,04 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 7,52 Hz, 2H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,6 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,04 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,30
- 15 (s, 1H); LCMS: *m/e* 346,8 (M+1).

**EXEMPLO 106**

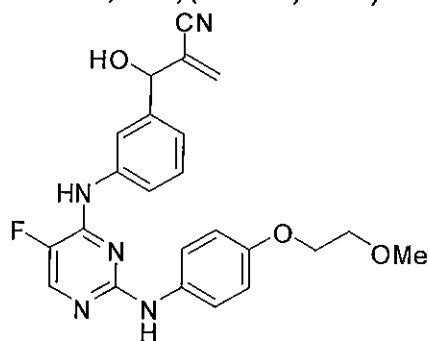
Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-229**

**I-229**

etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 1-*terc*-butiloxicarbonil-4-aminopiperidina no lugar de **2** na etapa-1 e anilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,35-1,50 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,7-2,85 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 2H), 4,46 (bd,  $J = 13,72$  Hz, 1H), 5,67 (dd,  $J = 2,44$  &  $10,4$  Hz, 1H), 6,10 (dd,  $J = 2,44$  &  $16,6$  Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 7,22 (t,  $J = 7,44$  Hz, 2H), 7,35 (d,  $J = 7,56$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 7,72$  Hz, 2H), 7,87 (d,  $J = 3,76$  Hz, 1H), 9,07 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  341,383 ( $M+1$ ).

#### EXEMPLO 107

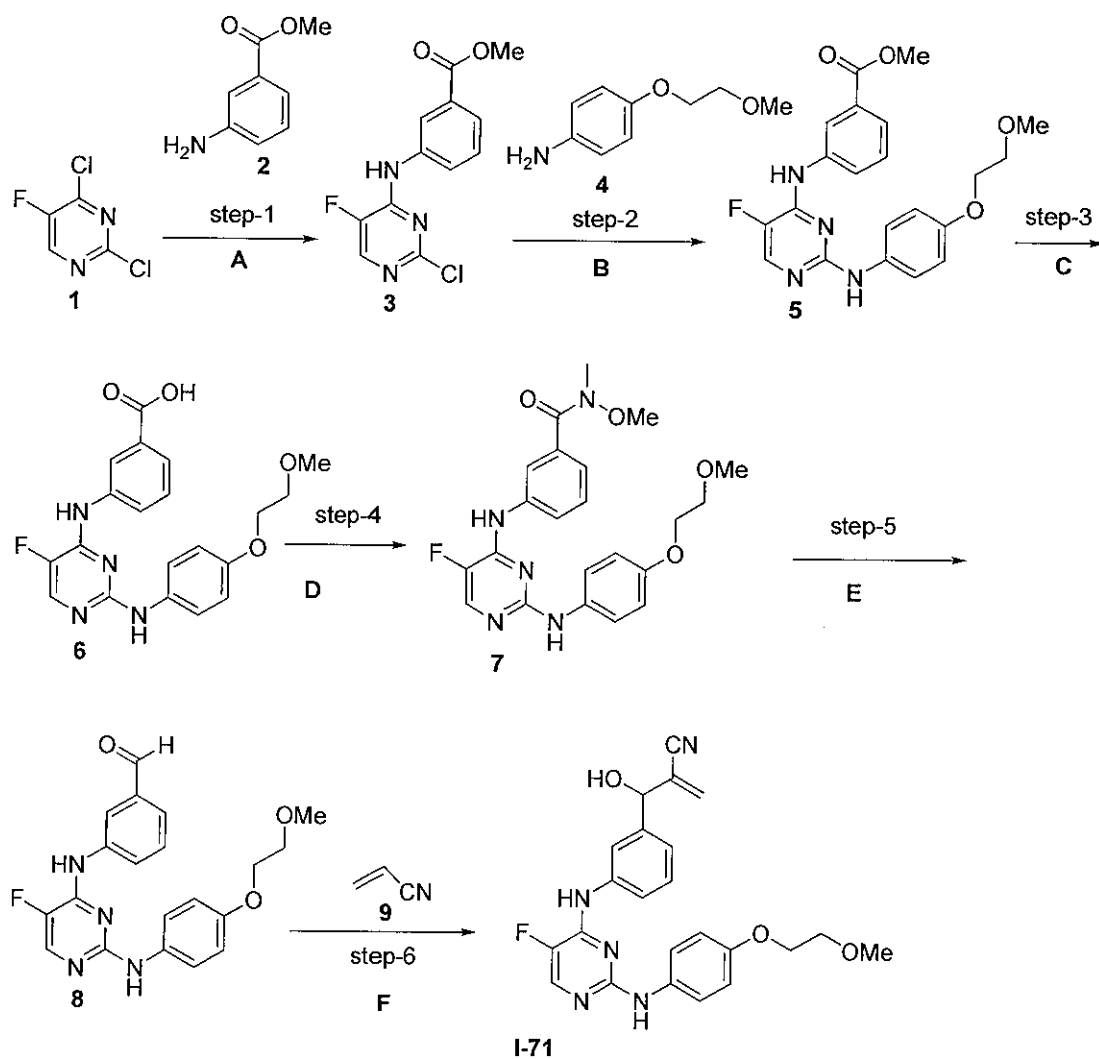
- 10 Preparação de 2-((3-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila **I-71**



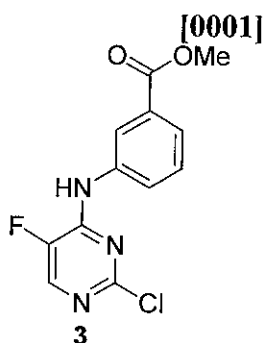
**I-71**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.





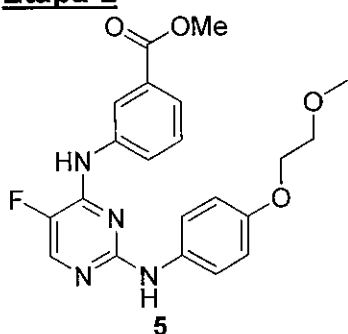
**A)** 2, DIPEA, n-BuOH, 120 °C, 12 h; **B)** HCl conc., etanol, 100 °C, 5 h; **C)** LiOH, MeOH/THF/H<sub>2</sub>O, temperatura ambiente, 6 h; **D)** Me-NH-OMe.HCl, EDCI.HCl, HOBT, DIPEA, DMF, temperatura ambiente, 8 h; **E)** LAH (solução a 1,0 M em THF), -78 °C, 30 min; **F)** DABCO, 1,4-dioxan/água, 5 temperatura ambiente, 48 h.



### Etapa-1

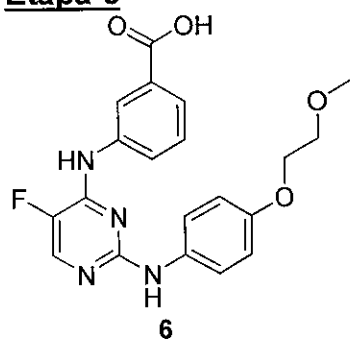
Uma solução de **1** (0,50 g, 2,99 mmol), **2** (0,45 g, 2,99 mmol) e DIPEA (0,57 g, 4,48 mmol) em n-butanol (5,0 mL) foi aquecida em um tubo de pressão (120 °C, 16 h). Ela foi resfriada, saciada com água (5 mL) e extraída com EtOAc (2x5 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (2 mL), salmoura (2 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para fornecer **3** (0,70 g, 83,3 %) como um sólido esbranquiçado.

### Etapa-2



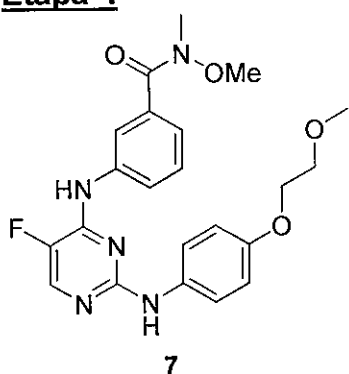
Uma solução de **3** (0,5 g, 1,77 mmol) e **4** (0,29 g, 1,77 mmol) em etanol (2,5 mL) foi incluída em um tubo de pressão e ácido acético (0,1 mL) foi adicionado a ela. O tubo foi firmemente fechado e os conteúdos foram agitados a 100 °C durante 5 h. A mistura reacional foi resfriada, etanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi incluído em acetato de etila (50 mL). Ela foi lavada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), salmoura (5 mL), secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob pressão reduzida. O sólido precipitado foi isolado por filtração. Ele foi secado sob vácuo para obter **5** (0,6 g, 80 %).

### Etapa-3



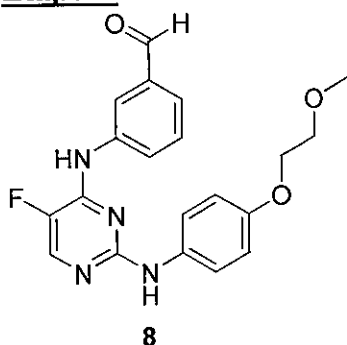
A uma solução agitada de **5** (0,6 g, 1,4 mmol) em metanol/THF/água: 6 mL/6 mL/3 mL foram adicionados LiOH (0,298 g, 7 mmol) e a mistura reacional foi agitada em TA durante 2 horas. Ela foi concentrada sob pressão reduzida; resíduo foi diluído com água (2 mL) e extraído com dietil éter (5 mL). A camada aquosa foi separada e acidificada com HCl a 1,5 N (pH ~4-5), concentrada e secada sob vácuo para obter **6** (0,4 g, 70 %) como um sólido branco que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

#### Etapa-4



10 A uma solução agitada de **6** (0,4 g, 1 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados MeNH-OMe.HCl (0,102 g, 0,1 mmol), EDCI.HCl (0,003g, 1,5 mmol), HOBT (71 mg, 0,5 mmol) e DIPEA (0,204 g, 1,5mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 8 h e saciada com água e extraída com EtOAc (2 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter **7** (0,4 g, 90,9 %) como um sólido branco.

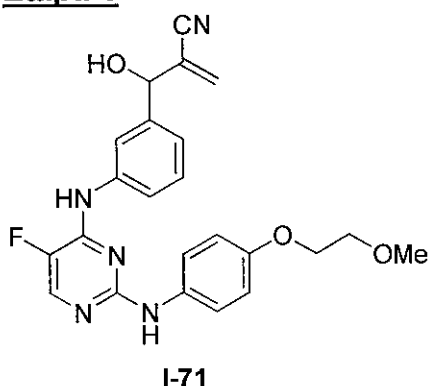
#### Etapa-5



A uma solução agitada de **7** (0,4 g, 0,9 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado LAH (1,8 mL, 1,8 mmol) a -78 °C. A mistura reacional foi dei-

- xada agitar na mesma temperatura durante 30 minutos, após o que ela foi  
saciada com solução de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (2 mL) e extraída com acetato de etila (10  
mL). A camada de acetato de etila foi separada e lavada com água (2 mL),  
solução salmoura (2 mL) e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Filtração seguida por  
5 concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi purificado  
por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, éter pet / acetato de etila 7/3)  
para obter **8** (200 mg, 58 %) como um sólido amarelo.

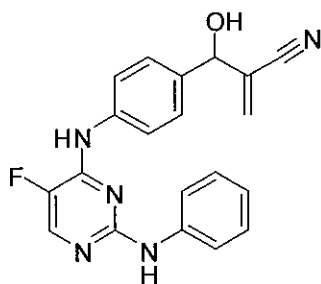
#### Etapa-6



- A uma solução agitada de **8** (200 mg, 0,523 mmol) e **9** (69 mg,  
10 1,3 mmol) em 1,4-dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (1,4 mL/0,6 mL) foi adicionado DABCO (50  
mg, 0,2523 mmol) em temperatura ambiente. A agitação foi continuada em  
temperatura ambiente durante 48 h após o que a mistura reacional foi con-  
centrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi também purificado por  
cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , éter pet / acetato de etila, 6/4) para obter **I-71**  
15 como material gomoso esverdeado (0,05 g, 22,7 %),  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$   
ppm: 3,48 (s, 3H), 3,77 (t,  $J$  = 4,4 Hz, 2H), 4,11-4,16 (m, 2H), 5,11 (s, 1H),  
5,99 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d,  $J$  = 8,84 Hz, 2H), 7,15 (d,  $J$  =  
7,44 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, ; LCMS :  $m/e$  ( $M+1$ )).

#### **EXEMPLO 108**

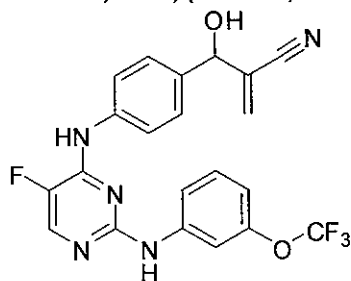
- 20 Preparação de 2-((4-(5-flúor-2-(fenilamino)pirimidin-4-  
ilamino)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila **I-161**

**I-161**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 107 usando anilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,32 (s, 1H), 6,07 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 6,15 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,29 (t,  $J = 1,6$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,44$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,67 (dd,  $J = 1,6$  & 6,4 Hz, 2H), 7,96 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H); LCMS :  $m/e$  361,8 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 109**

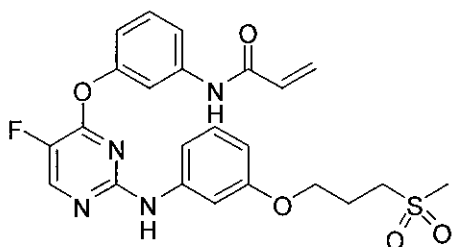
Preparação de 2-((4-(5-flúor-2-(3-trifluorometoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila **I-163**

**I-163**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 107 usando 3-trifluorometoxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 5,29 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,31 (dd,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 7,76$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 8,16 (dd,  $J = 1,44$  & 3,56 Hz, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  446 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 110**

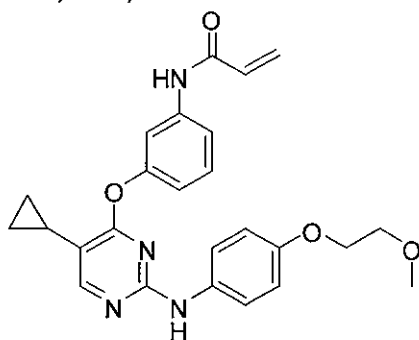
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(3-(metilsulfonil)propóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-116**

**I-116**

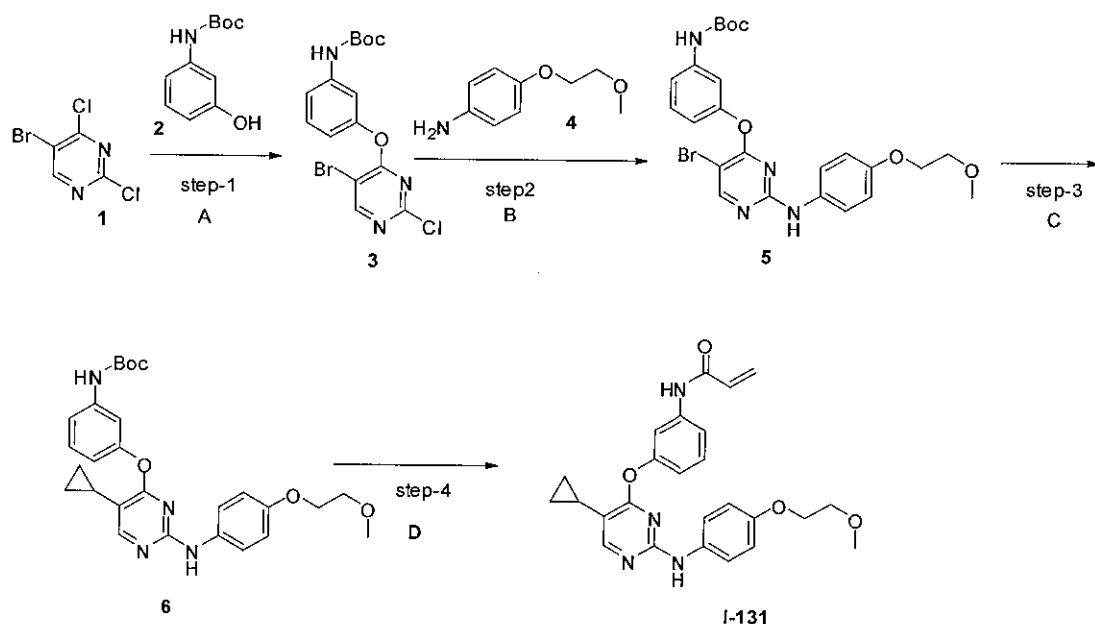
- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98 usando 3-(3-metilsulfonyl)propoxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,02-2,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,22 (t,  $J = 7,56$  Hz, 2H), 3,88 (t,  $J = 6,12$  Hz, 2H), 5,77 (dd,  $J = 1,84$  &  $10,12$  Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,72$  &  $16,88$  Hz, 1H), 6,43 (d,  $J = 9,96$  &  $16,76$  Hz, 2H), 6,95 (t,  $J = 8,12$  Hz, 1H), 7,06 (t,  $J = 7,48$  Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,44 (t,  $J = 8,12$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,44$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 2,84$  Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 10,34 (s, 1H);
- LCMS :  $m/e$  487,0 ( $M+2$ ).

**EXEMPLO 111**

Preparação de N-(3-(5-ciclopropil-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-131**

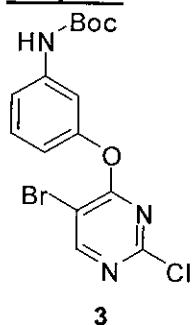
**I-131**

- O composto do título foi preparado de acordo com as etapas e intermediários como descritos abaixo.



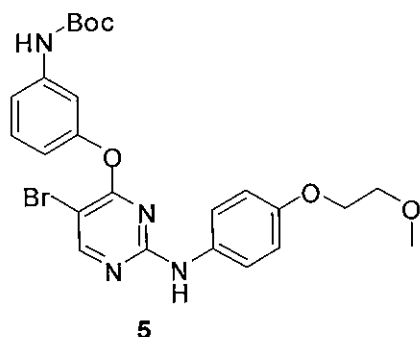
**A)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMA, temperatura ambiente, 5 h; **B)** PTSA, dioxano,  $100^\circ\text{C}$ , 2 h; **C)** ciclopropiltrifluoroborato de potássio,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , Xanfos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno,  $100^\circ\text{C}$ , 12 h; **D)** HCl a 4 N, dioxano, temperatura ambiente, 1 h; em seguida cloreto de acríóila,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM,  $-10^\circ\text{C}$ , 10 min

#### **Etapa-1**



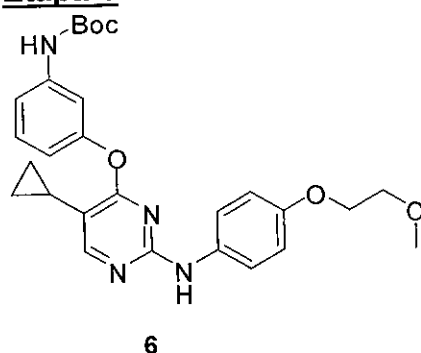
A uma solução de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (0,68g, 3,0 mmol) e 3-hidroxifenilcarbamato de terc-butila (0,65g, 3,1 mmol) em DMA (4 mL) foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,83g, 6,0 mmol). A suspensão foi agitada durante 5 horas. Água (15 ml) foi adicionada e o precipitado foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com éter e secado para produzir 1,2 g do composto 3. MS: m/e=400,2, 402,2 (M+1).

#### **Etapa-2**



- 5 A uma solução de composto **3** (200 mg, 0,5 mmol) e 4-(2-metoxietóxi)anilina (0,1 g, 0,6 mmol) em 5 ml de dioxano foi adicionado mono-hidrato de ácido 4-metilbenzenossulfônico (0,08 g, 0,4 mmol). A mistura foi agitada a 100°C durante duas horas. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 20 ml de acetato de etila e lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa, água e salmoura. A camada orgânica foi separada e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remoção do solvente, o produto bruto foi submetido a cromatografia em sílica-gel (hexano:EtOAc = 1:1). 0,10 g do composto **5** foi obtido: MS m/z: 531,1, 531,0 (M+H<sup>+</sup>).

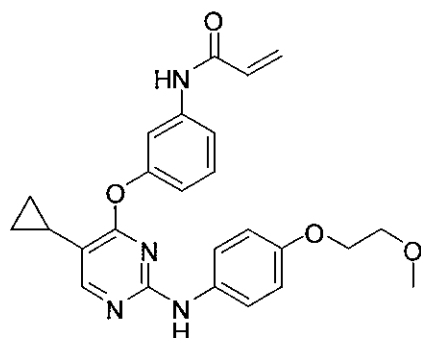
10 **Etapa-3**



- 15 Ciclopropiltrifluoroborato de potássio (36 mg, 0,25 mmol), composto **5** (0,10 g, 0,19 mmol), acetato de paládio (3,4 mg, 0,015 mmol), Xantfos (17,5 mg, 0,03 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 mg, 0,57 mmol) foram suspensos em 5 mL de tolueno e 1 mL de água. A mistura foi desgaseificada, selada sob argônio e aquecida a 100 °C durante 12 horas. 20 mL de acetato de etila foi adicionado e lavado com solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa, água e salmoura. A camada orgânica foi separada e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após remoção do solvente, o produto bruto foi submetido a cromatografia em sílica-gel (hexano:EtOAc = 1:1). 50 mg de composto **6** foi obtido: MS m/z: 493,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 **Etapa-4**



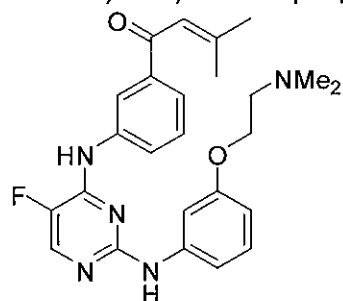


I-131

O composto do título foi preparado do composto **6** seguindo o procedimento descrito no exemplo 96. MS  $m/z$ : 447,1 ( $M+H^+$ ).

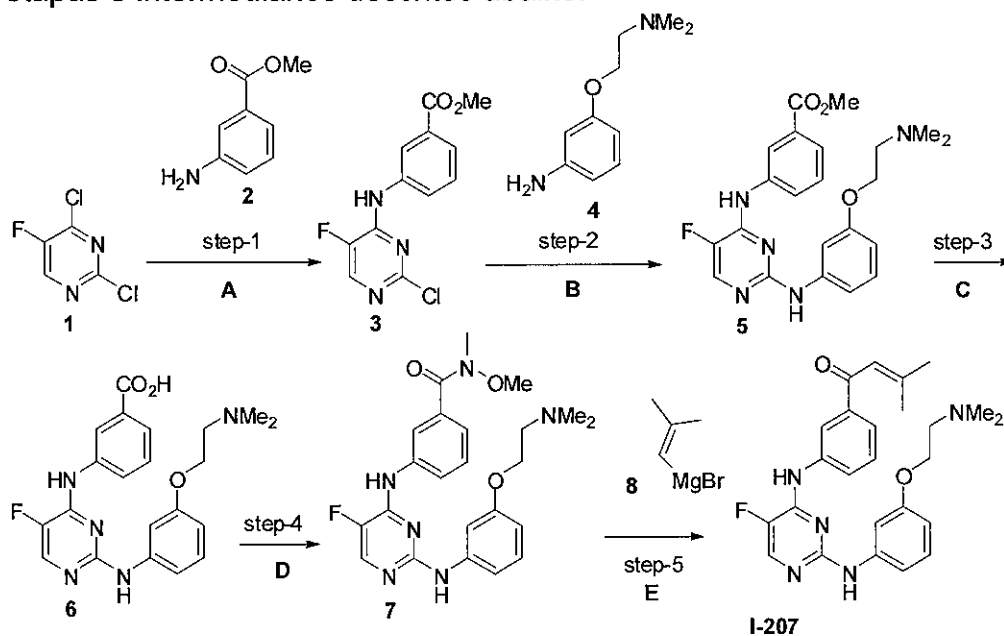
**EXEMPLO 112**

Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(3-(2-dimetilaminoetóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilprop-2-en-1-ona **I-207**



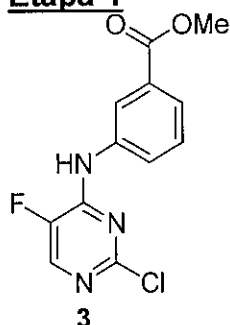
I-207

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

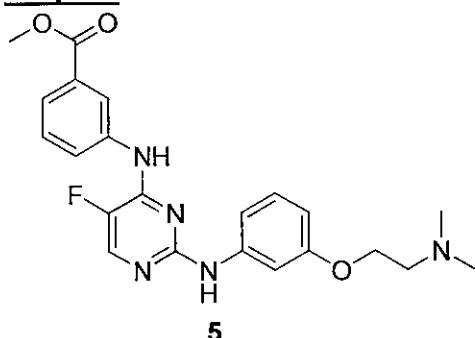


**A)** **2**, DIPEA,  $n$ -BuOH, 90 °C, 12 h; **B)** **4**, Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP,

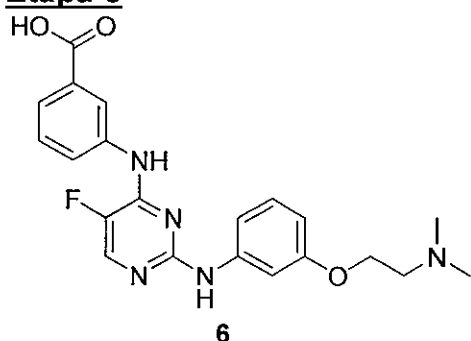
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 16 horas; **C**)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ , temperatura ambiente, 6 h; **D**)  $\text{MeNHOMe.HCl}$ ,  $\text{EDCI.HCl}$ ,  $\text{HOBT}$ ,  $\text{DIPEA}$ ,  $\text{DMF}$ , temperatura ambiente, 3 h; **E**) **8**,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente, 2 horas.

**Etapa-1**

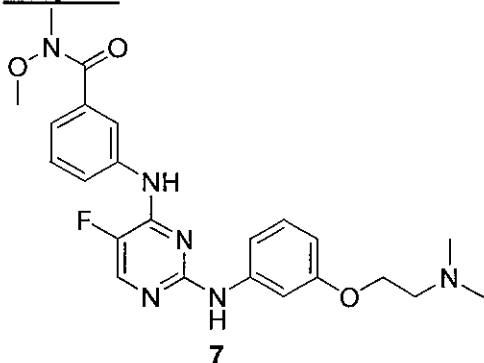
- 5 Uma solução de **1** (4 g, 23,9 mmol), **2** (3,6 g, 23,7 mmol) e  $\text{DIPEA}$  (4,6 g, 35,58 mmol) em  $n$ -butanol (40 mL) foi aquecida em um tubo de pressão ( $90^\circ\text{C}$ , 12 h). Ela foi resfriada, saciada com água (5 mL) e extraída com  $\text{EtOAc}$  (2 x 5 mL). O extrato de  $\text{EtOAc}$  combinado foi lavado com água (60 mL), salmoura (40 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão
- 10 reduzida para fornecer **3** (5,5 g, 82 %) como um sólido esbranquiçado.

**Etapa-2**

- Uma solução de **4** (0,319 g, 1,76 mmol), **3** (0,5 g, 1,76 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,039 g, 0,17 mmol),  $\text{BINAP}$  (0,055 g, 0,08 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,44 g, 4,42 mmol) em tolueno desgaseificado (tolueno foi purgado com  $\text{N}_2$  durante 30 minutos) foi aquecida durante 16 horas a  $110^\circ\text{C}$  sob atmosfera de  $\text{N}_2$ .
- 15 A mistura reacional foi resfriada, diluída com  $\text{EtOAc}$  (25 mL) e lavada com água (5 mL), salmoura (2 mL) e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também
- 20 purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, clorofórmio/metanol, 9/1) para obter **4** (0,63 g, 84 %) como sólido amarelo.

**Etapa-3**

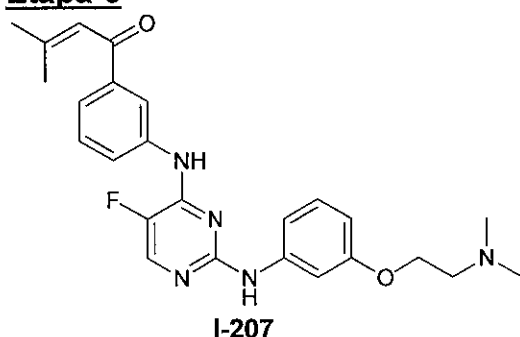
A uma solução agitada de **5** (0,3 g, 0,70 mmol) em metanol/THF/água : 1 mL/1 mL/0,5 mL foi adicionado LiOH (0,147 g, 3,52 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h. Ela foi concentrada sob pressão reduzida; resíduo foi diluído com água (2 mL) e extraído com dietil éter (5 mL). A camada aquosa foi separada e acidificada com HCl a 1,5 N (pH ~4-5) que foi concentrada como tal e secada sob vácuo para obter **6** (0,31 g, bruto) como sólido gomoso amarelo que foi levado para a etapa seguinte sem outra purificação.

**Etapa-4**

A uma solução agitada de **6** (0,29 g, 0,70 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados MeNH-OMe.HCl (0,068 g, 0,70 mmol), EDCI.HCl (0,202 g, 1,05 mmol), HOBT (0,047 g, 0,35 mmol) e DIPEA (0,136 g, 1,05 mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 3 h, saciada com água e extraída com EtOAc (2x5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, metanol/clorofórmio : 20/80) para obter **7** (0,061 g, 19

%) como sólido amarelo gomoso.

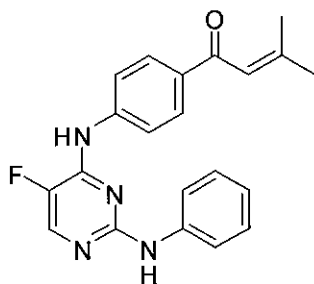
#### **Etapa-5**



A uma solução agitada de **7** (100 mg, 0,22 mmol) em THF (1 mL) a 0 °C foi adicionado **8** (17,6 mL, 8,80 mmol). A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. Ela foi saciada com solução de NH<sub>4</sub>Cl saturada (0,5 mL) e extraída com EtOAc (2x3 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter um sólido branco. Ela foi também purificada por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, o produto obtido eluído em 20 % de metanol/clorofórmio) para obter **I-207** (9 mg, 9 %) como sólido amarelo gomoso. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,90 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,57 (t, *J* = 5,64 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,84 Hz, 2H), 6,45 (dd, *J* = 1,64 & 8,08 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H), 8,13-8,16 (m, 3H), 9,24 (s, 1H), 9,56 (s, 1H); LCMS : *m/e* 450,1 (M+1).

#### **EXEMPLO 113**

Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona **I-206**

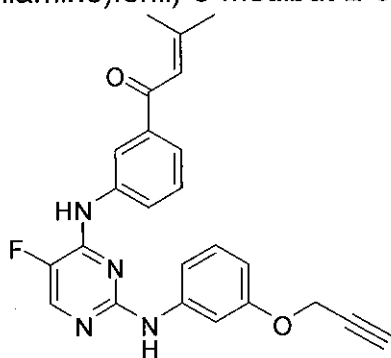


O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,

etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 4-aminobenzoato de metila no lugar de **2** na etapa-1 e anilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1,98 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,16$  Hz, 2H), 7,90 (d,  $J = 8,56$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J = 8,68$  Hz, 2H), 8,18 (bs, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,68 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  363,0 (M+1).

**EXEMPLO 114**

Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-(prop-2-inilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona **I-211**



10

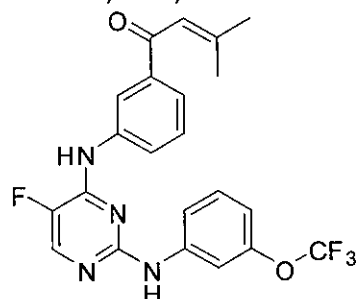
**I-211**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 3-prop-2-iniloxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 2,0 (d,  $J = 1$  Hz, 3H), 2,21 (d,  $J = 1,04$  Hz, 3H), 2,94-2,96 (d,  $J = 2,44$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 2,36$  Hz, 2H), 6,79-6,81 (m, 2H), 7,03 (dd,  $J = 3,12$  &  $8,04$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J = 8,12$  Hz, 1H), 7,54 (t,  $J = 7,92$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 7,96$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 2,08$  &  $8,08$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 4,96$  Hz, 1H), 8,21 (t,  $J = 1,88$  Hz, 1H); LCMS :  $m/e$  417,0 (M+1).

15

**EXEMPLO 115**

20 Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-(trifluorometóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona **I-223**

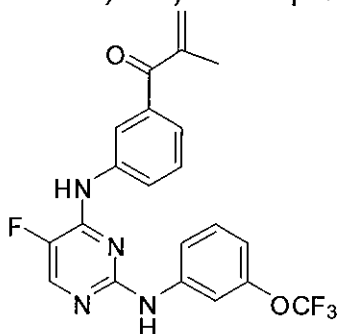


**I-223**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 3-trifluorometoxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2,0 (d,  $J = 1,08$  Hz, 3H), 2,24 (d,  $J = 1,04$  Hz, 3H), 6,74 (t,  $J = 1,24$  Hz, 1H), 6,85 (dd,  $J = 1,08$  & 7,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,35 (td,  $J = 1,2$  & 7,44 Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,88$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (td,  $J = 1,04$  & 7,76 Hz, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H); LCMS :  $m/e$  447 ( $M+1$ ).

**10 EXEMPLO 116**

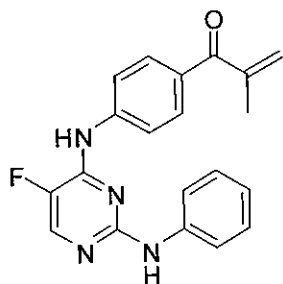
Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-(trifluorometóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilprop-2-en-1-ona **I-199**

**I-199**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 3-trifluorometoxianilina no lugar de **4** na etapa-2 e brometo de isopropenilmagnésio no lugar de **8** na etapa-5.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,97 (s, 3H), 5,6 (s, 1H), 6,0 (d,  $J = 0,96$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 1,12$  & 7,56 Hz, 1H), 7,48 (t,  $J = 7,76$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 1,28$  & 7,88 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 1,64$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 3,64$  Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,65 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  433 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 117**

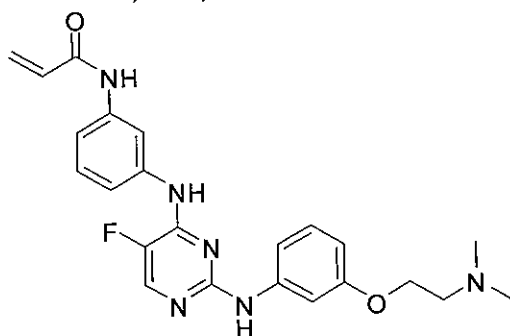
Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilprop-2-en-1-ona **I-185**

**I-185**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 4-aminobenzoato de metila no lugar de **2** na etapa-1, anilina no lugar de **4** na etapa-2 e brometo de isopropenilmagnésio no lugar de **8** na etapa-5. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,99 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 1,01 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,36 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,52 Hz, 2H), 7,66-7,72 (m, 4H), 8,01 (d, *J* = 8,72 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,72 (s, 1H); LCMS : *m/e* 348,8 (M+1).

**EXEMPLO 118**

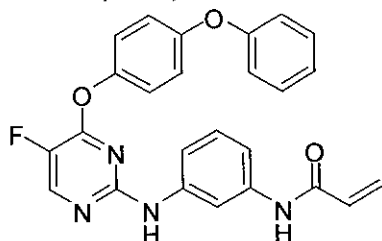
- 10 Preparação de N-(3-(2-(3-(2-(dimetilamino)etóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-233**

**I-233**

- O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(2-dimetilaminoetóxi)anilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 2,31 (s, 6H), 2,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 5,78 (dd, *J* = 2 & 9,2 Hz, 1H), 6,38-6,42 (m, 2H), 6,52-6,55 (m, 1H), 7,1-7,11 (m 2H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H); LCMS : *m/e* 437 (M+1).

**EXEMPLO 119**

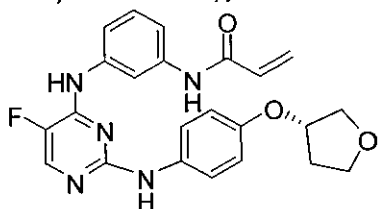
- 20 Preparação de N-(3-(5-flúor-4-(4-fenoxifenóxi)pirimidin-2-

ilamino)fenil)acrilamida **I-130****I-130**

- O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 11 usando 5-flúor-2,4-dicloropirimidina no lugar de **1** na etapa-1.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 5,71 (dd,  $J = 1,6$  &  $10$  Hz, 1H), 6,22 (dd,  $J = 1,6$  &  $16,8$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10,4$  &  $17,2$  Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 3H), 7,1-7,12 (m, 2H), 7,17 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,24 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,42 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,6 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  443,0 ( $M+1$ ).

**10 EXEMPLO 120**

Preparação de (S)-N-(3-(5-flúor-2-(4-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-43**

**I-43**

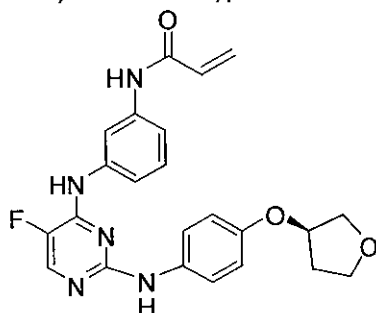
- O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando (S)-4-(tetra-hidrofuran-3-iloxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,45 (dd,  $J = 1,5$ ,  $17,0$  Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,1$ ,  $16,5$  Hz, 1H), 5,75 (dd,  $J = 1,1$ ,  $10,0$  Hz, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 4H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H). MS  $m/e = 436$  [ $M^+ + 1$ ]

**EXEMPLO 121**

Preparação de (R)-N-(3-(5-flúor-2-(4-(tetra-hidrofuran-3-



ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-46**



**I-46**

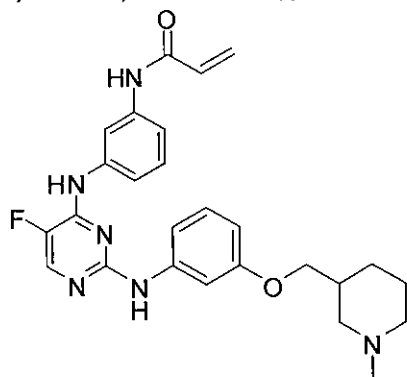
O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando (R)-4-(tetra-

5 hidrofuran-3-iloxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,27 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,45 (dd,  $J = 1,5$ , 17,0 Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,1$ , 16,5 Hz, 1H), 5,75 (dd,  $J = 1,1$ , 10,0 Hz,

10 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 4H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H). MS:  $m/e = 436$  [ $\text{M}^+ + 1$ ]

#### EXEMPLO 122

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-acrilamida **I-76**)



**I-76**

15

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(1-metilpiperidin-3-il)metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  10,08 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,5$  Hz,

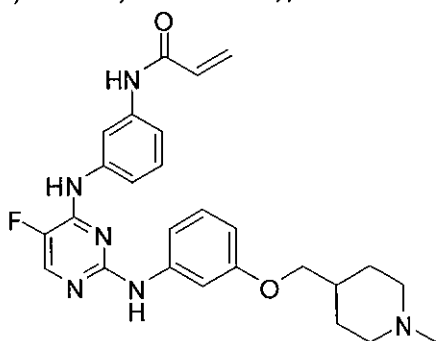
20 1H), 7,90 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,32 (s,

1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,50 - 6,40 (m, 2H), 6,24 (dd,  $J = 1,5, 17,0$  Hz, 1H), 5,74 (dd,  $J = 2,0, 10,5$  Hz, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 2,73 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 2,60 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,75 - 1,58 (m, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 1H), 1,05 - 0,95 (m, 1H).

5 MS:  $m/e = 477 (M^+ + 1)$ .

### EXEMPLO 123

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-acrilamida **I-82**

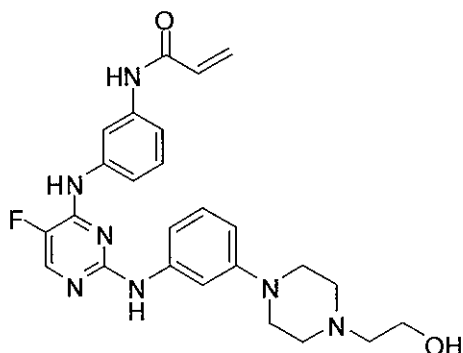


**I-82**

- 10 O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(1-metilpiperidin-4-il)metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  9,04 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,16 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,51 - 6,38 (m, 2H), 5,73 (dd,  $J = 2,0, 9,0$  Hz, 1H), 3,77 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,45 - 1,32 (m, 2H), 1,28 - 1,25 (m, 2H). MS:  $m/e = 477 (M^+ + 1)$ .
- 15

### EXEMPLO 124

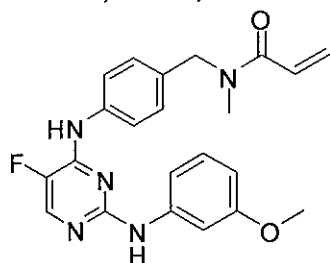
- 20 Preparação de N-(3-(2-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-83**

**I-83**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(4-(2-*t*-butildimetilsililoxietil)piperazin-1-ilanilina no lugar de **4** na etapa-2 e desproteção do éster de TBS com TFA em DCM como a etapa-5. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 6,48 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,31 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,57 - 2,50 (m, 4H), 2,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). MS: *m/e* = 538 (*M*<sup>+</sup>+1).

**EXEMPLO 125**

Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzil)-N-metilacrilamida **I-113**

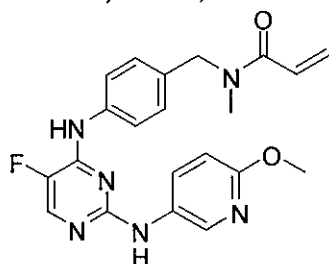
**I-113**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-(N-metil-N-*tert*-butiloxycarbonilamino)metilanilina no lugar de **2** na etapa-1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz): δ 9,36 (bs, 1H), 9,16 (bs, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 2H), 7,34 (bs, 1H), 7,26 - 7,01 (m, 4H), 6,86 - 6,73 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 16,4, 2,2 Hz, 1H), 5,76- 5,64 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (two s, 2H), 3,65 (s,

3H), 3,00 - 2,88 (two s, 3H). MS:  $m/e = 408,2 [M^+ + 1]$ .

#### EXEMPLO 126

Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzil)-N-metilacrilamida **I-114**



5

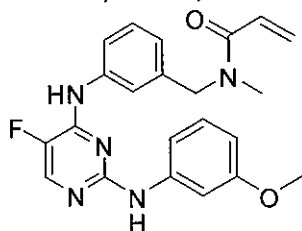
**I-114**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-(N-metil-N-*tert*-butiloxycarbonilamino)metilanilina no lugar de **2** na etapa-1 e 6-metóxi-3-aminopiridina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ , 200 MHz):  $\delta$  9,36 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,06 (dd,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 6,87 - 6,75 (m, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,22 (dd,  $J = 19,4, 2,6$  Hz, 1H), 5,74 - 5,65 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (dois s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,00 - 2,88 (dois s, 3H). MS:  $m/e = 409 (M^+ + 1)$ .

10

#### EXEMPLO 127

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-metioxfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzil)-N-metilacrilamida **I-115**



**I-115**

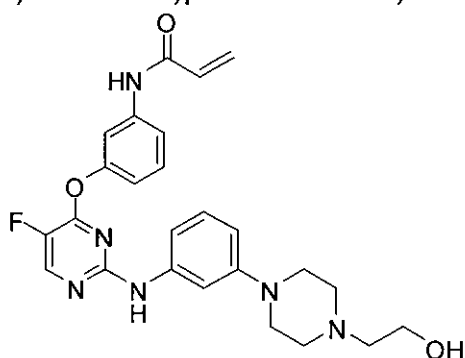
O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-(N-metil-N-*tert*-butiloxycarbonilamino)metilanilina no lugar de **2** na etapa-1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta$  9,50 - 9,30 (m, 1H), 9,15 - 8,96 (m, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,82 - 7,59 (m, 2H), 7,45 -

20

7,00 (m, 4H), 6,97 - 6,65 (m, 2H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 6,26 - 6,12 (m, 1H), 5,78 - 5,60 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,55 & 3,75 (dois s, 3H), 2,90 & 3,00 (dois s, 3H). MS:  $m/e = 408,2 [M^+ + 1]$ .

**EXEMPLO 128**

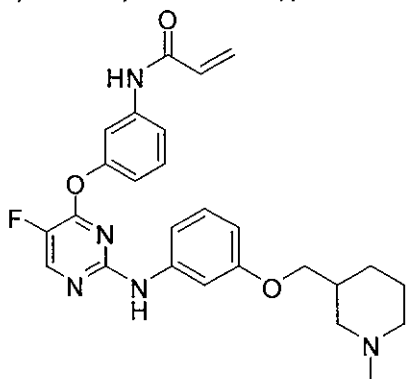
- 5 Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi) fenil)acrilamida **I-84**

**I-84**

- O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 98 usando 3-(4-(2-butildimetilsililoxietil)piperazin-1-ilanilina no lugar de **4** na etapa-2 e desproteção do éster de TBS com TFA em DCM como a etapa-5. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd,  $J = 2,0, 10,5$  Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,72 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 6,44 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1H), 6,29 - 6,20 (m, 1H), 5,78 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 3,68 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 6H). MS:  $m/e = 479 (M^+ + 1)$ .

**EXEMPLO 129**

- Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-((1-metilpiperidin-3-il)metóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-81**

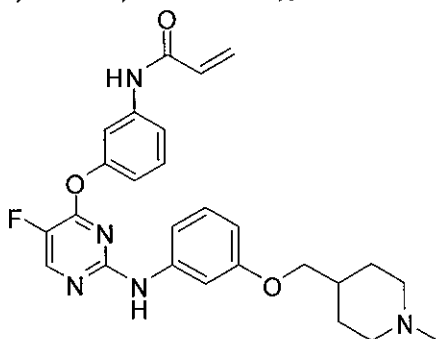


**I-81**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 98 usando 3-(1-metilpiperidin-3-il)metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 8,19 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,48 - 6,44 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,29 - 6,23 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,82 - 2,76 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 3H), 1,11 - 1,04 (m, 1H). MS: *m/e* = 478 (M<sup>+</sup>+1).

**EXEMPLO 130**

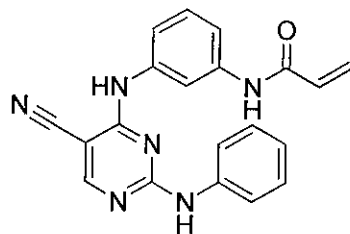
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-((1-metilpiperidin-4-il)metóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)-acrilamida **I-75**

**I-75**

O composto do título foi preparado de acordo com as etapas, esquemas e intermediários descritos no exemplo 98 usando 3-(1-metilpiperidin-4-il)metoxianilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10,31 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,45 - 6,39 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 2,0, 10,5 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,83 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,66 - 1,64 (m, 3H), 1,25 - 1,23 (m, 2H). MS: *m/e* = 478 (M<sup>+</sup>+1).

**EXEMPLO 131**

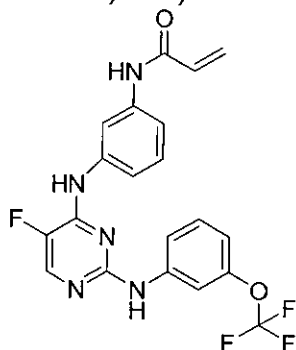
Preparação de N-(3-(5-ciano-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-157**

**I-157**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 94, usando 2,4-dicloro-5-cianopirimidina no lugar de **4** na etapa 2. MS 379,1 (M+Na).

**5 EXEMPLO 132**

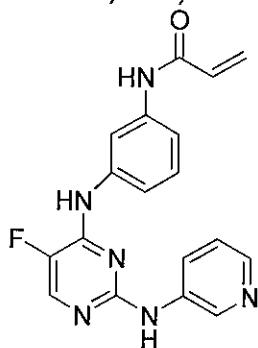
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(trifluorometóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-244**

**I-244**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-(trifluorometóxi)anilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 434,1 (M+1).

**EXEMPLO 133**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-234**

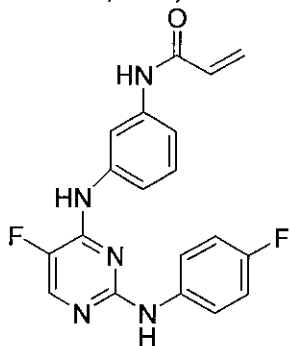
**I-234**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,

etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 351,1 (M+1).

#### EXEMPLO 134

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(4-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I- 247**

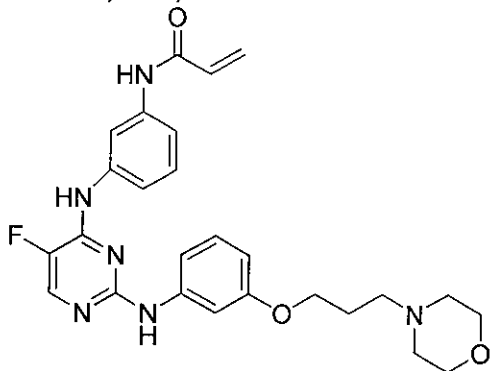


**I- 247**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-fluoroanilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 368,1 (M+1)

#### 10 EXEMPLO 135

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-(3-morfolinopropóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-208**



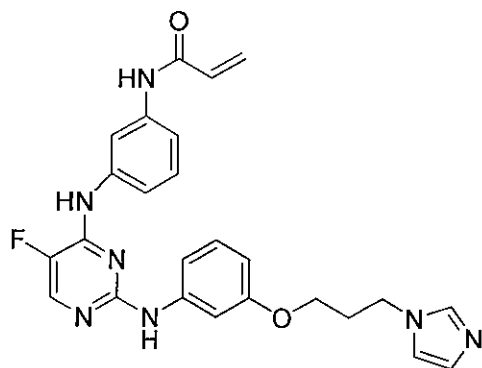
**I- 208**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-(3-morfolinopropóxi)anilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 515,3 (M+Na).

#### EXEMPLO 136

Preparação de N-(3-(2-(3-(3-(1H-imidazol-1-il)propóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I- 204**

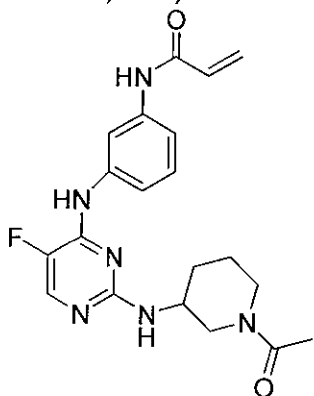


**I- 204**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-(3-(1H-imidazol-1-il)propóxi)anilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 474,3 (M+Na).

#### 5 **EXEMPLO 137**

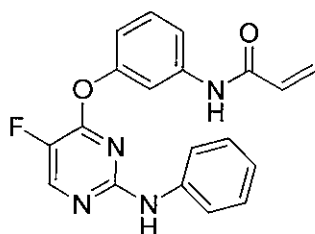
Preparação de N-(3-(2-(1-acetilpiperidin-3-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-238**

**I-238**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 1-(3-aminopiperidin-1-il)etanone no lugar de **4** na etapa 2. MS 421,1 (M+Na).

#### **EXEMPLO 138**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-228**

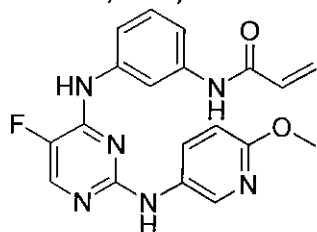


**I-228**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98, usando anilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 351,3 (M+1).

**5 EXEMPLO 139**

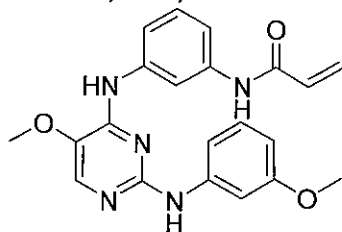
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-243**

**I-243**

- 10 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 6-metoxipiridin-3-amina no lugar de **4** na etapa 2. MS 381,1 (M+1).

**EXEMPLO 140**

Preparação de N-(3-(5-metóxi-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida. **I-158**



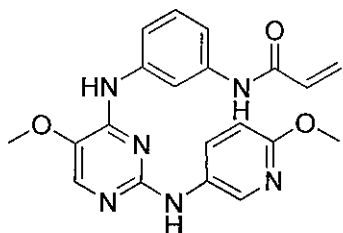
15

**I-158**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 1, usando 5-metóxi-2,4-dicloropirimidina no lugar de **1** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 392,3 (M+1).

**20 EXEMPLO 141**

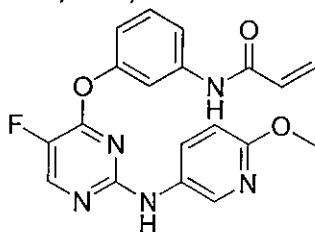
Preparação de N-(3-(5-metóxi-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-192**

**I-192**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 1, usando 5-metóxi-2,4-dicloropirimidina no lugar de **1** na etapa 1 e 5-amino-2-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 393,3 (M+1).

**EXEMPLO 142**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-222**

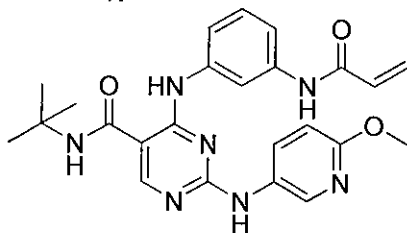
**I-222**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98, usando 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 382,3 (M+1).

15

**EXEMPLO 143**

Preparação de 4-(3-acrilamidofenilamino)-N-*terc*-butil-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidina-5-carboxamida **I-216**

**I-216**

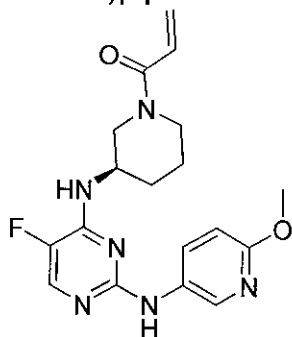
20

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,

etapas e intermediários descritos no exemplo 37, usando terc-butilamina no lugar de **2** na etapa-1 e omitindo a etapa-6. MS 484,3 (M+Na).

#### EXEMPLO 144

Preparação de (R)-1-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-202**

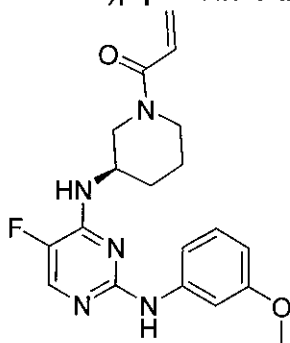


**I-202**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 395,3 (M+Na).

#### EXEMPLO 145

Preparação de (R)-1-(3-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-195**



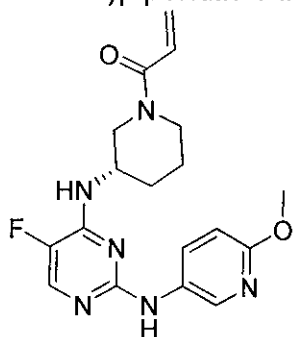
**I-195**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 394,3 (M+Na).

#### EXEMPLO 146

Preparação de (S)-1-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-

ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-197**

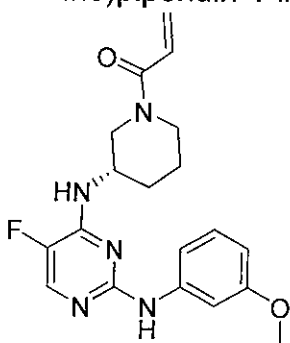


**I-197**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 373,3 (M+1).

#### EXEMPLO 147

Preparação de (S)-1-(3-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-196**



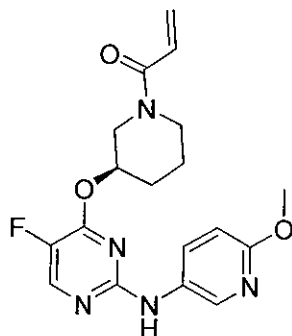
**I-196**

10

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 372,3 (M+1).

#### 15 EXEMPLO 148

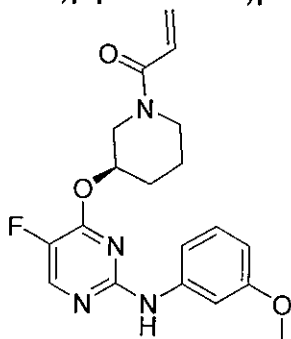
Preparação de (R)-1-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilóxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-180**

**I-180**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98, usando 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 374,3 (M+1).

**EXEMPLO 149**

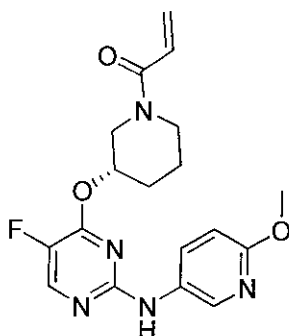
Preparação de (R)-1-(3-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilóxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-190**

**I-190**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98, usando 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 395,3 (M+Na).

**EXEMPLO 150**

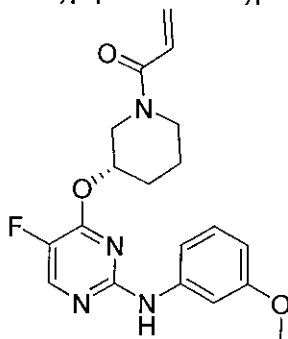
- Preparação de (S)-1-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilóxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-193**

**I-193**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98, usando 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 396,3 (M+Na).

**EXEMPLO 151**

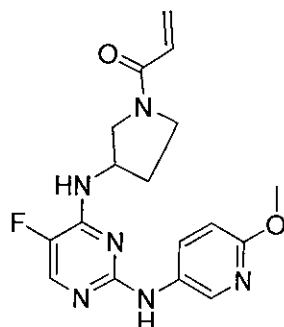
Preparação de (S)-1-(3-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilóxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-179**

**I-179**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 98, usando 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 395,3 (M+Na).

**EXEMPLO 152**

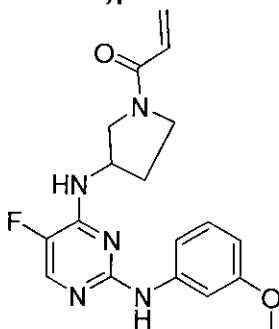
- Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-203**

**I-203**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilactona de terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **4** na etapa 2. MS 381,3 (M+Na).

**EXEMPLO 153**

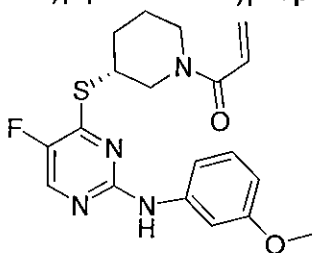
Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-201**

**I-201**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 358,3 (M+1).

**EXEMPLO 154**

- Preparação de (R)-1-(3-(5-flúor-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-iltio)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-137**



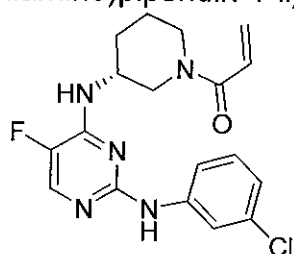


**I-137**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-mercaptopiperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-metoxianilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 411,1 (M+Na).

**EXEMPLO 155**

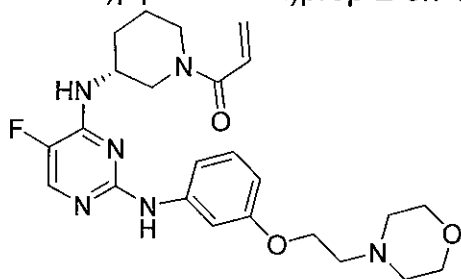
Preparação de (R)-1-(3-(2-(3-clorofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-147**

**I-147**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-cloroanilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 376,1 (M+1).

**EXEMPLO 156**

Preparação de (R)-1-(3-(5-flúor-2-(3-(2-morfolinoetóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-135**

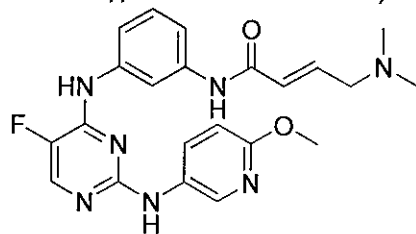
**I-135**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila no lugar de **2** na etapa 1 e 3-(2-morfolinoetóxi)anilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 471,3 (M+1).

**EXEMPLO 157**

Preparação de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(5-flúor-2-(6-metoxipiridin-3-

ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-125**

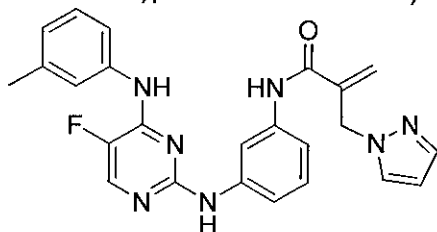


**I-125**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 139, usando cloreto de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoíla no lugar de **7** na etapa 4. MS 460,1 (M+Na).

#### EXEMPLO 158

Preparação de 2-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida. **I-98**

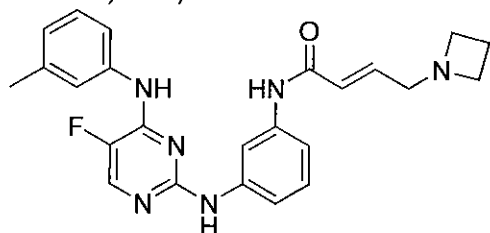


**I-98**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de 2-((1H-pirazol-1-il)metil)acrilolíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 466,1 (M+Na).

#### EXEMPLO 159

Preparação de (E)-4-(azetidin-1-il)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-123**

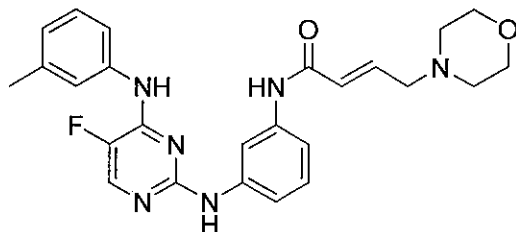


**I-123**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de (E)-4-(azetidin-1-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 455,1 (M+Na).

#### 20 EXEMPLO 160

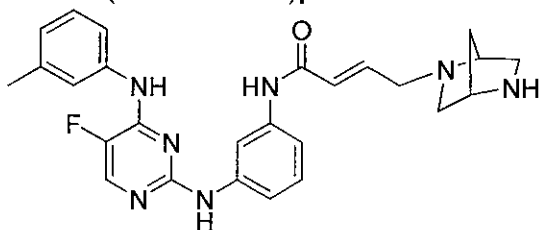
Preparação de (E)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-morfolinobut-2-enamida **I-102**

**I-102**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo exemplo 4, usando cloreto de (E)-4-(morfolin-4-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 485,3 (M+Na).

**EXEMPLO 161**

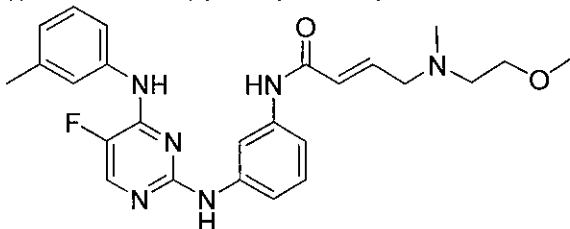
Preparação de (E)-4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-101**

10 **I-101**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de (E)-4-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 496,1 (M+Na).

15 **EXEMPLO 162**

Preparação de (E)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-enamida **I-120**

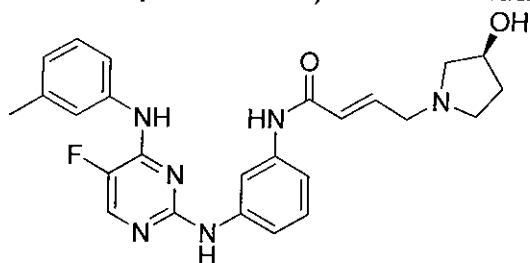
**I-120**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de (E)-4-((2-

metoxietil)(metil)amino)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 487,3 (M+Na).

#### EXEMPLO 163

Preparação de (S,E)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enamida **I-99**

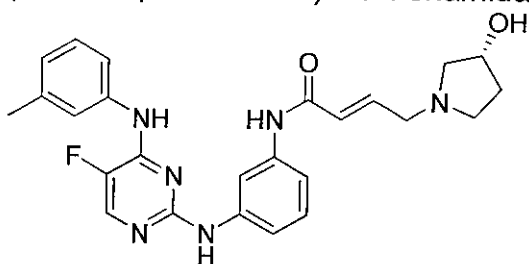


**I-99**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de (S,E)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 485,3 (M+Na)

#### EXEMPLO 164

Preparação de (R,E)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enamida **I-104**

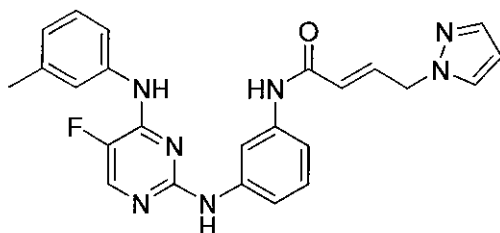


**I-104**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando (R,E)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 485,3 (M+Na).

#### EXEMPLO 165

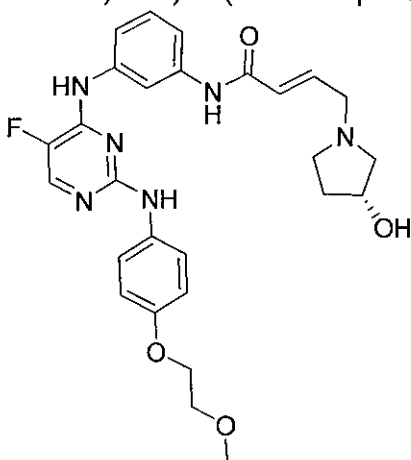
Preparação de (E)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)-4-(1H-pirazol-1-il)but-2-enamida **I-100**

**I-100**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de (E)-4-(1H-imidazol-1-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 466,1 (M+Na).

#### 5 **EXEMPLO 166**

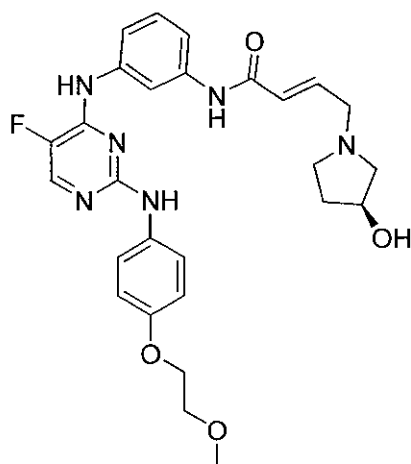
Preparação de (R,E)-N-(3-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enamida **I-89**

**I-89**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando cloreto de (R,E)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enoíla no lugar de **7** na etapa 4. MS 545,3 (M+Na).

#### **EXEMPLO 167**

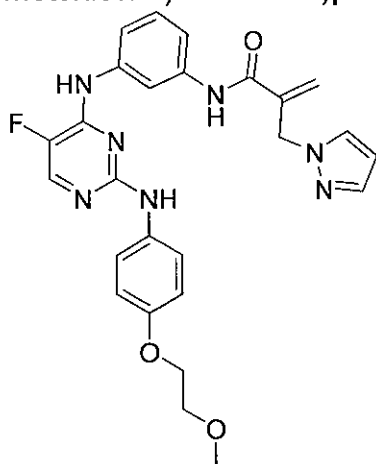
Preparação de (S,E)-N-(3-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enamida **I-88**

**I-88**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando cloreto de (S,E)-4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)but-2-enoíla no lugar de **7** na etapa 4. MS 545,3 (M+Na).

**EXEMPLO 168**

Preparação de 2-((1H-pirazol-1-il)metil)-N-(3-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-85**

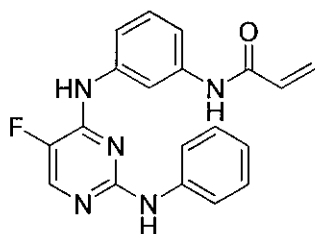
**I-85**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando cloreto de 2-((1H-pirazol-1-il)metil)acrilóila no lugar de **7** na etapa 4. MS 526,1 (M+Na).

**EXEMPLO 169**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida

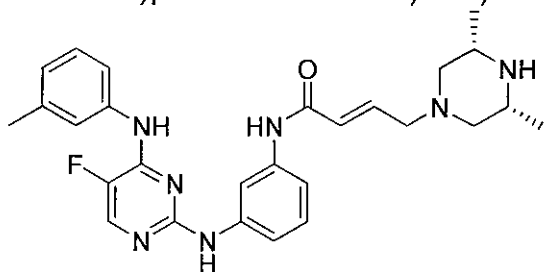
**I-28**

**I-28**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando anilina no lugar de **4** na etapa 2. MS 372,1 (M+Na).

**5 EXEMPLO 170**

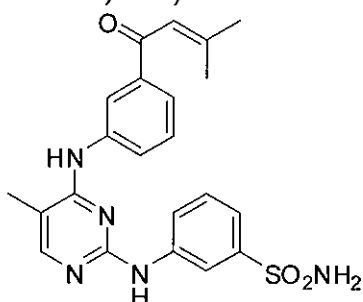
Preparação de (E)-4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(3-(5-flúor-4-(m-tolilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-119**

**I-119**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 4, usando cloreto de (E)-4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)but-2-enoíla no lugar de **6** na etapa 3. MS 512,3 (M+Na).

**EXEMPLO 171**

Preparação de 1-(3-(5-metil-2-(3-aminosulfonilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona **I-224**

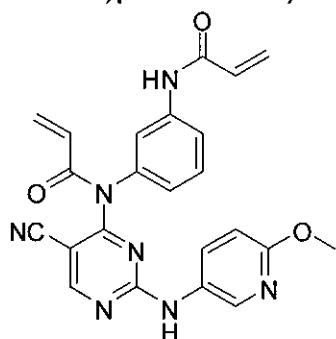
**I-224**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 2,4-dicloro-5-

metilpirimina no lugar de **1** na etapa-1 e 3-aminobenzenossulfonamida no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,97 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 6,88 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,47 (t,  $J = 7,92$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 7,72$  Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,0-8,07 (m, 3H), 8,20 (t,  $J = 7,36$  Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,37 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  438 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 172**

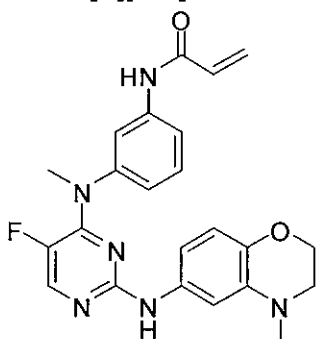
Preparação de N-(3-acrilamidofenil)-N-(5-ciano-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)acrilamida **I-171**

**I-171**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 95 usando excesso de cloreto de acroila na etapa-4. MS  $m/z$ : 442,1 ( $M+H^+$ ).

**EXEMPLO 173**

Preparação de N-3-(N-metil-N-(5-flúor-2-(4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidin-4-il)aminofenilacrilamida **I-127**

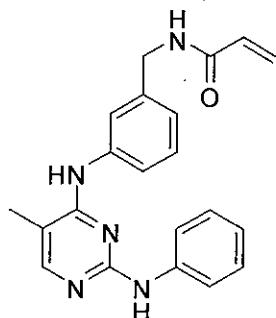
**I-127**

O composto do título foi preparado tratando o produto de exemplo 88 com excesso de formaldeído e  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (2 equiv.) em acetonitrila e ácido acético (4:1). MS  $m/z$ : 435,1 ( $M+H^+$ ).

**EXEMPLO 174**



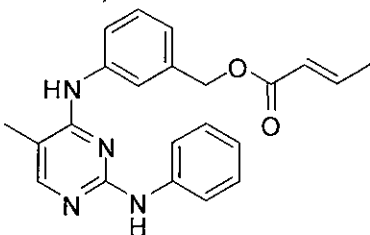
Preparação de N-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzil)acrilamida **I-205**

**I-205**

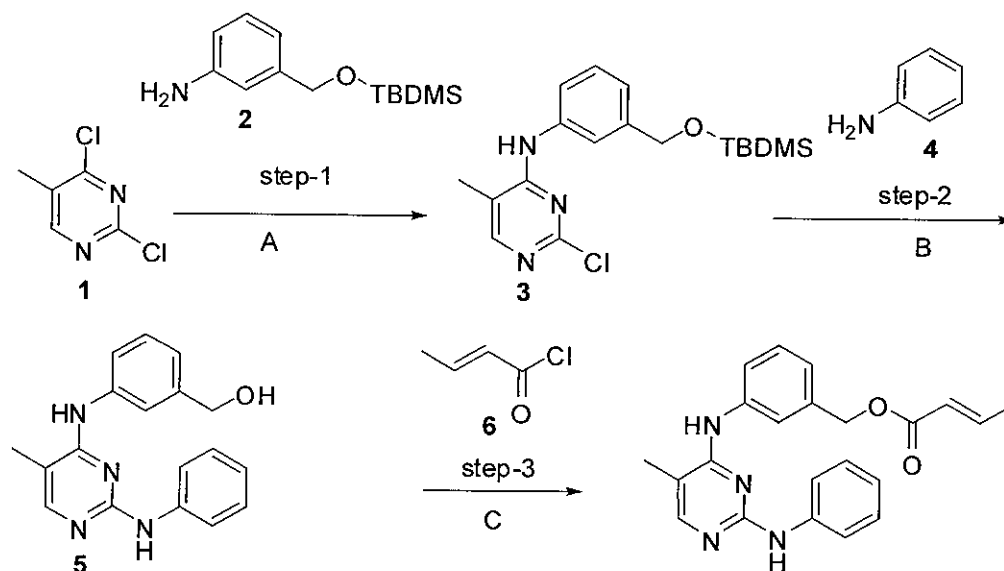
- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 2,4-dicloro-5-metilpirimidina no lugar de **1** e 3-(terc-butoxicarbonilamino)metilanilina no lugar de **2** na etapa-1, e anilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,13 - 6,96 (m, 4H), 6,36 - 6,25 (m, 2H), 5,97 (dd, J = 10,5, 17,0 Hz, 1H), 5,78 (bs, 1H), 5,63 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H). MS: m/e = 360 (M<sup>+</sup>+1).

**EXEMPLO 175**

Preparação de but-2-enoato de (E)-3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzila **I-246**

**I-246**

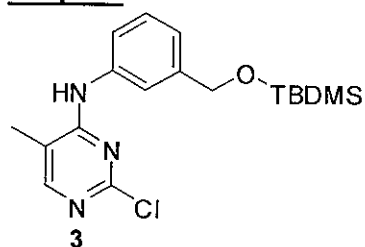
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas, e intermediários descritos abaixo.



I-246

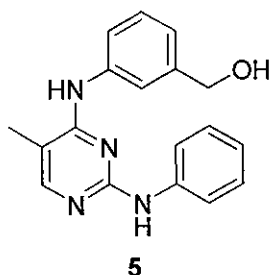
A) **2**, Xantofos,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h; B) **4**,  $t\text{-BuOH}$ ,  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , 4 h; C) **6**, TEA, DCM,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 5 min

### Etapa-1



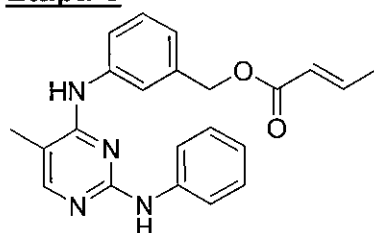
- A uma solução agitada de **1** (0,34 g, 2,08 mmol) em acetonitrila (5 mL) foram adicionados  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,09 g, 3,35 mmol), Xantofos (0,024 g, 0,041 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (38 mg, 0,04 mmol) e **2** (0,5 g, 2,1 mmol) em temperatura ambiente sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . Gás de argônio foi purgado na mistura reacional durante 1 h e agitado a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durante 12 h. O progresso da reação foi monitorada por TLC. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O composto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para fornecer **3** (0,56 g, 29,16 %) como líquido amarelo-claro.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8,0 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 1H), (t,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1H), (d,  $J = 7,5\text{ Hz}$ , 1H), 6,48 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,10 (s, 6H). MS:  $m/e = 364\text{ }[M^+ + 1]$ .

### Etapa-2



A uma solução agitada de **3** (0,07 g, 0,19 mmol) em t-BuOH (1,5 mL) foi adicionada anilina (**4**) (0,018 g, 0,19 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida até 90 °C e agitada durante 4 h na mesma temperatura. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão dos materiais de partida, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para fornecer **5** (0,033 g, 55,9 %) como sólido amarelo-claro. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58-7,01 (m, 9H), 4,50 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). MS: m/e = 307 [M<sup>+</sup>+1].

### Etapa-3

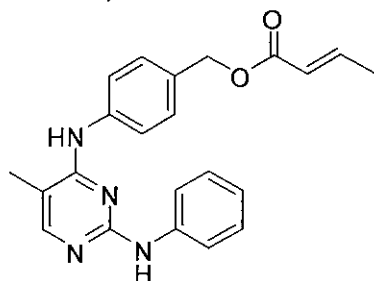


A uma solução agitada de **5** (0,5 g, 1,63 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado **6** (0,18 g, 1,72 mmol) seguido por TEA (0,66 mL, 4,78 mmol) a -30 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi agitada durante 5 minutos a -30 °C e o progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão de reação, saciada com água e extraída com DCM (2 x 50 mL). A camada orgânica foi separada, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel para fornecer 50 mg de uma mistura isomérica do composto do título. Esta mistura em DCM (2 mL) foi tratada com DBU (0,02 g, 0,127 mmol) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, saciada com água e extraída com DCM (2 x 10 mL). A camada orgânica foi separada, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **I-246** (0,05 g, 10 %) como sólido.

do amarelo-claro.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,34 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,13 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,87 (dd,  $J = 1,5, 15,5$  Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,87 (dd,  $J = 2,0, 7,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  166,3, 159,1, 158,4, 155,4, 145,3, 139,9, 138,9, 137,0, 128,9, 128,7, 123,2, 122,4, 121,9, 121,2, 121,0, 119,3, 105,2, 65,7, 17,9, 13,2. MS:  $m/e = 375$  [ $\text{M}^+ + 1$ ].

**EXEMPLO 176**

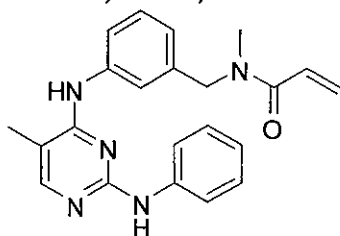
Preparação de but-2-enoato de (E)-4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzila **I-60**

**I-60**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 175 usando anilina de 4-((terc-butildimetilsililóxi)metil) no lugar de **2** na etapa-1.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  8,19 (bs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,89 (dd,  $J = 12,5, 14,0$  Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (dd,  $J = 1,5, 7,0$  Hz, 3H). MS:  $m/e = 375$  [ $\text{M}^+ + 1$ ].

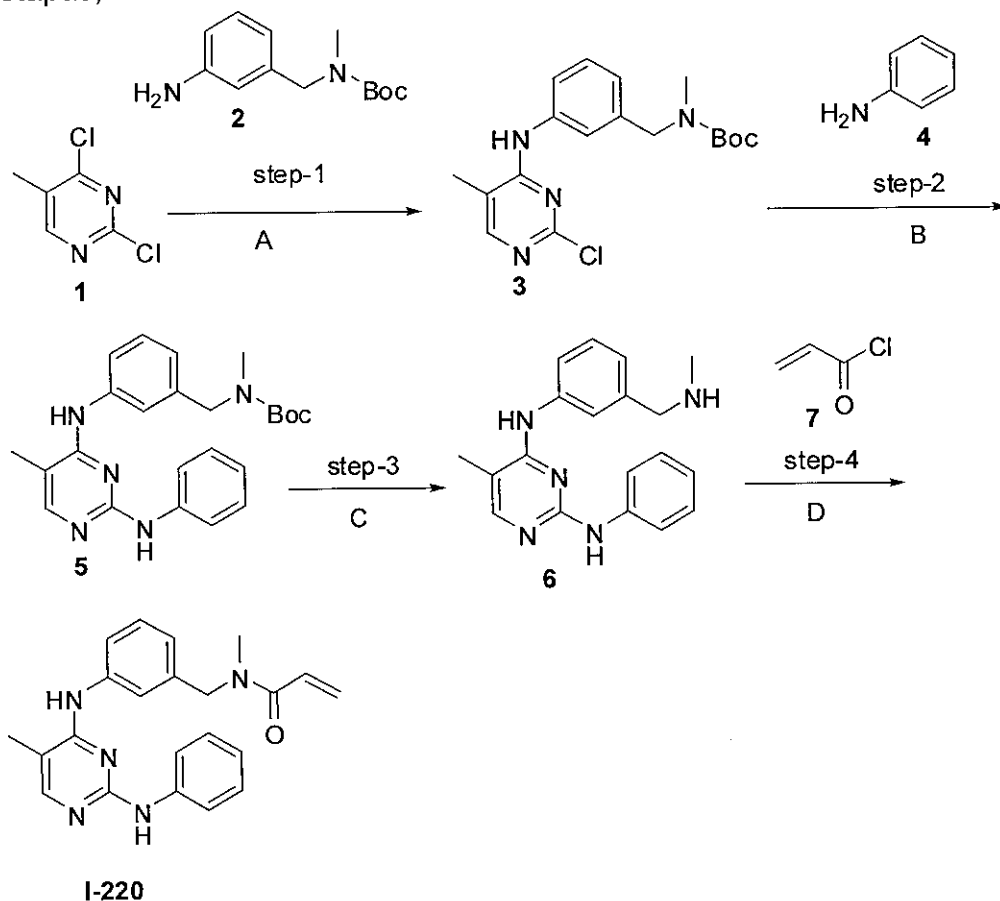
**EXEMPLO 177**

Preparação de N-metil-N-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzil)acrilamida **I-220**

**I-220**

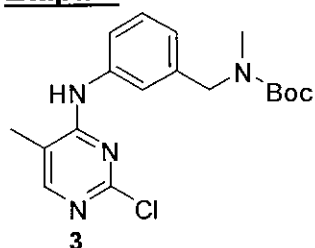
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,

etapas, e intermediários descritos abaixo.



A) **2**, Xantofos,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 12 h; B) **4**,  $t$ -BuOH,  $90^\circ\text{C}$ , 4 h; C) HCl a 10 N, DCM, temperatura ambiente, 30 min; D) **7**, TEA, DCM,  $-10^\circ\text{C}$ , 10 min.

## 5 Etapa-1

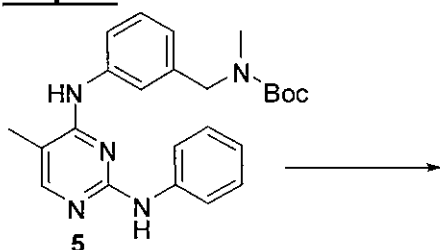


A uma solução agitada de **1** (2,6 g, 15,7 mmol) em acetonitrila (26,7 mL) foram adicionados **2** (2,67 g, 11,3 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,31 g, 0,33 mmol), Xantofos (0,52 g, 0,89 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,6 g, 20,0 mmol). A mistura reacional foi em seguida desgaseificada por purga de argônio durante 1h e também aquecida a  $100^\circ\text{C}$  durante 12 h. Após a conclusão da reação (monitorada por TLC), a mistura reacional foi filtrada por meio de leito de celita e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O material bruto resultante

foi purificado por cromatografia de coluna (60-120 malhas de sílica-gel; 20 % de acetato de etila/Hexano) para fornecer **3** (2,32 g, 56,71 %) como sólido marrom-claro.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):

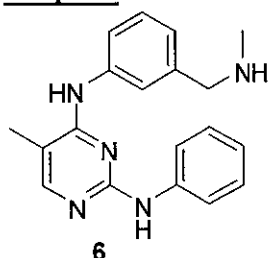
5  $\delta$  8,01 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (bs, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

### Etapa-2



A uma solução agitada de **3** (2,32 g, 6,0 mmol) em  $t\text{-BuOH}$  (11,6 mL) foi adicionado **4** (0,65 g, 6,9 mmol) em temperatura ambiente e a mistura reacional foi também aquecida ao refluxo durante 48 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após a conclusão da reação,  $t\text{-BuOH}$  foi concentrado sob pressão reduzida até secagem para fornecer **5** (2,3 g, 85,82 %) como sólido amarelo-claro.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  10,32 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,41, 1,34 (dois s, 9H). MS:  $m/e = 420$  ( $\text{M}^+ + 1$ ).

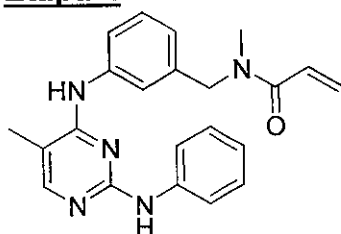
### Etapa-3



A uma solução agitada de **5** (0,05 mg, 0,11 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado 37 % de HCl (1,0 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após a conclusão da reação (monitorada por TLC), voláteis foram removidos sob pressão reduzida. A camada aquosa foi resfriada para  $0^\circ\text{C}$ , basificada até pH  $\sim 8$ -9 com 10 % de solução de NaOH e extraída

com DCM (50 mL). A porção orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada sob pressão reduzida para fornecer **6** (0,015 g, 48,36 %) como sólido amarelo-claro. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,05 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). MS: *m/e* = 320 (*M*<sup>+</sup>+1).

#### Etapa-4

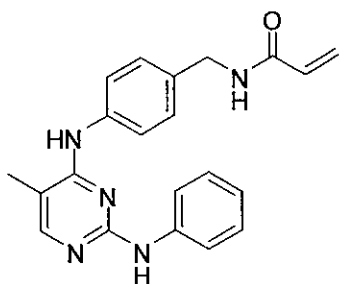


**I-220**

A uma solução agitada de **6** (0,3 g, 0,94 mmol) em DCM (12 mL) foram adicionados TEA (0,10 g, 0,99 mmol) e **7** (0,08 g, 0,88 mmol) gota a gota durante um período de 5 minutos a -10 °C sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi em seguida agitada a -10 °C durante 5-10 min. Após a conclusão da reação (monitorada por TLC), a mistura reacional foi saciada com água fria (5 mL) e extraída com DCM (2 x 50 mL). A camada DCM foi lavada com água, salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (60-120 malhas de sílica-gel; 30 % de acetato de etila/hexano) para fornecer **I-220** (0,15 g, 42,85 %) como sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz, a 80°C): δ 8,48 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 - 7,58 (m, 4H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,75 (dd, *J* = 2,5, 15,3 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS: *m/e* = 374 (*M*<sup>+</sup>+1).

#### **EXEMPLO 178**

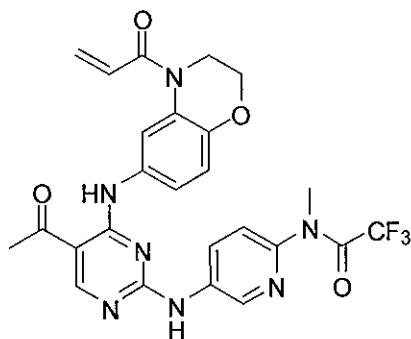
Preparação de N-metil-N-(4-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzil)acrilamida **I-219**

**I-219**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 177 usando terc-butil-4-aminobenzil(metil)-carbamato no lugar de **2** na etapa-1. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz at 80°C): δ 8,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 4H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 6,14 (dd, *J* = 2,5, 17,0 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS: *m/e* = 374 (*M*<sup>+</sup>+1).

**EXEMPLO 179**

10 Preparação de N-(5-(5-acetil-4-(4-acríloil-3,4-di-hidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ilamino)pirimidin-2-ilamino)piridin-2-il)-2,2,2-trifluor-N-metilacetamida **I-142**

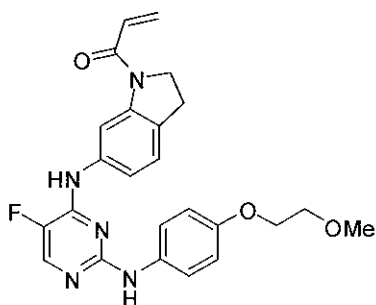
**I-142**

15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 42 usando 5-amino-2(2,2,2-trifluoroacetamido)piridina no lugar de **9** na etapa-5. LC-MS: *m/z* 542,2 (ES<sup>+</sup>), 540,2,2 (ES<sup>-</sup>).

**EXEMPLO 180**

20 Preparação de 1-(6-(5-flúor-2-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)indolin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-94**

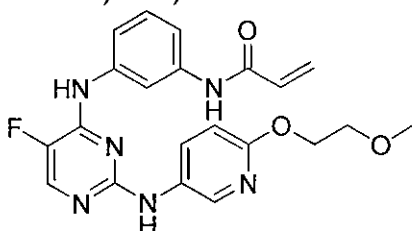


**I-94**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando N-Boc-6-aminoindolina no lugar de 2 na etapa-1. LC-MS: m/z 450,1 (ES+), 448,1 (ES-).

**EXEMPLO 181**

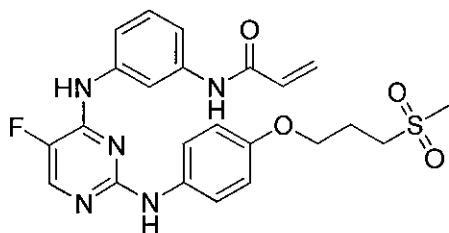
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-(2-metoxietóxi)piridina-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-103**

**I-103**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 3-amino-6-(2-metoxietóxi)piridina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> + traço de DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,44 (s, 3H), 3,75 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 5,81 (dd, J = 1,8 & 9,6 Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 2,8 & 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,9 Hz, 1H); LCMS : m/e 425,1 (M+1).

**EXEMPLO 182**

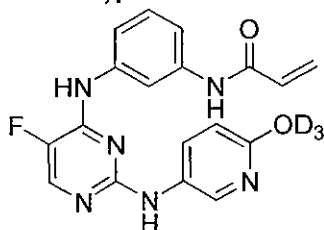
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(4-(3-metilsulfonilpropóxi)fenil)aminopirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-97**

**I-97**

O composto do título foi preparado como um sal de TFA de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-(3-metilsulfonilpropóxi)anilina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  + traço de  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,95 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,98 (m, 5H), 3,74 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 5,45 (dd,  $J = 4,1$  &  $7,3$  Hz, 1H), 6,07 (m, 2H), 6,48 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,77 (m, 4H), 7,09 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 7,70 (br, 1H); LCMS :  $m/e$  486,1 ( $M+1$ ).

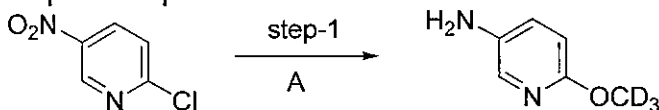
**EXEMPLO 183**

- 10 Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-(trideutereometóxi)piridina-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-95**

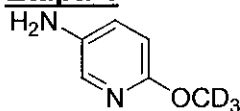
**I-95**

- 15 O composto do título foi preparado como um sal de TFA de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 6-(trideuteriometóxi)piridin-3-amina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  + traço de  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 5,78 (dd,  $J = 3,7$  &  $7,8$  Hz, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,71 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,75 (dd,  $J = 2,7$  &  $8,7$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,33 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); LCMS :  $m/e$  384,1 ( $M+1$ ).

- 20 O intermediário 6-(trideutratedmetóxi)piridin-3-amina foi preparado pelo esquema mostrado abaixo.



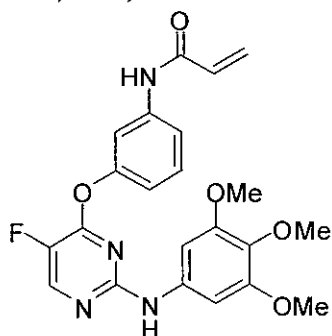
A)  $\text{NaH}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , temperatura ambiente;  $\text{BH}_3\cdot\text{NMe}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$

**Etapa 1**

- A NaH (60 %, 0,30 g) em 5 mL de CD<sub>3</sub>OD a 0 °C foi adicionado 2-cloro-5-nitropiridina (1,0 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A esta mistura foram adicionados BH<sub>3</sub>·NMe<sub>3</sub> (550 mg) e
- 5 Pd(OH)<sub>2</sub> (100 mg). A mistura resultante foi refluxada durante 2 horas. Após resfriamento, a mistura foi concentrada e purificada usando cromatografia de sílica-gel para fornecer a 6-(trideuteratedmetóxi)piridin-3-amina desejada (130 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3,30 (br, 2H), 6,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 3,2 & 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

**10 EXEMPLO 184**

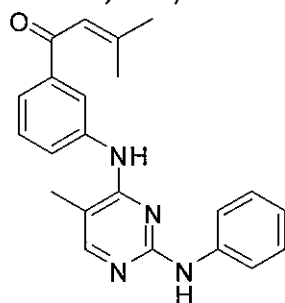
Preparação de N-(3-(5-flúor-2(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilóxi)fenil)acrilamida **I-148**

**I-148**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,
- 15 etapas e intermediários descritos no exemplo 98 usando 3,4,5-trimetoxianilina no lugar de **4** na etapa-2. MS: m/e 441 [M+1].

**EXEMPLO 185**

Preparação de 3-metil-1-(3-(5-metil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)but-2-en-1-ona **I-232**



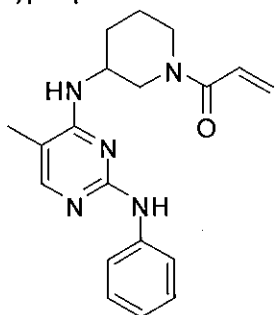
**I-232**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112 usando 2,4-dicloro-5-metilpirimidina no lugar de **1** na etapa-1 e anilina no lugar de **4** na etapa-2.

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1,97 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,97 (t,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,24 (t,  $J = 10,36$  Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,44 (t,  $J = 10,64$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 10,48$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 10,28$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  359 (M+1).

**10 EXEMPLO 186**

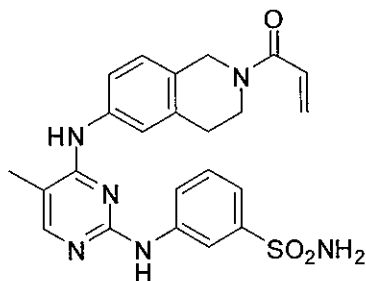
Preparação de 1-(3-(5-metil-2-fenilamino)pirimidin-4-ilamino(piperidin-1-il)prop-2-en-ona **I-27**

**I-27**

- 15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 1 usando 1-*tert*-butoxicarbonil-3-aminopiperidina no lugar de **1** na etapa-1.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,30-1,50 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,75-3,31 (m, 2H), 3,99-4,09 (m, 2H), 4,10-4,15 & 4,40-4,47 (m, 1H), 5,49 & 5,70 (d,  $J = 10,8$  Hz & d,  $J = 9,2$  Hz respectivamente, 1H junto), 6,02 & 6,13 (d,  $J = 17,6$  Hz & d,  $J = 16,8$  Hz respectivamente, 1H junto), 6,25-6,40 (m, 1H), 6,63 & 6,80-6,90 (dd,  $J = 10,8, 16,8$  Hz & m respectivamente, 1H junto), 6,75-6,85 (m, 1H), 7,15 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,69 (bs, 3H), 8,81 (s, 1H); LCMS:  $m/e$  337,8 (M+1).

**EXEMPLO 187**

- 25 Preparação de 3-(4-(2-acrilóil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-6-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)benzenossulfonamida **I-40**

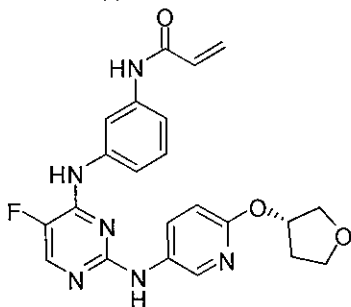
**I-40**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 1 usando 6-amino-2-*terc*-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina no lugar de **1** na etapa-1. <sup>1</sup>H

- 5 RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm: 2,10 (s, 3H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 5,71-5,74 (m, 1H), 6,16 (dd, *J* = 2,32 & 16,76 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 9,31 (s, 1H); LCMS: *m/e* 464,8 (M+1).

#### 10 EXEMPLO 188

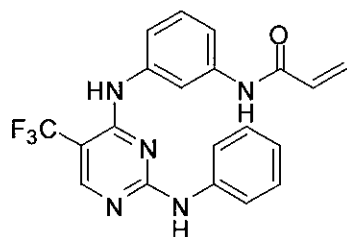
Preparação de (S)-N-(3-(5-flúor-2-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)piridina-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-54**

**I-54**

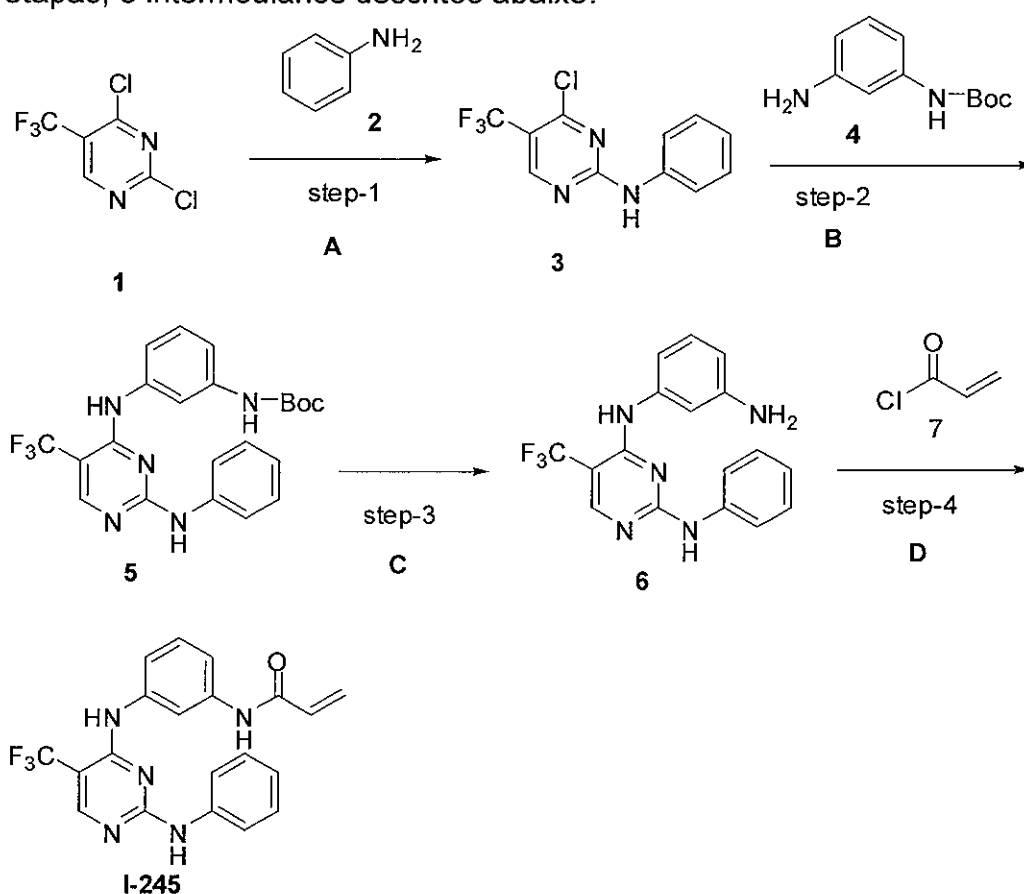
- 15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando (S)-3-amino-6-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)piridina no lugar de **4** na etapa-2. MS: *m/e* = 437 [M+1].

#### EXEMPLO 189

- 20 Preparação de N-(3-(5-trifluorometil-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-245**

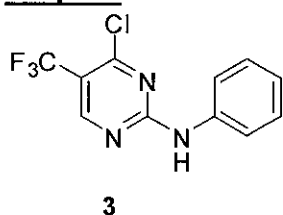
**I-245**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas, e intermediários descritos abaixo.



- A) **2**,  $\text{ZnCl}_2$ , DCE, t-BuOH (1:1), 0 °C, 30 min; B) **4**, DMF, DIE-PA, 70 °C, 16 h; C) TFA, DCM, temperatura ambiente, 1 h; D) **7**, TEA, DCM.

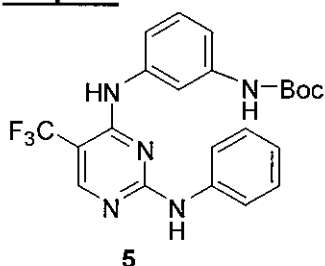
#### Etapa-1

**3**

A uma solução resfriada (0 °C) de **1** (2 g, 9,2 mmol) em 80 mL de uma mistura de 1:1 de tBuOH/DCE foi adicionado cloreto de zinco (11 mL

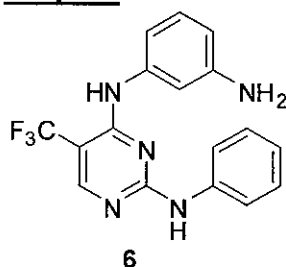
de uma solução em éter a 1 M, 1,2 eq). Após uma hora, **2** (0,858g, 9,2 mmol) foi adicionado seguido por adição gota a gota de trietilamina (1,03 g; 1,1 eq) em 10 mL de DCE/t-BuOH. Após agitar durante 30 minutos, Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e lavado com salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *em vácuo*. O produto desejado **3** foi obtido como um sólido branco seguindo recristalização de EtOAc/Hexano (1:9), (2g, 80 %).

### **Etapa-2**



A uma solução de **3** (0,5 g, 1,82 mmol) e **4** (0,38 g, 1,83 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado DIPEA (0,283 g, 2,192 mmol) e a mistura foi aquecida a 60 °C sob uma atmosfera de argônio durante 16 horas. O solvente foi destilado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e lavado com salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *em vácuo*. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de coluna rápida (eluente: EtOAc/hexano 1:1) para fornecer **5** como um sólido branco (0,48 g, 60 %).

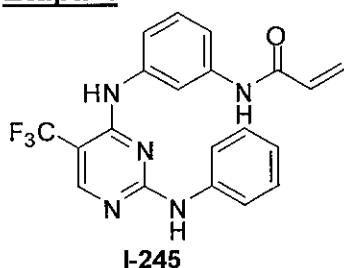
### **Etapa-3**



A uma solução de **6** (0,25 g, 0,63 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavado com 10 % de solução de NaHCO<sub>3</sub> aquosa, secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrado, e evaporado sob pressão redu-

zida para fornecer a amina como sólido branco.

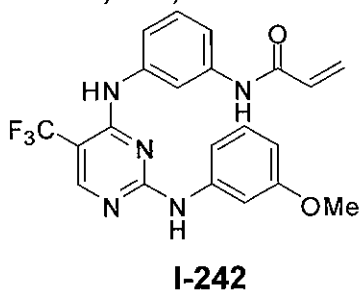
#### **Etapa-4**



- A uma solução agitada de **6** (0,2 g) em DCM (20 mL) sob atmosfera de argônio resfriada a -40 °C foi adicionada trietilamina seguida por adição gota a gota de **7** (0,069 g, 0,686 mmol). A mistura resultante foi agitada a -40 °C durante 10 minutos. A mistura reacional foi diluída com DCM (50 mL) e lavada com salmoura (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel usando (MeOH- EtOAc 5:95) como eluente para fornecer o composto-alvo **I-245**. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60-7,05 (m, 7H), 6,90 (m, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,75 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H).

#### **EXEMPLO 190**

- Preparação de N-(3-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-242**



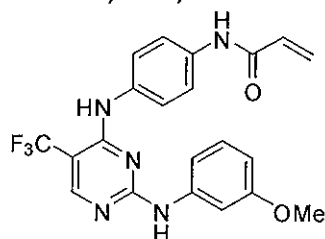
- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina no lugar de **2** na etapa-1. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37-7,09 (m, 5H) 6,53 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 5,79 (dd, *J* = 8,0, 2,0, Hz, 1H), 3,66 (s, 3H).

#### **EXEMPLO 191**

Preparação de N-(4-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-



ilamino)fenil)acrilamida **I-236**

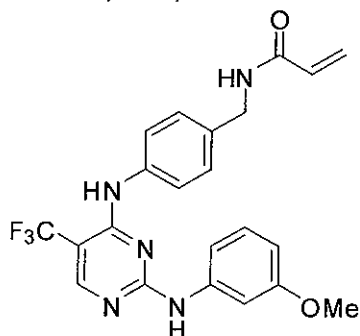


**I-236**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina no lugar de **2** na etapa-1 e 4-amino-N-*tert*-butoxicarbonilamila no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 6,0\text{Hz}$  1H), 7,46 (d,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 1H), 7,09 (brs, 1H), 7,07 (m, 2H) 6,51 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 5,80 (dd,  $J = 8,0, 2,0 \text{ Hz}$ , 1H), 3,56 (s, 3H).

#### EXEMPLO 192

- 10 Preparação de N-(4-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metilacrilamida **I-235**

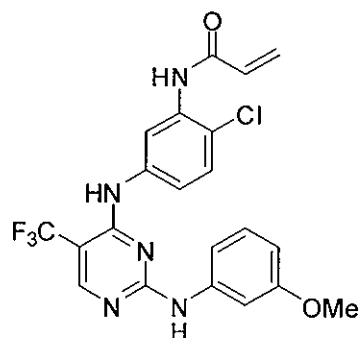


**I-235**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina no lugar de **2** na etapa-1 e 4-aminofenilmetil-N-*tert*-butoxicarbonilamina no lugar de **4** na etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H), 7,10 (m, 3H), 6,60 (m, 1H) 6,34 (m, 2H), 5,75 (dd,  $J = 8,0, 2,0 \text{ Hz}$ , 1H), 4,51(s, 2H), 3,68 (s, 3H).

#### EXEMPLO 193

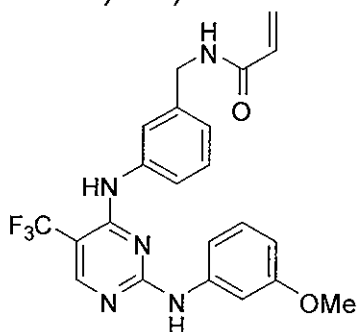
- 20 Preparação de N-(4-cloro-3-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-227**

**I-227**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina no lugar de **2** na etapa-1 e *N-terc*-butoxicarboni-3-amino-6-cloroanilina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (s, 1H), δ 8,08 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21-7,07 (m, 3H), 6,60-6,36 (m, 3H), 5,84 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

**EXEMPLO 194**

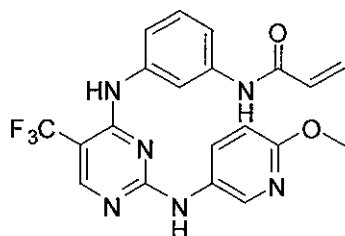
Preparação de N-(3-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)metilacrilamida **I-226**

**I-226**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina no lugar de **2** na etapa-1 e 3-aminofenilmetil-*N-terc*-butoxicarbonilamina no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,71-7,33 (m, 3H), 7,21-7,08 (m, 4H), 6,57 (m, 1H), 6,26 (d, *J* = 4Hz, 2H), 5,69 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

**EXEMPLO 195**

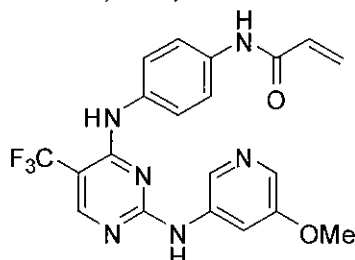
Preparação de N-(4-(5-trifluorometil-2-(6-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-218**

**I-218**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-amino-6-metoxipiridina no lugar de **2** na etapa-1.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,40 (m, 2H), 5,75 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

**EXEMPLO 196**

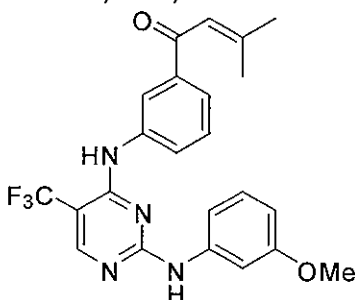
Preparação de N-(4-(5-trifluorometil-2-(5-metoxipiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-214**

**I-214**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-amino-5-metoxipiridina no lugar de **2** na etapa-1 e 4-amino-N-*tert*-butoxicarbonilanilina no lugar de **4** na etapa-2. MS:  $m/e = 431$   $[\text{M}+1]$ .

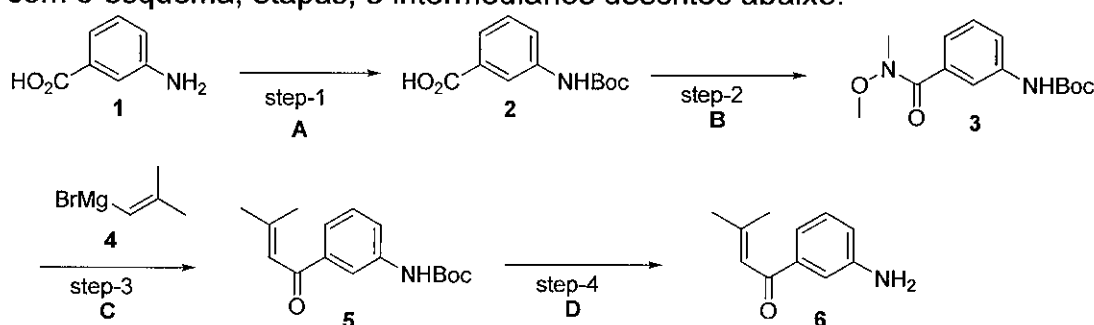
**EXEMPLO 197**

Preparação de 1-(3-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metil-but-2-en-1-ona **I-225**

**I-225**

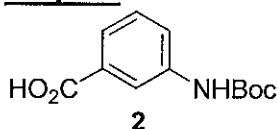
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina no lugar de **2** na etapa-1 e 1-(3-aminofenil)-3-metilbut-2-en-1-ona no lugar de **4** na etapa-2. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (s, 1H), δ 8,38 (s, 1H), 7,99-7,77 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,20-7,01 (m, 4H), 6,68-6,60 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

1-(3-Aminofenil)-3-metilbut-2-en-1-ona foi preparado de acordo com o esquema, etapas, e intermediários descritos abaixo.



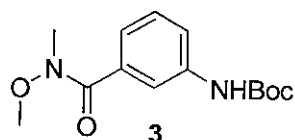
A) Boc<sub>2</sub>O, NEt<sub>3</sub>, DMAP, DCM; B) NHMe(OMe)-HCl, TBTU, DCM, 0 °C a temperatura ambiente; C) **4**, THF, 0 °C a temperatura ambiente; D) TFA, DCM.

#### Etapa-1



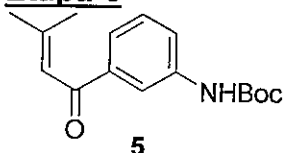
Di-*tert*-butildicarbonato (6,54 g, 30 mmol, 1,5 eq.) foi adicionado a uma solução de **1** (2,70 g, 20 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) contendo Et<sub>3</sub>N (3,4 mL, 24 mmol, 1,2 eq.) e DMAP (122 mg, 1,0 mmol, 5 mol %). a mistura foi agitada durante a noite sob um tubo de secagem CaCl<sub>2</sub>. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dividido entre éter (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi extraída com éter em seguida acidificada para pH 3 com HCl a 1N e extraída com EtOAc (2 X 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secadas em NaSO<sub>4</sub>. A concentração forneceu o produto bruto que foi cristalizado de EtOAc/hexanos para fornecer **2** (2,92 g, 62 %).

#### Etapa-2



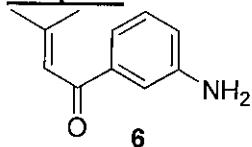
A uma mistura de **2** (1,5 g, 6,33 mmol), cloridrato de N-metóxi-N-metilamina (614 mg, 6,33 mmol), e TBTU (2,05 g, 6,33 mmol) em DCM (30 mL) a 0 °C foi adicionada NEt<sub>3</sub> (2,7 mL, 19 mmol, 3 eq.). A mistura foi agitada durante 30 minutos a 0 °C em seguida em temperatura ambiente durante 2 horas na qual análise de HPLC indicou que a reação estava completa. A mistura reacional foi vertida em 150 mL de água fria e o produto precipitado como um sólido branco que foi coletado e lavado com água fria. O produto foi secado em um forno a vácuo durante a noite para fornecer **3** (1,34 g, 75 %) como um sólido branco.

#### 10 Etapa-3



A uma solução de **3** (546 mg, 1,95 mmol) em THF (3 mL) a 0 °C sob Ar foi adicionado gota a gota **4** (0,5 M em THF, 9,75 mL, 4,9 mmol, 2,5 eq.). A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos em seguida o banho resfriado foi removido e a reação foi agitada em TA durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e saciada com ácido cítrico a 5 % de solução. Após diluição com água (10 mL) a fase aquosa foi extraída com éter (2 X 15 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secadas em NaSO<sub>4</sub>. A concentração froneceu **5** (82 %) como um sólido amarelo que foi suficientemente puro para ser usado diretamente na próxima etapa.

#### 20 Etapa-4

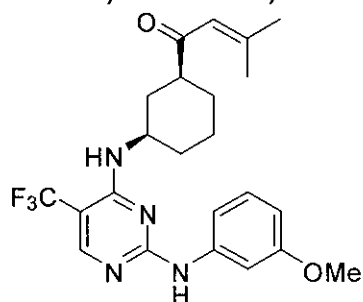


Uma amostra de 400 mg de **5** foi tratada com 5 mL de 1:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ácido trifluoroacético e a solução resultante agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Os solventes foram removidos em vácuo e o

resíduo redissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e reevaporado três vezes. O resíduo foi novamente apreendido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e a solução lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi secada em sulfato de sódio, filtrada e evaporada para fornecer **6** como um sólido branco que foi usado diretamente na reação seguinte.

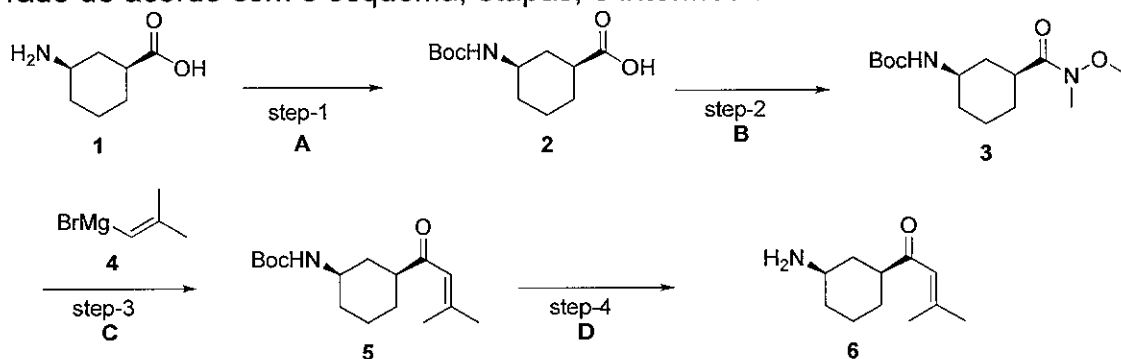
**EXEMPLO 198**

Preparação de 1-(3-(2-(3-Metóxi-fenilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-4-ilamino)-ciclo-hexil)-3-metil-but-2-en-1-ona **I-213**

**I-213**

- 10 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina em lugar de **2** na Etapa-1 e (d,l)-*cis*-1-(3-Amino-ciclo-hexil)-3-metil-but-2-en-1-ona em lugar de **4** na Etapa-2.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19-7,0 (m, 3H), 6,54 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,89-1,15 (m, 14H).

(D,L)-*cis*-1-(3-Amino-ciclo-hexil)-3-metil-but-2-en-1-ona foi preparado de acordo com o esquema, etapas, e intermediários descritos abaixo.

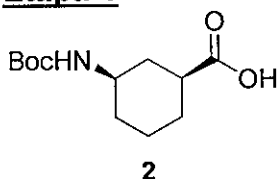


**Legenda do esquema: step = etapa**

A)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , acetona,  $\text{H}_2\text{O}$ ; B)  $\text{NHMe(OMe)-HCl}$ , TBTU, DCM,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente; C) **4**, THF,  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente;

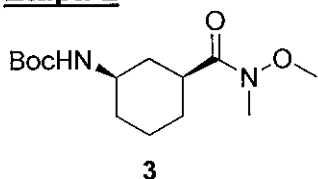
te; D) TFA, DCM.

### **Etapa-1**



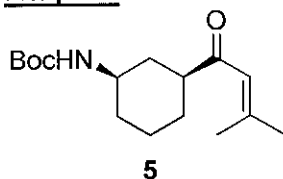
A uma solução agitada de (+)-**1** (4,05 g, 28,2 mmol) em água (150 mL) contendo Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 28,2 mmol) e acetona (100 mL) foi adicionado BOC<sub>2</sub>O (7,4 g, 33,8 mmol, 1,2 eq) e a mistura foi agitada a 25°C durante a noite. A acetona foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter (2X). A camada aquosa foi acidificada para pH 3 e o produto precipitado foi coletado e lavado com água. O produto foi secado em um forno a vácuo durante a noite para fornecer **2** (5,90 g, 85 %) como um sólido branco.

### **Etapa-2**



A uma solução agitada de **2** (2,45 g, 10,1 mmol), TBTU (3,44 g, 10,6 mmol, 1,05 eq) e cloridrato de N-metil-N-metoxiamina (1,03 g, 10,6 mmol, 1,05 eq) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) a 0 °C foi adicionado trietilamina (4,25 mL, 30,3 mmol, 3 eq). A mistura foi agitada a 0 °C durante 20 minutos e o banho foi removido e a agitação foi continuada durante 3 horas a 25°C. Após saciamento com água, o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi separado e o resíduo foi dividido entre éter e água. A fase aquosa foi extraída com éter e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secadas em MgSO<sub>4</sub>. Evaporação dos solventes forneceu **3** (2,37 g, 82 %) como um sólido branco.

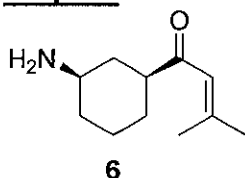
### **Etapa-3**



A uma solução de **3** (1,23 g, 4,32 mmol) em THF (20 mL) a 0 °C sob argônio foi adicionado gota a gota **4** (27 mL, 0,5 M em THF, 10,8 mmol,

2,5 eq). Após a adição ser completada, a mistura foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, em seguida em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C em seguida saciada com solução de ácido cítrico a 5 % (5 mL). Após diluição com água a mistura foi extraída com éter (2X) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e secadas em NaSO<sub>4</sub>. Evaporação deixou um resíduo laranja que foi cromatografado em sílica-gel eluindo com 20 % EtOAc em hexanos para fornecer **5** (600 mg, 56 %) como um sólido amarelo-claro.

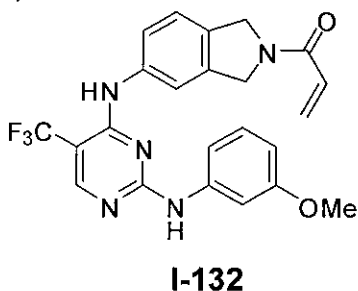
#### Etapa-4



Uma amostra de 500 mg de **5** foi tratada com 6 mL 1:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ácido trifluoroacético e a solução resultante agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Os solventes foram removidos em vácuo e o resíduo redissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e reevaporado três vezes. O resíduo foi novamente apreendido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a solução lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi secada em sulfato de sódio, filtrada e evaporada para fornecer **6** como um sólido branco que foi usado diretamente sem purificação.

#### EXEMPLO 199

Preparação de 1-(5-(5-trifluorometil-2-(3-metoxifenilamino)pirimidin-4-il)amino-1,3-di-hidroisoindol-2-il)2-propen-1-ona **I-132**

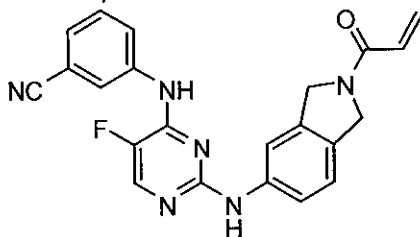


O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-metoxianilina em lugar de **2** na Etapa-1 e 2-(N-*tert*-butoxicarbonil)-5-aminoisoindolina em lugar de **4** na Etapa-2. MS m/e =456 [M+1].



**EXEMPLO 200**

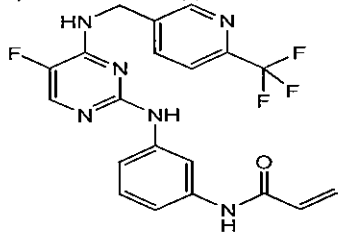
Preparação de 3-(2-(2-acrililisoindolin-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzonitrila **I-106**

**I-106**

- 5 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 2 usando 5-flúor-2,4-dicloropirimidina em lugar de **1** e 3-aminobenzonitrila em lugar de **2** na Etapa-1 e 2-(terc-butoxicarbonil-5-aminoisoindolina em lugar de **4** na Etapa-2. LC/MS (TA = 2,82/(M + H)) 401,1.

**10 EXEMPLO 201**

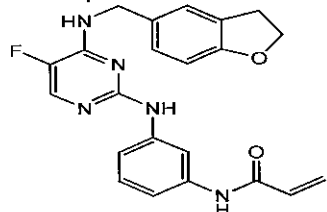
Preparação de N-(3-(5-flúor-4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-53**

**I-53**

- 15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 2 usando 5-flúor-2,4-dicloropirimidina em lugar de **1** e 3-aminometil-6-trifluorometilpiridina em lugar de **2** na Etapa-1. LC/MS (TA = 2,805/(M + H)) 433,0.

**EXEMPLO 202**

- 20 Preparação de N-(3-(4-((2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)metilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-6**

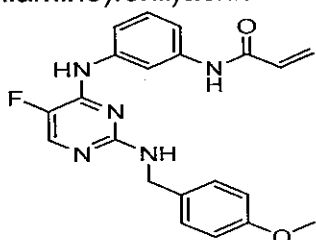


**I-6**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 2 usando 5-flúor-2,4-dicloropirimidina em lugar de **1** e 3-aminometil-2,3-di-hidrobenzofurano em lugar de **2** na Etapa-1. LC/MS (TA = 2,815/(M + H)) 406,2.

**EXEMPLO 203**

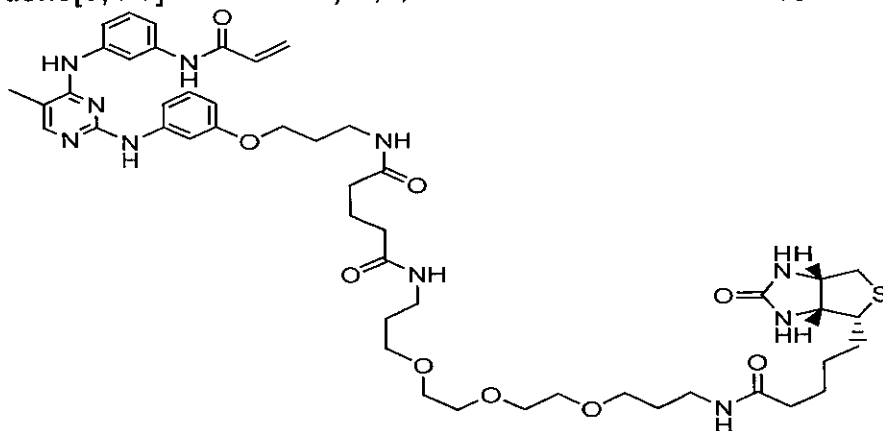
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(4-metoxibenzilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-241**

**I-241**

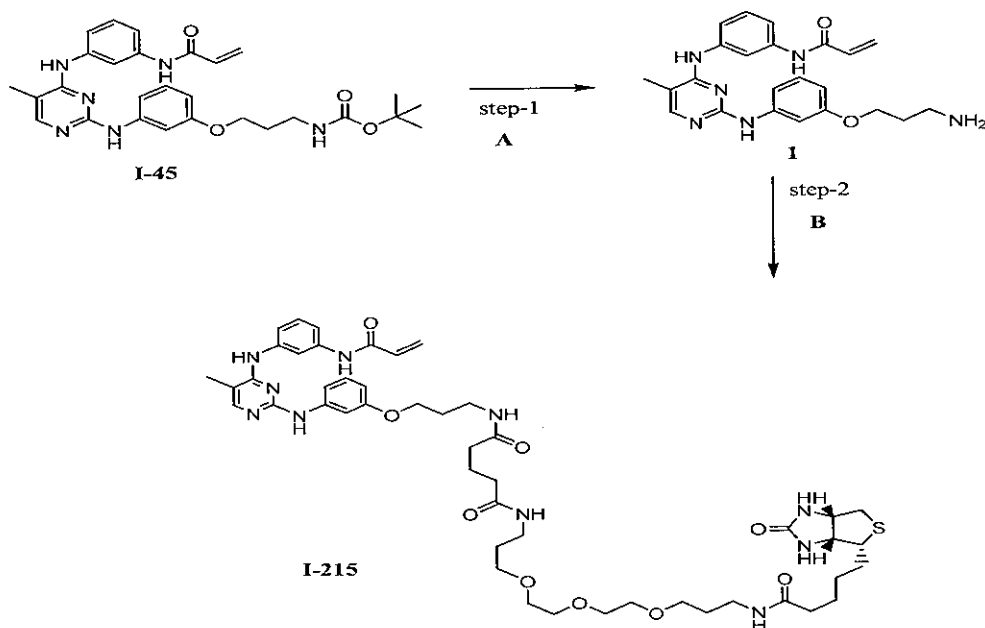
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20 usando 4-metoxibenzilamina em lugar de **4** na Etapa-2. LC/MS (TA = 2,801/(M + H)) 394,2.

**EXEMPLO 204**

Preparação de N<sup>1</sup>-(3-(3-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenóxi)propil)-N<sup>5</sup>-(15-oxo-19-((3aR,4R,6aS)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida **I-215**

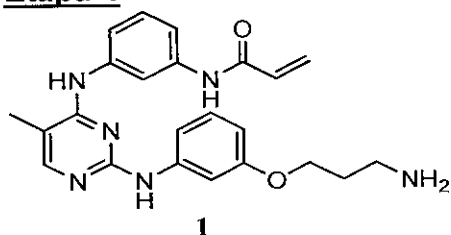
**I-215**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



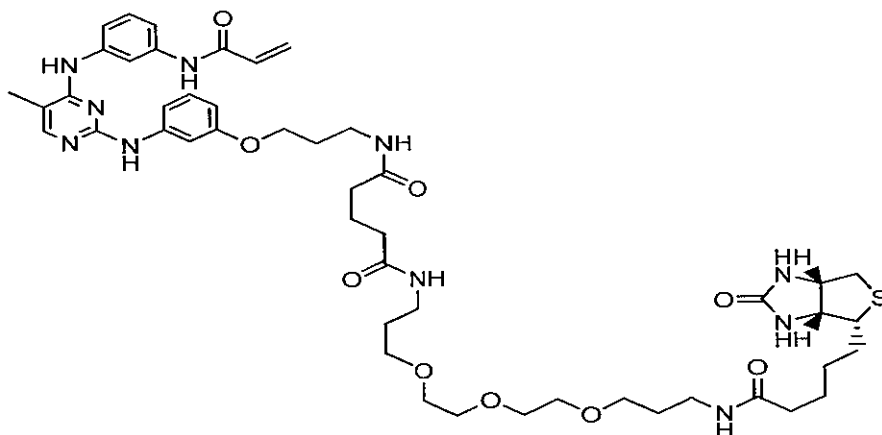
A) TFA, DCM; B) N-Biotinil-NH-(PEG)<sub>2</sub>-COOH-DIPEA, HOBt, EDC, NMM, DMF.

#### Etapa-1



- 5 **I-45** (97 mg, 0,19 mmol; síntese de **I-45** fornecido no exemplo 62) foi dissolvido em DCM (10 mL). Ácido trifluoroacético (200 µL) foi adicionado e deixado agitar em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por meio de evaporação rotatória para fornecer uma espuma marrom-castanho (130 mg) que foi usada sem purificação na reação seguinte. LC/MS (TA = 2,63/(MH<sup>+</sup>) 419,2).

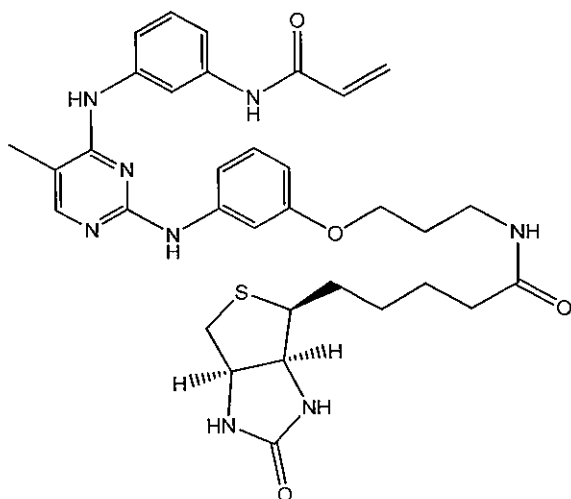
#### 10 Etapa-2

**I-215**

**1** (80 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL). À mistura foi adicionado N-Biotinil-NH-(PEG)<sub>2</sub>-COOH-DIPEA (114 mg, 0,16 mmol) e HOBT (25 mg, 0,16 mmol (89 %)), e a mistura foi resfriada em um banho de água gelada. EDC (32 mg, 0,16 mmol) foi adicionado, seguido por N-metilmorfolina (50 µL, 0,45 mmol). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e continuar a agitar durante 30 minutos. Purificação direta por cromatografia *flash* usando 10 % gradiente de MeOH em DCM forneceu 40 mg de **I-215** como uma película amarela. LC/MS (TA = 2,654/(MH<sup>+</sup>) 961,3).

**EXEMPLO 205**

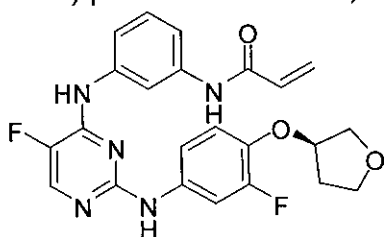
Preparação de N-(3-(3-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)fenóxi)propil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida **I-237**

**I-237**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 204 usando D-(+)-biotina em lugar de N-Biotinil-NH-(PEG)<sub>2</sub>-COOH-DIPEA na Etapa-2. LC/MS (TA = 2,686/(M + H)) 645,2.

## 5 EXEMPLO 206

Preparação de (R)-N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi) fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-316**

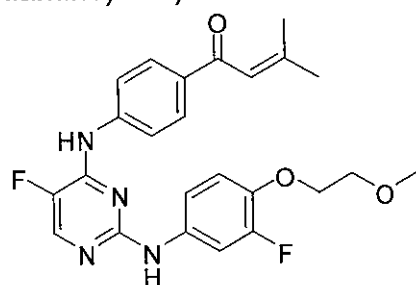


**I-316**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (R)-3-flúor-4-(tetra-hidrofuran-3-iloxianilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,85-2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 1,56 & 10,04 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 1,76 & 17,00 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 10,08 & 16,88 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,04 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 1,96 & 14,08 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,1 (d, J = 3,64 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : m/e 452,0 (M-1).

## EXEMPLO 207

- Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona **I-325**



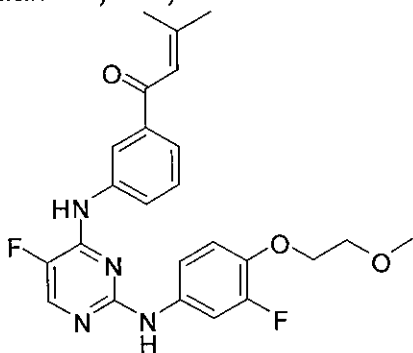
**I-325**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 4-aminobenzoato

de metila em lugar de **2** na Etapa 1 e 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 2,01 (s, 3H), 2,15 (d,  $J$  = 0,72 Hz, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,66 (dd,  $J$  = 3,64 & 4,56 Hz, 2H), 4,11 (dd,  $J$  = 4,44 & 6,12 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,08 (t,  $J$  = 9,44 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 8,88 Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J$  = 2,44 & 14,24 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 8,96 Hz, 2H), 7,98 (d,  $J$  = 8,92 Hz, 2H), 8,20 (d,  $J$  = 3,64 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,73 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  455 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 208**

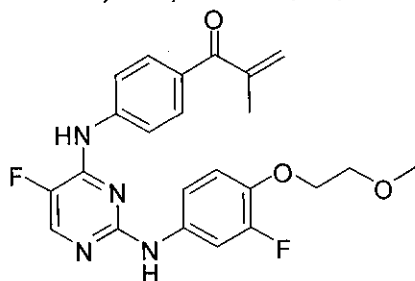
Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-2-en-1-ona **I-323**

**I-323**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,95 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,63 (t,  $J$  = 4,64 Hz, 2H), 4,06 (t,  $J$  = 4,36 Hz, 2H), 6,85 (bs, 1H), 6,97 (t,  $J$  = 9,52 Hz, 1H), 7,26 (bd,  $J$  = 8,32 Hz, 1H), 7,48 (t,  $J$  = 7,92 Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 8,08 (bd,  $J$  = 7,04 Hz, 1H), 8,15-8,16 (m, 2H), 9,29 (s, 1H), 9,58 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  455 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 209**

Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilprop-2-en-1-ona **I-324**

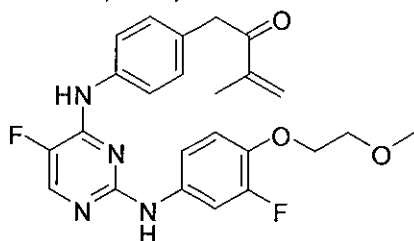


**I-324**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 4-aminobenzoato de metila em lugar de **2** na Etapa 1, 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2 e brometo de isopropenilmagnésio em lugar de **8** na Etapa 5. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2,0 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,66 (t, *J* = 4,36 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,44 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,07 (t, *J* = 9,32 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 3H), 7,99 (d, *J* = 8,44 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 3,56 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,75 (s, 1H); LCMS : *m/e* 441,2 (M+1).

**EXEMPLO 210**

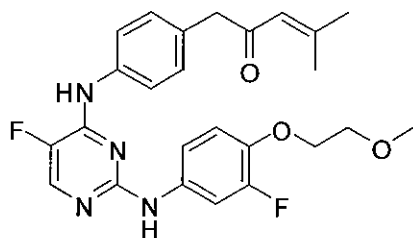
Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-3-en-2-ona **I-329**

**I-329**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 4-aminofenilacetato de etila em lugar de **2** na Etapa 1, 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2 e brometo de isopropenilmagnésio em lugar de **8** na Etapa 5. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,79 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,62 - 3,65 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,08-4,10 (m, 2H), 5,95 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,01 (t, *J* = 9,44 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H), 7,64-7,70 (m, 3H), 8,08 (d, *J* = 3,72 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,33 (s, 1H); LCMS : *m/e* 455,3 (M+1).

**EXEMPLO 211**

Preparação de 1-(4-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-4-metilpent-3-en-2-ona **I-331**.

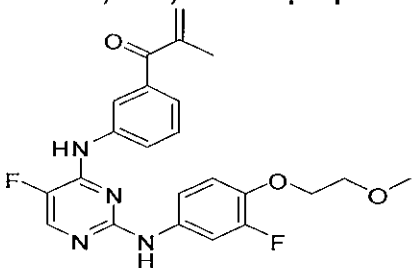
**I-331**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 4-aminofenilacetato de etila em lugar de **2** na Etapa 1, 3-flúor-4-(2-

5 metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,84 (d,  $J = 1$  Hz, 3H), 2,05 (d,  $J = 0,92$  Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,62-3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,07-4,09 (m, 2H), 6,21 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,01 (t,  $J = 8,68$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 8,48$  Hz, 2H), 7,26 (d,  $J = 8,96$  Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 3H), 8,08 (d,  $J = 3,72$  Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  469,3  
10 (M+1).

**EXEMPLO 212**

Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-2-metilprop-2-en-1-ona **I-322**

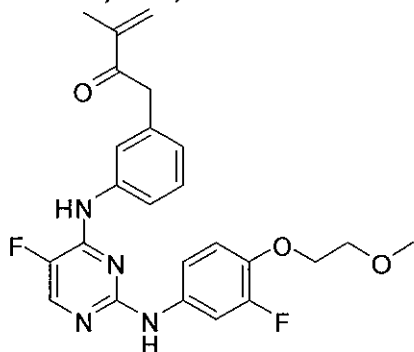
**I-322**

15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 1,3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2 e brometo de isopropenilmagnésio em lugar de **8** na Etapa 5.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,96 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,63 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,07 (t,  $J = 4,36$  Hz, 2H), 5,62 (s, 1H),  
20 6,00 (s, 1H), 6,99 (t,  $J = 9,24$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8,92$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,56$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,72$  Hz, 1H), 7,62 (bd,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,12-8,14 (m, 2H), 9,25 (s, 1H), 9,58 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  441,2 (M+1).

**EXEMPLO 213**



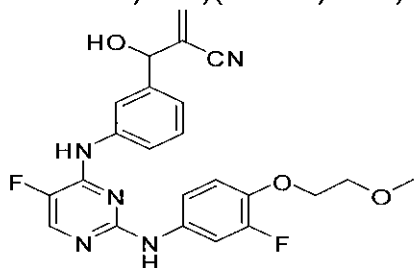
Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-3-metilbut-3-en-2-ona **I-328**

**I-328**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 3-aminofenilacetato de etila em lugar de **2** na Etapa 1, 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2 e brometo de isopropenilmagnésio em lugar de **8** na Etapa 5. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,8 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,64 (t, *J* = 4,56 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,37 Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,52 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 3,56 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,36 (s, 1H); LCMS : *m/e* 455,1 (M+1).

**EXEMPLO 214**

Preparação de 2-((3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila **I-326**

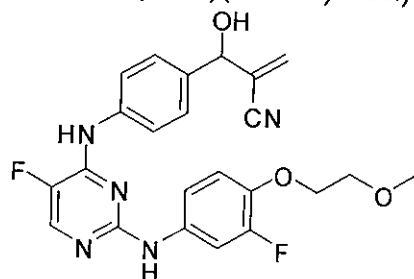
**I-326**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 107, usando 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,30 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 5,29 (d, *J* = 3,84 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 9,24 Hz,

1H), 7,10 (d,  $J = 7,44$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,36 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 2,32$  &  $14,44$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 3,68$  Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  454 (M+1).

## 5 EXEMPLO 215

Preparação de 2-((4-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila **I-327**

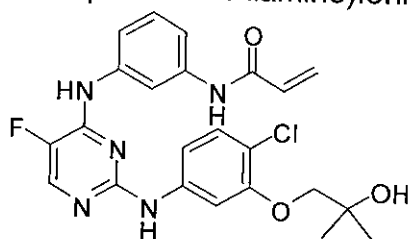


**I-327**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 107, usando 4-aminobenzoato de metila em lugar de **2** na Etapa 1 e 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3,30 (s, 3H), 3,64 (dd,  $J = 2,96$  &  $4,56$  Hz, 2H), 4,08 (t,  $J = 4,48$  Hz, 2H), 5,29 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,24 (d,  $J = 4,12$  Hz, 1H), 7,01 (t,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,68 (dd,  $J = 2,2$  &  $14,16$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,52$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 3,68$  Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,42 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  454,0 (M+1).

## EXEMPLO 216

- Preparação de N-(3-(2-(4-cloro-3-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-249**



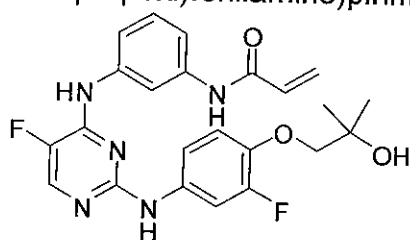
**I-249**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-cloro-3-(2-

hidróxi-2-metilpropóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,20 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 5,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 6,24 (d,  $J = 18,36$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10,32$  &  $17,08$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,64$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,55 (d,  $J = 7,08$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 3,44$  Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  472,0 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 217**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-315**



10

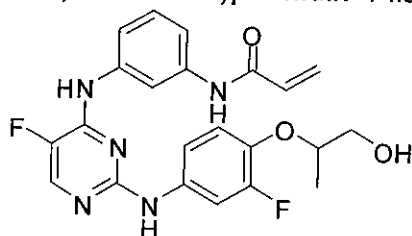
**I-315**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-flúor-4-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,19 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 5,75 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 6,25 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10$  &  $16,8$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,29 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  456 ( $M-1$ ).

15

**EXEMPLO 218**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-333**

**I-333**

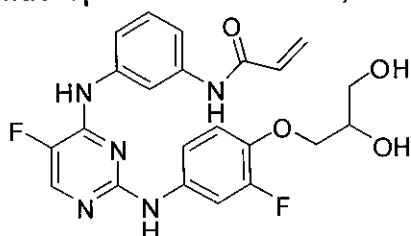
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-flúor-4-(2-hidróxi-

20

1-metiletóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,16 (d,  $J = 6,12$  Hz, 3H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 4,22 (sextet,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,84 (t,  $J = 5,68$  Hz, 1H), 5,75 (dd,  $J = 1,96$  &  $10,08$  Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,92$  &  $16,92$  Hz, 1H), 6,46 (dd,  $J = 10,08$  &  $16,92$  Hz, 1H), 6,98 (t,  $J = 9,32$  Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,43 (d,  $J = 8,76$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 2,44$  &  $14,28$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,68$  Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,17 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  442,2 (M+1).

**EXEMPLO 219**

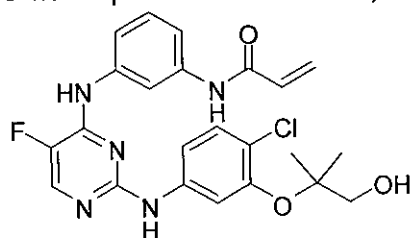
Preparação de N-(3-(2-(4-(2,3-di-hidroxipropóxi)-3-fluorofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-334**

**I-334**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-(2,3-di-hidroxipropóxi)-3-fluoroanilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3,42 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,8-3,9 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J = 4,36$  &  $9,92$  Hz, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,64$  Hz, 1H), 4,93 (d,  $J = 5,08$  Hz, 1H), 5,7-5,8 (m, 1H), 6,24 (dd,  $J = 1,64$  &  $16,84$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10$  &  $16,96$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 9,32$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 7,96$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 8,28$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 7,44$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 14,24$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,09 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  456 (M-1).

**EXEMPLO 220**

Preparação de N-(3-(2-(4-cloro-3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-336**

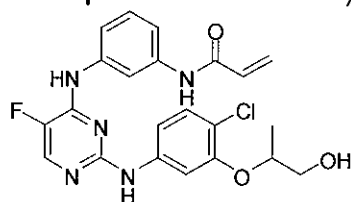


**I-336**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-cloro-3-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DM-SO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,22 (s, 6H), 3,47 (d, *J* = 5,88 Hz, 2H), 4,88 (t, *J* = 5,84 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 3,24 & 10 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 2 & 16,92 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 10,12 & 17,08 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,56 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 472,2 (M+1).

**10 EXEMPLO 221**

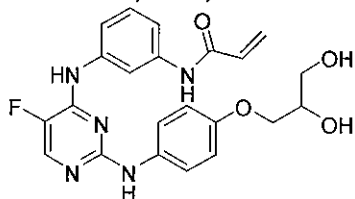
Preparação de N-(3-(2-(4-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-337**

**I-337**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,18 (d, *J* = 6,12 Hz, 3H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 1,88 & 10,08 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,92 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,64 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 458,0 (M+1).

**EXEMPLO 222**

Preparação de N-(3-(2-(4-(2,3-di-hidroxipropóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-335**

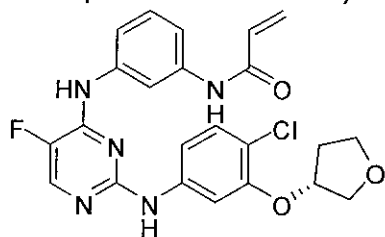


**I-335**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,43 (dd, *J* = 0,64 & 6,84 Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,62 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,76 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 1,76 & 10,08 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,72 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,88 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,38-7,53 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,68 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,11 (s, 1H); LCMS : *m/e* 440,3 (M+1).

**EXEMPLO 223**

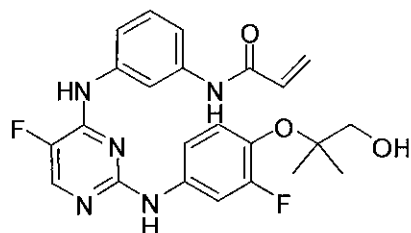
Preparação de (R)-N-(3-(2-(4-cloro-3-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-341**

**I-341**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (R)- 4-cloro-3-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,85-1,95 (m, 1H), 2,0-2,15 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 3H), 4,68 (s, 1H), 5,74 (dt, *J* = 1,92 & 10,0 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 1,88 & 16,92 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 10,12 & 16,96 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 4,16 & 8,76 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 3,56 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); LCMS : *m/e* 469,8 (M+1).

**EXEMPLO 224**

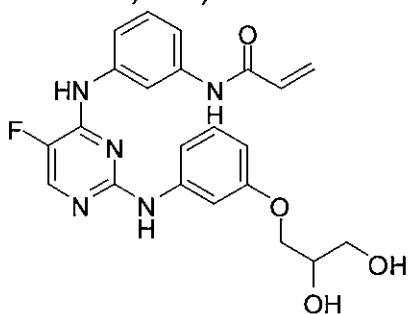
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-332**

**I-332**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-flúor-4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DM-SO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,13 (s, 6H), 3,36 (d, *J* = 5,84 Hz, 2H), 4,86 (t, *J* = 5,84 Hz, 1H), 5,73 (dd, *J* = 1,96 & 10,04 Hz, 1H), 6,24 (dd, *J* = 1,96 & 16,96 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 9,16 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,64 & 8,96 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,48 & 13,84 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,68 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,10 (s, 1H); LCMS: *m/e* 456,2 (M+1).

**EXEMPLO 225**

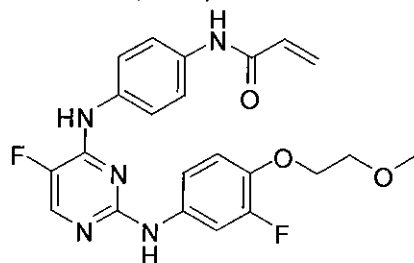
Preparação de N-(3-(2-(3-(2,3-di-hidroxipropóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-339**

**I-339**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-(2,3-di-hidroxipropóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (MeOD) δ ppm: 3,59-3,69 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 3H), 5,78 (dd, *J* = 2,16 & 9,6 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 2,24 & 17,04 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 9,56 & 16,96 Hz, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,92 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,88 & 13,4 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H); LCMS : *m/e* 440,1 (M+1).

**EXEMPLO 226**

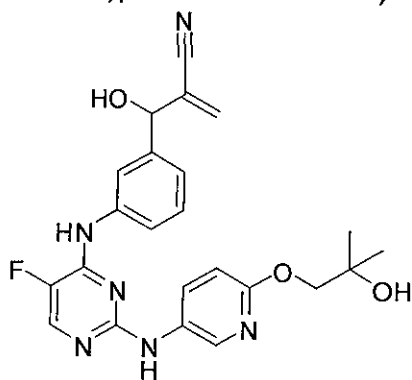
Preparação de N-(4-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-351**

**I-351**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando *terc*-butoxicarbonilamino-4-aminoanilina em lugar de **2** na Etapa 1 e 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3,30 (s, 3H), 3,63 (t,  $J = 4,6$  Hz, 2H), 4,08 (t,  $J = 4,48$  Hz, 2H), 5,74 (dd,  $J = 2$  & 10,08 Hz, 1H), 6,25 (dd,  $J = 1,96$  & 16,92 Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10,04$  & 16,96 Hz, 1H), 7,02 (t,  $J = 9,48$  Hz, 1H), 7,23 (bd,  $J = 7,44$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 7,70-7,74 (m, 3H), 8,07 (d,  $J = 3,72$  Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  442,0 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 227**

Preparação de 2-((3-(5-flúor-2-(6-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila **I-312**

**I-312**

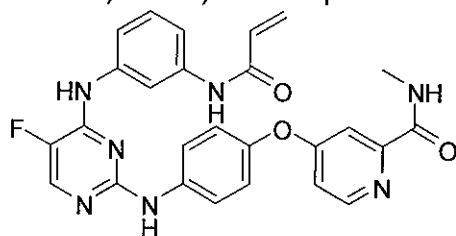
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 107, usando 3-amino-6-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)piridina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1,18 (s, 6H), 3,98 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 5,31 (d,  $J = 3,88$  Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,32 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 8,88$  Hz, 1H),



7,10 (d,  $J = 7,72$  Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,84$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 7,52$  Hz, 1H), 7,96 (dd,  $J = 2,72$  & 8,88 Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 3,64$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 1,76$  Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  451 (M+1).

**EXEMPLO 228**

- 5 Preparação de 4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi)-N-metilpicolinamida **I-342**

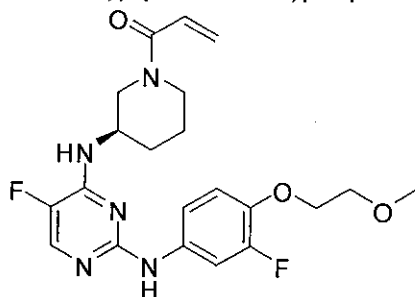
**I-342**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-(4-aminofenóxi)-

- 10 N-metilpicolinamida em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 500,2

**EXEMPLO 229**

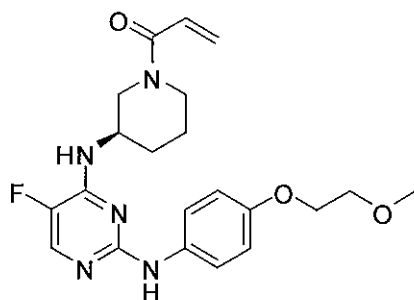
Preparação de (R)-1-(3-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-344**

**I-344**

- 15 O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-aminopiperidina em lugar de **2** na Etapa 1 e 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 434,1.

**EXEMPLO 230**

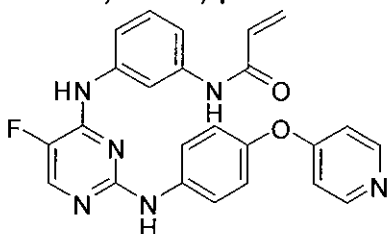
- 20 Preparação de (R)-1-(3-(4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-345**

**I-345**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-aminopiperidina em lugar de **2** na Etapa 1 e 4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 416,2

**EXEMPLO 231**

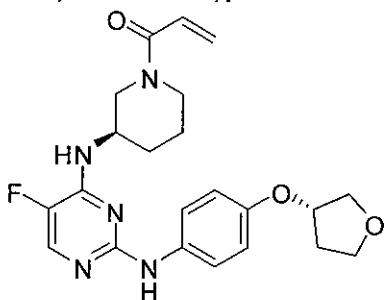
Preparação de 4-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi) piridina **I-346**

**I-346**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-(4-aminofenóxi)piridina em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (TA = 2,802/(M + H)) 500,2

**EXEMPLO 232**

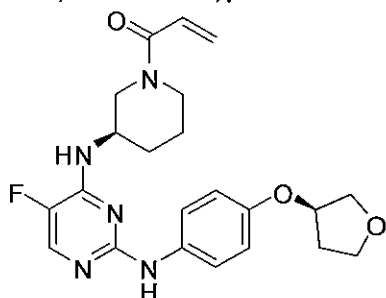
- Preparação de 1-((R)-3-(5-flúor-2-(4-((S)-tetra-hidrofuran-3-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-347**

**I-347**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-aminopiperidina em lugar de **2** na Etapa 1 e 4-(S)-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 428,3.

# 5 EXEMPLO 233

Preparação de 1-((R)-3-(5-flúor-2-(4-((R)-tetra-hidrofuran-3-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona **I-348**

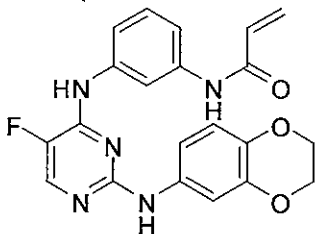


**I-348**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (R)-1-*terc*-butoxicarbonil-3-aminopiperidina em lugar de **2** na Etapa 1 e 4-(R)-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 428,3.

# EXEMPLO 234

Preparação de N-(3-(2-(2,3-di-hidrobenzo[b]1,4]dioxin-6-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-349**

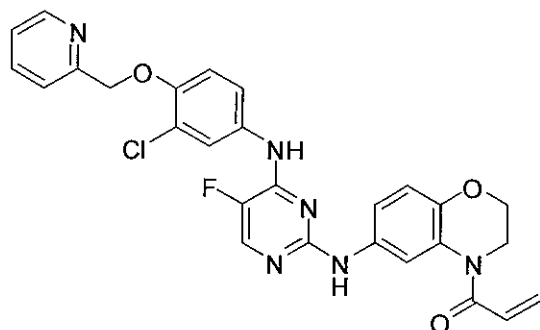


**I-349**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 6-amino-2,3-di-hidrobenzo[b]1,4]dioxano em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 408.

# 20 EXEMPLO 235

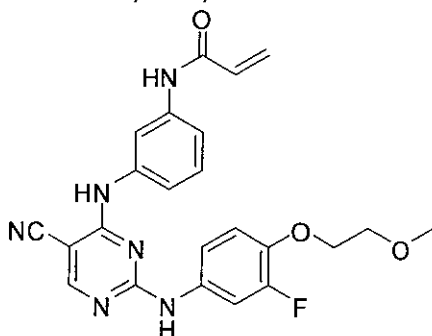
Preparação de 1-(6-(4-(3-cloro-4-(piridina-2-ilmetóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-4(3*H*)-il)prop-2-en-1-ona **I-343**

**I-343**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 35, usando 3-cloro-4-(piridina-2-ilmetóxi)anilina em lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (M + H) 533,1.

# 5 **EXEMPLO 236**

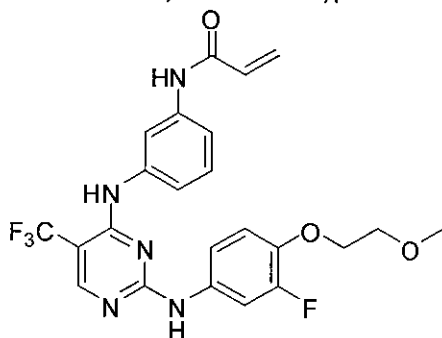
Preparação de N-(3-(5-ciano-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-350**

**I-350**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 94, usando 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina for **4** na Etapa 2. LC/MS (M + H) 449,1

# **EXEMPLO 237**

Preparação de N-(3-(5-trifluorometil-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-352**

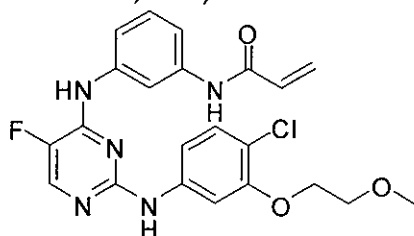


**I-352**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 189 usando 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina for **2** na Etapa 1. LC/MS (M + H) 492,1

**5 EXEMPLO 238**

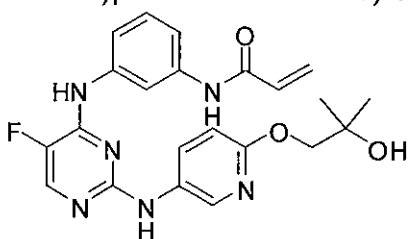
Preparação de N-(3-(2-(4-cloro-3-(2-metoxietóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-321**

**I-321**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 4-cloro-3-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,30 (s, 3H), 3,60 (t, J = 4,56 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 3,48 Hz, 2H), 5,74 (dd, J = 4,36 & 10,0 Hz, 1H), 6,24 (dd, J = 1,8 & 16,88 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 4,36 & 10,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,04 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,16 & 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : m/e 458,0 (M+1).

**EXEMPLO 239**

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(6-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-313**

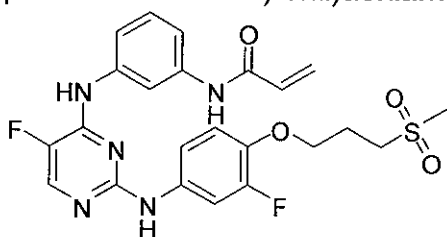
**I-313**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-amino-6-(2-hidróxi-2-metilpropóxi)piridina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  ppm: 1,16 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 5,74 (dd,  $J = 1,68$  &  $10,04$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 1,84$  &  $16,92$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 10,04$  &  $16,88$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 8,88$  Hz, 1H), 7,26 (t,  $J = 8,04$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,99 (dd,  $J = 2,72$  &  $8,92$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 3,68$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 2,52$  Hz, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 10,1 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  439,0 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 240**

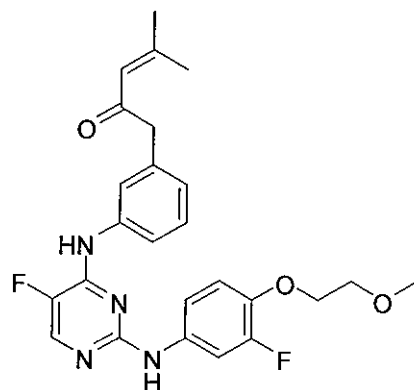
Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(3-(metilsulfonil)propóxi) fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-318**

**I-318**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando 3-flúor-4-(3-(metilsulfonil)propóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 2,05-2,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,24 (t,  $J = 7,56$  Hz, 2H), 4,05 (t,  $J = 6,12$  Hz, 2H), 5,74 (dd,  $J = 1,84$  &  $9,72$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 1,72$  &  $16,96$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 10$  &  $16,84$  Hz, 1H), 6,96 (t,  $J = 9,36$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 8,04$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,32$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 2,2$  &  $14,4$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 3,64$  Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  504,2 ( $M+1$ ).

**EXEMPLO 241**

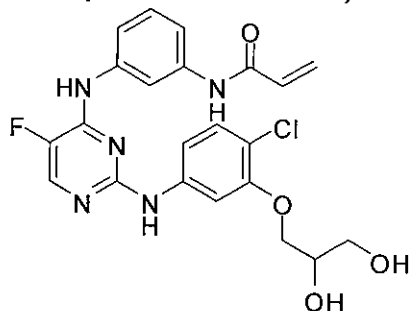
Preparação de 1-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-metoxietóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)-4-metilpent-3-en-2-ona **I-330**

**I-330**

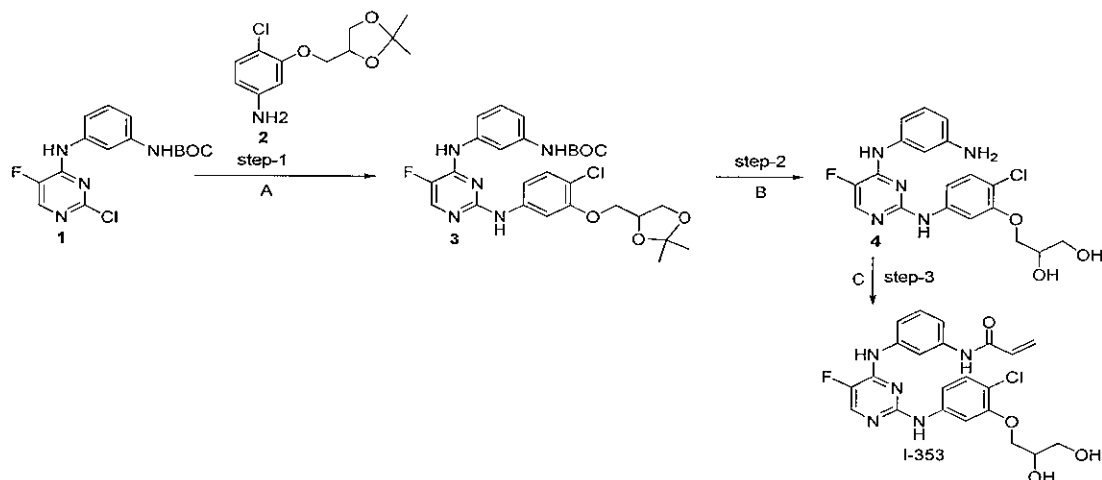
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 112, usando 4-aminometilbenzoato de etila em lugar de **2** na Etapa 1 e 3-flúor-4-(2-metoxietóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,83 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,64 (t, *J* = 4,56 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,08 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 9,36 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,84 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 3,64 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,34 (s, 1H); LCMS : *m/e* 469,1 (M+1).

**10 EXEMPLO 242**

Preparação de N-(3-(2-(4-cloro-3-(2,3-di-hidroxi-propóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-353**

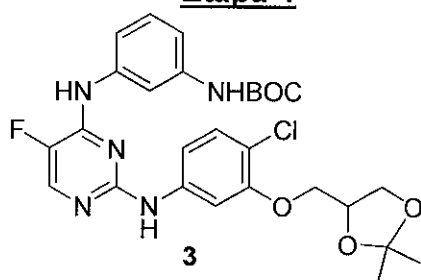
**I-353**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



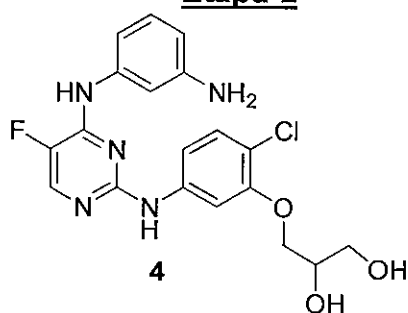
**A)**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno, 110 °C 16 horas; **B)** TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 2 h; **C)** cloreto de acrilóila,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP, temperatura ambiente, 45 min.

### Etapa-1



Uma solução de **2** (200 mg, 0,77 mmol), **1** (262 mg, 0,77 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (17,3 mg, 0,07 mmol), BINAP (24 mg, 0,038 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (630 mg, 1,9 mmol) em tolueno desgaseificado (tolueno foi purgado com  $\text{N}_2$  durante 30 minutos) foi aquecida durante 16 horas a 100 °C sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi resfriada, diluída com EtOAc (15 mL) e filtrada por meio de Celite®. O filtrado foi lavado com água (5 mL) e salmoura (3 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para fornecer **3** (0,3 g, 69 %) como um sólido amarelo.

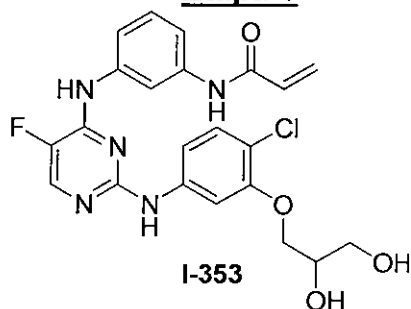
### Etapa-2





A uma solução agitada de **3** (300 mg, 0,5 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (6 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (3 mL), e a mistura reacional foi mantida nesta temperatura durante 30 minutos. A reação foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nesta temperatura durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi saciado com água (5 mL), basificada com solução de  $\text{NaCO}_3$ , e extraída com acetato de etila (2x10 mL). os extratos combinados foram lavados com água (5 mL) e salmoura (5 mL), secados em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e concentrados sob pressão reduzida para obter **4** (200 mg, 88%) como um sólido amarelo.

10

**Etapa-3**

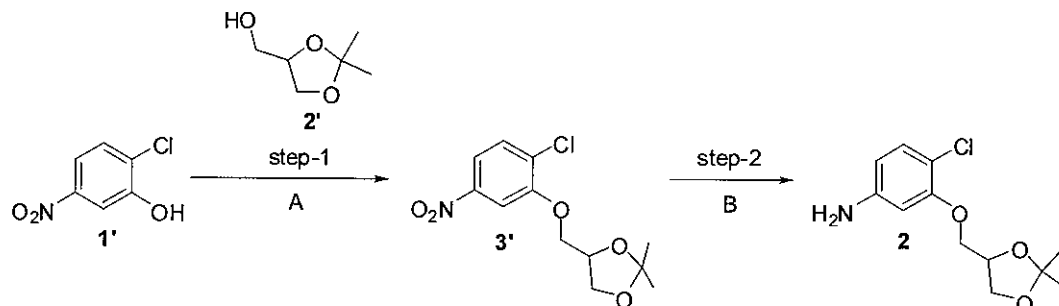
A uma solução agitada de **4** (240 mg, 0,5 mmol), em NMP (1,5 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado carbonato de potássio (780 mg, 5,7 mmol) e cloreto de acríloila (57 mg, 0,5 mmol), e a mistura reacional foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 horas. A mistura reacional foi novamente agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e saciada por adição gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 %  $\text{NaHCO}_3$  e agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Um sólido precipitou-se e foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, dissolvido em EtOAc (20 mL) e Foi basificado usando trietilamina e lavado com água (2 mL), salmoura (1 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (45 mg, 15,5 %) como um sólido branco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 3,43-3,50 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,89 - 3,92 (m, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,93 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 5,76 (dd,  $J = 1,92$  &  $10,04$  Hz, 1H), 6,26 (dd,  $J = 1,92$  &  $16,92$  Hz, 1H), 6,46 (dd,  $J = 10,08$  &  $16,92$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,72$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 8,08$  Hz, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,46 (dd,  $J = 2,2$  &  $8,72$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,04$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 9,24 (s, 1H),

20

25

9,48 (s, 1H), 10,13 (s, 1H); LCMS :  $m/e$  473,8 (M<sup>+</sup>).

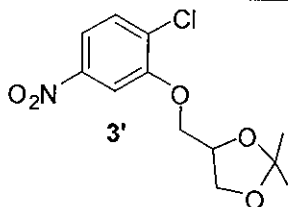
### Síntese de intermediário 2



A) DIAD, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF seco, temperatura ambiente, 1 h; B) H<sub>2</sub>, Ni Ra, metanol, 2 horas.

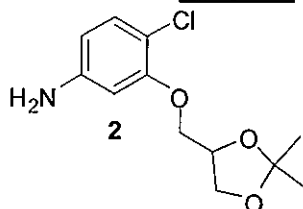
5

#### Etapa-1



A uma solução agitada de 2' (0,640 g, 3,7 mmol) em THF (20 mL) foram adicionados 1' (0,5 g, 3,7 mmol), PPh<sub>3</sub> (1,09 g, 4,1 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,73 g, 5,6 mmol) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e DIAD (0,84 g, 4,1 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitar durante 1 hora. A reação foi saciada com água, extraída com acetato de etila (3x10 mL), e os extratos combinados foram lavados com água e solução salmoura (5 mL de cada). O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 9/1) para fornecer 3' (0,6 g, 60 %) como um sólido branco.

#### Etapa-2

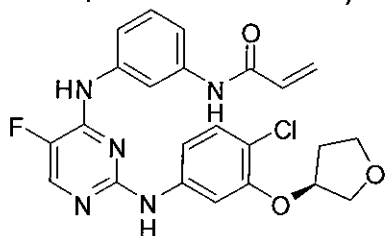


A uma solução de 3' (0,3 g, 1,04 mmol) em metanol foi adicionado Níquel Raney (60 mg, 20 % peso/peso) sob N<sub>2</sub>, e a mistura reacional foi mantida sob atmosfera de H<sub>2</sub> (pressão de bexiga) durante 16 horas. A mistu-

ra reacional foi filtrada por meio de um leito de Celite®, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com HCl a 1,5 N (2 mL) e lavado com acetato de etila (5 mL) para remover impurezas orgânicas. A camada aquosa foi basificada com solução de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), extraída com acetato de etila, lavada com água (2 mL) e salmoura (2 mL), e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida forneceu **2** (0,2 g, 76,9 %) como um líquido marrom.

**EXEMPLO 243**

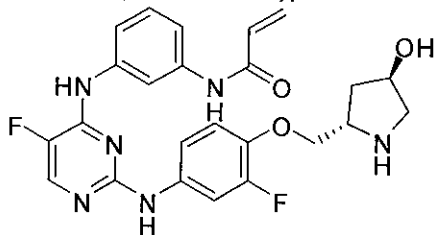
Preparação de (S)-N-(3-(2-(4-cloro-3-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-354**

**I-354**

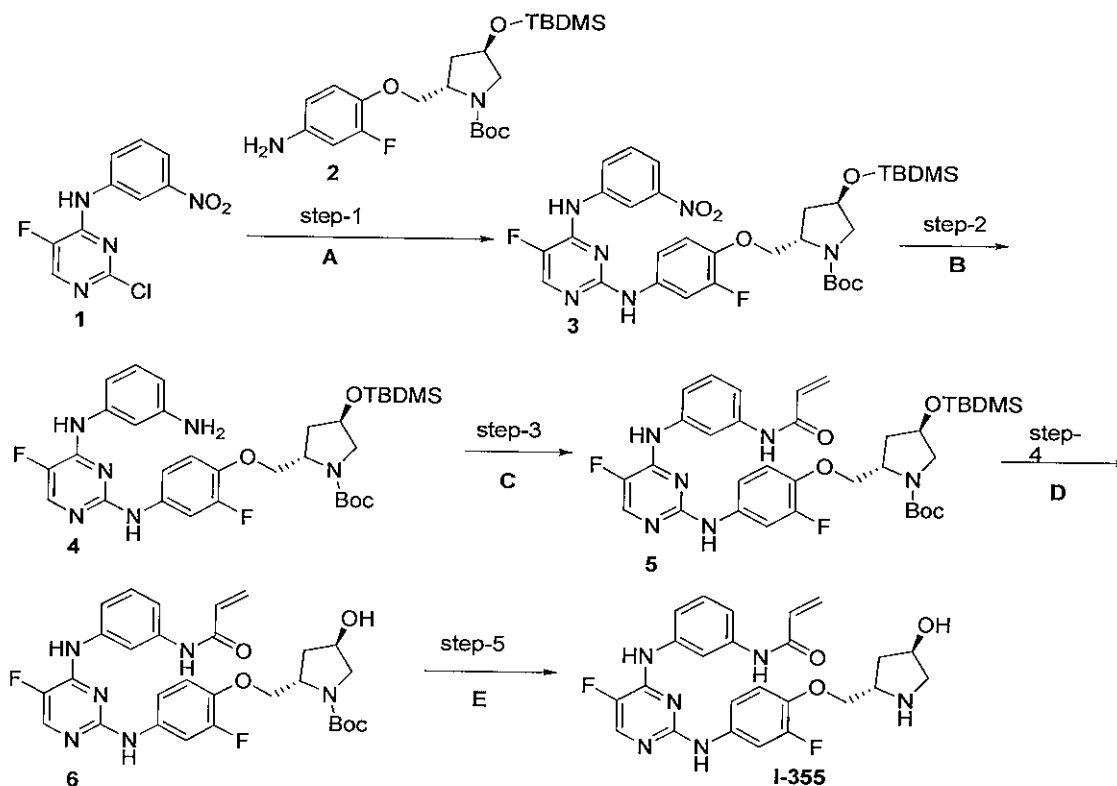
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 20, usando (S)- 4-cloro-3-(tetra-hidrofuran-3-ilóxi)anilina em lugar de **4** na Etapa 2. LCMS : *m/e* 469,8 (M+1).

**EXEMPLO 244**

Preparação de (N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-355**

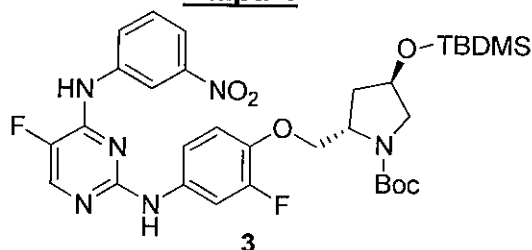
**I-355**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 6 h; **B)** TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 1 h; **C)**  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , 30 minutos em seguida cloreto de acrilóila,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP,  $0^\circ\text{C}$ , 90 minutos; **D)** HF (Solução aquosa a 49%),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , temperatura ambiente, 2 h; **E)** TFA, DCM, temperatura ambiente, 2 horas.

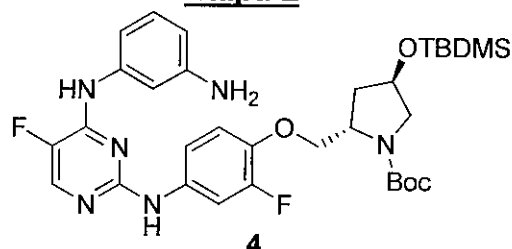
### Etapa-1



Uma solução de **2** (0,50 g, 1,13 mmol), **1** (0,30g, 1,13 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,0025 g, 0,1 mmol), BINAP (0,0035 g, 0,05 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,92 g, 2,8 mmol) em tolueno desgaseificado (tolueno foi purgado com  $\text{N}_2$  durante 30 minutos) foi aquecida a  $110^\circ\text{C}$  durante 16 horas sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi resfriada, diluída com EtOAc (20 mL), lavado com água (10 mL), salmoura (10 mL) e secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi no-

vamente lavado com hexano para fornecer **3** (0,3 g, 42,8 %) como um sólido amarelo.

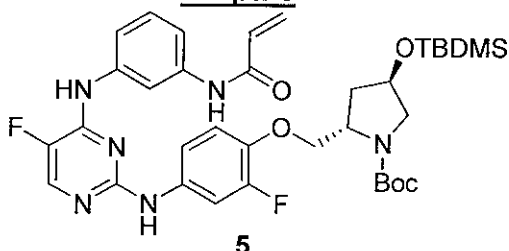
### Etapa-2



A uma solução de **3** (0,3 g, 0,44 mmol) em metanol (5 mL)) foi adicionado Pd/C (0,030 g, 10 % peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (balão) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer **4** (0,19 g, 67,6 %) como um sólido amarelo.

10

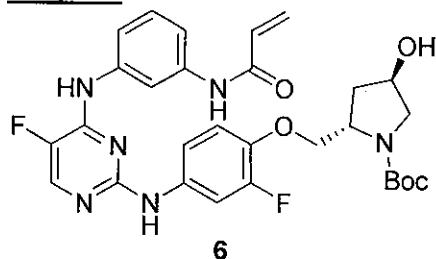
### Etapa-3



A uma solução agitada de **4** (0,1 g, 0,15 mmol) em NMP (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado anidrido de Boc (0,046 g, 0,212 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 60 minutos. Ela foi em seguida resfriada para 0 °C e a ela foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,107 g, 0,77 mmol), cloreto de acrilóila (0,016 g, 0,18 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 90 minutos. A mistura reacional foi adicionada gota a gota, a uma solução fria em agitação de 10 % NaHCO<sub>3</sub>. Após a adição ser concluída, a solução foi agitada durante 30 minutos a 0 °C, e o sólido foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, hexano e foi dissolvido em metanol: diclorometano (50:50, 10 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (5 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2x10 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi

lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi também purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , metanol/clorofórmio: 4/96) para fornecer **5** (0,075 g, 71,4 %) como sólido amarelo.

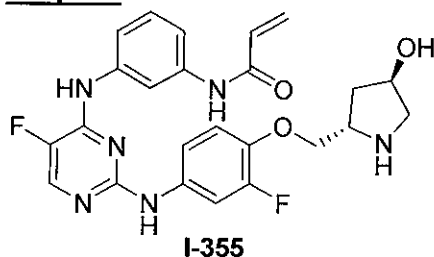
#### 5 Etapa-4



A uma solução de **5** (15 mg, 0,02 mmol) em acetonitrila foi adicionado HF (Solução aquosa a 49%, 0,0048 mL, 0,024 mmol) a 0 °C. A mistura reacional agitada em TA durante 2 horas, foi extraída com acetato de etila (2 mL), foi lavada com água (1 mL), e foi secada em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e filtrada.

10 O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo mostrou 60 % de pureza por LCMS e foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

#### Etapa-5



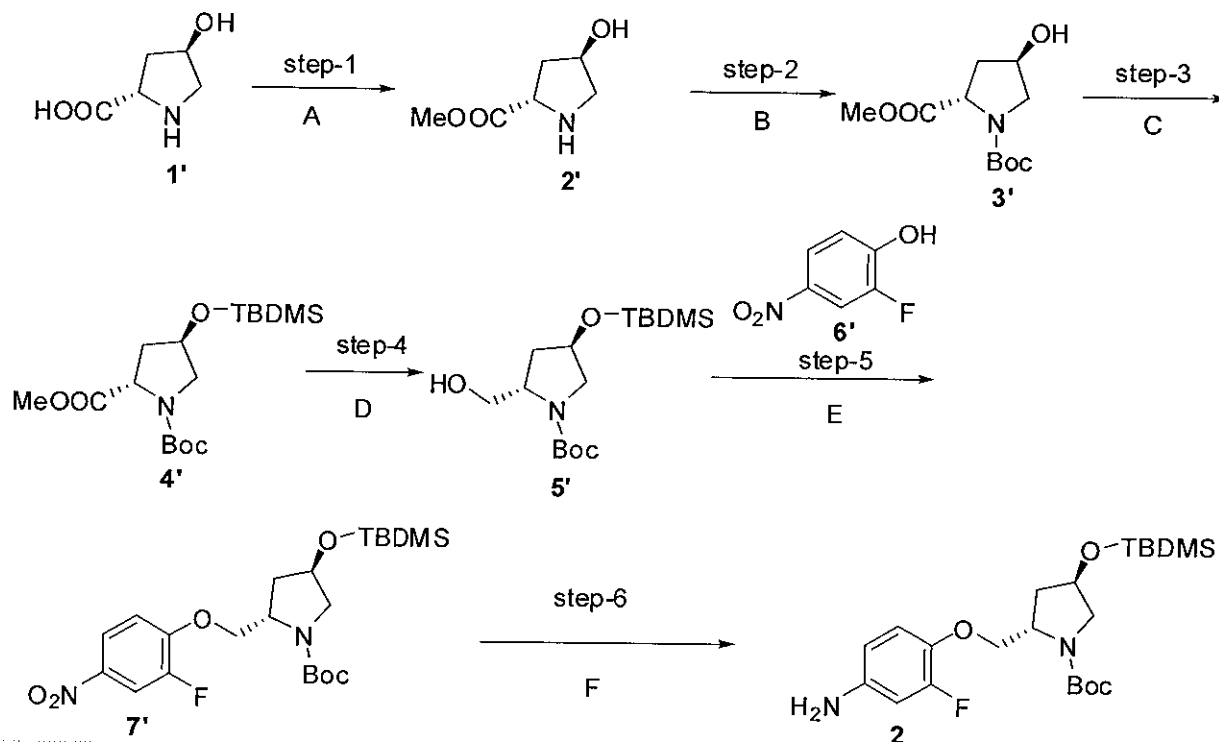
A uma solução agitada de **6** (0,008 g, 0,013 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,024 mL) foi adicionado TFA (0,016 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e foi agitada durante mais 2 horas. Ela

15 foi em seguida concentrada e foi agitada com  $\text{NaHCO}_3$  a 10 % frio (1,0 mL). Ela foi extraída com EtOAc (2x2 mL) e o extrato de EtOAc combinado foi

lavado com salmoura (1 mL), foi secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi também purificado por cromatografia

20 de coluna ( $\text{SiO}_2$ , metanol/clorofórmio: 2/98) e foi em seguida purificado por TLC preparativa para fornecer o composto do título (2 mg, 81 % de pureza por HPLC, e 79 % de pureza por LCMS) como um sólido branco. LCMS :  $m/e$  483 ( $\text{M}^+$ ).

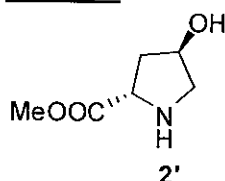
Composto 2 foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**Legenda da figura: step = etapa**

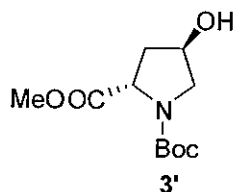
- A) MeOH, SOCl<sub>2</sub>, refluxo, 5 h; B) (Boc)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 5 h; C) TBDMS-Cl, imidazol, DMF, temperatura ambiente, 16 horas; D) solução de LAH (1M em THF), -20 °C, 20 min; E) DIAD, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF, 16 horas; F) H<sub>2</sub>, Pd/C, metanol, temperatura ambiente, 16 horas.

#### Etapa-1



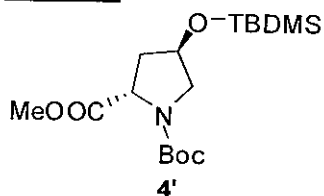
- A uma solução agitada de 1' (2 g, 15,26 mmol) foi adicionado uma solução preparada adicionando-se cloreto de tionila (2 mL) a metanol (20 mL). A mistura reacional foi aquecida até o refluxo durante 5 horas. Após a conclusão da reação, metanol foi removido sob pressão reduzida para fornecer 2' como sal incolor (3,0 g). Ele foi usado no estado em que se encontrava na reação seguinte.

#### Etapa-2



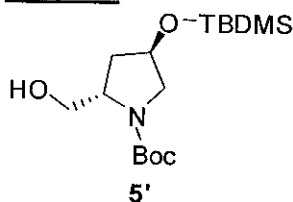
- A uma solução agitada de **2'** (3,0 g, 12,24 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (1,85 g, 18,31 mmol) e anidrido de Boc (2,92 g, 13,46 mmol). A agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 5 horas, após o que a reação foi saciada com água. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, 100 % de acetato de etila) para fornecer **3'** (3,2 g, 64 %) como um sólido branco.

### Etapa-3



- A uma solução agitada de **3'** (3 g, 12,24 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionado imidazol (1,2 g, 18,36 mmol) seguido por cloreto de TBDMS (1,84 g, 12,24 g). A agitação foi continuada durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL) e a camada de acetato de etila foi separada. Ela foi lavada com água (5 mL), solução salmoura (5 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter de petróleo / acetato de etila : 6/4) para fornecer **4'** (3,2 g, 80 %) como um líquido incolor.

### Etapa-4

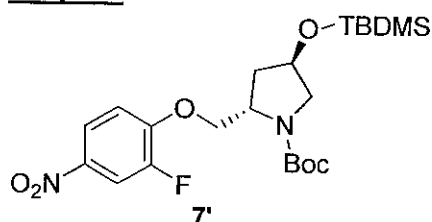


- A uma solução agitada de **4'** (0,5 g, 1,39 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado LAH (1,39 mL, solução a 1M, 1,39 mmol) at -20 °C. A reação foi continuada na mesma temperatura durante 15 min, após o que ela foi



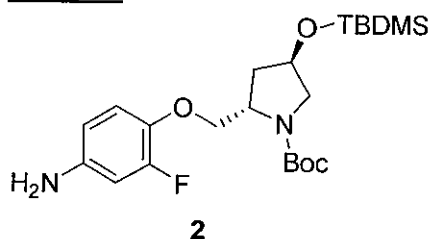
saciada com solução de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A massa de reação foi filtrada por meio de celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila (10 mL), secado em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer **5'** (0,3 g, 65 %) como um líquido incolor.

#### Etapa-5



A uma solução agitada de **5'** (0,1 g, 0,3 mmol) em THF (6 mL) foram adicionados **6'** (0,047 g, 0,3 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0,16 g, 0,64 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,048 g, 0,48 mmol) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi resfriada para  $0^\circ\text{C}$  e a ela foi adicionado DIAD (0,094 g, 0,48 mmol). A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora. Ela foi saciada com água, foi extraída com acetato de etila (2x5 mL) e o extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água e solução salmoura (5 mL de cada). O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, éter pet / acetato de etila, 9/1) para fornecer **7'** (0,120 g, 85 %) como um sólido amarelo.

#### Etapa-6

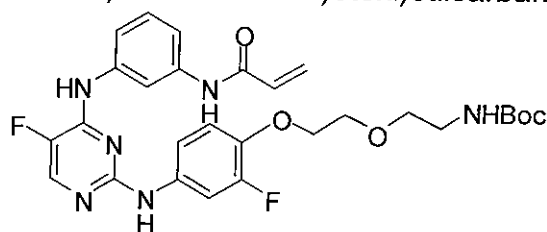


A uma solução de **7'** (0,1 g, 0,21 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado Pd/C (0,010 g, 10 % peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (bexiga) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de celite® e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **2** (0,085 g, 91 %) com um óleo viscoso amarronzado. Ela foi usada na etapa seguinte sem outra purifi-

cação.

### EXEMPLO 245

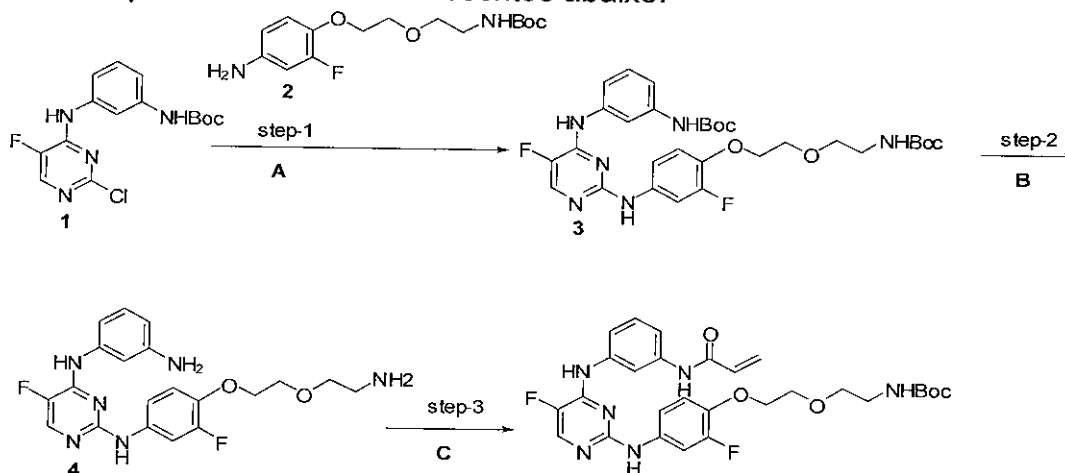
Preparação de 2-(2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenóxi)etóxi)etilcarbamato de terc-butila **I-356**



5

**I-356**

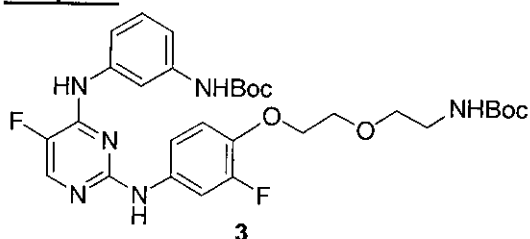
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 6 h; **B)** TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TA 1 h; **C)**  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , 30 min, em seguida cloreto de acríloila,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP,  $0^\circ\text{C}$ , 90 min.

10

#### Etapa-1



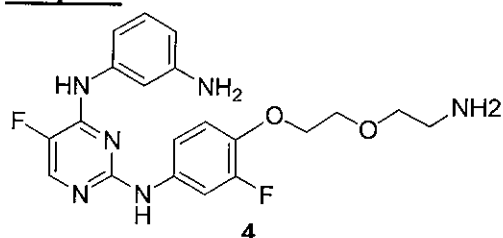
**3**

Uma solução de **2** (0,050 g, 0,159 mmol), **1** (0,053 g, 0,159 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,0035 g, 0,01590 mmol), BINAP (0,0049 g, 0,0079 mmol) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,129 g, 0,3975 mmol) em tolueno desgaseificado (tolueno foi purgado com  $\text{N}_2$  durante 30 minutos) foi aquecida a  $110^\circ\text{C}$  durante 16 horas

15

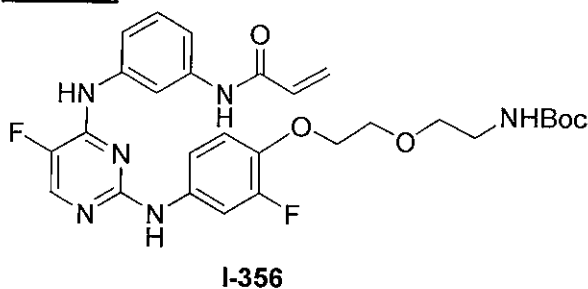
sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi novamente lavado com hexano para fornecer **3** (0,049 g, 50 %) como um sólido marrom.

### Etapa-2



A uma solução agitada de **3** (0,047 g, 0,0762 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 mL) a 0 °C foi adicionado CF<sub>3</sub>COOH (1,0 mL) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A reação foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora. Ela foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi saciado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL). Os conteúdos foram extraídos com acetato de etila (3x10 mL) e o extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (10 mL) seguido por solução de ácido cítrico a 10 % (3x10 mL). O extrato de ácido cítrico combinado foi basificado com solução de NaOH a 10 % e extraída com EtOAc (3x25 mL). O extrato de EtOAc foi lavado com água (20 mL), salmoura (10 mL) e secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para obter **4** (0,028 g, 88 %) como um sólido amarelo-claro.

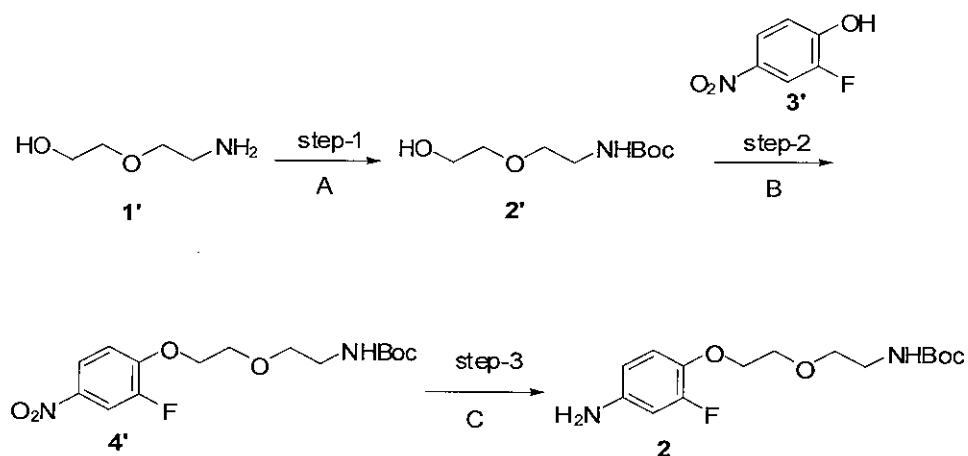
### Etapa-3



A uma solução agitada de **4** (0,028 g, 0,06731 mmol) em NMP (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado (Boc)<sub>2</sub>O (0,016 g, 0,07404 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Ela foi resfriada a 0 °C e a ela foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,051 g, 0,372 mmol) e cloreto de acrilóila (0,0067 g, 0,07404 mmol) e a mistura reacional

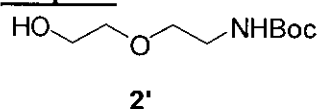
foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi adicionada gota a gota, a uma solução fria em agitação de NaHCO<sub>3</sub> a 10 %. Após a adição ser concluída, a solução foi agitada durante mais 30 minutos a 0 °C, e o sólido foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, hexano e Foi dissolvido em metanol: diclorometano (50:50, 5 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (3 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraído com acetato de etila (2x5 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,016 g, 42 %) como um sólido cinza. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,37 (s, 9H), 3,09 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 5,84 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,75 (d, *J* = 11,12 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 16,76 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 10,12 & 16,84 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,96 (t, *J* = 9,12 Hz, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,56 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,24 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); LCMS : *m/e* 571,1 (*M*+1).

O intermediário **2** foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



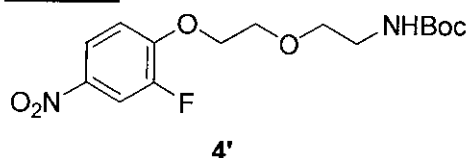
**A)** (Boc)<sub>2</sub>O, NaOH aquoso, temperatura ambiente, **16 horas**; **B)** DIAD, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF seco, temperatura ambiente, 1 h; **C)** H<sub>2</sub>, Pd/C, etanol, temperatura ambiente, 16 horas.

#### Etapa-1



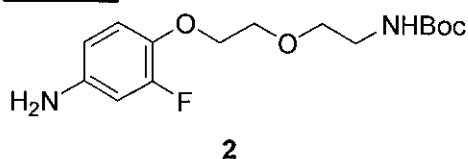
A uma solução de NaOH (0,76 g, 0,019 mmol) em água (9,6 mL) em temperatura ambiente foi adicionado **1'** (2,0 g, 19,022 mmol) e a reação foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de anidrido de Boc (4,561 g, 20,92 mmol) em THF (12,0 mL) foi adicionada gota a gota durante 5 minutos a ela. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Ela foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água (20 mL) e extraída com EtOAc (4x50 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (50 mL), salmoura (50 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para fornecer **2'** (3,2 g, 82 %) como um óleo viscoso.

#### 10 Etapa-2



A uma solução agitada de **2'** (0,38 g, 1,851 mmol) em THF (6 mL) foram adicionados **3'** (0,29 g, 1,851 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,534 g, 2,0361 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,280 g, 2,776 mmol) sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C e a ela foi adicionado DIAD (0,411 g, 2,0361 mmol). A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora. Ela foi saciada com água, extraída com acetato de etila (3x5 mL) e o extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água e solução salmoura (5 mL de cada). O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet / acetato de etila, 9/1) para fornecer **4'** (0,360 g, bruto) como um sólido amarelo.

#### Etapa-3

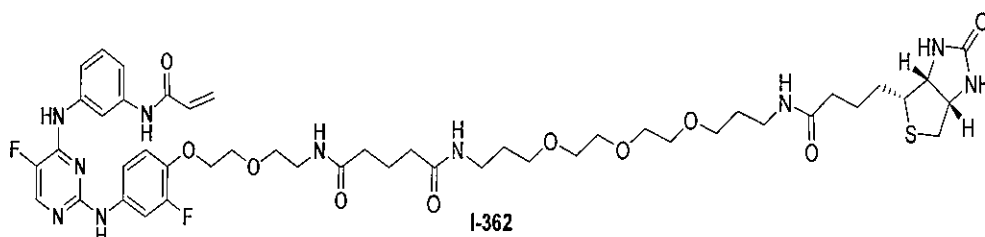


A uma solução de **4'** (0,360 g, 1,0456 mmol) em etanol (10 mL)) foi adicionado Pd/C (0,072 g, 20 % peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (pressão de hidrogênio de 1,5 Kg) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio

de uma almofada de celite® e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **2** (0,28 g, 85 %) como um óleo viscoso amarronzado. Ela foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

#### EXEMPLO 246

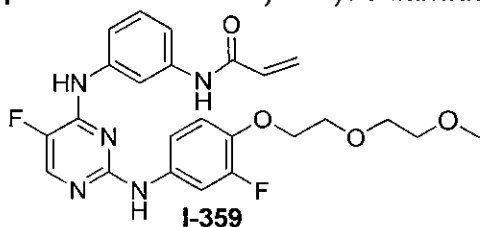
- 5 Preparação de N<sup>1</sup>-(2-(2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenóxi)etóxi)etil)-N<sup>5</sup>-(15-oxo-18-((3aR,4R,6aS)-2-oxo-hexa-hidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azaocetadecil)glutaramida **I-362**



- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 204, usando 2-(2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenóxi)etóxi)etilcarbamato de *terc*-butila (**I-356**, descritos no exemplo 245) em lugar de **I-45** na Etapa 1. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 10,1 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,48 (dd, *J* = 2,3 & 13,8 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (m, 2H), 6,14 (dd, *J* = 2,3 & 17,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, *J* = 2,3 & 17,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 5,0 & 7,3 Hz, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,12 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,97 (m, 9H), 2,72 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,95 (m, 9H), 1,1-1,6 (m, 18H); LCMS : *m/e* 1013. (M+1).

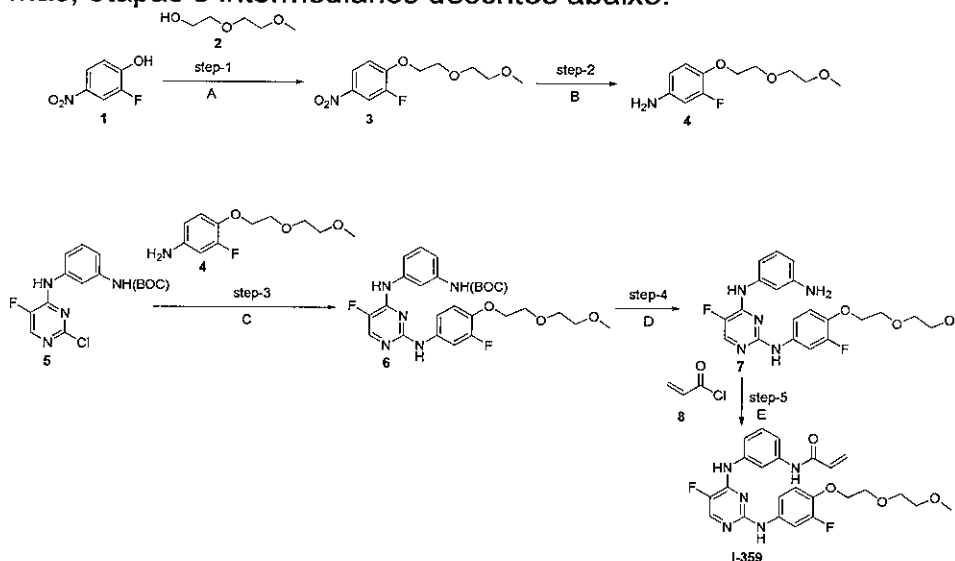
#### EXEMPLO 247

Preparação de N-(3-(5-flúor-2-(3-flúor-4-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)-fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-359**



O composto do título foi preparado de acordo com os esque-

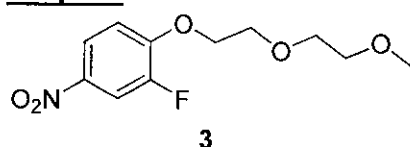
mas, etapas e intermediários descritos abaixo.



**A)** DIAD,

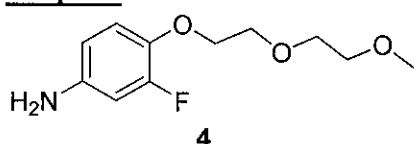
$\text{PPh}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF seco, temperatura ambiente, 1 h; **B)**  $\text{H}_2$ , Pd/C, metanol, temperatura ambiente, 16 horas; **C)**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno,  $110^\circ\text{C}$ , 6 h; **D)** TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 1 h; **E)**  $(\text{BOC})_2\text{O}$ , 30 minutos, em seguida  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP,  $0^\circ\text{C}$ , 15 minutos.

### Etapa-1



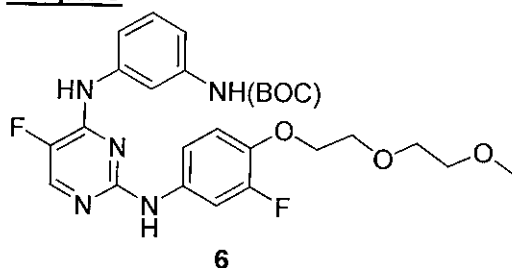
A uma solução agitada de **1** (0,5 g, 3,18 mmol) em THF (10 mL) foram adicionados **2** (0,38 g, 3,18 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0,91 g, 3,498 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,48 g, 4,776 mmol) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi resfriada para  $0^\circ\text{C}$  e a ela foi adicionado DIAD (0,707 g, 3,5 mmol). A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora. Ela foi saciada com água, extraída com acetato de etila (3x5 mL) e o extrato de EtOAc combinado foi lavado com água e solução salmoura (5 mL de cada). O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60-120, éter pet / acetato de etila, 7/3) para fornecer **3** (0,61 g, 65 %) como um sólido branco.

### Etapa-2



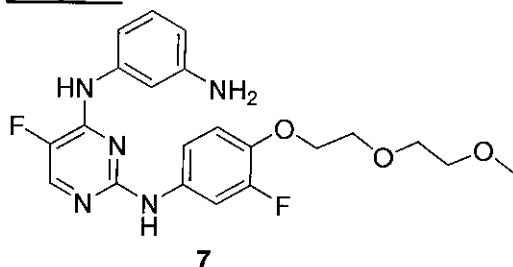
A uma solução de **3** (0,6 g, 2,31 mmol) em etanol (20 mL)) foi adicionado Pd/C (0,060 g, 10 % peso/peso) e a mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de H<sub>2</sub> (pressão de bexiga) em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **4** (0,375 g, 70,7 %) como um óleo viscoso amarronzado.

### Etapa-3



Uma solução de **4** (0,275 g, 1,19 mmol), **5** (0,403 g, 1,19 mmol), preparada de acordo com Etapa-1 de Exemplo 20, Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0026 g, 0,11 mmol), BINAP (0,0037 g, 0,059 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,969 g, 2,95 mmol) em tolueno desgaseificado (tolueno foi purgado com N<sub>2</sub> durante 30 minutos) foi aquecida a 110 °C durante 16 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado por cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet. / acetato de etila 5/5) para fornecer **6** (0,350 g, 55 %) como um sólido amarelo.

### Etapa-4

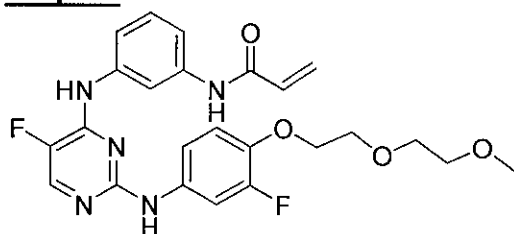


A uma solução agitada de **6** (0,3 g, 0,56 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 mL) a 0 °C foi adicionado CF<sub>3</sub>COOH (1,0 mL) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A reação foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora. Ela foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi saciado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) e ex-



traída com EtOAc (3x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (10 mL) e secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para fornecer **7** (0,15 g, 62,5 %) como um líquido viscoso marrom-claro.

#### **Etapas-5**

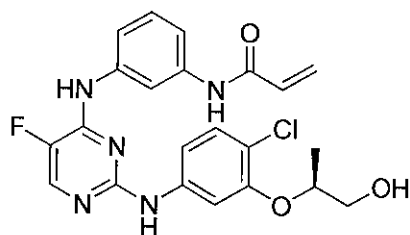


**I-359**

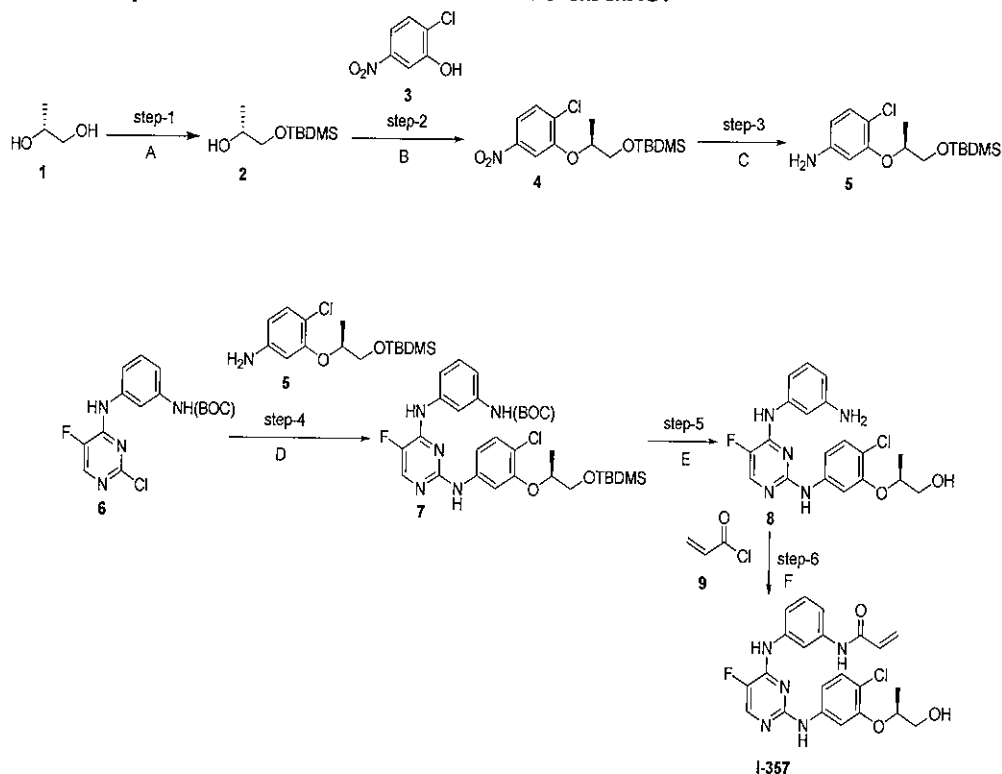
- 5 A uma solução resfriada de **7** (0,1 g, 0,23 mmol) em NMP (1,0 mL) em torno de 0 °C foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,1 mmol), cloreto de acrilóila (0,0022 g, 0,25 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução
- 10 ção foi agitada durante mais 30 minutos a 0 °C, e o sólido foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, hexano e foi dissolvido em metanol: diclorometano (50:50, 25 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (3 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele, e ele foi extraído com acetato de etila (2x5 mL). O
- 15 extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (0,055 g, 50 %) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3,24 (s, 3H), 3,44 (t, *J* = 4,88 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 4,04 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 4,24 Hz, 2H), 4,04 (t, *J* = 4,04 Hz, 2H), 5,73 (d, *J* = 10,12
- 20 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,12 & 16,92 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,48 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 14,36 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 3,44 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); LCMS : *m/e* 486,1 (M+1).

#### **EXEMPLO 248**

- 25 Preparação de (S)-N-(3-(2-(4-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-357**

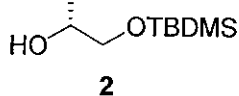
**I-357**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



- A)** TBDMSCl, imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 2 h; **B)** DIAD,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF seco, temperatura ambiente, 1 h; **C)**  $\text{H}_2$ , Ni Raney, MeOH, 2 h; **D)**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , BINAP,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , tolueno, 110 °C, 6 h; **E)** TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, 1 h; **F)**  $(\text{BOC})_2\text{O}$ , 30 minutos, em seguida  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NMP, 0 °C, 15 minutos.

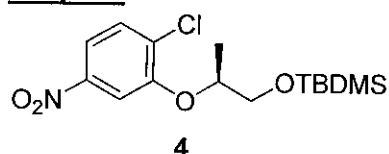
#### **Etapas-1**



- À solução agitada de **1** (1 g, 13,1 mmol) em DCM foi adicionado a 0 °C, imidazol (0,875 g, 13,1 mmol) e cloreto de terc-butildimetilsilila (1,98 g, 13,1 mmol). A mesma temperatura foi mantida durante 2 horas, e em se-

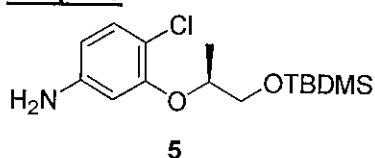
guida a mistura reacional foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (alumina neutra, éter pet. / acetato de etila 7/3) para fornecer **2** (1,4 g, 56 %) como um líquido incolor.

### Etapa-2



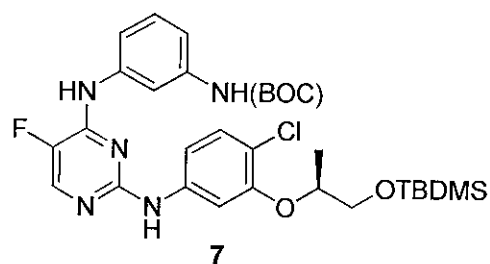
- 5 A uma solução agitada de **2** (1,5 g, 7,89 mmol) em THF (15 mL) foram adicionados **3** (1,36 g, 7,89 mmol),  $\text{PPh}_3$  (2,27 g, 8,6 mmol) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,19 g, 11,1 mmol) sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . A mistura reacional foi resfriada para  $0^\circ\text{C}$  e a ela foi adicionado DIAD (1,75 g, 8,6 mmol). A mistura reacional foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora.
- 10 Ela foi saciada com água, extraída com acetato de etila (3x5 mL) e o extrato de EtOAc combinado foi lavado com água e solução salmoura (5 mL de cada). O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna ( $\text{SiO}_2$ , 60 a 120, éter pet. / acetato de etila, 7/3) para fornecer **4** (2,1 g, 76,9 %) como um óleo amarelo.

### 15 Etapa-3



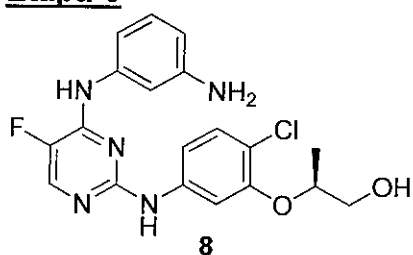
- A uma solução de **4** (2 g, 5,7 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado Níquel Raney (3 g). A mistura reacional foi deixada agitar sob atmosfera de  $\text{H}_2$  (pressão de bexiga) em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi filtrada por meio de uma almofada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (neutral alumina, éter pet. / acetato de etila, 8/2) para fornecer **5** (1,4 g, 77 %) como um óleo viscoso amarronzado.
- 20

### Etapa-4



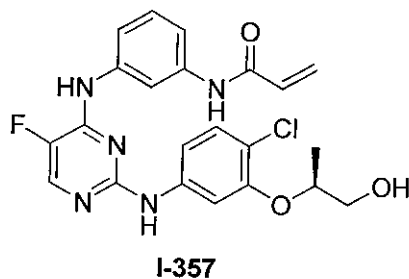
- Uma solução de **6** (0,2 g, 0,63 mmol), preparada de acordo com Etapa-1 de Exemplo 20, **1** (0,213 g, 0,63 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,014 g, 0,063 mmol), BINAP (0,0019 g, 0,031 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,511 g, 1,5 mmol) em tolueno degaseificado (tolueno foi purgado com N<sub>2</sub> durante 30 minutos) foi aquecida a 110 °C durante 16 horas sob atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura reacional foi resfriada, diluída com EtOAc (20 mL), lavada com água (10 mL), salmoura (10 mL) e secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração seguida por concentração sob pressão reduzida produziu um resíduo que foi também purificado usando cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>, 60-120, éter pet. / acetato de etila 7/3) para fornecer **7** (0,15 g, 38,4 %) como um sólido amarelo.

#### **Etapa-5**



- A uma solução agitada de **7** (0,15 g, 0,24 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL) a 0 °C foi adicionado CF<sub>3</sub>COOH (1,5 mL) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A reação foi deixada vir para a temperatura ambiente e agitada nela durante 1 hora. Ela foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi saciado com solução de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) e extraído com EtOAc (3x25 mL). O extrato de EtOAc combinado foi lavado com água (20 mL), salmoura (10 mL) e secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para fornecer **8** (0,085 g, 86,7 %) como um sólido branco.

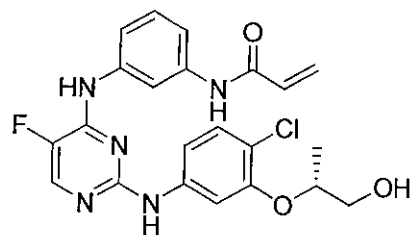
#### **Etapa-6**



- Uma solução agitada de **8** (0,085 g, 0,21 mmol) em NMP (2,0 mL) foi resfriada para 0 °C e a ela foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,29 g, 2,1 mmol) e cloreto de acrilóila (solução a 1 M em THF, 0,21 mL, 0,21 mmol) e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi adicionada gota a gota a uma solução fria em agitação de 10 % NaHCO<sub>3</sub>. Após a adição ser interrompida, a solução foi agitada durante mais 30 minutos a 0 °C, e o sólido foi isolado por filtração por meio de um funil Buchner. O sólido foi lavado com água fria, hexano e Foi dissolvido em metanol: diclorometano (50:50, 25 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água fria (3 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado a ele e ele foi extraída com acetato de etila (2x5 mL). O extrato de acetato de etila combinado foi lavado com água (5 mL), salmoura (5 mL), secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (65 mg, 67 %) como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,18 (d, *J* = 6,12 Hz, 3H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 1,88 & 10,08 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,92 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,64 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 458,0 (M+1).

#### EXEMPLO 249

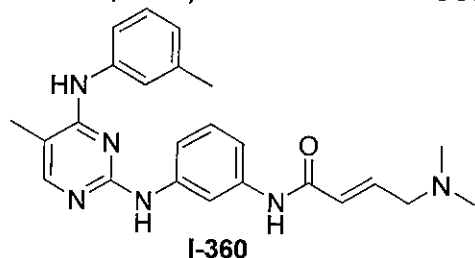
Preparação de (R)-N-(3-(2-(4-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-358**

**I-358**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 248 usando (R)-propano-1,2-diol em lugar de **1** na Etapa-1. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,18 (d, *J* = 6,12 Hz, 3H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 1,88 & 10,08 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 1,92 & 16,92 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 10,08 & 16,92 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 8,44 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 3,64 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 458,0 (*M*+1).

**10 EXEMPLO 250**

Preparação de (E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(5-metil-4-(*m*-tolilamino)pirimidin-2-ilamino) fenil)but-2-enamida **I-360**

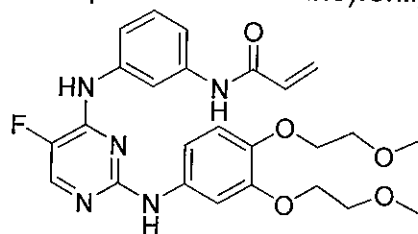
**I-360**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no exemplo 3 usando cloreto de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoíla em lugar de cloreto de acrilóila na Etapa-3. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1H), 7,01-6,92 (m, 4H); 6,27 (s, 1H), 6,06 (d, *J* = 15,1 Hz, 1H), 3,14 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,13 (s, 3H); LCMS *m/z* 417 (*M*+1).

**EXEMPLO 251**

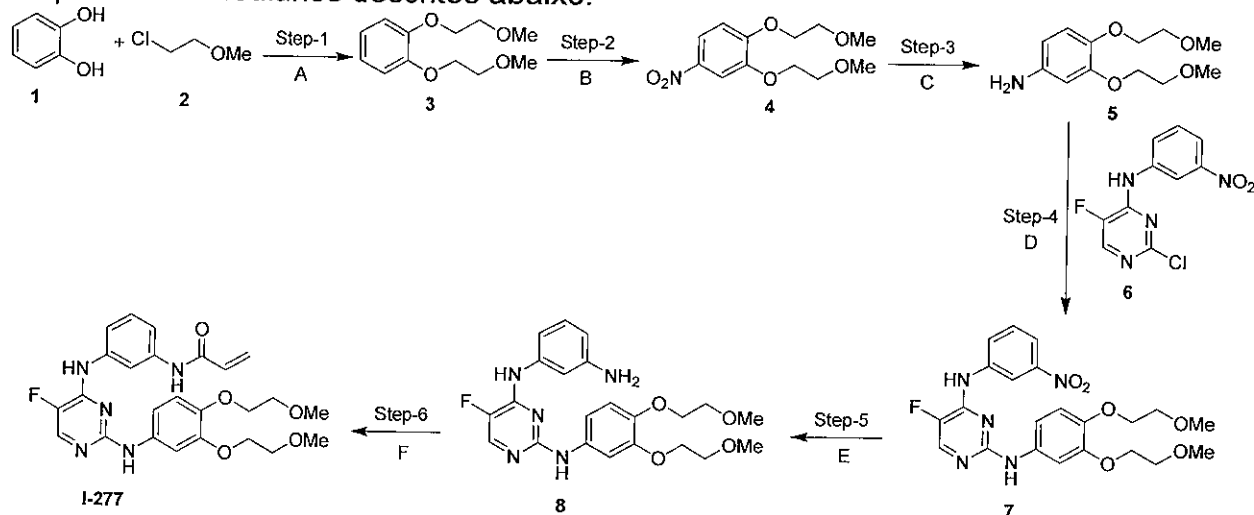
Preparo de N-(3-(2-(3,4-bis(2-metóxi)etóxi)fenilamino)-5-

fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-277**



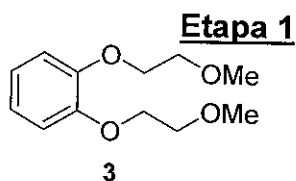
**I-277**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



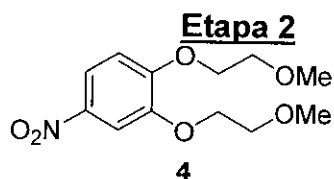
- 5 **A)**  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , DMF, 90°C, 16 h; **B)**  $HNO_3$ , ácido acético, r.t., 1h;  
**C)** Pd/C, metanol, r.t., 3 h; **D)** ácido acético, etanol, 80°C, 16 h;  
**E)** Pd/C, metanol, r.t., 16 h; **F)** cloreto de acrilóila,  $K_2CO_3$ , NMP, r.t., 30 min.

Legenda do Esquema: Etapa

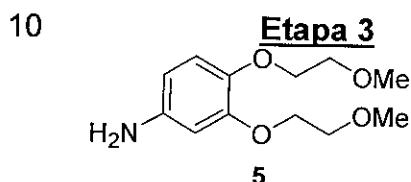


- 10 A uma solução agitada de **1** (5 g, 45,4 mmol) em DMF (100 mL)  
foram adicionados  $K_2CO_3$  (15,6 g, 112,9 mmol),  $Cs_2CO_3$  (36,6 g, 112,3  
mmol), seguido por **2** (12,4 mL, 135,8 mmol) e a mistura de reação foi aque-  
cida para 90°C durante 16 h. Então, a mistura de reação foi esfriada, filtrada  
e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com  
15 acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre  $Na_2SO_4$  anidro,

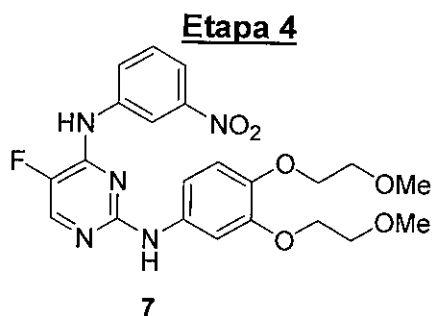
filtrado e concentrado para proporcionar **3** (9,9 g, 96%) como um líquido marrom.



- 5 A uma solução agitada de **3** (2,5 g, 11 mmol) em ácido acético (50 mL) foi adicionado ácido nítrico fumegante (0,83 g, 13,2 mmol) a 0°C gota a gota e agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi entornada sobre gelo esmagado e o sólido foi obtido por meio de filtração e seco sob vácuo para proporcionar **4** (2,23 g, 74%) como um sólido amarelo.

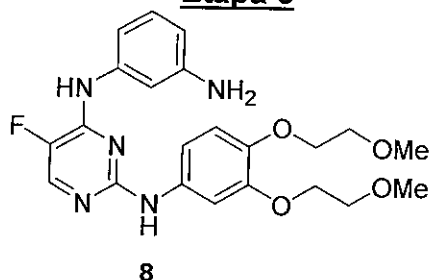


- 15 A uma solução de **4** (1 g, 3,68 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado Pd/C (0,2 g, 20% peso/peso) sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>. Então, a mistura de reação foi agitada sob pressão de H<sub>2</sub> (bladder) durante 3 h. Ela foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado para proporcionar **5** (0,87 g, 98%) como um óleo marrom.

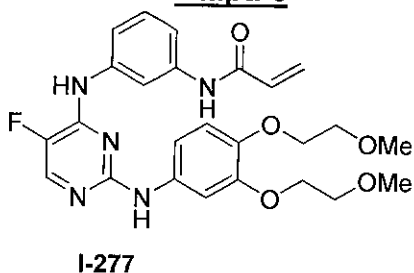


- 20 A uma solução de **6** (0,45 g, 1,675 mmol) em etanol (4 mL) foram adicionados **5** (0,4 g, 1,658 mmol) e ácido acético (0,2 mL) e a mistura de reação foi aquecida para 80°C durante 16 h. Então, ela foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo : acetato de etila, 6:4) para proporcionar **7** (0,13 g, 17%) como um sólido amarelo.



**Etapa 5**

A uma solução de **7** (0,13 g, 0,275 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado Pd/C (26 mg, 20% peso/peso) sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>. Então, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob pressão de H<sub>2</sub> (bladder) durante 16 h. Ela foi filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi concentrado para proporcionar **8** (0,10 g, 82%) como um sólido verde.

**Etapa 6**

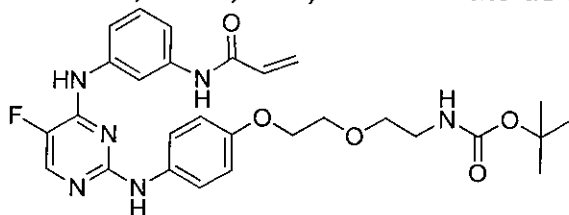
A uma solução gelada de **8** (0,1 g, 0,225 mmol) em NMP (1,0 mL) foram adicionados K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,15 g, 1,1 mmol), cloreto de acrilóila (0,002 g, 0,25 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 min. Então, a mistura de reação foi adicionada gota a gota a uma solução gelada em agitação de NaHCO<sub>3</sub> a 10% (~5 mL) e agitada a 0°C durante 30 min. Um sólido precipitado foi isolado por meio de filtração através de um funil de Buchner. O sólido foi dissolvido em metanol : diclorometano (1:1, 25 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi suspenso em água gelada (3 mL), Et<sub>3</sub>N foi adicionado ao mesmo e foi extraído com acetato de etila. O extrato combinado de acetato de etila foi lavado com água e salmoura, seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida para proporcionar **I-277** (0,049 g, 44%) como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3,28 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,56-3,60 (m, 4H), 3,88 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 5,74 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 16, 10 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz,

1H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,41 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS:  $m/e$ : 498,2 ( $M+1$ ).

### EXEMPLO 252

- 5                      Preparo de 2-(2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi)etóxi)etilcarbamato de terc-butila **I-370**

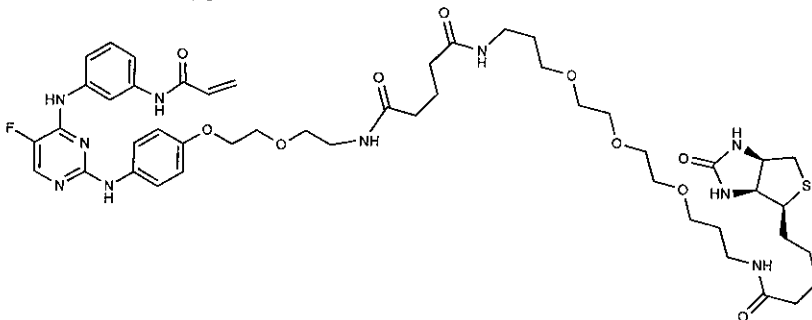


**I-370**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 245, usando 2-(2-(4-aminofenóxi)etóxi)etilcarbamato de terc-butila em lugar de **2** na Etapa 1.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1,37$  (s, 9H), 3,09 (m, 2H), 3,43 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,68 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 3,98 (t,  $J = 4,3$  Hz, 2H), 5,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 6,25 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J = 16,9, 10$  Hz, 1H), 6,73-6,81 (m, 3H), 7,27 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS:  $m/e$ : 553,2 ( $M+1$ ).

### EXEMPLO 253

- Preparo de N1-(2-(2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi)etóxi)etil)-N5-(15-oxo-19-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-4,7,10-trioxa-14-azanonadecil)glutaramida **I-363**



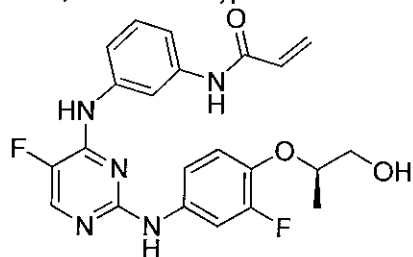
**I-363**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas,

etapas e intermediários descritos no Exemplo 204, usando 2-(2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)fenóxi)etóxi)etilcarbamatato de terc-butila (**I-370**, descrito no Exemplo 252) em lugar de **I-45** na Etapa 1. LC/MS (RT = 2.045/ (M + H)) 995,4.

## 5 EXEMPLO 254

Preparo de (R)-N-(3-(5-fluoro-2-(3-fluoro-4-(1-hidróxiopropan-2-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-372**

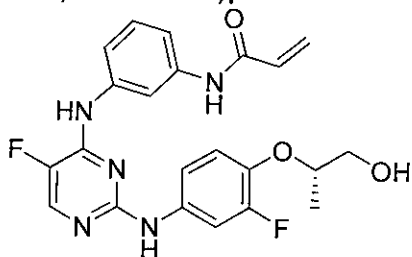


**I-372**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 20, usando (R)-2-(4-amino-2-fluorofenóxi)propan-1-ol em lugar de **4** na Etapa 2. <sup>1</sup>HRMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 4,22 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J* = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 16,9, 1,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); LCMS : *m/e* 442,2 (M+1).

## EXEMPLO 255

Preparo de (S)-N-(3-(5-fluoro-2-(3-fluoro-4-(1-hidróxiopropan-2-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-373**



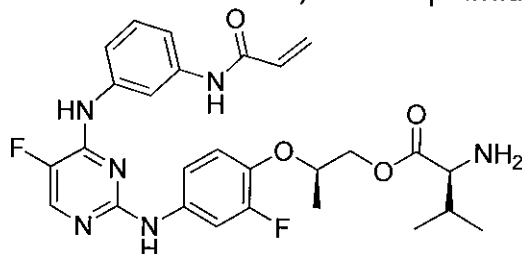
**I-373**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 20, usando (S)-2-(4-amino-2-

fluorofenóxi)propan-1-ol em lugar de **4** na Etapa 2. LC/MS (RT = 3,316/(M + H)) 442,0.

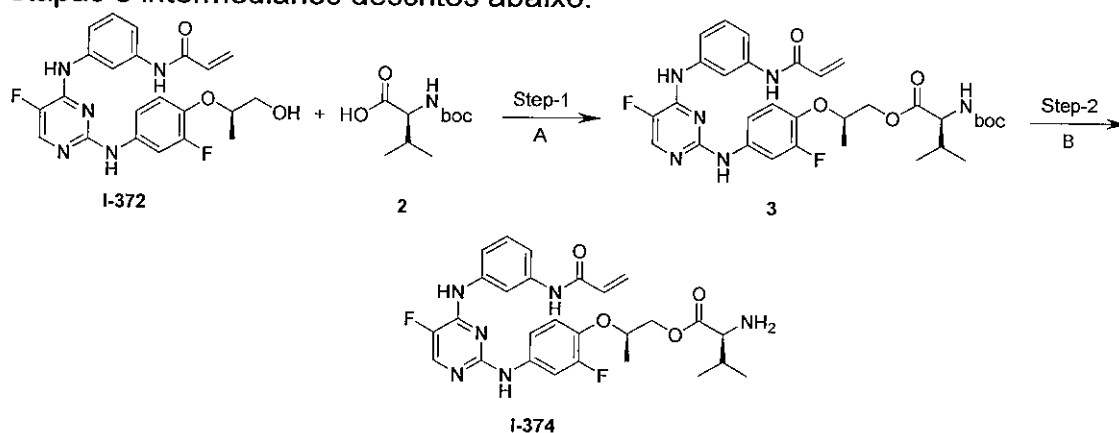
### EXEMPLO 256

Preparo de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((R)-2-(4-(4-(3-  
5 acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenóxi)propila) **I-374**



**I-374**

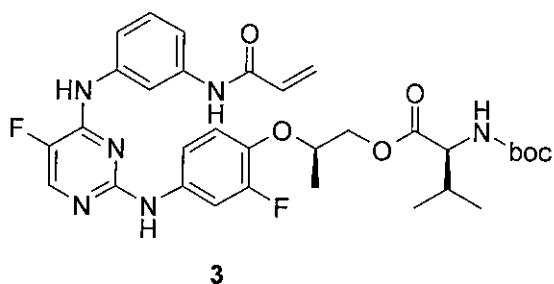
O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.



- A) EDC.HCl, HOBT, DMAP, NMM, DMF, r.t., 16 h;  
10 B) HCl (1M em Dietil éter), 0°C, 1 h.

### Legenda do Esquema: Etapa

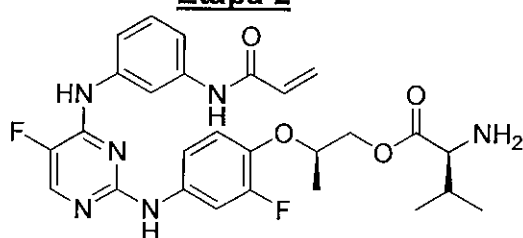
#### Etapa 1



A uma solução agitada de **I-372** (0,08 g, 0,18 mmol) em DMF (0,8 mL) foram adicionados **2** (0,057 g, 0,26 mmol), EDC.HCl (0,086 g, 0,45

mmol), HOBT (0,06 g, 0,44 mmol), 4-DMAP (0,008) e NMM (0,036 g, 0,36 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Então, ela foi dissipada com água e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna ( $\text{SiO}_2$ , clorofórmio:metanol, 9:1) para obter **3** (0,06 g, 51,7%) como um sólido acinzentado.

### Etapa 2

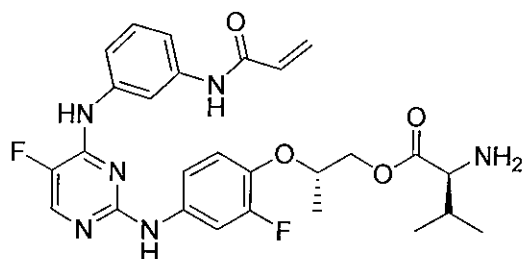


**I-374**

Uma solução gelada de HCl em dietil éter (1M, 6 ml) foi adicionada a **3** (60 mg, 0,09 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 45 min. Então, a mistura de reação foi concentrada e o sólido obtido foi lavado com dietil éter e seco para proporcionar **I-374** (como seu sal de HCl) como um sólido amarelo (20 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 0,77 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 0,83 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3H), 1,75-1,83 (m, 1H), 3,10 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 4,22 (dd,  $J$  = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,73 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 6,23 (d,  $J$  = 17,1 Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J$  = 17, 10,2 Hz, 1H), 6,98 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,41 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 14,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,10 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), LCMS :  $m/e$  541,2 ( $M+1$ ).

### **EXEMPLO 257**

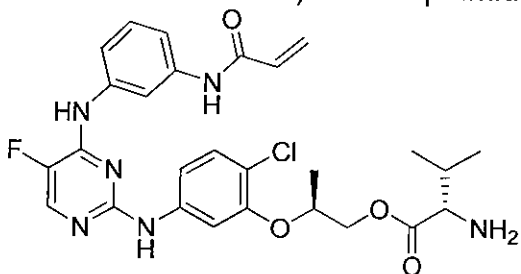
Preparo de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((S)-2-(4-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenóxi)propila) **I-377**

**I-377**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 256, usando (S)-N-(3-(5-fluoro-2-(3-fluoro-4-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (**I-373** descrita no Exemplo 255) em lugar de **I-372** na Etapa 1. LC/MS (RT = 3.227/(M + H)) 542,2.

**EXEMPLO 258**

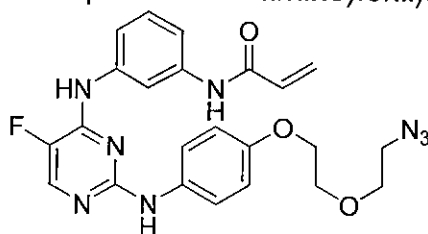
Preparo de 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-((S)-2-(5-(4-(3-acrilamidofenilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2-clorofenóxi)propila) **I-369**

**I-369**

- O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 256, usando (S)-N-(3-(2-(4-cloro-3-(1-hidroxipropan-2-ilóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida (**I-357** descrita no Exemplo 248) em lugar de **I-372** na Etapa 1. LC/MS (RT = 3,54/(M + H)) 557,2.

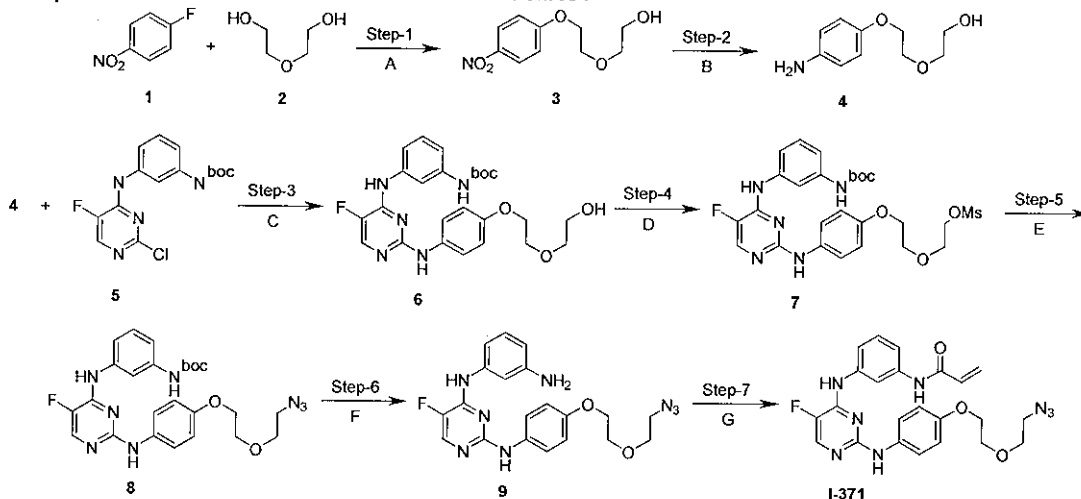
**EXEMPLO 259**

Preparo de N-(3-(2-(4-(2-(2-azidoetóxi)etóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-371**



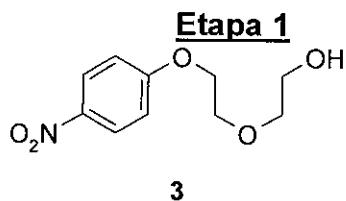
## I-371

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos abaixo.

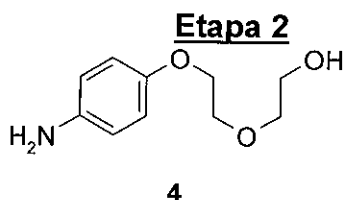


- A)**  $K_2CO_3$ , DMSO, r.t., 16 h; **B)** Pd/C, Etanol, 16 h; **C)**  $Pd(OAc)_2$ , BINAP,  $Cs_2CO_3$ , Tolueno,  $110^\circ C$ , 16 h; **D)** cloreto de mesila,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , r.t., 1 h; **E)** azida de sódio, DMF,  $70^\circ C$ , 4 h; **F)** TFA,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ -r.t., 1.5 h; **G)** cloreto de acríloila, NMP,  $K_2CO_3$ , 30 min.

Legenda do Esquema: Etapa

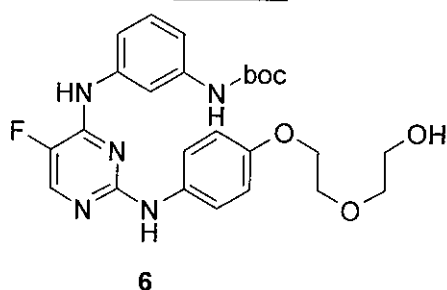


- 10 A uma solução agitada de **1** (1 g, 7,09 mmol) em DMSO (20 mL) foi adicionado  $K_2CO_3$  (0,96 g, 6,95 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 15 min. Então, **2** (3,7 g, 34,86 mmol) foi adicionado e a agitação continuada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi entornada em água gelada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre  $Na_2SO_4$  anidro, filtrada e concentrada para obter **3** como um sólido amarelo (1,0 g, 62%).



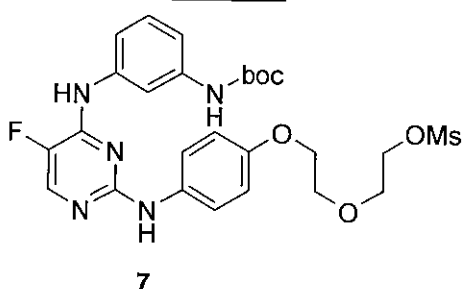
A uma solução de **3** (1,0 g, 4,4 mmol) em etanol foi adicionado Pd/C (0,1 g, 10% peso/peso) sob N<sub>2</sub> e, então, a mistura de reação foi agitada sob pressão de H<sub>2</sub> (bladder) durante 16 h. Então, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para obter **4** como um líquido viscoso marrom (0,8 g, 92,2%).

### Etapa 3



Uma mistura de **4** (0,3 g, 1,52 mmol), **5** (0,61 g, 1,8 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,017 g, 0,076 mmol), BINAP (0,066 g, 0,106 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,23 g, 3,78 mmol) em tolueno degaseificado (20 mL) (tolueno foi purgado com N<sub>2</sub> durante 30 min) foi aquecida a 110°C durante 16 h sob uma atmosfera de N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi esfriada, diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura e seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração, seguido por concentração sob pressão reduzida, ofereceu um resíduo o qual foi ainda purificado por meio de cromatografia em coluna (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo : acetato de etila; 6:4) para obter **6** (0,3 g, 39,5%) como um sólido marrom.

### Etapa 4

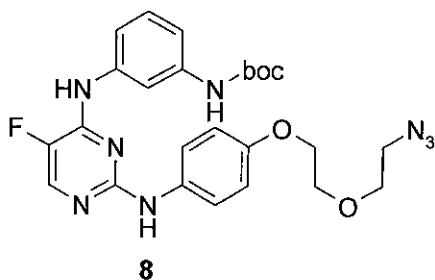


A uma solução de **6** (0,35 g, 0,7 mmol) e trietilamina (0,2 mL, 1,4 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0°C foi adicionado cloreto de mesila (0,12 g, 1,05 mmol) e, então, a mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Ela foi dissipada com água; a camada orgânica foi separada, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrada para obter **7** como um



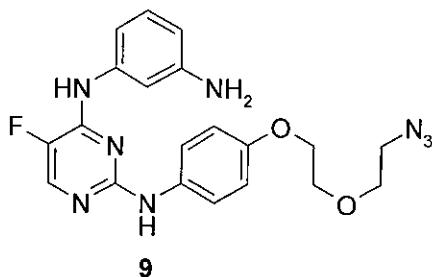
óleo incolor (0,4 g, bruto).

### Etapa 5



- 5 A uma solução agitada de **7** (0,4 g, 0,69 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionada azida de sódio (0,054 g, 0,83 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 70°C durante 4 h. Então, ela foi tratada com água gelada e extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e com salmoura, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada para obter **8** como um óleo viscoso **8** (0,3 g, 82,6%).

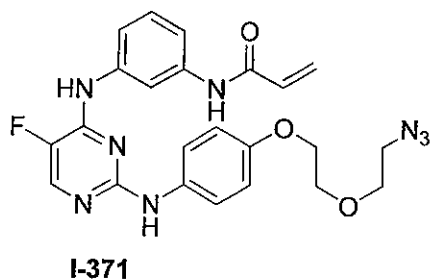
### Etapa 6



- 10 A uma solução agitada de **3** (0,3 g, 0,57 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL) a 0°C foi adicionado CF<sub>3</sub>COOH (1,0 mL) e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 min e, então, em r.t. durante 1 h. Ela foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com solução de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com acetato de etila. O extrato de EtOAc combinado foi lavado com
- 15 água. Então, ele foi extraído com solução de ácido cítrico a 10%. O extrato de ácido cítrico combinado foi basificado com solução de NaOH a 10% e, então, extraído com EtOAc. O extrato de EtOAc foi lavado com água e salmoura, seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado para proporcionar **9** (0,17 g, 70%) como um sólido marrom.

20

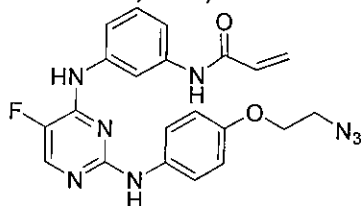
### Etapa 7



- A uma solução agitada de **9** (0,075 g, 0,177 mmol) em NMP (1,5 mL) a 0°C foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,05 g, 0,36 mmol), seguido por cloreto de acrilóila (0,017 g, 0,188 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 min. Então, a mistura de reação foi adicionada gota a gota a uma
- 5 solução em agitação gelada de NaHCO<sub>3</sub> a 10%. Após a adição ter terminado, a solução foi agitada durante mais 30 min a 0°C e o sólido separado foi isolado por meio de filtração através de um funil de Buchner. O sólido foi lavado com água gelada, hexano e foi dissolvido em metanol:diclorometano (1:1, 5 mL) e, então, concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi
- 10 suspenso em água gelada (3 mL) e Et<sub>3</sub>N (~1 ml), agitado um pouco e extraído com acetato de etila. O extrato de acetato de etila foi lavado com água e salmoura, seco Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna duas vezes (SiO<sub>2</sub>, éter de petróleo:acetato de etila, 1:1) para proporcionar **I-371** (0,04 g, 47,3%)
- 15 como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,72-3,77 (m, 4H), 4,00 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 5,75 (dd, *J* = 10,1, 1,8 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 17, 1,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 16,9, 10,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H),
- 20 9,37 (s, 1H), 10,12 (s, 1H); LCMS : *m/e* 479,2 (M+1).

#### EXEMPLO 260

Preparo de N-(3-(2-(4-(2-azidoetóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-376**

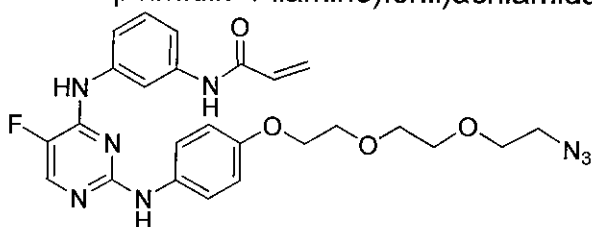


**I-376**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 259, usando 2-(4-aminofenóxi)etanol em lugar de **4** na Etapa 3. LC/MS (RT = 3,447/(M + H)) 435,2.

**EXEMPLO 261**

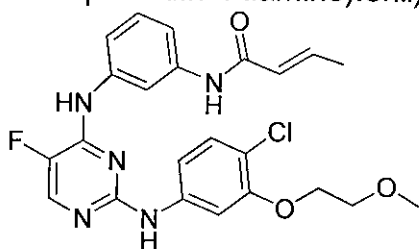
Preparo de N-(3-(2-(4-(2-(2-(2-azidoetóxi)etóxi)etóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida **I-379**

**I-379**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 259, usando 2,2'-(etano-1,2-diilbis(óxi))dietanol em lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (RT = 4,454/(M + H)) 475,6.

**EXEMPLO 262**

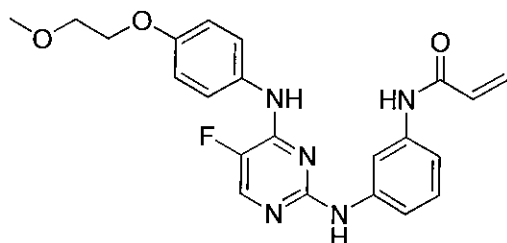
Preparo de (E)-N-(3-(2-(4-cloro-3-(2-metoxietóxi)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)fenil)but-2-enamida **I-375**

**I-375**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 238, usando cloreto de (E)-but-2-enoíla em lugar de **7** na Etapa 4. LC/MS (RT = 4,026/(M + H)) 473,2.

**EXEMPLO 263**

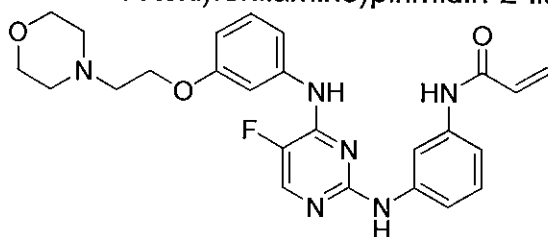
Preparo de N-(3-(5-fluoro-4-(4-(2-metóxi)etóxi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-381**

**I-381**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 4, usando 4-(2-metóxi-etóxi)anilina em lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (RT = 2,275/(M + H)) 424,1.

**EXEMPLO 264**

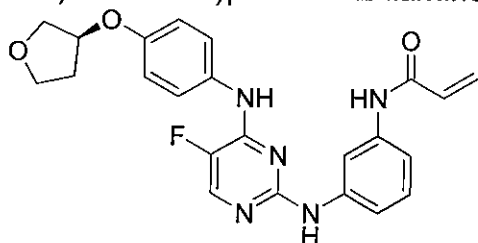
Preparo de N-(3-(5-fluoro-4-(3-(2-morfolinoetóxi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-382**

**I-382**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 4, usando 3-(2-morfolinoetóxi)anilina em lugar de **2** na Etapa 1. LC/MS (RT = 2,108/(M + H)) 479,2.

**EXEMPLO 265**

Preparo de (S)-N-(3-(5-fluoro-4-(4-(tetrahidrofuran-3-ilóxi)fenilamino)pirimidin-2-ilamino)fenil)acrilamida **I-338**

**I-338**

O composto do título foi preparado de acordo com os esquemas, etapas e intermediários descritos no Exemplo 4, usando (S)-4-

(tetrahidrofuran-3-ilóxi)anilina em lugar de 2 na Etapa 1. LC/MS (RT = 1,71/(M + H)) 458,1.

### **Exemplos Biológicos**

São descritos abaixo ensaios para medir a atividade biológica de compostos proporcionados como inibidores de BTK, TEC, ITK, BMX, ErbB1 (EGFR), ErbB2, ErbB4 e JAK3.

#### **Exemplo 266**

#### **Protocolo de Ensaio Omnia para a Avaliação da potência contra BTK**

Abaixo é descrito o protocolo usando EGFR-WT e EGFR-T790M/L858R e as condições do protocolo BTK de reagente otimizado como segue.

As mecânicas da plataforma de ensaio são melhor descritas pelo fornecedor (Invitrogen, Carlsbad, CA) em seu site na seguinte URL: [www.invitrogen.com/content.cfm?pageid=11338](http://www.invitrogen.com/content.cfm?pageid=11338) ou [www.invitrogen.com/site/us/en/home/Products-and-Services/Applications/Drug-Discovery/Target-and-Lead-Identification-and-Validation/KinaseBiology/KB-Misc/Biochemical-Assays/Omnia-Kinase-Assays.html](http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/Products-and-Services/Applications/Drug-Discovery/Target-and-Lead-Identification-and-Validation/KinaseBiology/KB-Misc/Biochemical-Assays/Omnia-Kinase-Assays.html).

Resumidamente, os estoques 10X de EGFR-WT (PV3872) de Invitrogen e EGFR-T790M/L858R (40350) de BPS Bioscience, San Diego, CA, 1.13X de ATP (AS001A) e substrato de peptídeo conjugado apropriado Tyr-Sox (KCZ1001) foram preparados em 1X de tampão de reação de quinase consistindo em 20 mM de Tris, pH 7,5, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 mM de EGTA, 5 mM de β-glicerofosfato, 5% de glicerol (10X de estoque, KB002A) e 0,2 mM de DTT (DS001A). 5 μL de cada enzima foram pré-incubadas em um Corning (#3574) de 384 poços, branco, placas de microtitulação de não-ligação de superfície (Corning, NY) durante 30 min. a 27 °C com 0,5 μL de volume de DMSO a 50% e diluída em série de compostos preparados em DMSO a 50%. As reações de quinase foram iniciadas com a adição de 45 μL da mistura de substrato de peptídeo ATP/Tyr-Sox e monitorada a cada 30-90 segundos durante 60 minutos em λ<sub>ex</sub>360/λ<sub>em</sub>485 em um leitor de placa Synergy<sup>4</sup> de Biotek (Winooski, VT). Na conclusão de cada ensaio, as curvas

de progresso de cada poço foram examinados para as cinéticas de reação linear e estatísticas de ajuste ( $R^2$ , intervalo de segurança de 95%, a soma dos quadrados absolutos). A velocidade inicial (0 minutos a aproximadamente 30 minutos) a partir de cada reação foi determinada a partir do declive de um lote de unidades relativas de fluorescência vs tempo (minutos) e, em seguida, traçada em função da concentração do inibidor para estimar  $IC_{50}$  a partir de  $\log[\text{Inibidor}]$  vs Resposta, modelo de declive variável em GraphPad Prism de GraphPad Software (San Diego, CA).

As condições do reagente modificado otimizado BTK para o protocolo acima são:

[BTK] = 5 nM, [ATP] = 40 mM, [Y5-Sox] = 10 mM (ATP KMap aproximadamente 36 mM).

#### EXEMPLO 267

A tabela 6 mostra a atividade dos compostos selecionados desta invenção no ensaio de inibição de BTK. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos na tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como "A" forneceram um  $IC_{50} \leq 10$  nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "B" forneceram um  $IC_{50}$  10-100 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "C" forneceram um  $IC_{50}$  de 100-1000 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceram um  $IC_{50}$  de 1000-10,000 nM; e Os compostos tendo uma atividade designada como "E" forneceram um  $IC_{50} \geq 10,000$  nM.

**Tabela 6. Dados de inibição de BTK**

Composto #	Inibição de BTK
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-7	A
I <sup>R</sup> -7	C
I-8	A

Composto #	Inibição de BTK
I-9	A
I-10	C
I-11	A
I-23	B
I-27	A
I-28	A
I-33	A
I-34	B
I-35	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-45	A
I-54	A
I-55	A
I-56	C
I-60	C
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A
I-81	A

Composto #	Inibição de BTK
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	B
I-86	A
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	A
I-92	A
I-93	A
I-94	A
I-95	A
I-96	A
I-97	A
I-98	C
I-99	A
I-100	C
I-101	B
I-102	B
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	B
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A



Composto #	Inibição de BTK
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	B
I-116	A
I-117	A
I-118	A
I-119	B
I-120	A
I-121	A
I-122	A
I-123	B
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	B
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	C
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A

Composto #	Inibição de BTK
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	A
I-146	A
I-147	A
I-148	D
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	B
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A

Composto #	Inibição de BTK
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	C
I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	C
I-180	A
I-181	A
I-182	A
I-183	A
I-184	A
I-185	A
I-186	A
I-187	B
I-188	A
I-189	A
I-190	A
I-191	A
I-192	A
I-193	C
I-194	A
I-195	A
I-196	B
I-197	C
I-198	A
I-199	A
I-200	A
I-201	A

Composto #	Inibição de BTK
I-202	A
I-203	B
I-204	A
I-205	B
I-206	E
I-207	A
I-208	A
I-209	A
I-210	A
I-211	D
I-212	D
I-213	E
I-214	B
I-215	A
I-216	C
I-217	A
I-218	A
I-219	A
I-220	A
I-221	B
I-222	B
I-223	E
I-224	B
I-225	C
I-226	B
I-227	A
I-228	A
I-229	B
I-230	A
I-231	C

Composto #	Inibição de BTK
I-232	B
I-233	A
I-234	D
I-235	B
I-236	B
I-237	A
I-238	D
I-241	D
I-242	A
I-243	A
I-244	A
I-245	A
I-246	B
I-247	A
I-248	A
I-249	A
I-277	A
I-312	A
I-313	A
I-315	A
I-316	A
I-318	A
I-321	A
I-322	A
I-323	C
I-324	A
I-325	C
I-326	A
I-327	A
I-328	A

Composto #	Inibição de BTK
I-329	A
I-330	B
I-331	B
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-335	A
I-336	A
I-337	A
I-338	A
I-339	A
I-341	A
I-342	A
I-343	B
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-348	A
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	A
I-354	A
I-355	A
I-356	A
I-357	A
I-358	A
I-359	A

Composto #	Inibição de BTK
I-360	A
I-362	A
I-363	A
I-369	A
I-370	A
I-371	A
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	D
I-376	A
I-377	A
I-378	A
I-379	A
I-381	A
I-382	B

**EXEMPLO 268****Ensaio Celular Ramos de BTK**

Os compostos I-2, I-4, e I-7 foram ensaiados em células de linfoma Burkitt humanas Ramos. As células Ramos foram desenvolvidas em suspensão em frascos T225, centrifugadas, ressuspensas em 50 ml de meio livre de soro e incubadas durante 1 hora. O composto foi adicionado às células Ramos em meio livre de soro para uma concentração final de 1, 0,1, 0,01, ou 0,001  $\mu\text{M}$ . As células Ramos foram incubadas com o composto durante 1 hora, lavadas novamente e ressuspensas em 100  $\mu\text{l}$  de meio livre de soro. As células foram em seguida estimuladas com 1  $\mu\text{g}$  de IgM Anti-Humano de F(ab')<sub>2</sub> de cabra e incubadas sobre gelo durante 10 minutos para ativar as trilhas de sinalização de receptor de célula B. Após 10 minutos, as células foram lavadas uma vez com PBS e em seguida lisadas sobre gelo com tampão de Extração Celular Invitrogen. 16  $\mu\text{g}$  de proteína total de lisados foram carregados em gel e os plotes foram sondados quanto à fosfo-

relação do substrato de BTK PLC $\gamma$ 2. A inibição de dose resposta de sinalização de BTK em células Ramos é representada nas **Figuras 1, 2, 3, 4 e 5**.

A tabela 7 mostra a atividade de compostos selecionados desta invenção no ensaio de inibição celular Ramos de BTK. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos na tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como "A" forneceram um IC<sub>50</sub>  $\leq$ 10 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "B" forneceram um IC<sub>50</sub> 10-100 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "C" forneceram um IC<sub>50</sub> de 100-1000 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceram um IC<sub>50</sub> de 1000-10,000 nM; e Os compostos tendo uma atividade designada como "E" forneceram um IC<sub>50</sub>  $\geq$ 10,000 nM.

**Tabela 7. Dados de Inibição Celular Ramos de BTK**

Composto #	Inibição de BTK
I-3	B
I-4	B
I-7	A
I-8	C
I-27	B
I-33	A
I-35	A
I-38	B
I-39	B
I-40	B
I-45	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A
I-86	A
I-87	A
I-95	A



Composto #	Inibição de BTK
I-96	A
I-97	A
I-103	A
I-105	A
I-107	B
I-108	B
I-110	B
I-114	B
I-116	A
I-118	A
I-121	B
I-122	A
I-124	A
I-125	B
I-126	B
I-128	B
I-129	A
I-131	A
I-133	B
I-134	B
I-135	B
I-138	A
I-139	B
I-140	B
I-142	B
I-143	A
I-147	B
I-149	B
I-150	B
I-151	A

Composto #	Inibição de BTK
I-152	B
I-153	A
I-154	A
I-156	A
I-157	A
I-158	B
I-159	C
I-160	B
I-162	A
I-163	B
I-164	A
I-165	B
I-166	B
I-167	B
I-168	B
I-169	A
I-170	B
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-176	C
I-177	C
I-178	B
I-180	C
I-182	A
I-185	C
I-186	A
I-188	A
I-189	B
I-190	B

Composto #	Inibição de BTK
I-192	B
I-194	A
I-195	B
I-198	A
I-201	C
I-202	C
I-204	A
I-207	C
I-208	B
I-209	B
I-210	A
I-217	A
I-219	B
I-220	B
I-227	A
I-228	A
I-230	A
I-233	A
I-242	A
I-243	A
I-244	B
I-245	A
I-247	A
I-248	A
I-249	A
I-313	A
I-315	A
I-316	A
I-318	A
I-321	A

**EXEMPLO 269****Experimento de Solapamento com Células Ramos**

As células ramos foram jejuadas durante uma hora em meio RPMI +1 % de glutamina a 37°C. Após o jejum, as células Ramos foram tra-

5 tadas com 100 nM de composto diluído em meio RPMI livre de soro durante 1 hora. Após tratamento com o composto, o meio foi removido e as células foram lavadas com meio livre decomposto. Subsequentemente, As células Ramos foram lavadas a cada 2 horas e ressuspensas em meio livre de com-

10 posto fresco. As células foram coletadas em momentos especificados, trata- das com 1 ug de IgM anti-humano (Southern Biotech cat # 2022-01) durante 10 minutos sobre gelo para induzir a sinalização de BCR e em seguida lava- das em PBS. As células Ramos foram em seguida lisadas em tampão de

15 Extração Celular (Invitrogen FNN0011) suplementado com comprimidos de inibidor de protease completa Roche (Roche 11697498001) e inibidores de fosfatase (Roche 04 906 837 001) e 18 ug de lisado de proteína total foram carregdos em cada coluna. A inibição de atividade de BTK quinase foi avali-

20 ada por medição de sua fosforilação de substrato (PLC $\gamma$ 2) por *Western blot* com anticorpos fosfo-específicos de Cell Signaling Technologies cat# 3871. Os resultados deste experimento com os compostos I-2, I-4 e I-7 são repre-

sentados nas Figuras 1, 2 e 3.

A tabela 8 fornece dados para os compostos selecionados no ensaio de so- lapamento de Ramos.

**Tabela 8. Dados de Solapamento de BTK**

Composto #	Inibição de BTK Type
I-2	irreversível
I-4	irreversível
I-7	irreversível
I-28	irreversível
I-35	irreversível
I-38	reversível
I-228	irreversível
I-230	irreversível

Composto #	Inibição de BTK Type
I-242	irreversível
I-243	irreversível
I-247	irreversível
I-248	irreversível

**EXEMPLO 270****Espectrometria de Massa para BTK**

BTK intacta foi incubada durante 1 h em um excesso de 10X vezes de I-7 em proteína. Aliquotas (2 µl) das amostras foram diluídas com 10 µl de 0,1 % de TFA antes de micro C4 ZipTipping diretamente sobre o alvo de MALDI usando ácido sinapínico como a matriz de desabsorção (10 mg/ml em 0,1 % de TFA:Acetonitrila 20:80). Veja a figura 15. O painel de topo mostra o traço de espec. de massa da proteína de BTK intacta ( $m/z$  81,032 Da). O painel de base mostra o traço de espec. de massa quanto BTK foi incubada com I-7 ( $m_w=345,4$ ). A massa centroide ( $m/z=81,403$  Da) mostra um deslocamento positivo de cerca de 371,1 Da indicando completa modificação de BTK por I-7. Outros compostos que modificam completamente BTK incluem I-96, I-71, I-149, I-161, I-163, I-182, I-195, I-207, I-219, e I-244.

**EXEMPLO 271****Ensaio de Proliferação de Célula B Primária Humana**

As células B humanas não submetidas a tratamento foram purificadas de 100 mL de sangue total usando um kit de purificação MACS designado para isolar as células CD19+, IgD+ por seleção negativa. As células B não submetidas a tratamento purificadas foram ressuspensas em RPMI completo e estimuladas com 5 µg/ml de  $\alpha$ -IgM durante 72 horas.  $^3\text{H}$ -Timidina foi incluído no meio de cultura durante as 16 horas finais, as células foram coletadas e a incorporação de  $^3\text{H}$  avaliada. A inibição da proliferação de célula B correlaciona-se com a inibição de fosforilação de substrato de BTK após estimulação de  $\alpha$ -IgM. Importaneamente, uma molécula com o mesmo andaime de I-7, porém bioquimicamente inativa contra BTK, I<sup>R</sup>-7, não é ativa no ensaio de proliferação de célula B não submetida a tratamento.

**Tabela 9.**

Composto #	EC <sub>50</sub> (nM)
I-7	1-10
I <sup>R</sup> -7	>1000
I-190	10-100
I-182	1-10
I-96	1-10

**EXEMPLO 272****Ensaio de proliferação de linfoma de célula B**

Os compostos fornecidos inibem a proliferação de várias linhagens de célula de linfoma de célula B, como mostrado na Tabela 10. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos na tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como "A" forneceram um EC<sub>50</sub> <0,1 µM; Os compostos tendo uma atividade designada como "B" forneceram um EC<sub>50</sub> 0,1-1 µM; Os compostos tendo uma atividade designada como "C" forneceram um EC<sub>50</sub> de 1-10 µM; e Os compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceram um EC<sub>50</sub> de >10 µM.

**Tabela 10.**

Composto #	EC50 (µM)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-2	B	-	-
I-3	B	-	-
I-4	B	B	B
I-7	C	C	C
I-27	C	D	-
I-28	C	C	-
I-35	C	C	-
I-38	C	C	-
I-39	C	C	-
I-40	B	C	-
I-77	B	-	-
I-78	B	-	-

Composto #	EC50 ( $\mu$ M)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-79	C	-	-
I-80	B	-	-
I-81	B	-	-
I-86	D	-	-
I-87	C	-	-
I-88	C	-	-
I-89	C	-	-
I-90	B	-	-
I-91	C	C	-
I-96	B	C	-
I-103	-	C	-
I-105	B	C	-
I-116	D	D	-
I-121	C	-	-
I-122	C	-	-
I-124	C	-	-
I-126	A	-	-
I-128	C	-	-
I-129	C	-	-
I-132	C	-	C
I-133	B	-	A
I-134	B	-	A
I-135	D	-	D
I-138	C	-	C
I-141	C	-	-
I-142	C	-	-
I-143	C	C	C
I-147	C	-	-
I-149	C	-	-

Composto #	EC50 ( $\mu$ M)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-150	C	C	C
I-151	C	-	C
I-152	C	-	-
I-153	C	C	C
I-154	C	C	C
I-155	C	C	C
I-156	B	C	C
I-157	C	C	C
I-158	C	C	C
I-159	C	-	-
I-160	C	C	C
I-161	C	-	C
I-162	C	C	C
I-163	C	C	C
I-164	C	C	C
I-165	C	C	C
I-166	C	C	C
I-167	C	-	-
I-168	C	-	-
I-169	C	-	-
I-170	C	-	-
I-171	C	-	-
I-172	C	-	-
I-173	C	-	-
I-174	C	-	-
I-178	C	D	D
I-182	C	C	C
I-184	C	-	-
I-186	C	-	C



Composto #	EC50 ( $\mu$ M)		
	DOHH2	WSU-DLCL2	DHL4
I-188	C	-	-
I-189	D	D	C
I-190	D	-	-
I-192	C	D	-
I-194	C	C	C
I-195	C	D	D
I-204	C	C	-
I-207	B	C	-
I-208	C	C	-
I-209	D	C	-
I-210	C	C	-
I-217	D	D	-
I-227	C	C	-
I-228	D	D	-
I-230	C	C	-
I-242	C	C	-
I-243	C	C	-
I-244	B	C	C
I-245	C	D	-
I-247	B	C	-
I-248	C	C	-
I-298	-	C	-

**EXEMPLO 273****Ativação de célula B independente do Timo *in vivo* (TI-2)**

Camundongos C57/B6 foram dosados diariamente com 100 mg/kg do composto apropriado no dia 0 a 5. Os camundongos foram imunizados uma vez com 25  $\mu$ g de TNP-Ficoll no dia 1, soro foi coletado no dia 6 e analisado quanto à circulação de IgM de  $\alpha$ -TNP (diluição de soro de 1:1600) e produção de anticorpo de IgG3 (diluição de soro de 1:200) por E-

LISA. Os resultados representam a média de 10 camundongos por grupo de tratamento e são mencionados na tabela 11 como o % de inibição de ativação de célula B independente de TI-2.

**Tabela 11.**

Composto #	% de inibição	
	IgM (1:1600)	IgG3 (1:100)
I-7	48	57
I-182	25	40
I-96	43	37,2

5 **EXEMPLO 274**

**Modelo de Artrite Induzida por Anticorpo de Colágeno**

No dia 0 as medições da almofada do pé de linha de base foram feitas e os animais foram distribuídos para os grupos experimentais de tal modo a gerar grupos sem nenhuma diferença significativa entre os grupos.

- 10 Cada animal foi em seguida inoculado intravenosamente com 2 mg de coquetel de anticorpo monoclonal de *Arthritomab*. Tratamento com agentes de teste começou neste momento. No dia 6, cada animal foi injetado intraperitonealmente com 50 µg de LPS em 200 µl de PBS estéril. Medições da almofada da pata e classificação clínica foram conduzidas nos dias 6, 7, 8, 9,
- 15 10, 11, 12, 14, 18, e 21. A tabela 12 mostra os resultados.

**Tabela 12.**

Composto #	Dose	% de inibição da inchação da almofada da pata
I-7	30 mg/kg	83

**EXEMPLO 275**

**Modelo de Artrite de PG-PS**

- 20 No dia 0, ratos Lewis fêmeas receberam um bolo intraperitoneal (IP) de peptidoglican-polissacarídeo (PG-PS) em uma quantidade de 15 µg/g de peso corporal do rato. Os ratos de controle de linha de base receberam um bolo IP bolus de PBS. Os grupos de veículo e de tratamento foram dosados por meio de gavagem oral exatamente antes da administração de PG-

- PS. Tratamento com o veículo e composto continuou cada dia até o dia 22. Medições da amplitude do tornozelo lateral máximo de ambos os membros traseiros foram coletadas com um compasso de calibre em todo o estudo. No dia 23, o estudo foi concluído e a mudança final na inchação do tornozelo foi calculada e comparada com os controles de veículo. A tabela 13 mostra os resultados para os dois compostos (n = número dos experimentos).

**Tabela 13.**

Composto #	n	% de inibição da inchação do tornozelo
I-7	1	77,5
I-96	2	82,8

**EXEMPLO 276**

**Espectrometria para TEC QUINASE (Composto I-2)**

- TEC quinase (45 pmols; Invitrogen) foi incubada com (I-2) (450 pmols) durante 3 h em excesso de 10X antes da digestão trípica. Iodoacetamida foi usada como o agente de alquilação após a incubação do composto. Uma amostra de controle (45 pmols) foi também preparada, a qual não tinha a adição de (I-2). Para digestos tríplicos uma alíquota de 5 ul (7,5 pmols) foi diluída com 15 ul de 0,1 % de antes de micro C18 Zip Tipping diretamente sobre o alvo de MALDI usando ácido alfa ciano-4-hidroxi cinâmico como a matriz (5 mg/ml em 0,1 % TFA:Acetonitrila 50:50).

- Como representado na figura 6, o peptídeo esperado (GCLLN-FLR) a ser modificado foi imediatamente evidente após a reação com I-2 (massa MI de 359,17 Da) a MH<sup>+</sup> de 1294,72. O peptídeo foi também bastante evidente na amostra de controle quando modificado por Iodoacetamida em MH<sup>+</sup> de 992,56. De modo interessante o peptídeo modificado por Iodoacetamida não ficou evidente no digesto reagido com o composto I-2 indicando que a reação estava completa. Não houve nenhuma evidência de outros peptídeos modificados.

Evidência de composto I-2 foi observada a MH<sup>+</sup> de 360,17 na faixa de massa baixa dos espectros. Os espectros de fragmentação do pico

de 360,17 não mostraram fragmentos diagnósticos que ficassem aparentes nos espectros de PSD do peptídeo modificado a 1294,72 (Veja a figura 6).

Para também verificar a presença dos peptídeos modificados, tanto a iodoacetamida rotulada (992,56) quanto o I-2 rotulado (1294,72) foram submetidos à análise de PSD (MS/MS). Após a pesquisa de base de dados da base de dados NCBI nr Homo sapien usando o programa de pesquisa Mascot MS/MS Ion a equiparação de topo foi o peptídeo esperado em ambos os casos.

#### **Instrumental:**

Para os digestos tríplicos o instrumento foi fixado em modo de Reflectron com uma fixação de extração pulsada de 2200. A calibração foi feita usando o padrão de Laser Biolabs Pep Mix (1046,54, 1296,69, 1672,92, 2093,09, 2465,20). Para análise de CID/PSD o peptídeo foi selecionado usando cursores para estabelecer a cronometragem de fechamento de íon e a fragmentação ocorrem em um pó de leiser em torno de 20 % maior e foi usado como o gás de colisão para CID. A calibração para fragmentos foi feita usando a calibração de fragmentação de P14R para o Reflectron de campo curvo.

#### **EXEMPLO 277**

##### **20 Espectrometria de Massa para TEC QUINASE (Composto I-4)**

A TEC quinase (45 pmols; Invitrogen) foi incubada com (I-4) (450 pmols) durante 3 h em um excesso de 10X antes da digestão tríplica. Iodoacetamida foi usada como o agente de alquilação após a incubação do composto. Uma amostra de controle (45 pmols) foi também preparada, a qual não teve a adição de (I-4). Para digestos tríplicos um alíquota de 5 ul (7,5 pmols) foi diluído com 15 ul de 0,1 % de TFA antes de micro C18 Zip Tipping diretamente sobre o alvo de MALDI usando ácido alfa ciano-4-hidroxi cinâmico como a matriz (5 mg/ml em 0,1 % de TFA:Acetonitrila 50:50). Como representado na figura 7, o peptídeo esperado (GCLLNFLR) a ser modificado ficou imediatamente evidente em MH<sup>+</sup> de 1355,72. Esta é a massa a ser esperada quando o composto I-4, com uma massa de aduzido de 420,21, é adicionado à massa de peptídeo de 935,51. O peptídeo ficou tam-

bém bastante evidente na amostra de controle quando modificado por Iodoacetamida em  $MH^+$  de 992,56. De modo interessante o peptídeo modificado por Iodoacetamida não ficou evidente no digesto reagido com o composto I-4 indicando que a reação estava completa. Não houve nenhuma evidência de outros peptídeos modificados.

Evidência do composto I-4 foi observada em  $MH^+$  de 421,35 na faixa de massa baixa dos espectros. Os espectros de fragmentação do pico de 421,35 não revelou dois picos proeminentes que ficaram evidentes nos espectros de PSD do peptídeo modificado a 1355,72 (Veja a figura 7).

Para também verificar a presença do peptídeo modificado com o composto I-4, o peptídeo em  $MH^+$  de 1355,72 foi submetido à análise de PSD (MS/MS). Por causa da baixa intensidade dos fragmentos, uma correlação da base de dados não foi possível. Entretanto, fragmentos diagnósticos da própria molécula de I-4 forneceu confiança na identificação. Fragmentos diagnósticos em  $MH^+$  de 376,38 e 421,83 são de I-4.

#### **Instrumental:**

Para os digestos trípticos o instrumento foi estabelecido em modo de Reflectron com uma fixação de extração pulsada de 1800. A calibração foi feita usando o padrão Laser Biolabs Pep Mix (1046,54, 1296,69, 1672,92, 2093,09, 2465,20). Para a análise de CID/PSD o peptídeo foi selecionado usando cursores para estabelecer a cronometragem de fechamento de íon e a fragmentação ocorreu em uma força de leiser em torno de 20 % maior e ele foi usado como o gás de colisão para CID. A calibração para fragmentos foi feita usando a calibração de fragmentação de P14R para o Reflectron de campo curvo.

#### **EXEMPLO 278**

##### **Espectrometria de massa para TEC QUINASE (Composto I-7)**

TEC quinase (45 pmols; Invitrogen) foi incubada com (I-7) (450 pmols) durante 3 horas em excesso de 10X antes da digestão tríptica. Iodoacetamida foi usada como o agente de alquilação após a incubação do composto. Uma amostra de controle (45 pmols) foi também preparada que não teve a adição de (I-7). Para digestos trípticos uma alíquota de 5  $\mu$ l (7,5

pmols) foi diluída com 15 µl de 0,1 % de TFA ante de micro C18 Zip Tipping diretamente sobre o alvo MALDI usando ácido alfa ciano-4-hidróxi cinâmico como a matriz (5 mg/ml em 0,1 %TFA : Acetonitrila 50:50).

Como representado na figura 8, o peptídeo suposto (GCLLN-FLR) ser modificado foi imediatamente evidente a MH<sup>+</sup> de 1280,73. Esta é a massa a ser esperada quando o composto I-7, com uma massa de aduto de 345,16, é adicionado à massa do peptídeo de 935,51. O peptídeo foi também bastante evidente na amostra de controle quando modificado por iodoacetamida a MH<sup>+</sup> de 992,56. De modo interessante, o peptídeo modificado por iodoacetamida não ficou evidente no digesto reagido com o composto I-7 indicando que a reação estava completa. Não houve nenhuma evidência de qualquer outro peptídeo modificado em MH<sup>+</sup> de 1985,93 (TIDELVECEETF-GR).

Evidência de composto I-7 foi observada a MH<sup>+</sup> de 346,32 na faixa de massa baixa dos espectros. Os espectros de fragmentação do pico 346,32 não mostrou muitos fragmentos diagnósticos que foram aparentes nos espectros de dos dois peptídeos modificados (Veja a figura 8).

Para também verificar a presença dos peptídeos modificados com o composto I-7, os peptídeos a MH<sup>+</sup> de 1280,73 e 1985,93 foram submetidos à análise de PSD (MS/MS) . Uma análise correlacional com a base de dados *homo sapien* identificou o peptídeo correto modificado por I-7.

#### **Instrumental:**

Para digestos trípticos o instrumento foi estabelecido em modo Reflectron com uma fixação de extração pulsada de 2200. A calibração foi feita usando o Laser Biolabs Pep Mix padrão (1046,54, 1296,69, 1672,92, 2093,09, 2465,20). Para análise CID/PSD o peptídeo foi selecionado usando cursores para fixar a cronometragem de fechamento de íon e a fragmentação ocorreu em um pó de leiser em torno de 20 % mais elevado e ele foi usado como o gás de colisão para CID. A calibração para fragmentos foi feita usando a calibração de fragmentação de P14R para o Reflectron de Campo Curvo.

#### **EXEMPLO 279**

### **Protocolo de Ensaio Omnia para Avaliação da Potência Contra as Formas Ativas de ITK Quinase**

- Este exemplo descreve ensaios de quinase de leitura contínua para medir a potência inerente do composto em comparação com as formas ativas de enzimas de ITK como descrito no exemplo 251 acima, exceto que
- 5 as condições de reagente otimizadas por ITK modificado são:

[ITK] = 10 nM, [ATP] = 25  $\mu$ M, [Y6-Sox] = 10  $\mu$ M (ATP  $K_{Mapp}$  = 33  $\mu$ M).

#### **EXEMPLO 280**

- 10 A Tabela 14 mostra a atividade de compostos selecionados desta invenção no ensaio de inibição de ITK. Os números dos compostos correspondem aos números dos compostos na tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como "A" forneceram um  $IC_{50} \leq 10$  nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "B" forneceram um  $IC_{50}$  10-100
- 15 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "C" forneceram um  $IC_{50}$  de 100-1000 nM; Os compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceram um  $IC_{50}$  de 1000-10,000 nM; e Os compostos tendo uma atividade designada como "E" forneceram um  $IC_{50} \geq 10,000$  nM.

**Tabela 14. Dados de Inibição de ITK**

Composto #	Inibição de ITK
I-1	C
I-2	B
I-4	B
I-7	A
I-27	B
I-28	B
I-33	A
I-35	B
I-38	B
I-39	C
I-40	A
I-45	B

Composto #	Inibição de ITK
I-54	B
I-55	B
I-56	C
I-69	B
I-70	A
I-72	A
I-73	A
I-75	A
I-76	A
I-77	B
I-78	A
I-79	B
I-80	A
I-88	B
I-89	B
I-90	A
I-91	B
I-94	B
I-95	B
I-96	B
I-97	B
I-103	B
I-105	B
I-107	C
I-108	B
I-110	B
I-114	D
I-116	A
I-118	B
I-121	A



Composto #	Inibição de ITK
I-122	A
I-124	A
I-125	B
I-126	B
I-128	A
I-129	A
I-131	A
I-133	C
I-134	B
I-135	B
I-138	B
I-139	A
I-140	B
I-142	A
I-143	B
I-146	B
I-147	A
I-149	D
I-150	A
I-151	B
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	B
I-159	C
I-160	A
I-162	A

Composto #	Inibição de ITK
I-163	D
I-164	B
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-172	B
I-173	A
I-174	A
I-176	B
I-177	B
I-178	B
I-180	C
I-182	B
I-183	C
I-185	A
I-186	A
I-188	A
I-189	A
I-190	B
I-192	A
I-194	A
I-195	B
I-198	C
I-199	B
I-200	E
I-201	C
I-202	C

Composto #	Inibição de ITK
I-204	B
I-207	A
I-208	B
I-209	A
I-210	B
I-215	B
I-217	B
I-218	A
I-219	B
I-220	C
I-227	A
I-228	B
I-230	A
I-233	A
I-237	A
I-242	A
I-243	B
I-244	C
I-245	A
I-247	B
I-248	A
I-249	C
I-313	B
I-315	B
I-316	B
I-318	B
I-321	C
I-322	A
I-324	A
I-329	A

Composto #	Inibição de ITK
I-333	B
I-336	C
I-337	B
I-342	B
I-353	B
I-354	C
I-355	B
I-356	B
I-357	B
I-359	A
I-362	B

**EXEMPLO 281****Protocolo de Ensaio Omnia para Avaliação da Potência Contra Formas Ativas de BMX Quinase**

- Este exemplo descreve ensaios de quinase de leitura contínua para medir a potência inerente de composto contra as formas ativas de enzimas BMX como descrito no exemplo 251 acima exceto que as condições de reagente otimizado por BMX modificado são:

[BMX] = 2,5 nM, [ATP] = 100  $\mu$ M, [Y5-Sox] = 7,5  $\mu$ M (ATP  $K_{Mapp}$  = 107  $\mu$ M).

**EXEMPLO 282**

- Tabela 15 mostra a atividade de compostos selecionados desta invenção no ensaio de inibição de BMX. Os números de composto correspondem aos números de composto na Tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como "A" forneceu um  $IC_{50} \leq 10$  nM; compostos tendo uma atividade designada como "B" forneceu um  $IC_{50}$  10-100 nM; compostos tendo uma atividade designada como "C" forneceu um  $IC_{50}$  de 100-1000 nM; compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceu um  $IC_{50}$  de 1000-10,000 nM; e compostos tendo uma atividade designada como "E" forneceu um  $IC_{50} \geq 10.000$  nM.

**Tabela 15. Dados de Inibição de BMX**

Nº do Composto	Inibição de BMX
I-4	A
I-7	A
I-27	A
I-28	A
I-33	A
I-35	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-45	A
I-126	A
I-128	A
I-129	A
I-131	A
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-244	A
I-245	A
I-247	A
I-248	A

**EXEMPLO 283****Clonagem, Expressão e Purificação de Mutantes EGFR-WT e EGFR C797S usando Células de Baculovírus e Inseto****Subclonagem de EGFR-WT e domínio de quinase mutantes**

- 5 Aminoácidos 696 a 1022 do domínio de EGFR-WT quinase (NM\_005228, NP\_005219,2) foram subclonados nos sítios NcoI e HindIII do vetor pFastHTa (Invitrogen, Carlsbad, CA). Para preparar a proteína EGFR-mutante, a cisteína na posição 797 foi alterada para uma serina usando o *kit* Stratagene QuikChange (Stratagene, Cedar Creek, TX), de acordo com as
- 10 instruções do fabricante.

(ii) **Expressão**

Os estoques de baculovírus P1 foram gerados em células SF9 através do protocolo de suspensão de Blue Sky Biotech (Worcester, MA). A análise da expressão foi conduzida em 125 ml de cultura de células de inseto SF21 ((crescidas em SF900I SFM (Invitrogen No. do catálogo 10902-088), suplementada com 10mg/L de gentamicina (Invitrogen, Carlsbad, CA, No. do catálogo 15710-064)) usando uma carga viral de 0,1ml de vírus por 100 ml de suspensão de célula. A expressão foi otimizada usando sistema de Monitoramento de Cinéticos de Infecção de Blue Sky Biotech (Worcester, MA).

10 (iii) **Purificação**

As células de inseto infectadas foram peletizadas. As péletes celulares foram ressuspensas em tampão de lise de Blue Sky Biotech (Worcester, MA, 1X WX; tampão de solubilização, contendo um coquetel de inibidor de protease de leupeptina, pepstatina, PMSF, aprotinina e EDTA) em uma relação de 10 ml por grama de pasta de célula úmida. As células foram lisadas por sonicação e o lisado foi clarificado por centrifugação em 9.000 RPM durante 30 minutos em um rotor GSA. 500 µl de volume de leite de resina NiNTA (Qiagen, Valencia, CA) foi adicionado aos sobrenadantes e batelada ligada durante duas horas com agitação constante. O material foi transferido por gravidade em uma coluna de 2ml vazia. A coluna foi lavada com 2 ml de tampão de lavagem (Blue Sky Biotech, Worcester, MA, 1X WX, imidazol a 25mM). A proteína foi eluída com 1X WX + imidazol em concentrações variantes: Eluição 1: imidazol a 75 mM ( 2 frações, 1 volume de coluna); Eluição 2 : imidazol a 150 mM (2 frações, 1 volume de coluna); Eluição 3 : imidazol a 300 mM (2 frações, 1 volume de coluna). Todas as frações de eluição foram analisadas por SDS page seguido por manchamento com Coomassie e Manchamento do Oeste usando anticorpo anti-penta-his (Qiagen, Valencia, CA). A “etiqueta” de histidina-seis de terminal carbóxi foi removida de algumas das proteínas purificadas usando kit AcTEV Protease ( Invitrogen, Carlsbad, CA, No. do catálogo 12575-015), seguindo as instruções do fabricante. Todas as amostras (pré- e pós- corte Tev) foram analisadas por SDS page seguido por Manchamento com Coomassie e manchamento do Oeste,

como descrito acima.

#### **EXEMPLO 284**

##### **Espectrometria de Massa para EGFR**

EGFR tipo selvagem e EGFR (mutante C797S) é incubado com  
 5 excesso de 10 vezes de composto de teste durante 1 h e 3 h. 1 µl de alíquo-  
 tas das amostras (volume total 5-8 ul) é diluído com 10 ul de 0,1% de TFA  
 antes de micro C4 ZipTipping diretamente sobre o MALDI alvo usando ácido  
 Sinapínico como a matriz de desabsorção (10 mg/ml em 0,1  
 10 %TFA:Acetonitrila 50:50). A medição de massa intacta revela que o tipo sel-  
 vagem tem uma massa nominal de cerca de 37557 e o mutante ligeiramente  
 menor em 37500. A reatividade é somente observada para o EGFR tipo sel-  
 vagem com um novo pico aparecendo em uma massa de acordo com uma  
 modificação covalente de sítio único com o composto de teste que tem uma  
 massa de 410 Da.

#### **15 EXEMPLO 285**

##### **Protocolo de Ensaio Omnia para Avaliação da Potência em Compara- ção com EGFR (WT) e Enzimas Ativas de EGFR (T790M/L858R)**

O Protocolo de Ensaio Omnia para Avaliação da Potência em  
 Comparação com EGFR é realizado como descrito no exemplo 251 acima  
 20 exceto que as condições de reagente otimizadas modificadas por EGFR-  
 WT- e EGFR T790M/L858R são:

[EGFR-WT] = 5 nM, [ATP] = 15 mM, [Y12-Sox] = 5 mM (ATP  
 KMapp ~ 12 mM); e [EGFR-T790M/L858R] = 3 nM, [ATP] = 50 mM, [Y12-  
 Sox] = 5 mM (ATP KMapp ~ 45 mM).

#### **25 EXEMPLO 286**

Tabelas 16 e 17 mostram a atividade de compostos seleciona-  
 dos desta invenção no ensaio de inibição de EGFR. A Tabela 16 mostra os  
 dados de EGFR do tipo selvagem; Tabela 17 mostra os dados para dois mu-  
 tantes EGFR. Os números de composto correspondem aos números de  
 30 composto na Tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como  
 "A" forneceu um  $IC_{50} \leq 10$  nM; compostos tendo uma atividade designada  
 como "B" forneceu um  $IC_{50}$  10-100 nM; compostos tendo uma atividade de-

signada como "C" forneceu um  $IC_{50}$  de 100-1000 nM; compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceu um  $IC_{50}$  de 1000-10,000 nM; e compostos tendo uma atividade designada como "E" forneceu um  $IC_{50} \geq 10,000$  nM.

5 **Tabela 16. Dados de Inibição de EGFR do Tipo Selvagem**

No. do Composto	EGFR
I-1	A
I-2	B
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-7	A
I-8	A
I-9	B
I-10	B
I-11	A
I-23	C
I-27	B
I-28	B
I-33	A
I-34	C
I-35	B
I-38	B
I-39	D
I-45	C
I-56	B
I <sup>R</sup> -7	D
I-54	B
I-55	C
I-60	D
I-69	B



No. do Composto	EGFR
I-70	B
I-71	B
I-72	A
I-74	C
I-75	A
I-76	A
I-77	B
I-78	A
I-79	C
I-80	B
I-81	A
I-82	A
I-83	B
I-84	A
I-85	D
I-86	D
I-87	B
I-88	B
I-89	B
I-90	A
I-91	B
I-92	B
I-93	B
I-94	C
I-95	C
I-96	B
I-97	B
I-98	C
I-99	A
I-100	D

No. do Composto	EGFR
I-101	B
I-102	C
I-103	B
I-104	A
I-105	B
I-106	D
I-107	C
I-108	C
I-109	A
I-110	B
I-111	C
I-112	B
I-113	C
I-114	D
I-115	D
I-116	A
I-117	D
I-118	B
I-119	C
I-120	A
I-121	B
I-122	B
I-123	B
I-124	B
I-125	C
I-126	B
I-127	C
I-128	B
I-129	B
I-130	B

No. do Composto	EGFR
I-131	A
I-132	B
I-133	C
I-134	B
I-135	B
I-136	C
I-137	E
I-138	B
I-139	B
I-140	B
I-141	B
I-142	B
I-143	B
I-144	A
I-145	A
I-146	D
I-147	A
I-148	D
I-149	D
I-150	A
I-151	B
I-152	B
I-153	B
I-154	B
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	B
I-159	A
I-160	A

No. do Composto	EGFR
I-161	B
I-162	A
I-163	D
I-164	B
I-165	C
I-166	C
I-167	A
I-168	B
I-169	A
I-170	B
I-171	B
I-172	C
I-173	A
I-174	A
I-175	D
I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	E
I-180	C
I-181	A
I-182	A
I-183	D
I-184	A
I-185	B
I-186	A
I-187	C
I-188	A
I-189	B
I-190	C

No. do Composto	EGFR
I-191	D
I-192	B
I-193	D
I-194	B
I-195	B
I-196	D
I-197	C
I-198	A
I-199	B
I-200	A
I-201	B
I-202	C
I-203	C
I-204	B
I-205	B
I-206	D
I-207	C
I-208	B
I-209	B
I-210	B
I-211	D
I-212	D
I-213	C
I-214	C
I-215	B
I-216	D
I-217	B
I-218	A
I-219	B
I-220	C

No. do Composto	EGFR
I-221	B
I-222	C
I-223	D
I-224	C
I-225	D
I-226	D
I-227	C
I-228	B
I-229	D
I-230	B
I-231	E
I-232	D
I-233	A
I-234	E
I-235	E
I-236	D
I-237	B
I-238	E
I-241	D
I-242	B
I-243	B
I-244	C
I-245	A
I-246	D
I-247	B
I-248	A
I-249	C
I-277	B
I-312	B
I-313	B

No. do Composto	EGFR
I-315	B
I-316	B
I-318	B
I-321	C
I-322	B
I-323	E
I-324	B
I-325	D
I-326	C
I-327	B
I-328	A
I-329	B
I-330	E
I-331	D
I-332	B
I-333	B
I-334	A
I-335	A
I-336	C
I-337	B
I-339	A
I-338	B
I-341	C
I-342	C
I-343	C
I-344	C
I-345	C
I-346	C
I-347	B
I-348	B

No. do Composto	EGFR
I-349	B
I-350	A
I-351	C
I-352	A
I-353	B
I-354	C
I-355	B
I-356	C
I-357	C
I-358	C
I-359	B
I-360	A
I-362	B
I-363	A
I-369	C
I-370	A
I-371	B
I-372	B
I-373	B
I-374	A
I-375	D
I-376	B
I-377	B
I-378	B
I-379	C
I-381	A
I-382	C

**Tabela 17. Dados de Inibição de Mutante de EGFR (T790M/L858R e T790M)**



No. do Composto	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (T790M)
I-1	A	-
I-2	A	A
I-3	A	A
I-4	A	A
I-5	A	-
I-7	A	-
I-8	A	-
I-9	B	-
I-10	B	-
I-11	A	-
I-23	B	-
I-35	A	-
I-38	A	-
I-39	C	-
I-56	A	B
I <sup>R</sup> -7	D	-
I-96	A	A

**EXEMPLO 287****Ensaio Celulares para Atividade de EGFR**

Os compostos foram ensaiados em células de carcinoma epidermoide humanas A431 usando um método substancialmente similar àquele descrito em Fry, e outro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol 95, pp 12022-12027, 1998. Especificamente, as células de carcinoma epidermoide humanas A431 foram crescidas em placas de 6 cavidades a 90% de confluência e em seguida incubadas em meio livre de soro durante 18 horas. Os conjuntos em duplicata de células foram tratados com 1  $\mu$ M do composto designado durante 2, 5, 10, 30, ou 60 min. As células foram lavadas livres do composto com meio sem soro aquecido, incubadas durante 2 horas, lavadas novamente, incubadas durante outras 2 horas, lavadas novamente, e em seguida incubadas durante outras 2 horas, lavadas novamente e incubadas durante

um adicional de 2 horas e em seguida estimuladas com 100 ng/ml de EGF durante 5 minutos. Os extratos foram feitos como descrito em Fry, e outro.

Os compostos foram ensaiados em células de carcinoma epidermoide humanas A431 usando um método substancialmente similar àquele descrito em Fry, e outro. Especificamente, as células de carcinoma epidermoide humanas A431 foram crescidas em placas de 6 cavidades a 90% de confluência e em seguida incubadas em meio sem soro durante 18 horas. As células foram em seguida tratadas com 10, 1, 0,1, 0,01, ou 0,001  $\mu\text{M}$  de composto de teste durante 1 hora. As células foram em seguida estimuladas com 100 ng/ml de EGF durante 5 minutos, e os extratos foram feitos como descrito em Fry, e outro; 20  $\mu\text{g}$  de proteína total de lisados foram carregados em gel e as manchas foram sondadas para fosforilação de EGFR ou fosforilação de p42/p44 Erk.

#### **EXEMPLO 288**

##### **15 Experimento de Solapamento para Atividade de EGFR**

As células de carcinoma epidermoide humanas A431 foram desenvolvidas em placas de 6 cavidades a 90% de confluência e em seguida incubadas em meios sem soro durante 18 h. Conjuntos em duplicata de células foram tratados com 1  $\mu\text{M}$  de composto designado durante 1 hora. Um conjunto de células foi em seguida estimulado com 100 ng/ml de EGF durante 5 minutos, e os extratos foram feitos como descrito. O outro conjunto de células foi lavado livre de composto I-7 com meio sem composto aquecido, incubado durante 2 horas, lavado novamente, incubado durante outras 2 horas, lavado novamente, e em seguida incubado durante outras 2 horas, lavado novamente e incubado durante um adicional de 2 horas e em seguida estimulado com EGF. Os resultados deste experimento com o composto I-7 estão descritos na figura 10.

#### **EXEMPLO 289**

##### **30 Experimento de Solapamento em Células HCC827 Contendo Mutante de Deleção de EGFRHCC827**

As células (ATCC, Manassas, VA) foram semeadas em Meios de Crescimento (RPMI 1640) suplementados com 10% de FBS, 10  $\mu\text{M}$  de HE-

PES, l-glutamina a 2 mM, NaPiruvato a 1 mM e pen/strep (Invitrogen, Carlsbad, CA) em uma densidade de  $2,5 \times 10^5$  células por cavidade em placas de cultura de tecido de 6 cavidades. Vinte e quatro horas mais tarde as células foram lavadas 2 x com PBS em seguida jejuadas de soro durante a noite em

5 Meios Basais (Meios de Crescimento sem FBS).

Na manhã seguinte, o meio foi removido e 2 ml de Meios Basais frescos contendo 1 uM de composto em 0,1% de DMSO foi adicionado às cavidades em duplicata. Em 1 hora, uma cavidade das células foi tratada com 100 ng/ml de EGF durante 5 minutos, enxaguada com PBS, em seguida

10 lisada raspando-se em 75 ul de Tampão de Extração de Célula (Invitrogen, Carlsbad, CA) mais Inibidor de PhosSTOP Fosfatase e Inibidor de Protease Completo (Roche, Indianapolis, IN) durante o ponto de tempo 0 h. O composto foi removido do segundo conjunto de cavidades e eles foram lavados 2X com Meio Basal. As células foram lavadas com Meio Basal a cada 2 ho-

15 ras até 8 horas quando eles foram tratados com EGF e lisados como no ponto de tempo 0 hora.

As concentrações de proteína de lisado foram determinadas por ensaio BCA (Pierce, Rockford, IL) e 10 ug de cada lisado foi separado por 4 a 12% de SDS-PAGE gradiente (Invitrogen), transferidos para membrana

20 Immobilon-FL (Millipore) e sondados com anticorpos anti-Fosfo-EGFR de coelho (Tyr1068) (Zymed-now Invitrogen) e anti-EGFR de camundongo (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA). Os sinais de fosfo-proteína foram quantificados usando Imageamento infravermelho Odyssey (Li-Cor Biosciences, Lincoln, Nebraska). Os resultados deste experimento estão descritos na

25 figura 9 onde mostra o composto I-2 comparado com os resultados do composto I-4 e composto I-7 no mesmo experimento de "solapamento".

#### EXEMPLO 290

##### Espectrometria de Massa para ERBB4

O domínio de Erbb4 quinase (Interior) foi incubado com o com-

30 posto durante 60 minutos em excesso de 10 vezes dos compostos I-4 e I-11 para proteína. 1 µl de alíquotas das amostras (volume total de 4,24ul) foi diluído em 10 µl de 0,1% de TFA antes de micro C4 ZipTipping diretamente

sobre o MALDI alvo usando ácido Sinapínico como a matriz de desabsorção (10 mg/ml em 0,1% de TFA:Acetonitrila 50:50). Para medição de massa de proteína intacta o instrumento foi ajustado no modo Linear usando uma configuração de extração pulsada de 16.952 para o padrão de mioglobina usado para calibrar o instrumento (Shimadzu Axima TOF<sup>2</sup>).

A proteína ErbB4 intacta ocorre em MH<sup>+</sup> de 35850 com aduções sinapínicas correspondentes (matriz) ocorrendo em cerca de 200 Da mais elevado. Uma incorporação estequiométrica do composto de teste (**I-4** e **I-11**) (Mw de 410 Da) produziu um novo pico de massa que é aproximadamente 410 Da mais elevado (MH<sup>+</sup> de 36260). Isto é de acordo com a modificação covalente de ErbB4 com os compostos **I-4** e **I-11**.

#### **EXEMPLO 291**

##### **Inibição de ErbB1, ErbB2 e/ou ErbB4 quinase**

Os compostos da presente invenção foram ensaiados como inibidores de um ou mais de ErbB1, ErbB2, e/ou ErbB4 de uma maneira substancialmente similar ao método descrito em Invitrogen Corp (Invitrogen Corporation, 1600 Faraday Avenue, Carlsbad, California, CA; [http://www.invitrogen.com/downloads/Z-LYTE\\_Brochure\\_1205.pdf](http://www.invitrogen.com/downloads/Z-LYTE_Brochure_1205.pdf)) usando o procedimento de ensaio bioquímico de Z'-LYTE<sup>TM</sup> ou ensaio bioquímico similar. O ensaio bioquímico de Z'-LYTE<sup>TM</sup> emprega um formato com base em fluorescência, de enzima acoplada e é com base na sensibilidade diferencial de peptídeos fosforilados e não fosforilados a clivagem proteolítica. Ao usar este ensaio, descobriu-se que o Composto **I-56** inibe ERBB1 com um IC<sub>50</sub> de 2.233 nM. Ao usar este ensaio, descobriu-se que o composto **I-56** inibe ERBB4 (HER4) com um IC<sub>50</sub> de 2.165 nM.

#### **EXEMPLO 292**

##### **Espectrometria de Massa para Janus-3 quinase (JAK3)**

JAK3 quinase (33 pmols; Invitrogen) foi incubado com (**I-7**) (327 pmols) durante 3 horas em 10X de excesso antes da digestão trípica. Iodoacetamida foi usado como o agente de alquilação após a incubação do composto. Para as digestões trípicas uma alíquota de 5 ul (5,5 pmols) foi diluída com 15 ul de 0,1% de TFA antes de micro C18 Zip Tipping diretamente so-

bre o MALDI alvo usando ácido alfa ciano-4-hidróxi cinâmico como a matriz (5mg/ml em 0,1% de TFA:Acetonitrila 50:50).

Como descrito na figura 11, o peptídeo esperado (LVME-YLPSGCLR) ser modificado foi imediatamente evidente como o pico mais levado em MH<sup>+</sup> de 1725,88. Esta é a massa a ser esperada quando o composto I-7, com uma massa de adução de 345,16, é adicionada à massa de peptídeo de 1380,70. De modo interessante o peptídeo modificado de iodoacetamida não ficou evidente em MH<sup>+</sup> de 1437,73 na digestão reagida com o composto I-7 indicando que a reação foi totalmente completa. Há também evidência de vários outros peptídeos modificados, entretanto, seus sinais foram baixos.

Evidência de composto I-7 foi observada em MH<sup>+</sup> de 346,12 na faixa de massa baixa dos espectros. Os espectros de fragmentação do pico 346,12 não mostraram fragmentos diagnósticos que estavam evidentes nos espectros de PSD dos peptídeos modificados (Veja figura 11).

Para também verificar a presença dos peptídeos modificados com o composto I-7, os peptídeo em MH<sup>+</sup> de 1725,88 e 1118,55 foram submetidos a análise de PSD (MS/MS). Uma análise correlacional com o banco de dados de homosapien identificou os peptídeo corretos como sendo modificados por I-7. O composto I-11 foi também testado usando o mesmo procedimento e mostrou modificação mensurável.

#### **Instrumental:**

Para as digestões tríplicas o instrumento foi ajustado no modo Reflectron com uma configuração de extração pulsada de 2200. A calibração foi feita usando o padrão Laser Biolabs Pep Mix (1046,54, 1296,69, 1672,92, 2093,09, 2465,20). Para análise de CID/PSD o peptídeo foi selecionado usando cursores para ajustar a cronometragem de fechamento de ion e a fragmentação ocorreu em uma força de laser cerca de 20% mais elevada e ele foi usado como o gás de colisão para CID. A calibração para os fragmentos foi feita usando a calibração de fragmentação P14R para o Reflectron de campo curvo.

#### **EXEMPLO 293**

**Protocolo de Ensaio Omnia para Avaliação da Potência Contra a Forma Ativa de JAK3:**

- O Protocolo de Ensaio Omnia para Avaliação da Potência Contra JAK3 foi realizado de uma maneira substancialmente similar como aquela descrita no exemplo 251 acima exceto que as condições de reagente otimizadas por JAK3 modificado foram:

[JAK3] = 5 nM, [ATP] = 5  $\mu$ M, [Y12-Sox] = 5  $\mu$ M (ATP KMapp ~5  $\mu$ M).

**EXEMPLO 294**

- A tabela 18 mostra a atividade de compostos selecionados desta invenção no ensaio de inibição de JAK3. Os números de composto correspondem aos números de composto na tabela 5. Os compostos tendo uma atividade designada como "A" forneceram um  $IC_{50} \leq 10$  nM; compostos tendo uma atividade designada como "B" forneceram um  $IC_{50}$  10-100 nM; compostos tendo uma atividade designada como "C" forneceram um  $IC_{50}$  de 100-1000 nM; compostos tendo uma atividade designada como "D" forneceram um  $IC_{50}$  de 1000-10.000 nM; e compostos tendo uma atividade designada como "E" forneceram um  $IC_{50} \geq 10.000$  nM.

**Tabela 18. Dados de Inibição de JAK3**

No. do Composto	Inibição de JAK3
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	B
I-11	A
I-23	A

No. do Composto	Inibição de JAK3
I-27	B
I-28	A
I-33	A
I-34	B
I-35	A
I-38	B
I-39	A
I-40	A
I-45	A
I-56	B
I <sup>R</sup> -7	D
I-96	A
I-182	A
I-238	D
I-241	C
I-242	A
I-243	A
I-244	A
I-245	A
I-246	C
I-247	A
I-248	A
I-323	E
I-360	A

**EXEMPLO 295****Protocolo de Ensaio Celular de JAK3 em Células CTLL2**

Os Compostos I-2, I-4 e I-7 foram testados no seguinte protocolo.

5

CTLL2: linhagem de célula de linfoma de murino ATCC: TIB-214.  
 $5 \times 10^6$  células/amostra foram IL-2 jejuado em meios de RPMI-1640 durante 2

horas. As amostras designadas foram em seguida tratadas com o composto durante 90 minutos. As amostras, exceto controle de DMSO foram em seguida estimuladas com IL-2 a 100nM durante 10 minutos. As amostras foram lisadas e submetidas à Análise do Oeste. Os resultados são exibidos na figura 12, figura 13 e figura 14.

#### EXEMPLO 296

##### Ocupação de BTK em células Ramos com I-7 e I-215 usando contas de estreptavidina

As células Ramos foram incubadas com 0,1, 0,05, 0,01, ou 0,001  $\mu$ M de I-7 em meio livre de soro durante 1 hora a 37°C. As células foram peletizadas por centrifugação e lisadas em Tampão de Extração de Célula (Invitrogen) durante 10 minutos no gelo, centrifugadas (10 minutos a 14.000 rpm) e o sobrenadante foi coletado. Os lisados de célula foram incubados com 1  $\mu$ M de I-215 durante 1 hora em temperatura ambiente, em seguida incubados com contas de agarose acopladas a estreptavidina (ThermoFisher) durante a noite a 4°C. As contas foram lavadas três vezes com tampão de lise e as proteínas ligadas foram evaporadas das contas a 95°C durante 5 minutos em 4X de Tampão de Amostra LDS. A quantidade de BTK associada com a sonda de I-215 foi avaliada por Western blot de BTK. Todos os valores foram normalizados para a amostra tratada por DMSO que é ajustada para 100%. **Figura 16** mostra a Western blot; **Figura 17** mostra a quantificação da figura 16 demonstrando que a proteína BTK não ocupada está disponível para a sonda I-215 quando as células foram expostas a concentrações baixas (10 nM, 1 nM) de I-7, porém em concentrações elevadas de I-7 a proteína BTK é completamente ocupada e não pode interagir com I-215.

#### EXEMPLO 297

##### Experimento de Solapamento com I-7 e sonda de composto I-215

As células Ramos foram incubadas com 0,1  $\mu$ M de I-7 ou um composto de controle inibidor de BTK reversível em meio livre de soro durante 1 hora a 37°C. As células foram em seguida lavadas em meio livre de composto e lisadas 0, 4, 6, ou 8 horas após a remoção do composto. Os li-



sados de célula foram incubados com 1  $\mu$ M de **I-215** durante 1 hora em temperatura ambiente, em seguida durante a noite a 4 °C com contas de agarose acopladas a estreptavidina. Proteína foi evaporada das contas e associação de BTK foi avaliada por Western blot. Figura 18 mostra a Western blot;

- 5 Figura 19 mostra a quantificação da figura 18 e demonstra que toda a proteína BTK permanece ocupada por **I-7** durante mais de 8 horas. Isto sugere que o horário para ressíntese de proteína BTK detectável em células Ramos seja mais do que 8 horas. Em contraste, com o controle inibidor reversível, 45% de proteína BTK é não ligada e disponível para a sonda em 0 hora e
- 10 por 4 horas 100% de proteína BTK é não ligada e disponível para ligar a sonda. Todas as amostras foram normalizadas para as células tratadas com DMSO colhidas em 0 hora.

#### **EXEMPLO 298**

##### **Medição da Ocupação de BTK de Amostras *in vitro* por ELISA**

- 15 Para determinar a quantidade de BTK livre nos lisados de tecido ou célula, um protocolo de ELISA foi empregado o qual utiliza uma sonda de composto biotinilada que se liga somente ao BTK não ligado, livre. A biotina conjugada é capturada em uma placa ELISA revestida por estreptavidina e detectada com um anticorpo anti-BTK de camundongo (Becton Dickinson,
- 20 Franklin Lakes, NJ, USA) e um anticorpo HRP anti-camundongo de cabra secundário (Zymed, South San Francisco, CA, USA).

- Todas as amostras foram preparadas com concentrações iguais de tampão de lise Biorad (Hercules, CA, USA), 0,5% de albumina de soro bovina em PBS com 0,05% de Tween-20 para fornecer uma concentração
- 25 final de 1  $\mu$ M de **I-215**. As amostras foram incubadas em uma placa de mistura durante 1 h em temperatura ambiente ao mesmo tempo em que agitando para proporcionar que a sonda de composto **I-215** se ligue ao BTK livre. Após a incubação com **I-215**, as amostras foram adicionadas a uma placa ELISA revestida de estreptavidina (Pierce, Rockford, IL, USA) e incubadas
- 30 durante 1 h em temperatura ambiente ao mesmo tempo em que agitando. A placa foi em seguida lavada com PBS contendo 0,05% de Tween-20 usando um lavador de placa automático. O anticorpo anti-BTK foi preparado em dilu-

ição de 1 : 1000 em 0,5% de BSA em PBS (0,05% de Tween-20) e adiciona-  
do à placa de ELISA. A placa foi incubada durante 1 h em temperatura am-  
biente ao mesmo tempo em que agitando. A placa foi lavada como descrito  
5 em 0,5% de BSA em PBS (0,05% de Tween-20). A placa foi incubada e la-  
vada como descrito acima. TMB foi adicionado à placa, e OD<sub>650</sub> foi monito-  
rado até que alcançasse 1 unidade OD. A reação foi em seguida parada com  
a adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A placa foi analisada usando software Gen 5, e uma  
curva de Logística de Parâmetro 4 foi empregada para quantificar as amos-  
10 tras. O BTK recombinante (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) foi usado para a  
curva padrão.

Tabela 19 mostra os resultados com células Ramos reportadas  
como concentração na qual >50% ou >90% de BTK é ocupado. Uma con-  
centração designada como "A" é maior do que 1 nM; uma concentração de-  
15 signada como "B" é maior do que 10 nM; e uma concentração designada  
como "C" é maior do que 50 nM.

**Tabela 19.**

No. do Composto	>50% de ocupação	>90% de ocupação
I-7	A	B
I-182	A	C
I-96	A	B

#### **EXEMPLO 299**

##### **Ocupação de Sonda Covalente de Célula B Primária Humana *in vitro***

20 As células B primárias humanas foram isoladas como descrito  
no exemplo 256, em seguida ressuspensas no meio RPMI (10% de soro). O  
composto a ser analisado foi adicionado em uma diluição de 1:1000 ao meio.  
As células foram incubadas com o composto em uma incubadora de cultura  
de tecido durante 1 hora a 37°C. Após a incubação, as células foram peleti-  
25 zadas, lavadas com 1X PBS, e lisadas em gelo durante 45 minutos com agi-  
tação ocasional. As amostras foram centrifugadas em uma microcentrífuga  
gelada durante 30 minutos em 14.000 rpm e o sobrenadante foi isolado. O  
sobrenadante foi analisado como descrito no exemplo 283 usando I-215. I-

**96** e **I-182** ocuparam pelo menos 50% de BTK em concentrações maiores do que 10 nM.

### **EXEMPLO 300**

#### **Ocupação de Sonda Covalente de Célula B Primária de Cachoro *in vitro***

- 5 O sangue total canino (30 mL) foi diluído para 50 mL total com 1X PBS e colocado em camadas sobre o topo de Histopaque-1077 (Sigma Aldrich). O sangue total Histopaque foi centrifugado em 400 x g durante 30 minutos em uma centrífuga de Beckman com centrífuga sem freio. As células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram coletadas e peletizadas em 400 x g durante 15 minutos. As células vermelhas do sangue (RBCs) foram lisadas com 2,5 mL de tampão de lise de RBC (Boston Bio-products) e os PBMCs restantes foram lavados 3 vezes em 1X PBS em 250 x g. PBMCs foram tratados com o composto em uma diluição de 1:1000 durante uma hora a 37°C, lavados com PBS e lisados em gelo durante 45 minutos. O lisado foi centrifugado durante 30 minutos em 14.000 x g e o sobrenadante coletado. O sobrenadante foi analisado como descrito no exemplo 283 usando **I-215**. **I-96** ocupou pelo menos 50% de BTK em concentrações maiores do que 10 nM.

### **EXEMPLO 301**

#### **Medição da ocupação de BTK de amostras *in vivo* por ELISA**

- Os ratos foram dosados oralmente com 30 mg/kg de composto e os baços foram colhidos 2 ou 24 horas após o tratamento com o composto. Os baços dos ratos foram rompidos entre duas lâminas de microscópio revestidas com o vidro gelado para recuperar as suspensões de célula única.
- 25 As células vermelhas do sangue foram lisadas incubando-se com tampão de lise de RBC (Boston BioProducts) durante 2 minutos em temperatura ambiente, as células foram em seguida ressuspensas em meio completo de RPMI e peletizadas por centrifugação. As células B de rato foram isoladas por seleção positiva com conjugados de conta magnética de anticorpo B220+,
- 30 purificadas por coluna de MACS e lisadas em tampão de lise de Bio-Rad em uma concentração de 10 milhões de células/100 µl. Os lisados foram analisados empregando a sonda do composto biotinilado **I-215** em um protocolo

de ELISA como descrito em detalhes no EXEMPLO 278. Tabela 20 mostra os resultados.

**Tabela 20.**

Tratamento	% de ocupação de BTK 2 h	% de ocupação de BTK 24 h
Veículo	0	0
I-96	87	60
I-4	87	68
I-7	98	78
I-190	18	13
I-182	99	79

## EXEMPLO 302

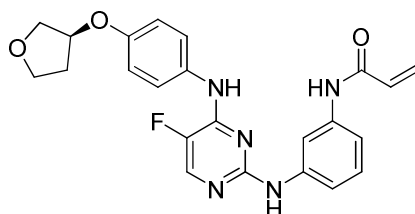
### 5 Análise Proteômica

As proteínas que são covalentemente ligadas a I-215 em um lisado de célula são identificadas usando espectrometria de massa. O lisado de célula é incubado com 1  $\mu$ M de I-215 durante 1 hora em temperatura ambiente, seguido pela adição de contas de agarose acopladas a estreptavidina. A espectrometria de massa é usada para identificar as proteínas exceto BTK. Estas são interações "não alvejadas" potenciais.

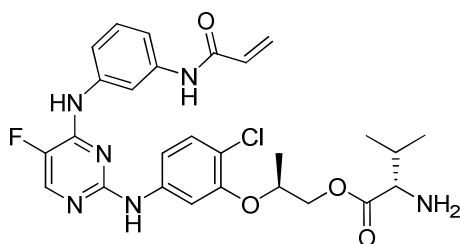
Ao mesmo tempo em que várias modalidades desta invenção são descritas aqui, é evidente que exemplos básicos podem ser alterados para fornecer outras modalidades que utilizam os compostos e métodos desta invenção. Portanto, será apreciado que o escopo desta invenção deva ser definido pelas reivindicações anexas exceto pelas modalidades específicas que foram representadas por meio de exemplo.

## REIVINDICAÇÕES

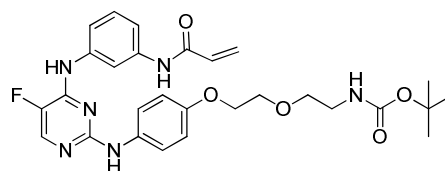
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:



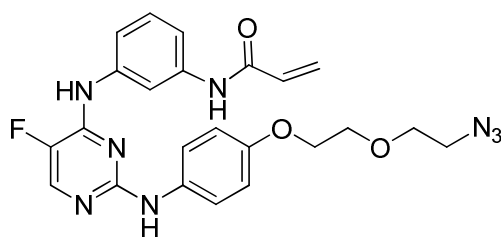
**I-338**



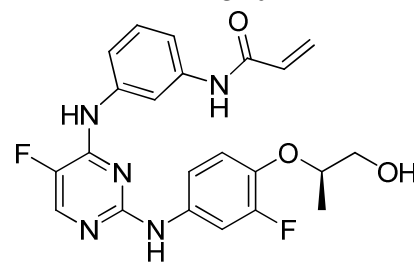
**I-369**



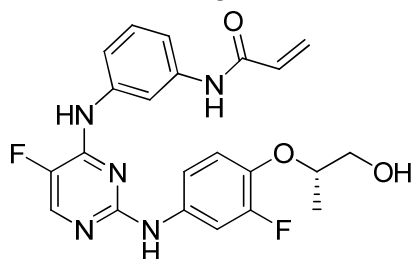
**I-370**



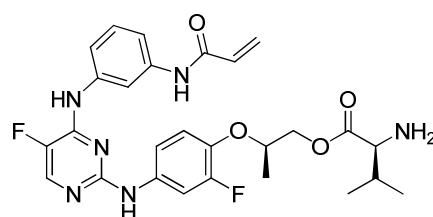
**I-371**



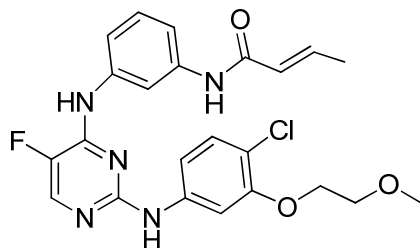
**I-372**



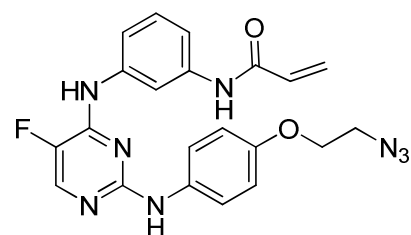
**I-373**



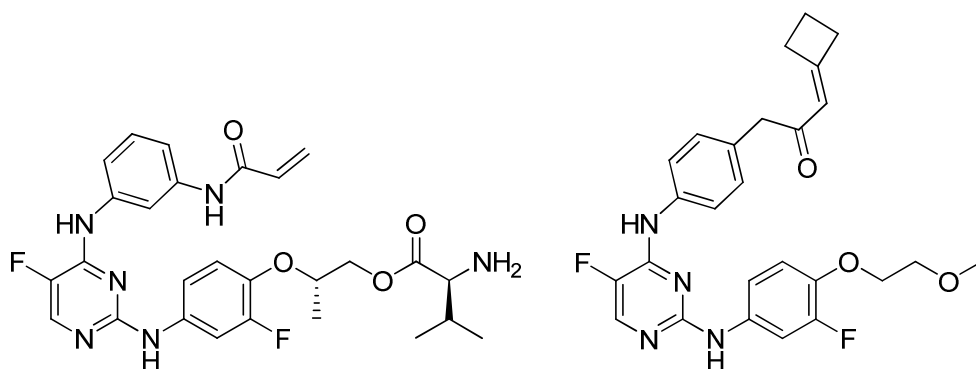
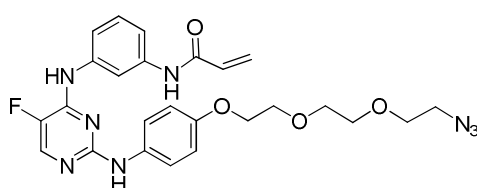
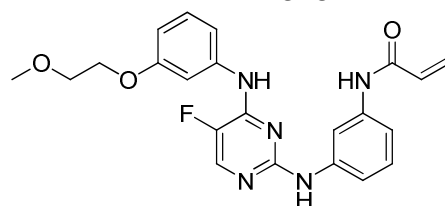
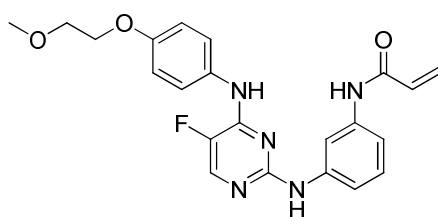
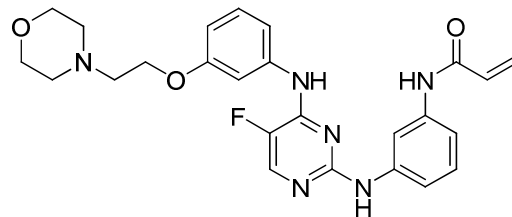
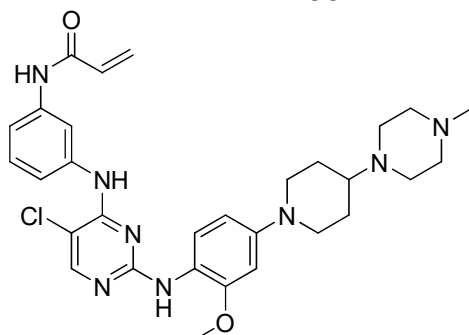
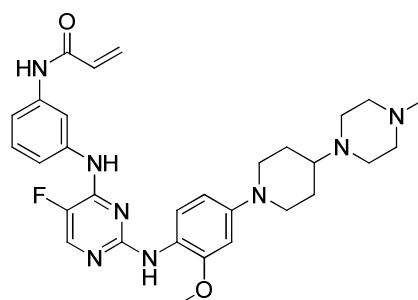
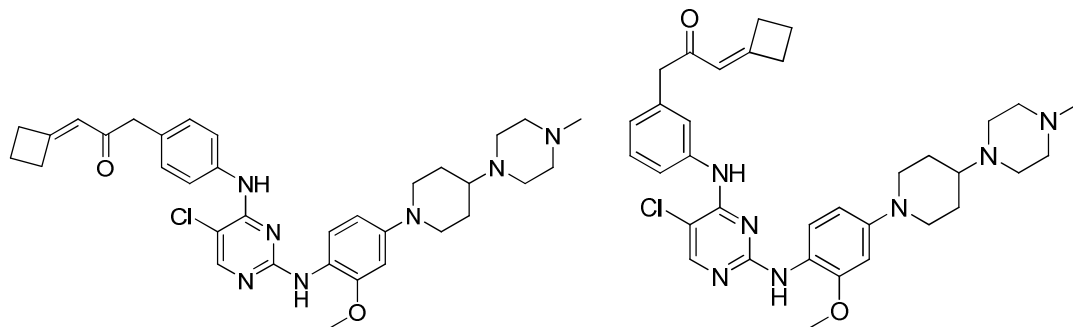
**I-374**

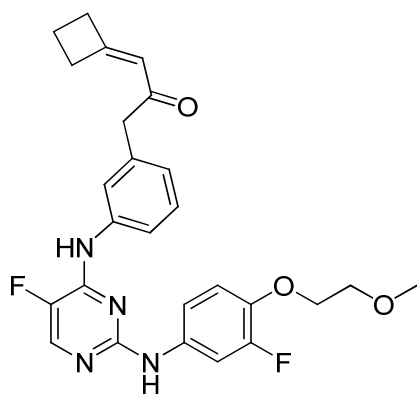
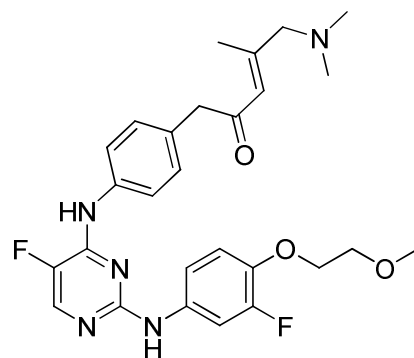
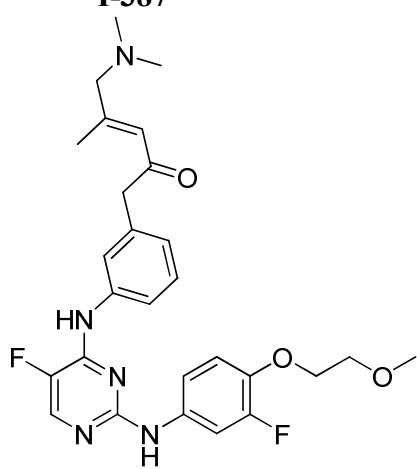
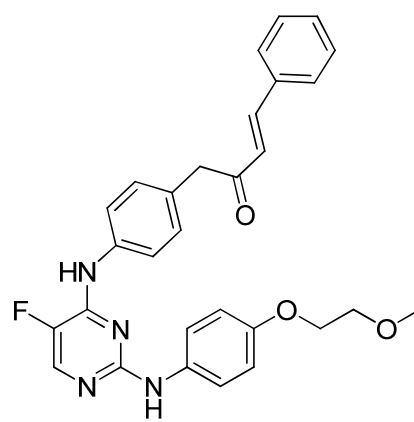
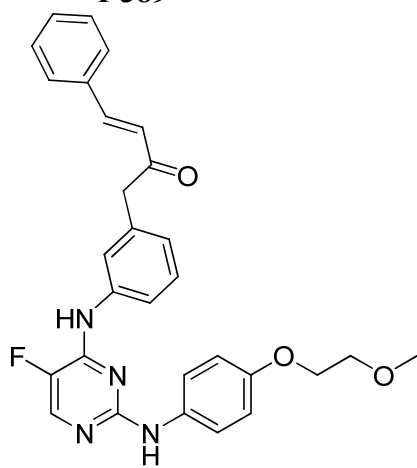
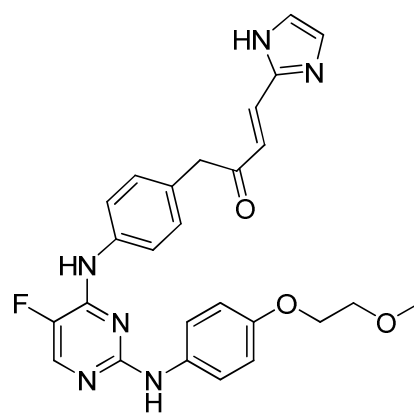


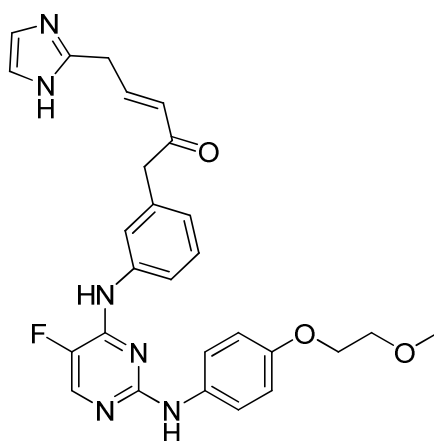
**I-375**



**I-376**

**I-377****I-378****I-379****I-380****I-381****I-382****I-383****I-384****I-385****I-386**

**I-387****I-388****I-389****I-390****I-391****I-392**

e **I-393**,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, e um adjuvante, veículo ou carreador farmaceuticamente aceitável.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que está em combinação com um agente terapêutico adicional.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um agente quimioterápico.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para inibir a atividade de uma quinase selecionada de: BTK, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 ou JAK3, ou de um mutante das mesmas.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a atividade quinase de BTK, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 ou JAK3, ou de um mutante das mesmas, é inibida irreversivelmente.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a atividade quinase de BTK, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 ou JAK3, ou de um mutante das mesmas, é inibida irreversivelmente por uma modificação covalente em uma cisteína (Cys) selecionada de: Cys 481 de BTK, Cys 797 de ErbB1, Cys 805 de ErbB2, Cys 803 de ErbB4 e Cys 909 de JAK3.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para tratar um distúrbio mediado por uma quinase selecionada de: BTK, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 ou JAK3.



9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio mediado por BTK selecionado de: uma doença autoimune, uma doença heteroimune, uma doença inflamatória, um câncer, uma doença dos ossos ou das articulações, ou um distúrbio tromboembólico.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o distúrbio mediado por BTK é selecionado de: artrite reumatoide, esclerose múltipla, diabetes, leucemia linfocítica crônica das células B, leucemia linfocítica aguda, leucemia da células pilosas, linfoma não-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo, câncer colorretal, câncer de Pâncreas, câncer ósseo, metastase óssea, osteoporose, diabetes, síndrome do cólon irritável, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico ou distúrbios associados com transplante renal.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para inibir a atividade de uma ou mais quinases de TEC, ou de um mutante das mesmas.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a atividade da quinase de TEC, ou de um mutante das mesmas, é irreversivelmente inibida.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a quinase de TEC é selecionada a partir de uma ou mais TEC, ITK ou BMX.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a atividade de uma ou mais TEC, ITK ou BMX é inibida irreversivelmente por uma modificação covalente de Cys 449 de TEC, Cys 442 de ITK ou Cys 496 de BMX.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para tratar um distúrbio mediado pela quinase de TEC.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio mediado por TEC selecionado de: distúrbio autoimune, um distúrbio inflamatório, um distúrbio proliferativo, uma doença hiperproliferativa, uma doença imunológica mediada, uma doença do

trato respiratório, uma doença dos ossos e articulações, um distúrbio da pele, um distúrbio gastrointestinal, uma doença sistêmica ou rejeição a aloenxerto.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio mediado por ErbB1, ErbB2, ErbB3 ou ErbB4, selecionado de um carcinoma selecionado de: câncer de mama, glioblastoma, cancer de pulmão, câncer de cabeça e pescoço, câncer color-retal, câncer de bexiga, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glândulas salivares, carcinoma de ovário ou câncer pancreático.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o distúrbio mediado por ErbB1, ErbB2, ErbB3 ou ErbB4, é selecionado de: neurofibromatose do tipo I (NF1), neurofibromatose do tipo II (NF2), neoplasia das células de Schwann (ex. MPNST), ou Schwannoma.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio mediado por JAK3 selecionado de: um distúrbio autoimune, um distúrbio inflamatório, um distúrbio neurodegenerativo ou um tumor maligno sólido ou hematológico.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio mediado por JAK3 é diabetes.

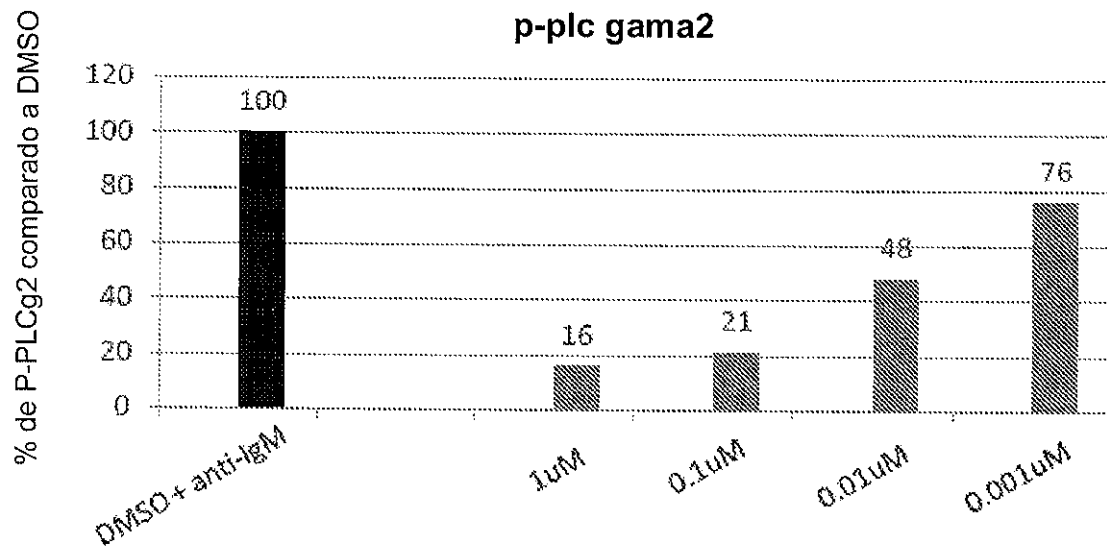
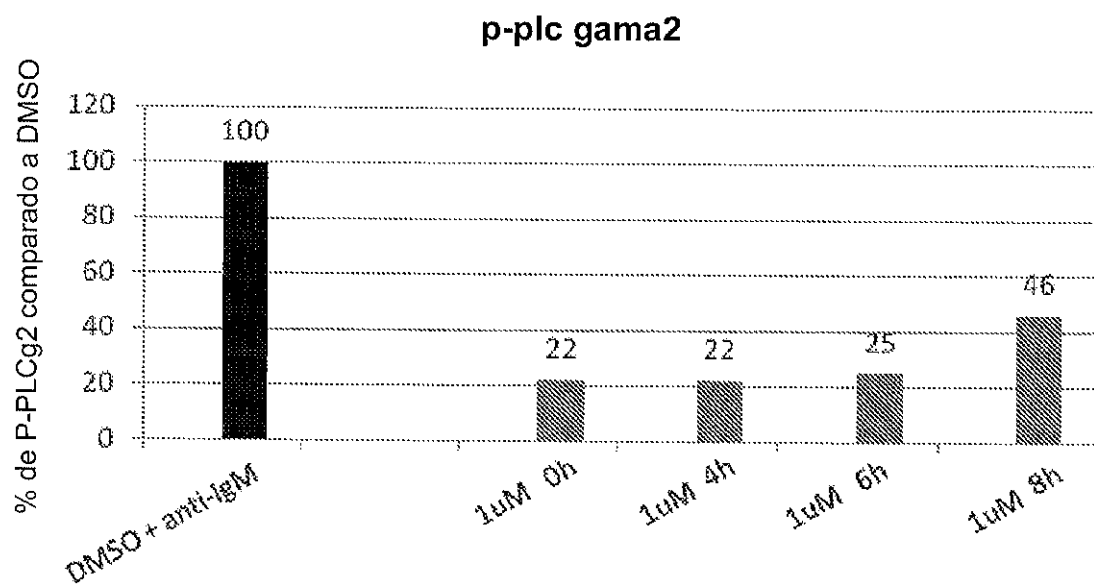
Dose-Resposta com o Composto I-2 em células RamosSolapamento com 1 μM de Composto I-2 em células Ramos

FIG. 1

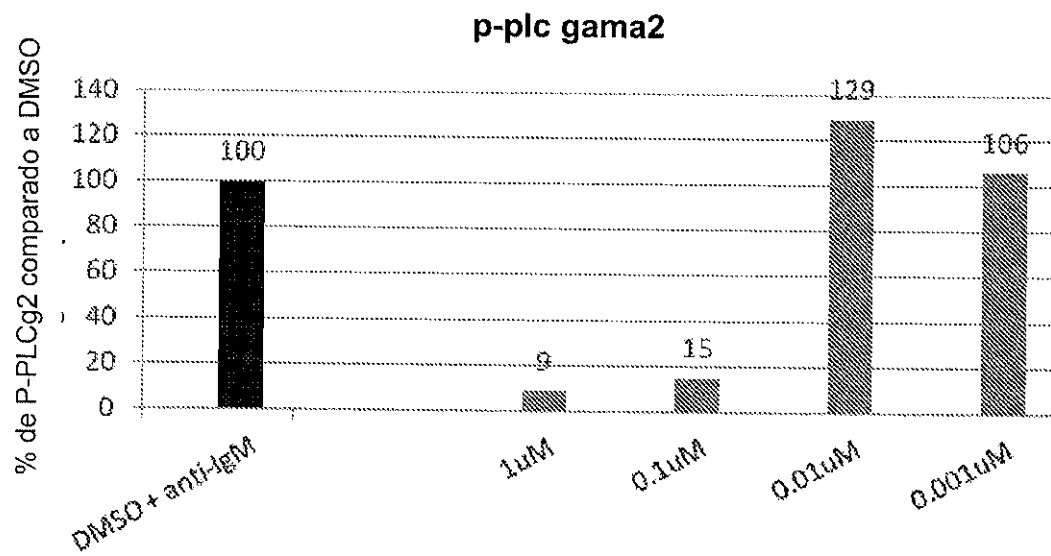
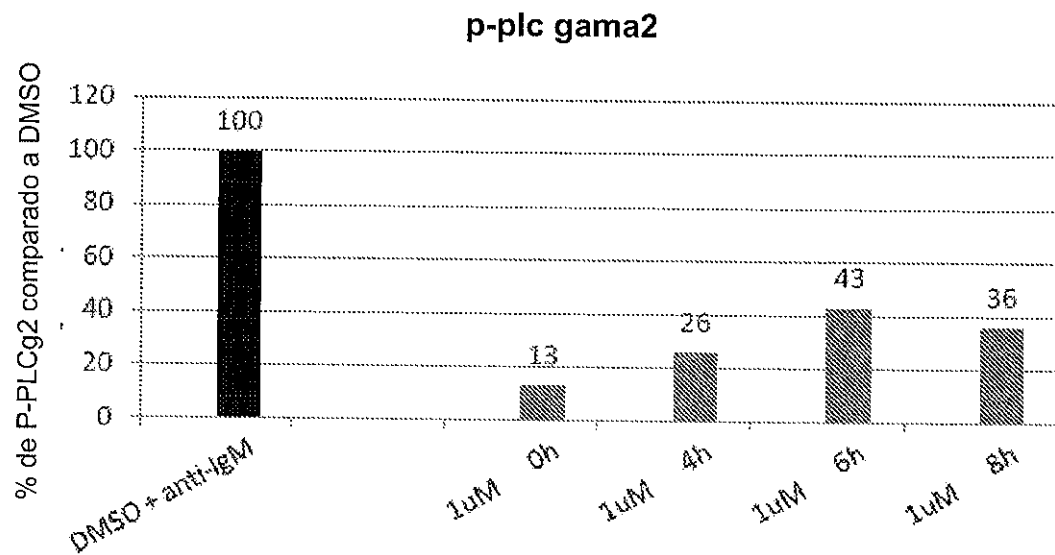
Dose-Resposta com o Composto I-4 em células RamosSolapamento com 1 μM de Composto I-4 em células Ramos

FIG. 2

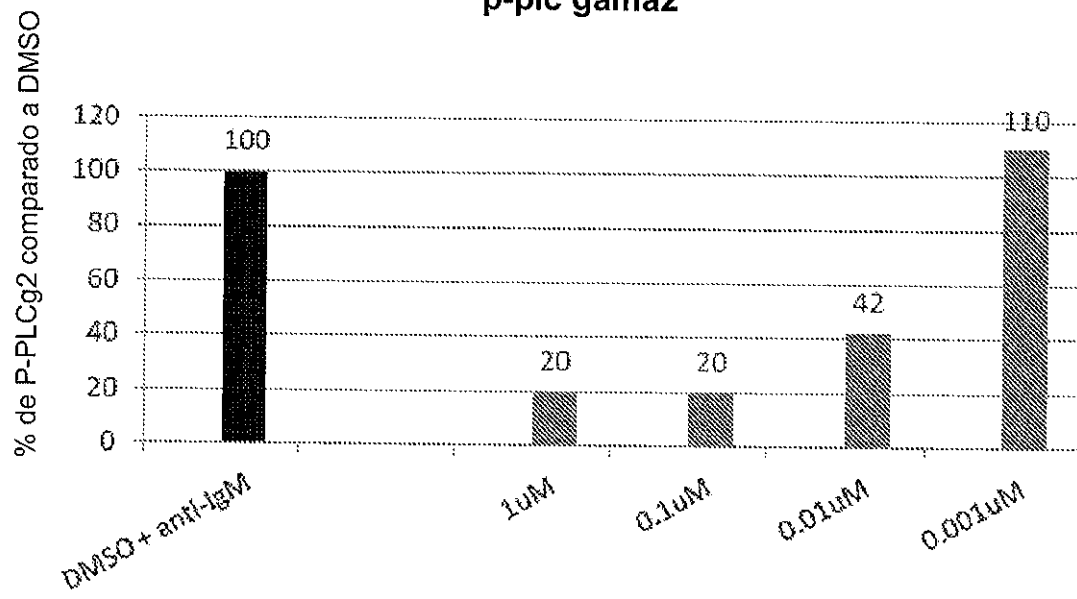
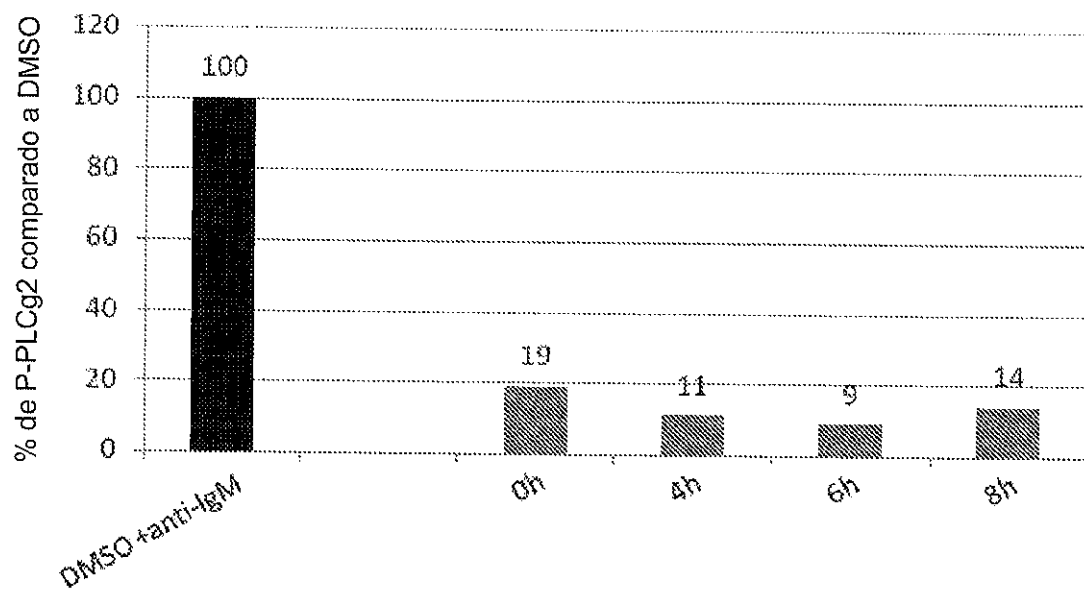
Dose-Resposta com o Composto I-7 em células Ramos**p-plc gama2**Solapamento com 1 μM de Composto I-7 em células Ramos**p-plc gama2**

FIG. 3

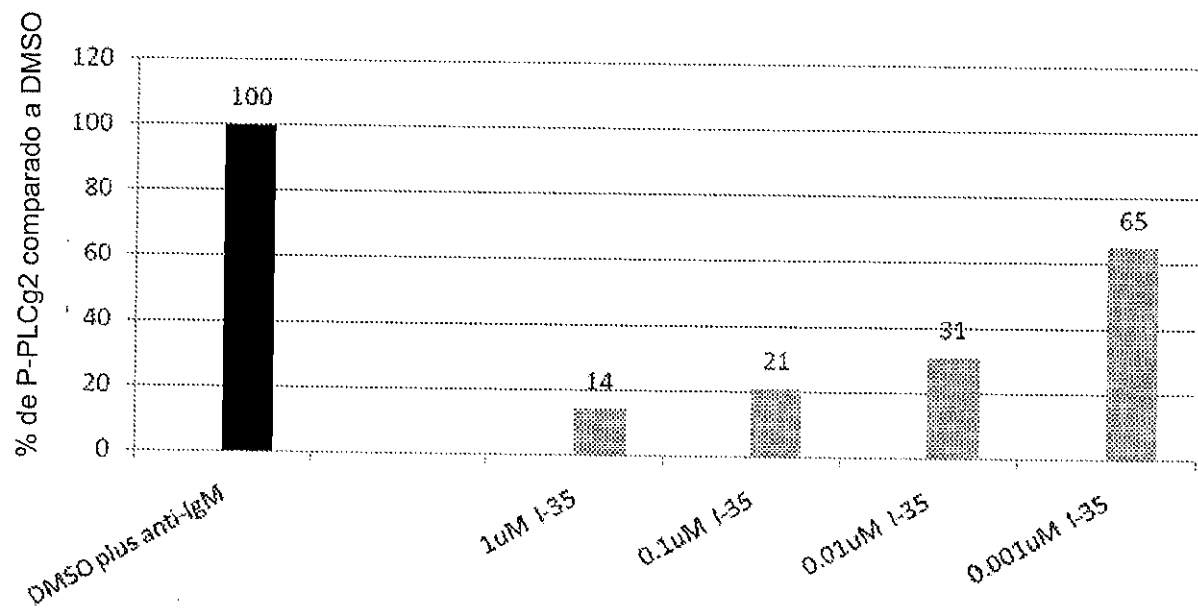
Dose-Resposta com o Composto I-35 em células Ramos**Fosfo p-plc gama2**

FIG. 4

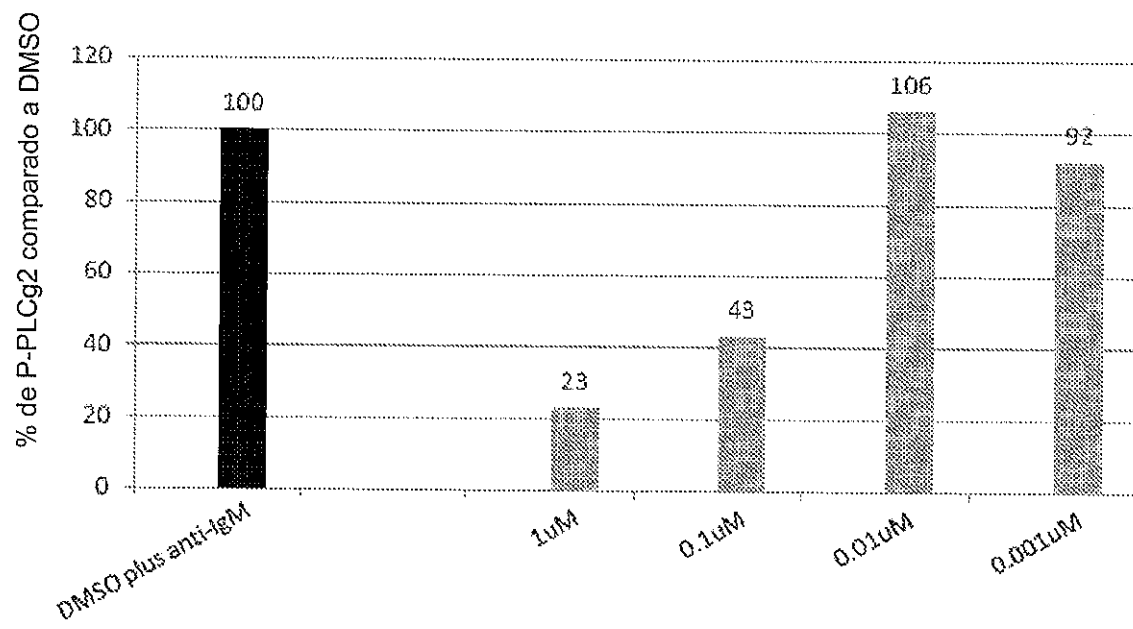
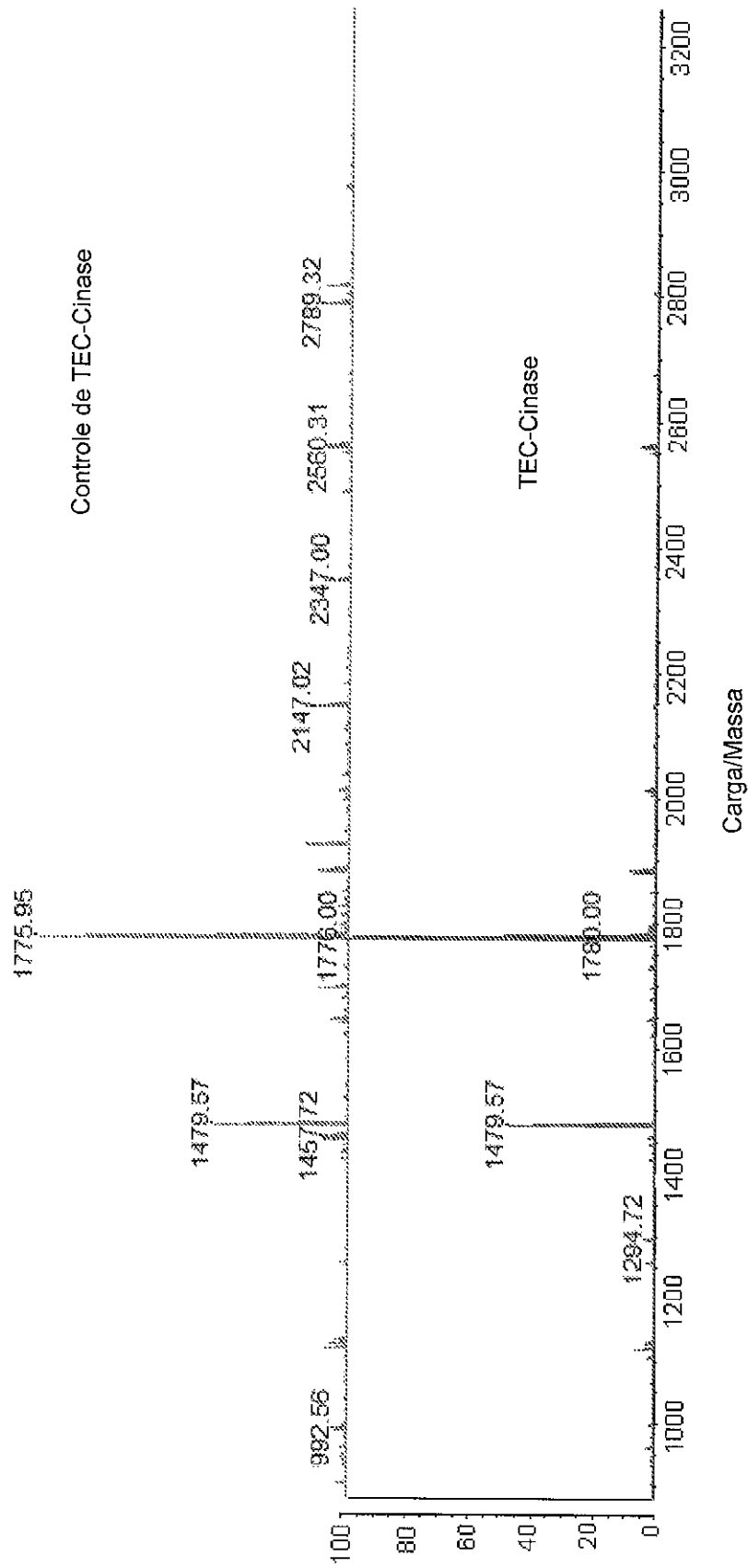
Dose-Resposta com o Composto I-38 em células Ramos**Fosfo p-plc gama2**

FIG. 5

TEC-Cinase – Resultados de Digesto Triptico de Composto I-2



**FIG. 6**



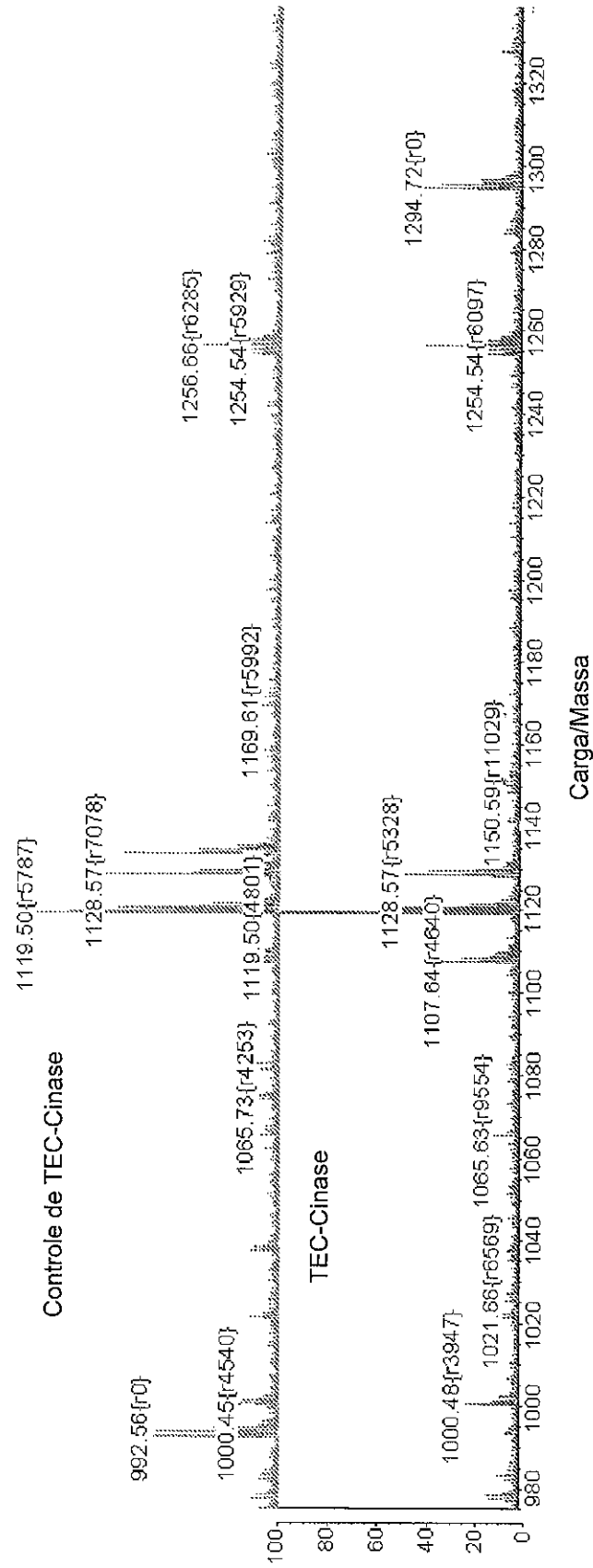


FIG. 6 (Continuação)

TEC-Cinase – Resultados de Digesto Triptico de Composto I-4

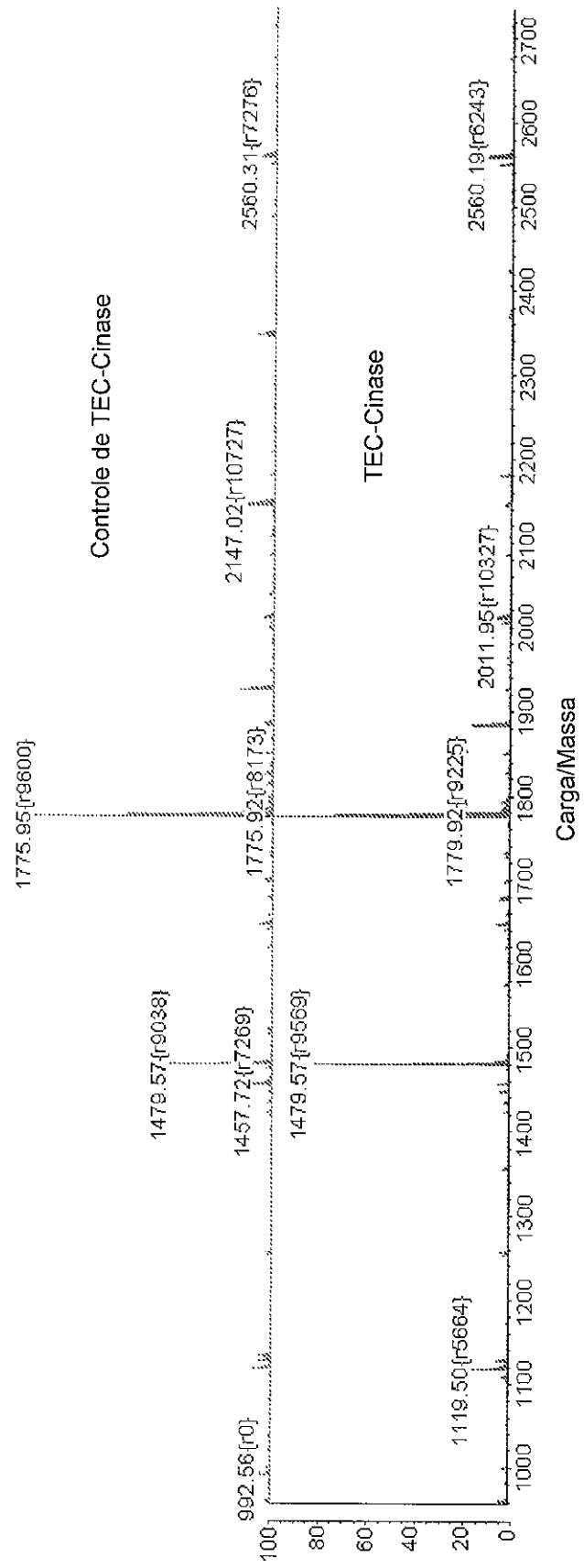


FIG. 7

9/29

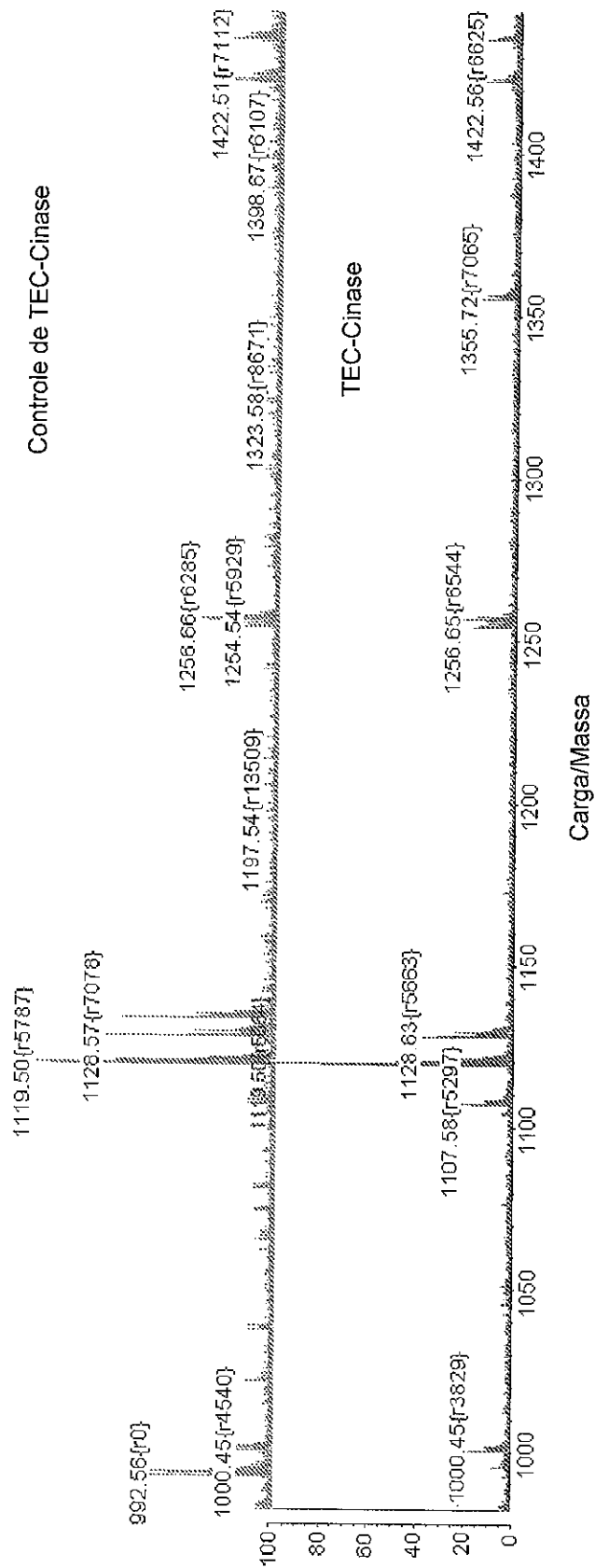


FIG. 7 (Continuação)

TEC-Cinase – Resultados de Digesto Triptico de Composto I-7

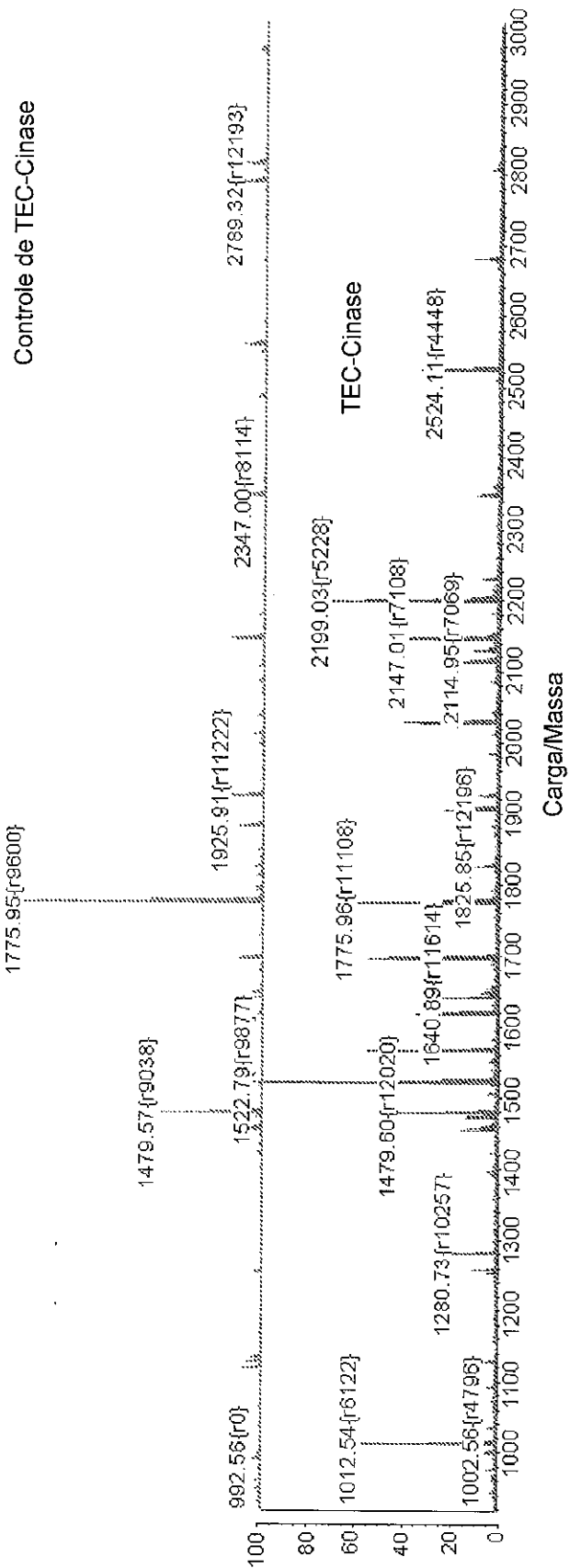


FIG. 8

**FIG. 8 (Continuação)**

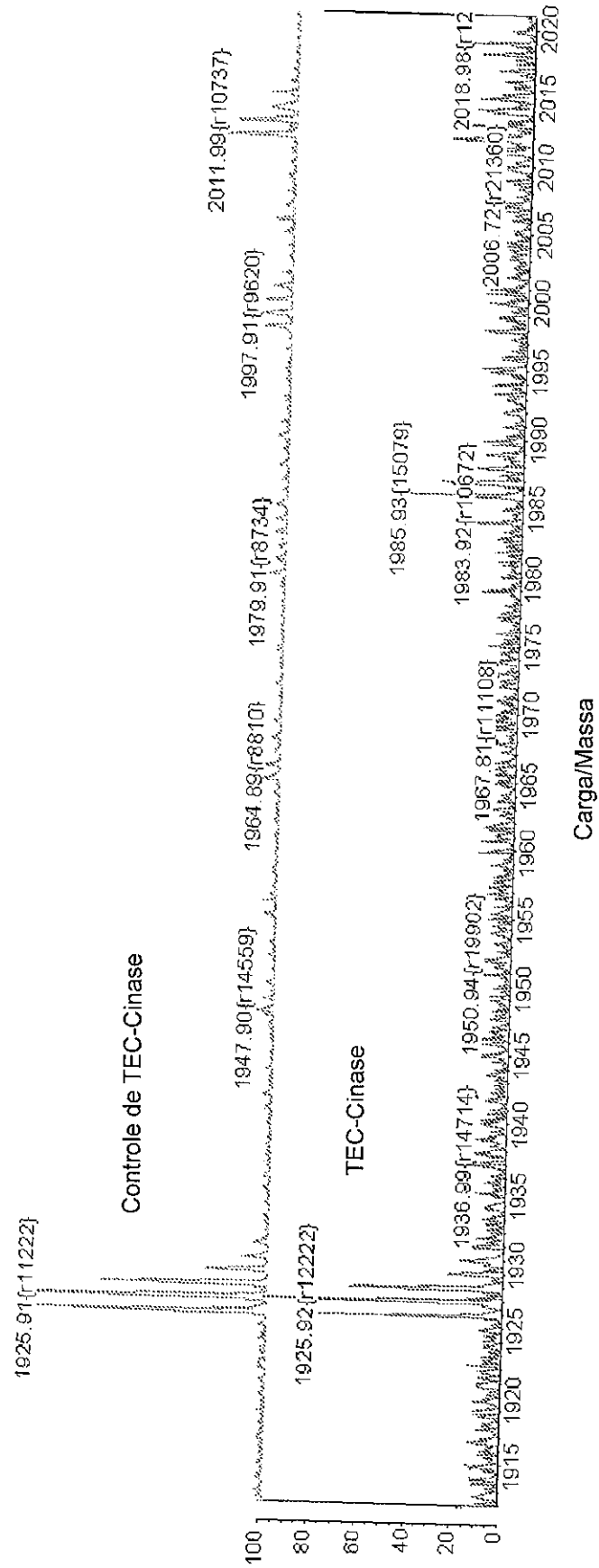
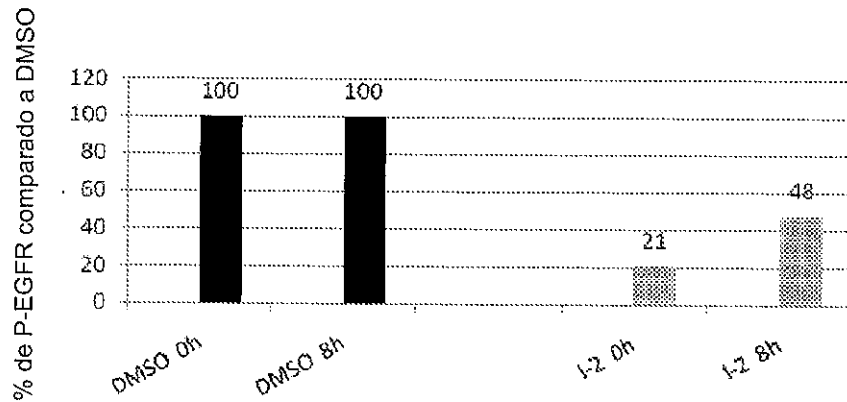


FIG. 8 (Continuação)

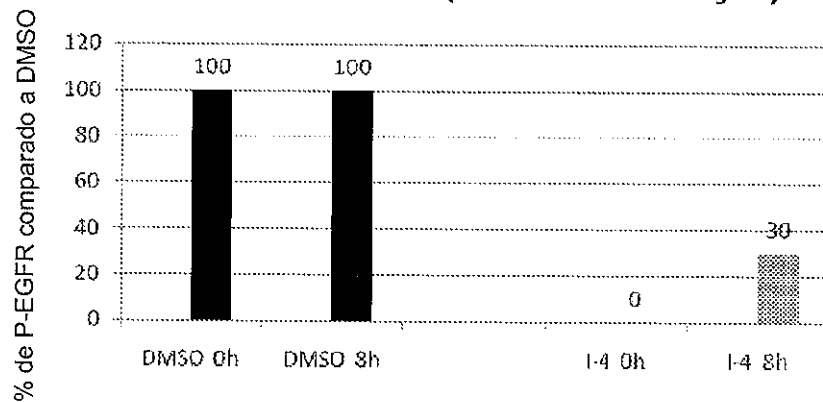
Experimentos de Solapamento com os Compostos I-2, I-4 e I-7 em células HCC827 contendo Mutante de Deleção EGFR

**\*\* Concentração de Composto usado é 1 M em todos os casos**

**Fosto Y1068 EGFR (mutante de deleção)**



**Fosto Y1068 EGFR (mutante de deleção)**



**Fosto Y1068 EGFR (mutante de deleção)**

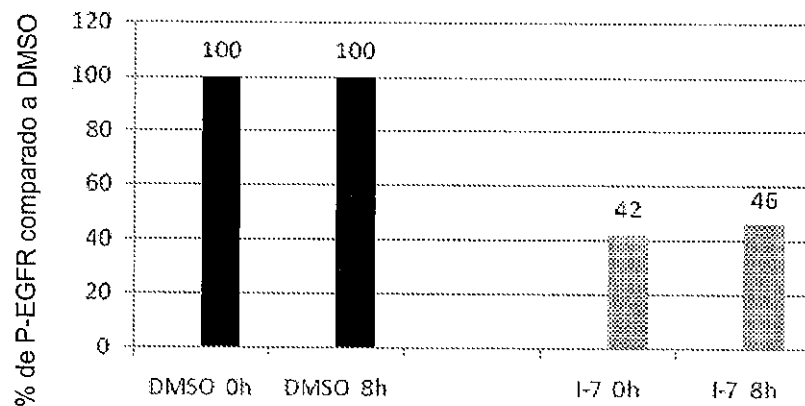


FIG. 9

Experimentos de Solapamento com o Composto I-7 em  
células A-431 (EGFR selvagem)

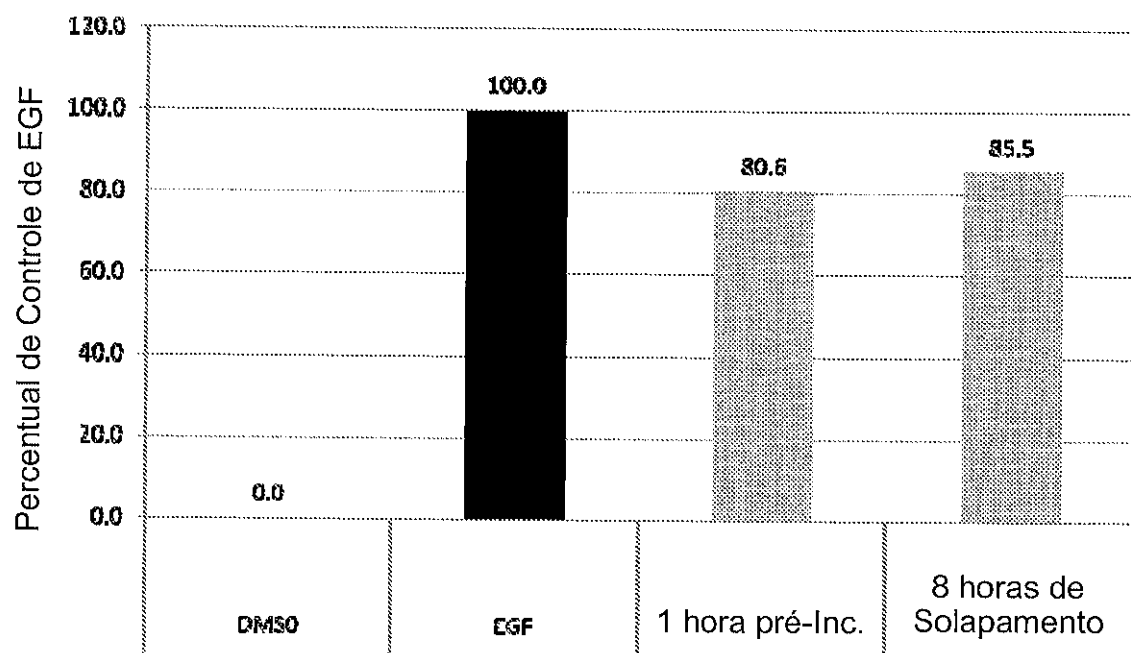


FIG. 10



JAK-3 Cinase – Resultados de Digesto Triptico de Composto I-7

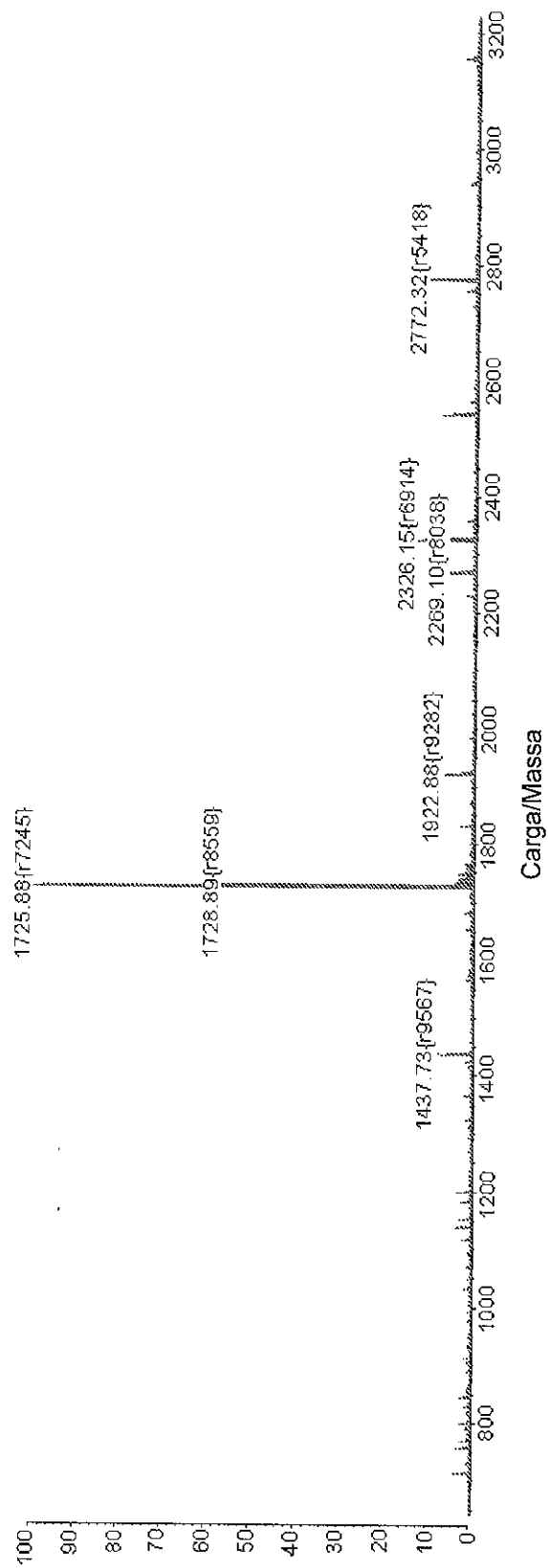


FIG. 11

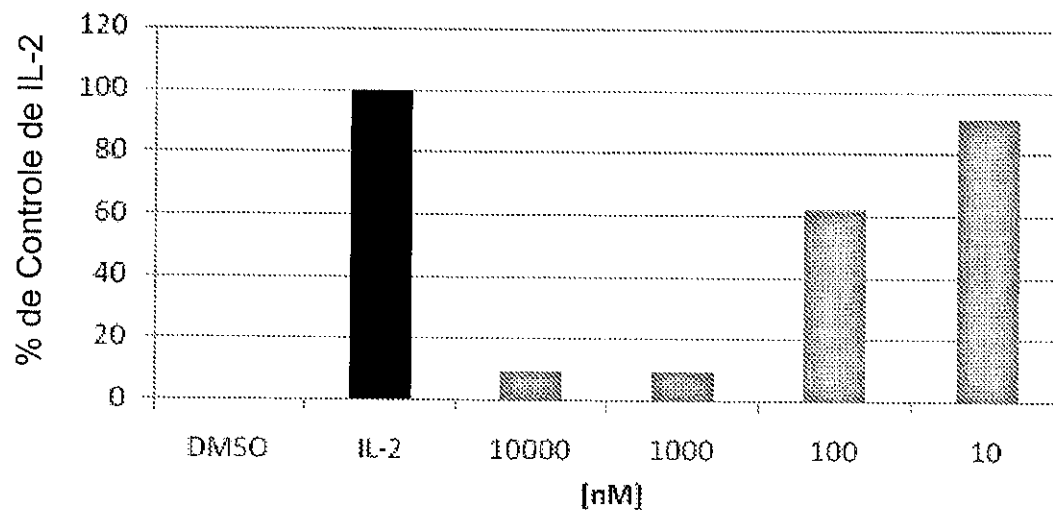
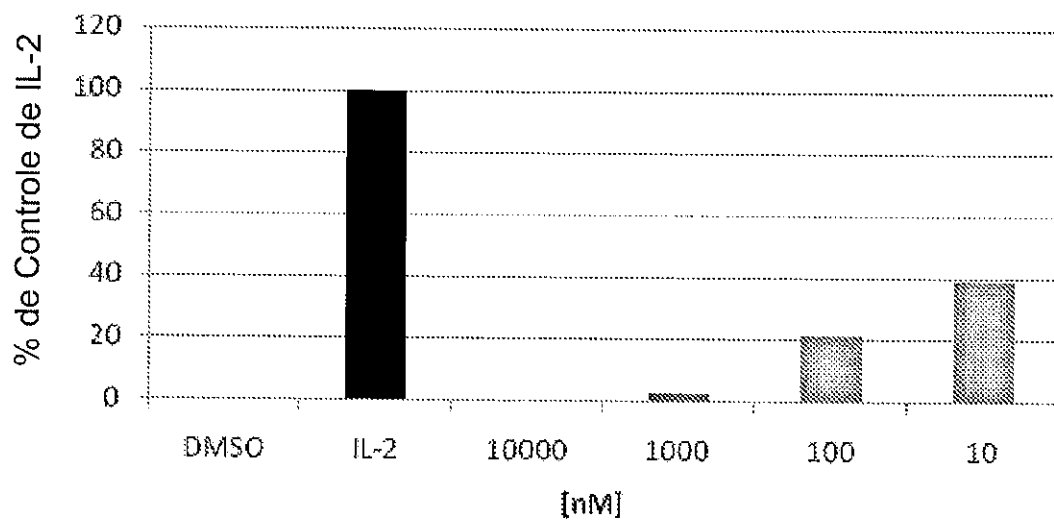
Dose – Resposta com o Composto I-4 em Células CTLL-2**P-Stat-3 em células CTLL-2 estimuladas com IL-2****P-Stat-5 em células CTLL-2 estimuladas com IL-2**

FIG. 12

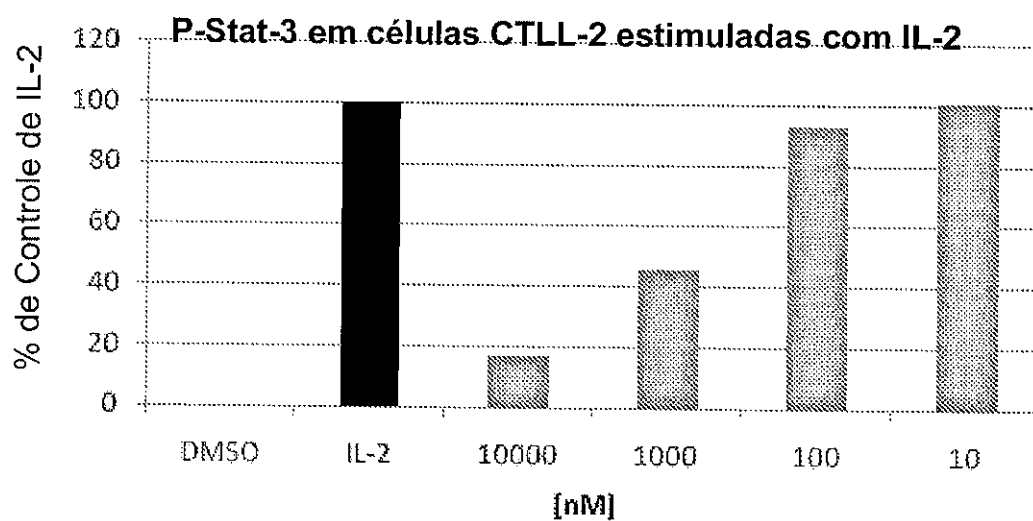
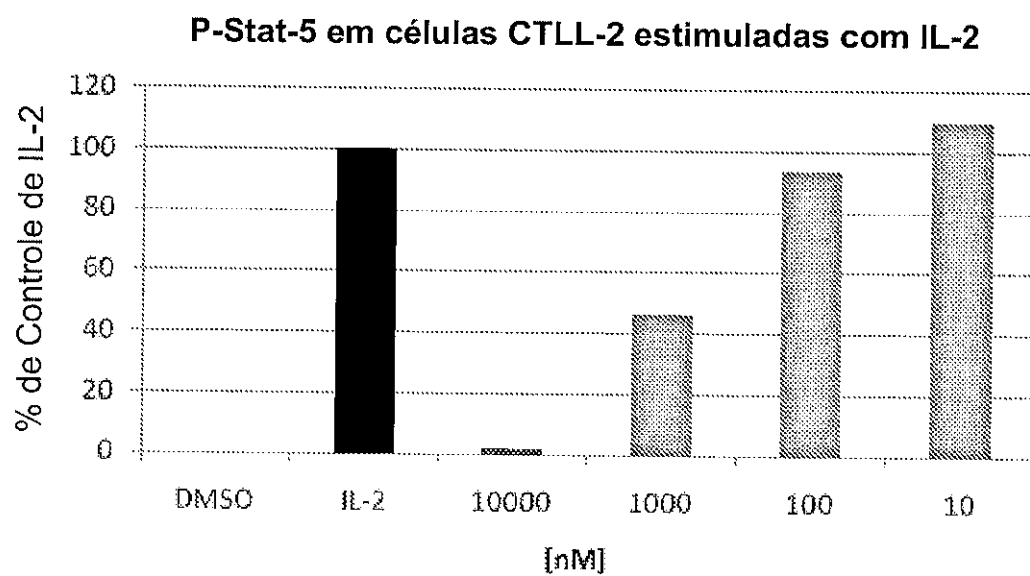
Dose – Resposta com o Composto I-4 em Células CTLL-2

FIG. 13

Dose – Resposta com o Composto I-7 em Células CTLL-2

**P-Stat-5 em células CTLL-2 estimuladas com IL-2**

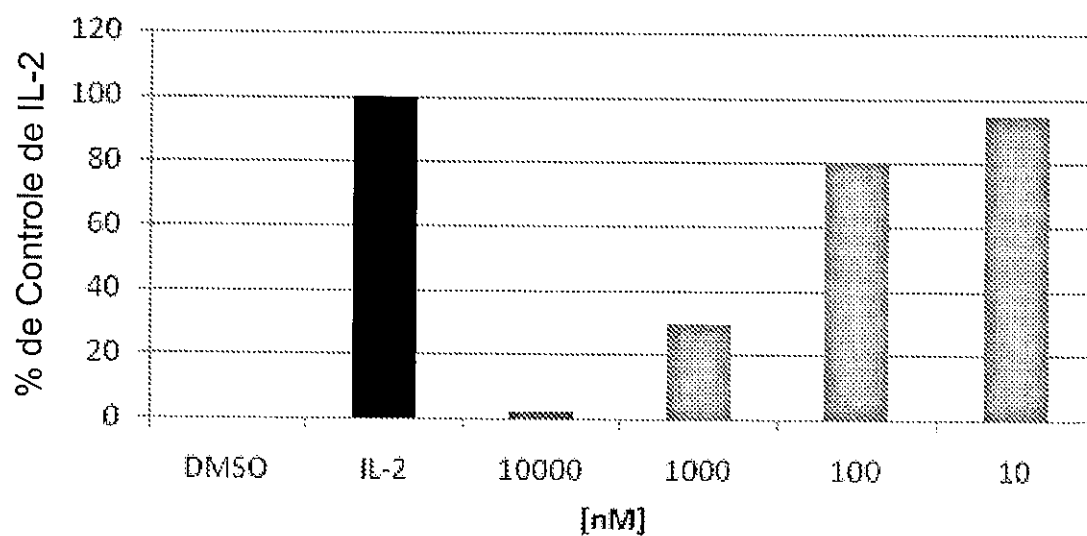


FIG. 14

Espec. Linear 4700 #1 MC=>SM11=>TR[BP = 01020.2, 2350]

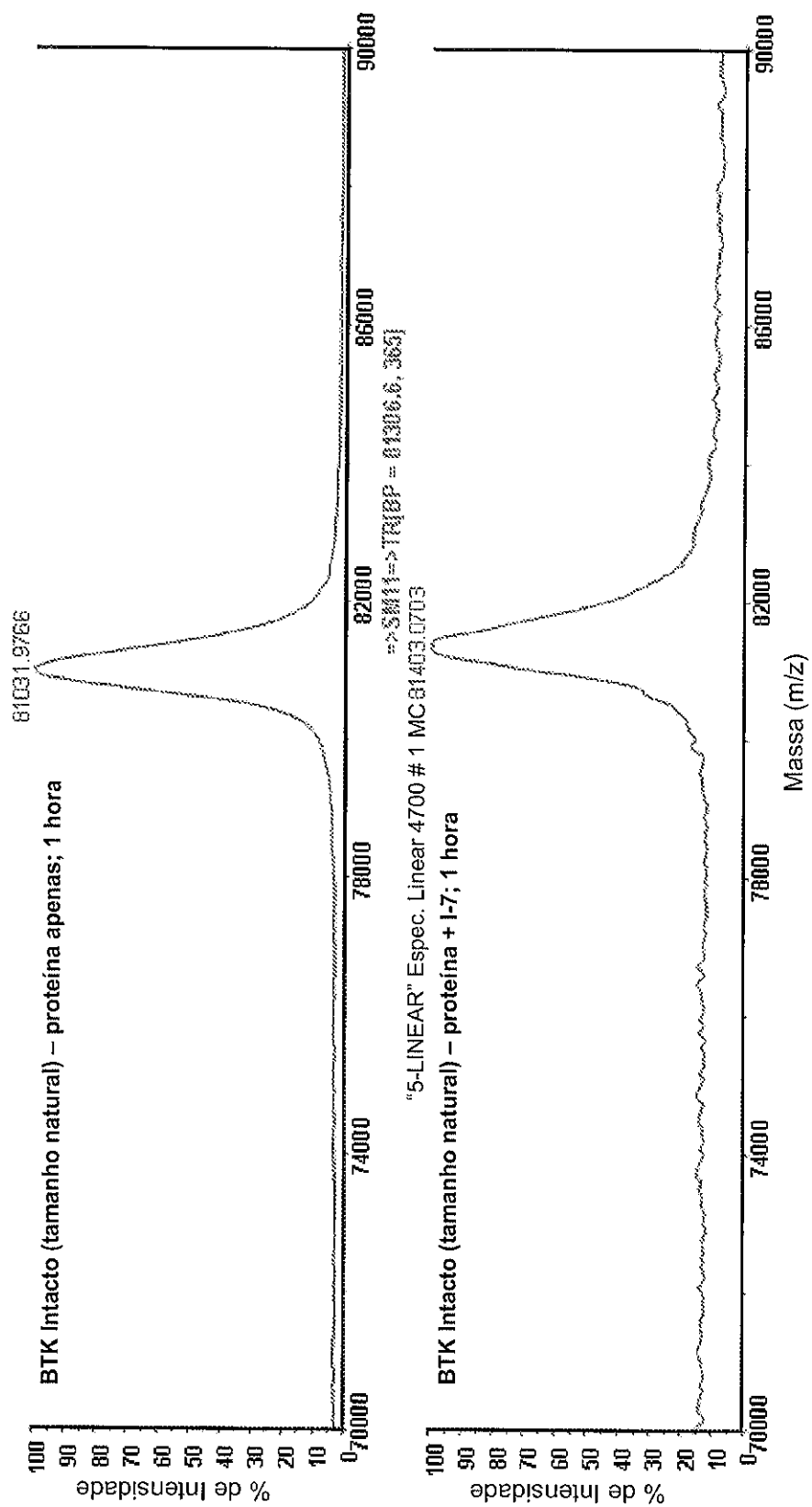


FIG. 15

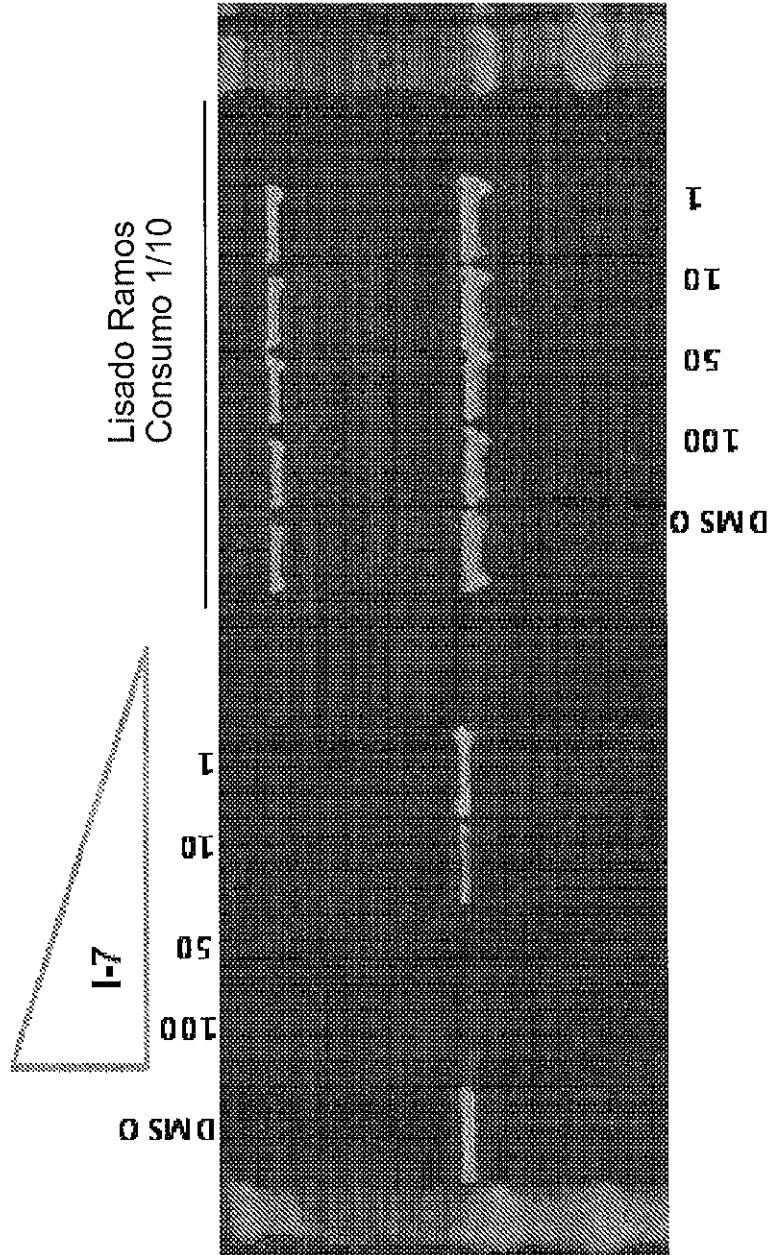


FIG. 16

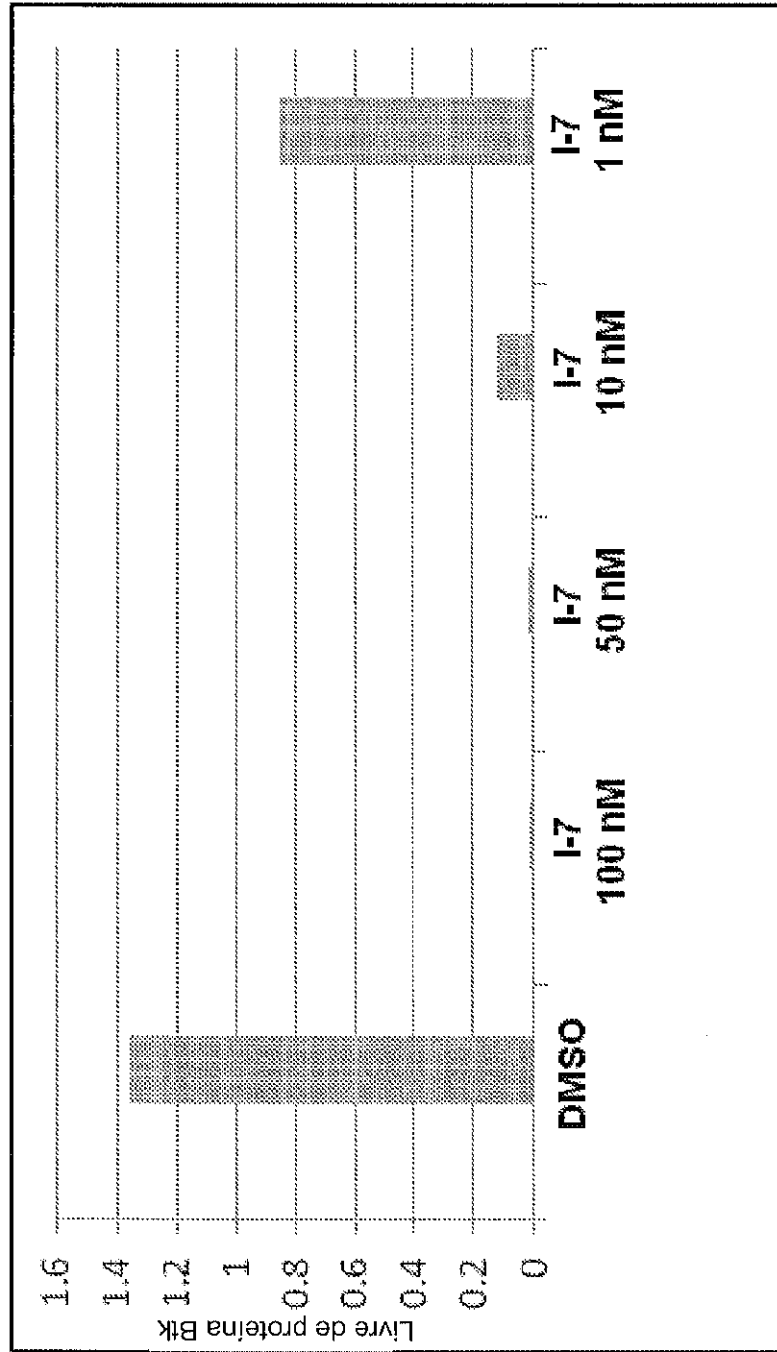
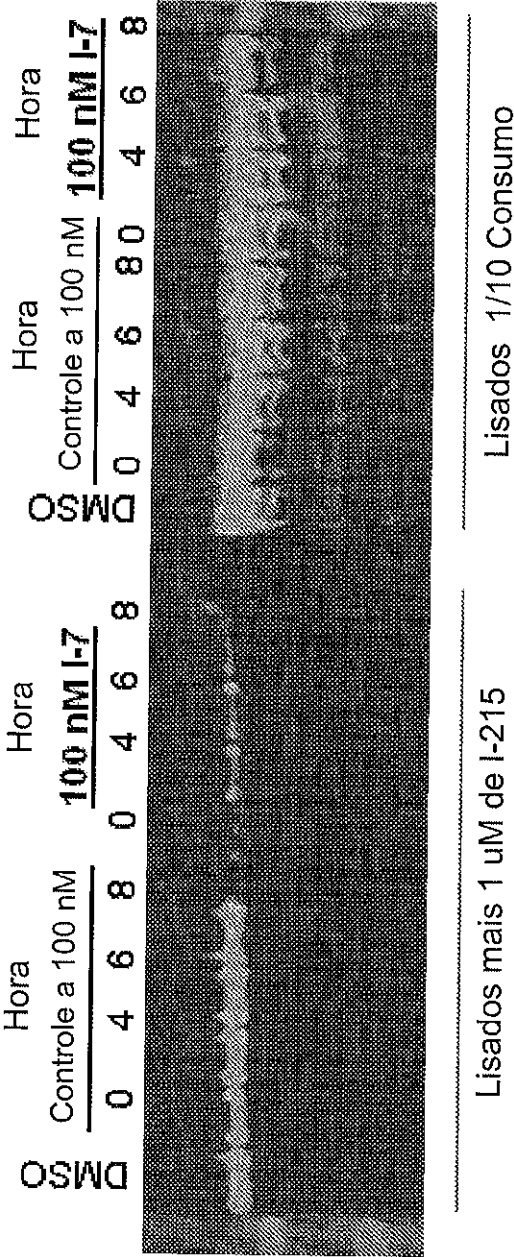


FIG. 17



Western blot de Btk  
Maior exposição

FIG. 18



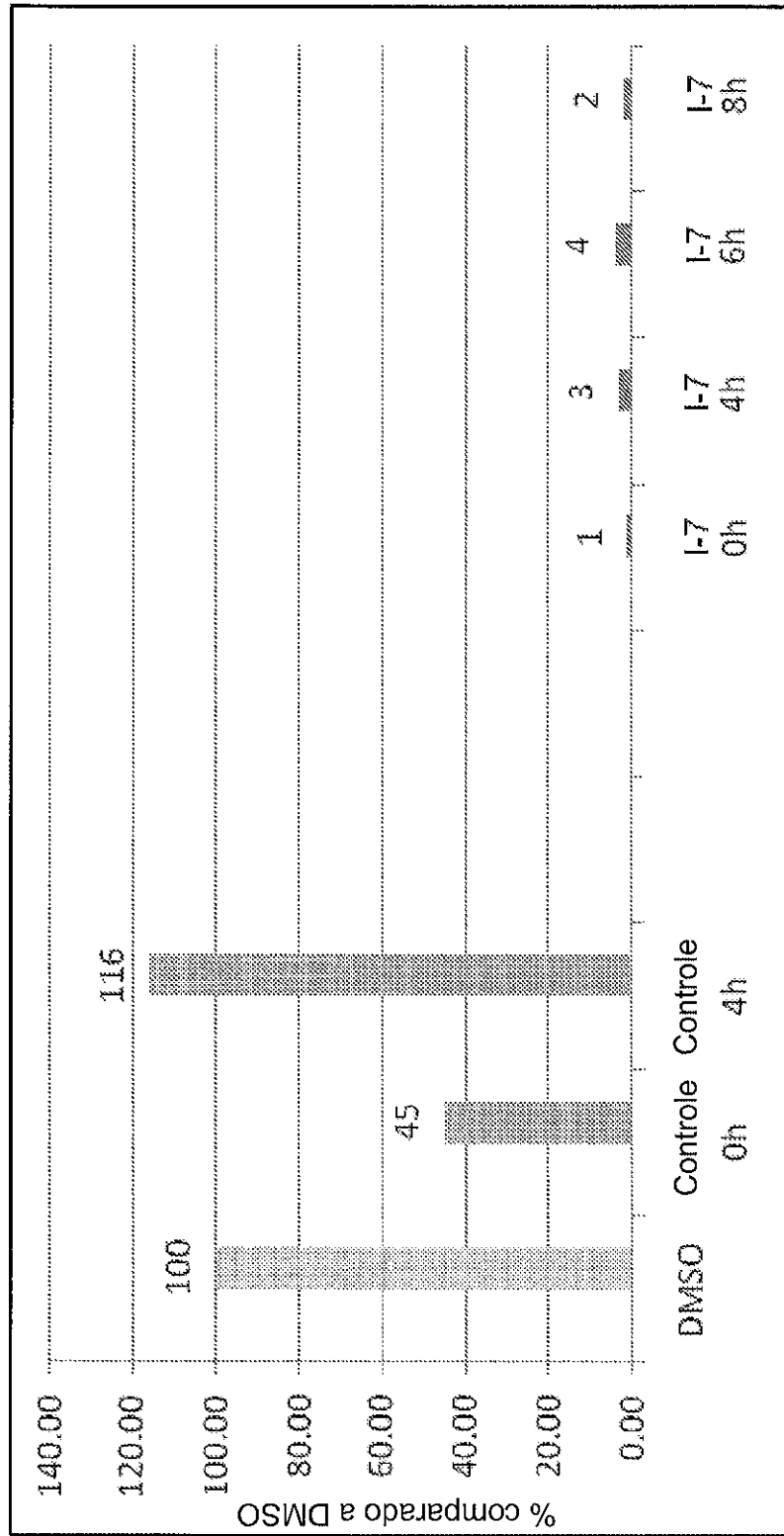


FIG. 19

SEQ ID 1: PROTEÍNA BTK DE TAMANHO NATURAL

MAAVILESIFLKRSQQKKKTSPLNFKKRLFLLTVHKL.SYVEYDFERGRRGSKKGSIDVEK  
ITCVETVVPEKNPPPERQIPRRGEESEMEQISIERFPYPFQVVYDEGPLYVFSPTTEL  
RKRWIHQKKNVIRYNSDLVQKYHPCFWIDGQYLCCSQTAKNAMGCCQILENRNGSLKPGSSHRKTKKPLPPTPEEDQILKKPL  
PPEPAAAPVSTSELKVVVALYDYMPMNANDLQLRKGDEYFILESNLPWWRARDKNGQEGYIPSNVYVTEAEDSIEMYEWY  
SKHMTRSQAELLLKQEGKEGFFIVRDSSKAGKTYTVSVFAKSTGDPQGVRHYVVCSTPQSQYYLAEKHLFSTIPELINYHQH  
NSAGLISRLKYPVVSQQKNAPSTAGLGYGSWEIDPKDLTFLKELGTGQFGVVVKYGKWRGQYDVAIKMIKEGSMSEDEFIEEA  
KVMNLSHEKLVQLYGVCTKQRPFIITEYMANGCLLNLYREMRHRFQTQQLLEMCKDVCCEAMEYLESKQFLHRDLAARN  
CLVNDQGVVKVSDF

Cys=481

FIG. 20

SEQ ID 2: PROTEÍNA TEC DE TAMANHO NATURAL NP\_003206 631aa

MNFTILEEILIKRSQQKKKTSPLNKYKERLFVLTKSMLTYEGRAEKKYRKGFIDVSKIKCVETVKNDDGVPCQNKYPFQVV  
HDANTLYIFAPSPQSRDLWVKKLKEEIKNNNNMIKYPHPKFWTDGSYQCCRQTEKLAPGCEKYNLFESSIRKALPPAPETKRR  
RPPPIPLEEEDNSEEIVVAMYDFQAEGHDLRLERGGQEYLILEKNDVHWWRARDKYGNEGYIPSNYVTGKKSNNLDQYEW  
YCRNMNRSKAEQLLRSEDKEGGFMVRDSSQPGLYTVSLYTKFGGEGSSGFRHYHIKETTTSPKKYYLAEKHAFGSIPEIEYH  
KHNAAGLVTRLRYPVSVK GK  
NAPTTAGFSYEKWEINPSELTFMRELGSGLFGVVRLGKWRQYKVAIKAIREGAMCEEDFIEEAKVMMKLTHPKLVQLYGV  
CTQQKPIYIVTFEMERGCLLNFLRQRQGHFSRDVLLSMCQDVCEGMAYLEARNCLVSEAGVVKVSDFGMAR  
YVLDQDYTSSSGAKFPVKWCPEVFNYSRFSKSDVWSFGVLMWEVFTEGRMPFEKYTNVEVVTMVTGRHRLYQPKLASN  
YVYEVMLRCWQEKPEGRPSFEDLIRITIDELVECEETFGR

Cys=449

FIG. 21

SEQ ID 3: PROTEÍNA ITK DE TAMANHO NATURAL NP\_005537.620aa

MNFI LEEQLIKSQKRRTPSNFKVRFFVLTKASLAYFEDRHGKKRTLKGSIELSRIKCV EIVKSDISIPCHYKYPPFQVVHD  
NYLLYVFAPDRESRQRWV LALKEETRNNNSLVPKYHPNFWMDGKWRCCSQLEKLATGCAQYDPTKNASKKPLPTPEDNR  
RPLWEPEETVVIALYDYQTNDPQELALRRNEEYCLLDSEIHWWRVQDRNGHEGYVPSSYLVEKSPNNLETYEWYNKSISR  
DKAEKLLLDTGKEGAFMVRDSRTAGTYTVSVFTKAVVSENNPCIKHYHIKETNDNPKRYYYAEKYVFD SIPLLYHQHNG  
GGLVTRLRYPVCFGRQKAPVTAGLRYGKWVIDPSELTFVQEIGSGQFGLVHLGYWLNKDKVAIKTIREGAMSEEDFIEEAEV  
MMKLSHPKLVQLYGVCLEQAPICLVFEFMEHGCLSDYLRTQRLFAAETLLGMCLDVCEGMAYLEEACV IHRDLAARNCL  
VGENQVIKVSDFGMTRFVLDDQYTSSTGTGKFPVKWASPEVFSFSRYSSKSDVWVSFGVLMWEVVFSEGKIPYENRSNSEVVEDI  
STGFRLYKPRLASTHVYQIMNHCWKERPDRPAFSRLLRQLAEIAESGL

Cys=442

FIG. 22

SEQ ID 4: PROTEÍNA BMX DE TAMANHO NATURAL NP\_001712.675aa

MDTKSILEELLKRSQQKKMSPNNYKERLFVLTKTNLSYYEYDKMKGRKGSIEIKKIRCVEKVNLEEQTVERQYPPQIV  
YKDGLLYVYASNEERSQWLKALQKEIRGNPHLLVKYHSGFFVDGKFLCCQQSCKAAPGCTLWEAYANLHTAVNEEKHRV  
PTFPDRVLKIPRAVPVLKMDAPSSSTTLAQYDNEKKNYGSQPPSSSTSLAQYDSNKKIYGSQPNFNMQYIPREDFFDWWQ  
VRKLKSSSSSEDVASSNQKERNVNHTTSKISWEEFPSSSSSEEEENLDDYDWFAGNISRSQSEQLLRQKGEGAFMVRNSSQV  
GMYTVSLFSKAVNDKKGTVKHYH  
VHTNAENKLYLAENYCFDSIPKLHYHQHNSAGMITRLRHPVSTKANKVPDSVSLGNGIWEIKREEITLLKELGSGQFGVVQ  
LGKWKGYDVAVKMIKESMSEDEFQEAQTMKLSHPKLVKFYGVCSKEYPIYIVTEYISNGCLLNLYLRSHGKGLEPSQL  
LEMICYDVCEGMAFLESHQFIHRDLAARNCLVDRDLCVKVSDFGMTRYVLDQYVSSVGTGFVKWSAPEVFHYFKYSSKS  
DVWAFGILMWEVFSGLGKQPYDLYDNSQVVVKVSQGHRLYRPHLASDTIYQIMYSCWHELPEKRPTFQQLSSIEPLREKDK  
H

Cys=496

FIG. 23

SEQ ID 5: PROTEÍNA TXK DE TAMANHO NATURAL NP\_003319.527aa

MILSSYNTIQSVFCCCCCSVQKRQMRTQISLSTDEELPEKYTQRRRPWLSQLSNKKQSNTGRVQPSKRKPLPPLPPSEVAEE  
KIQVKALYDFLPREPCNLALRRAE EYLILEKYNPWWKARDRLGNEGLPSNYVTENKITNLEIYEWYHRNITRNQAEHLR  
QESKEGAFIVRDSRHLSY'TISVFMGARRSTEA AIKHYQIKKNDGQWYVAERHAFQSIPELIWYHQHNAAGLMTRLRYPVG  
LMGSCLPATAGFSYEKWEIDPSELAFIKEIGSGQGFGVVHLGEWRSHIQVAIKAINEGSMSEEDFIEEAKVMMKLSHSKLVQLY  
GVCIQRKPLYIVTEFMENGCLLNLYLRENKGKLRKEMLLSVCDICEGMEYLERNGYIHRDLAARNCLVSSTCIVKISDFGMT  
RYVLDDEYVSSFGAKFPIKWSPPEVFLFNKYSSKSDVWSFGVLMWEVFTGKMPFENKSNLQVVEAISEGFRLYRPHLAPMS  
IYEVMYSCWHEKPEGRPTFAELLRAVTEIAETW

Cys 350

FIG. 24

SEQ ID 6: PROTEÍNA JAK3 DE TAMANHO NATURAL NP\_000206.1124aa

MAPPSEETPLIPQRSCSLSTEAGALHVLPPARGPGPPQRLSFSFGDHLAEDLCVQAAKASGILPVYHSLFALATEDLSCWFPP  
SHFSVEDASTQVLLYRIRFYFPNWFGLEKCHRFGLRKDLASAILDLPVLEHLFAQHRSDLVSGRLPVGLSLKEQGECLSLAV  
LDLARMAREQAQRPGELLKTVSYKACLPPLSLRDLIQLSFVTRRRIRRTVRRALRRVAACQADRHSLMAKYIMDLERLDP  
GAAETFHVGLPGALGGHDGLLRLVAGDGGIAWTQGEQVLQPFCDPFIQVDSIKQAPRVGPAGEHRLVTVTRTDNQILEA  
EFGLEALSFVALVDGYFRLTTDSQHFFCKEVAAPRLLEEVAEQCHGPITLDFAINKLKTGSRPGSYVLRSPQDFDSFLLT  
VCVQNPLGPDYKGCILRRSPTGTFLLVGLSRPHSSRLLELATCWDGGLHVDGVAVTLTSCCIPRPKEKSNLIVVQRGHSPTS  
SLVQPQSQYQLSQMTFHKIPADSLEWHENLGHGSFTKIYRGCRHEVVDGEARKTEVLLKVMMDAKHKNCMESFLEAASLMS  
QVSRYHLVLLHGVCMAGDSTMVQEFVHLGAIDMYLRKRGLVPASWKLQVVKQLAYALNYLEDKGLPHGNVSARKVLL  
AREGADGSPPIKLSDPGVSPAVLSLEMLTDRIPWVAPECLREAQTLSEADKWGFGATVWEVFSGVTMPISALDPAKKLQF  
YEDRQQLPAKWTTELALLIQQCMAYEPVQRPSFRAVIRDLNLSISSDYELSDPTPGALAPRDGLWNGAQLYACQDPTFEER  
HLKYISQLGKGNFGSVELCRYDPLGDNTGALVAVKQLQHSQPDQQRDFQREIQILKALHSDFIVKYRGVSYGPGRQSLRLV  
MEYLPSCGLRDFLQRHRLDASRLLYSSQICKGMEYLGSRRCVHRDLAARNILVESEAHVKIADFGLAKLLPLDKDYYV  
VREPQQSPIFWYAPESLSDNIFSRQSDVWSFGVVLVELFTYCDKSCSPSAEFLRMGGERDVPALCRLLLEEGQRLPAPPA  
CPAEVHELMKLCWAPSPQDRPSFSALGPQLDMLWSGSRGCETHAFTAHPEGKHHLSLFS

Cys=909

FIG. 25