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

(11) BR 112019001510-8 B1

(22) Data do Depósito: 28/07/2017

(45) Data de Concessão: 08/11/2022

(54) Título: COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO PARA MANUFATURA DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR PROFILÁTICA OU TERAPEUTICAMENTE FIBROSE PULMONAR, OU UMA ENFERMIDADE RELACIONADA EM UM INDIVÍDUO COM FIBROSE PULMONAR OU EM RISCO DE DESENVOLVER FIBROSE PULMONAR

(51) Int.Cl.: C07C 235/34; C07D 209/18; C07D 209/48; C07D 215/02; C07D 231/56; (...).

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2016 AU 2016902978.

(73) Titular(es): VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED.

(72) Inventor(es): KAREN ANNETTE DUGGAN.

(86) Pedido PCT: PCT AU2017050784 de 28/07/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/018091 de 01/02/2018

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/01/2019

(57) Resumo: A presente invenção se refere aos compostos e seu uso no tratamento profilático e/ou terapêutico da fibrose pulmonar e/ou enfermidades relacionadas.

COMPOSTO, E, USO DE UM COMPOSTO PARA MANUFATURA DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR PROFILÁTICA OU TERAPEUTICAMENTE FIBROSE PULMONAR, OU UMA ENFERMIDADE RELACIONADA EM UM INDIVÍDUO COM FIBROSE PULMONAR OU EM RISCO DE DESENVOLVER FIBROSE PULMONAR

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] O presente pedido reinvidica prioridade do Pedido de Patente Provisório australiano No. 2016902978 (depositado em 28 de julho de 2016), os conteúdos dos quais são aqui incorporados em sua totalidade

[002] A presente invenção se refere aos compostos e seu uso no tratamento profilático e/ou terapêutico da fibrose pulmonar e enfermidades relacionadas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003] Qualquer discussão da técnica anterior por todo o relatório descritivo não deve de nenhum modo ser considerada como uma admissão de que tal técnica anterior é amplamente conhecida ou forma parte do conhecimento geral comum no campo.

[004] A fibrose pulmonar é uma doença respiratória em que tecido conectivo fibroso em excesso acumula no pulmão, levando ao espessamento das paredes do pulmão e reduzindo o fornecimento de oxigênio para o sangue. Como consequência, indivíduos com fibrose pulmonar sofrem de falta de ar.

[005] A fibrose pulmonar pode ser um efeito secundário de outras doenças pulmonares, tais como distúrbios autoimunes, infecções virais e infecções bacterianas (tais como tuberculose) do pulmão, ou receberam terapia de radiação para câncer pulmonar ou mamário. A fibrose pulmonar também pode ser idiopática, com o ato de fumar cigarros, fatores ambientais (por exemplo, exposição ocupacional a gases, fumaça, produtos químicos, fibras ou poeiras de asbesto) ou predisposição genética considerados ser fatores de risco.

[006] As opções de tratamento para a fibrose pulmonar são muito limitadas. Alguns tipos de fibrose pulmonar respondem aos corticosteróides ou outros imunossupressores. Entretanto, tais tratamentos produzem resultados variáveis e não são eficazes em indivíduos com fibrose pulmonar idiopática. O transplante de pulmão é a única opção terapêutica correntemente disponíveis em casos severos de fibrose pulmonar idiopática.

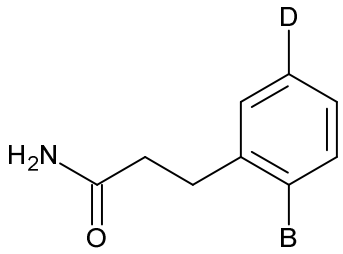
[007] A fibrose pulmonar pode levar ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca do lado direito, insuficiência respiratória, hipoxia, tosse, formação de coágulos sanguíneos, pneumonia e câncer pulmonar.

[008] Existe uma necessidade quanto a agentes que impedem ou tratam a fibrose pulmonar e enfermidades relacionadas. Em particular, existe uma necessidade quanto a agentes que previnam, reduzam ou desacelerem a progressão da fibrose pulmonar ou reduzam a fibrose pulmonar estabelecida.

[009] É um objetivo da presente invenção superar ou melhorar pelo menos uma das desvantagens da técnica anterior, ou prover uma alternativa útil.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] De acordo com um aspecto, a presente invenção provê um composto da fórmula:

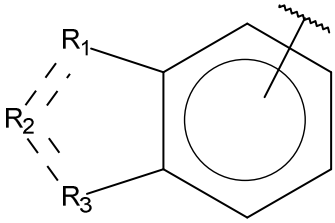


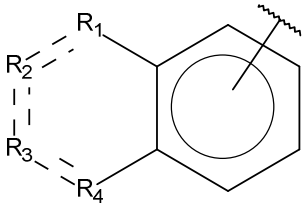
,

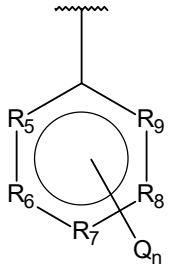
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

em que:

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

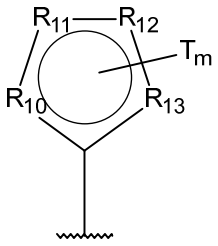
R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

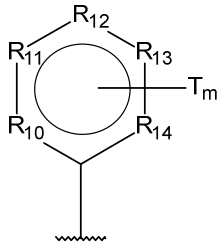
R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D é:





ou ;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

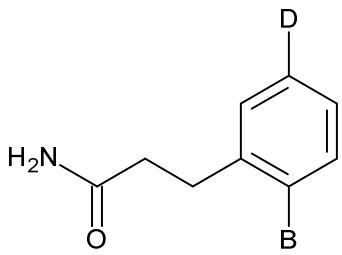
T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6}; e

m é 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que D não pode ser fenila não substituída, e Q não pode ser hidróxi quando n é 1 e R^5 a R^9 são todos C.

[0011] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um método para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar, o método compreende administrar ao

indivíduo uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas:

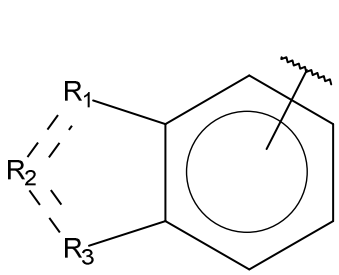


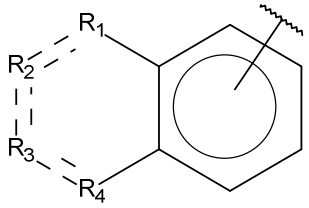
,

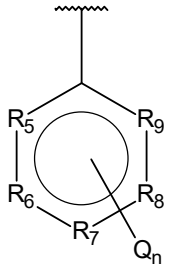
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

em que:

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

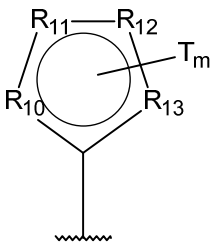
R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

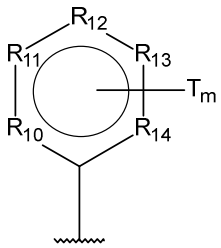
R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D é:





ou ;

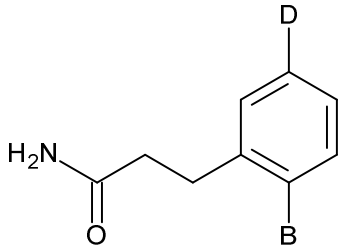
R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6}; e

m é 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que D não pode ser fenila não substituída, e Q não pode ser hidróxi quando n é 1 e R^5 a R^9 são todos C.

[0012] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto das fórmulas:



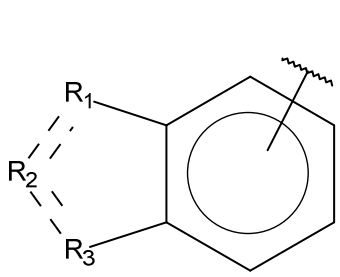
,

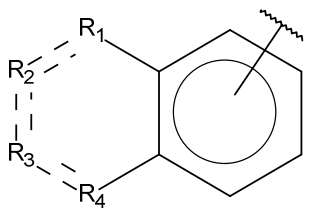
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

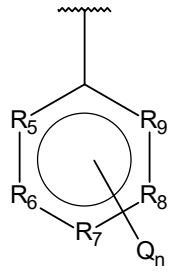
para a fabricação de um medicamento para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar,

em que:

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

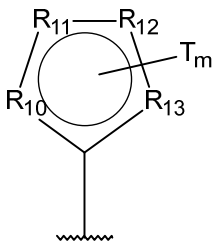
R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

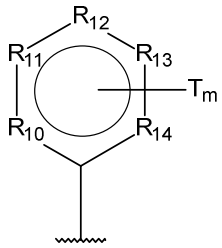
Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D é:



ou



;

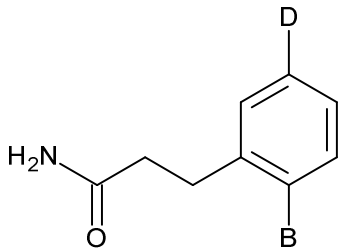
R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6}; e

m é 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que D não pode ser fenila não substituída, e Q não pode ser hidróxi quando n é 1 e R^5 a R^9 são todos C.

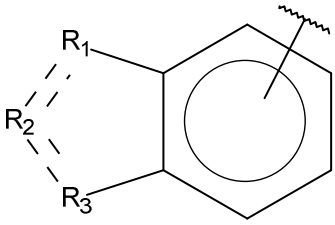
[0013] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um composto da fórmula:

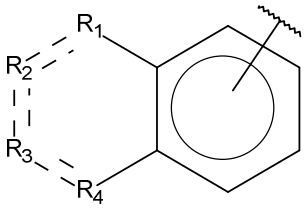


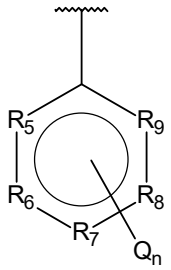
,

em que:

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

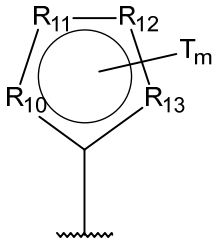
n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

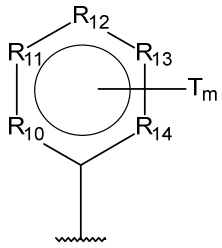
R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

D é:





ou ;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6}; e

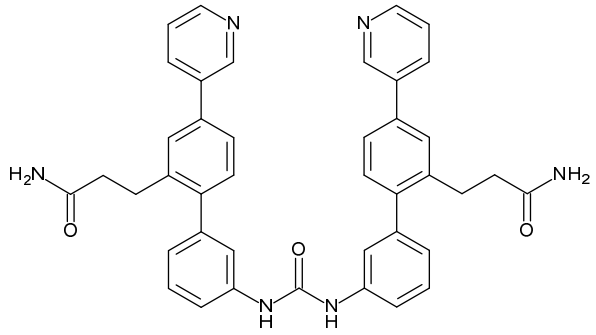
m é 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que D não pode ser fenila não substituída, e Q não pode ser hidróxi quando n é 1 e R^5 a R^9 são todos C

[0014] para o uso em um método para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

[0015] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê

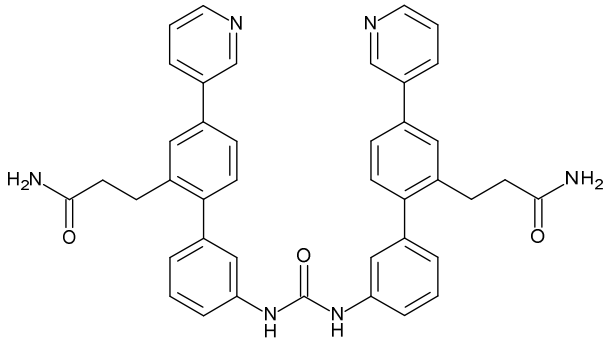
um composto da fórmula:



(**D167**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

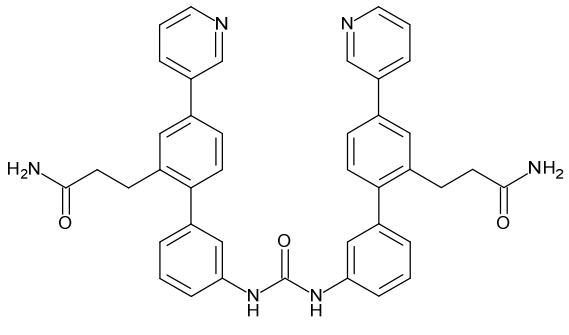
[0016] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um método para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar, o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula:



(**D167**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

[0017] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto da fórmula:

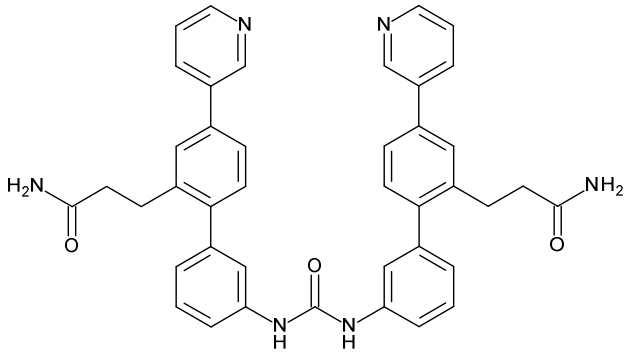


(**D167**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

para a fabricação de um medicamento para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

[0018] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um composto da fórmula:

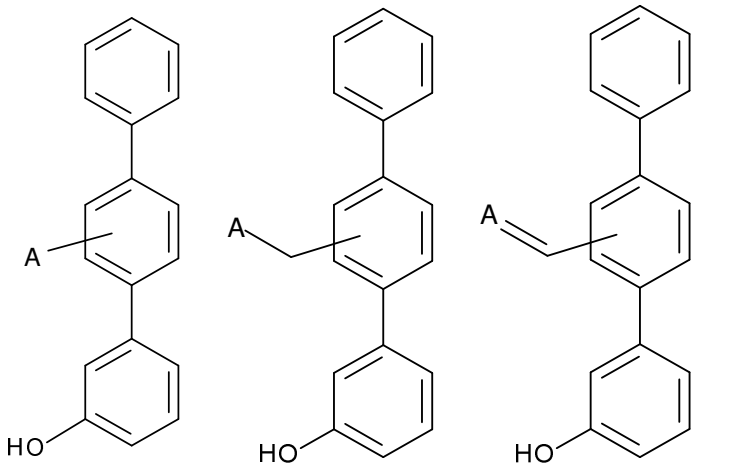


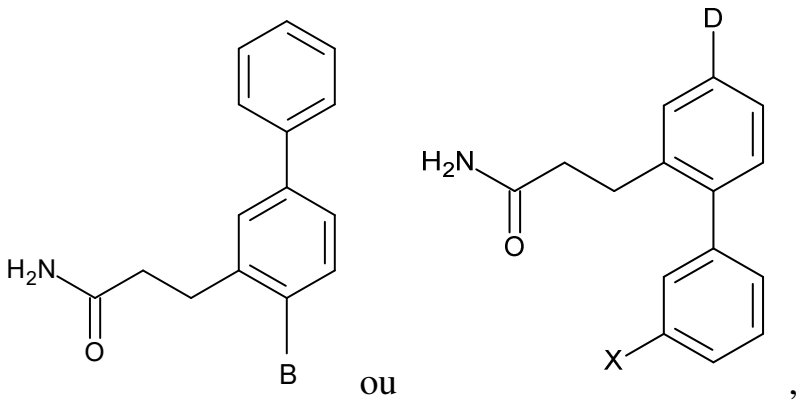
(**D167**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

para o uso em um método para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

[0019] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um método para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar, o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas:



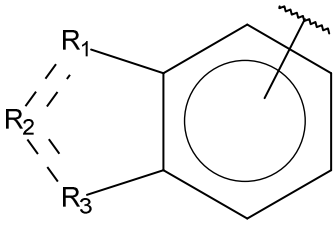


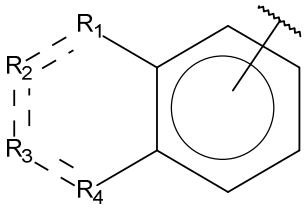
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

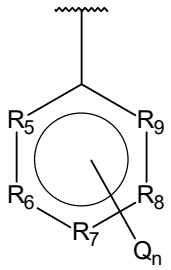
em que:

A é selecionado dentre heterociclila de 5 ou 6 membros saturada, parcialmente saturada ou insaturada opcionalmente substituída; alcoxila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; alquila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; ácido alquila C_{0-6} carboxílico opcionalmente substituído; alquila C_{1-6} hidroxila opcionalmente substituída; alquila C_{0-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída; e alcoxila C_{1-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída;

B é selecionado do grupo que consiste em:



,




e

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

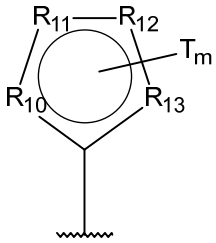
n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

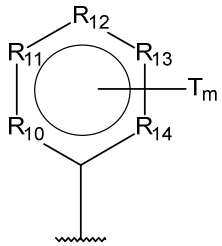
R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

D é:



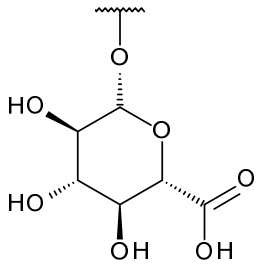
ou


;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

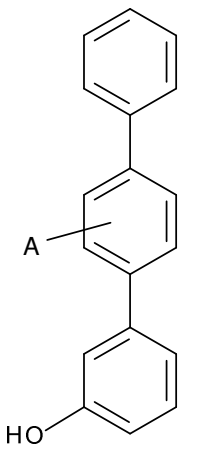
T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6};

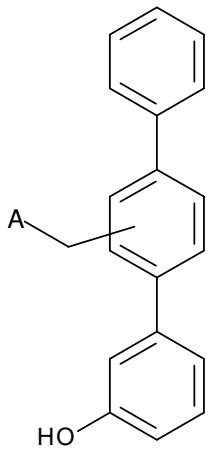
m é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

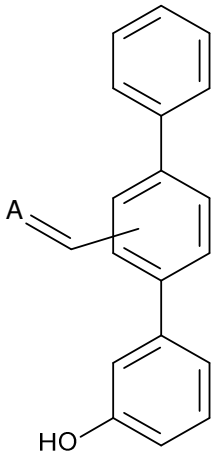
X é -OH ou 

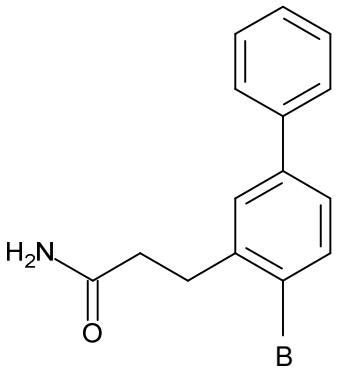
.

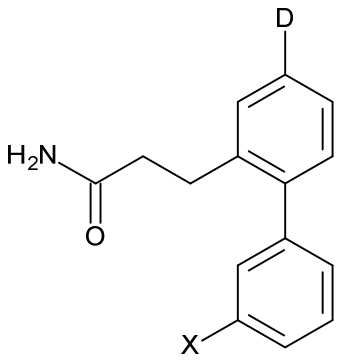
[0020] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto das fórmulas:



,


,


,


ou


,

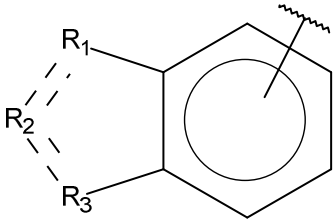
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

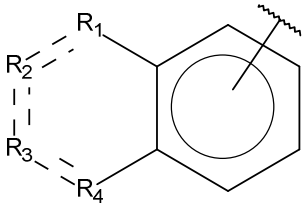
para a fabricação de um medicamento para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar,

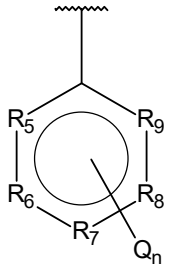
em que:

A é selecionado dentre heterociclila de 5 ou 6 membros saturada, parcialmente saturada ou insaturada opcionalmente substituída; alcoxila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; alquila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; ácido alquila C_{0-6} carboxílico opcionalmente substituído; alquila C_{1-6} hidroxila opcionalmente substituída; alquila C_{0-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída; e alcoxila C_{1-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída;

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

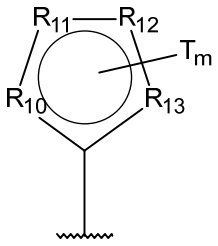
n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

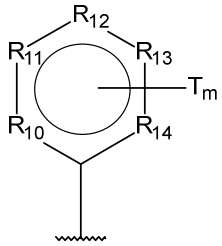
R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

D é:



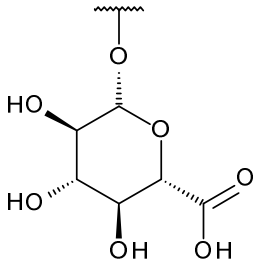


ou ;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6};

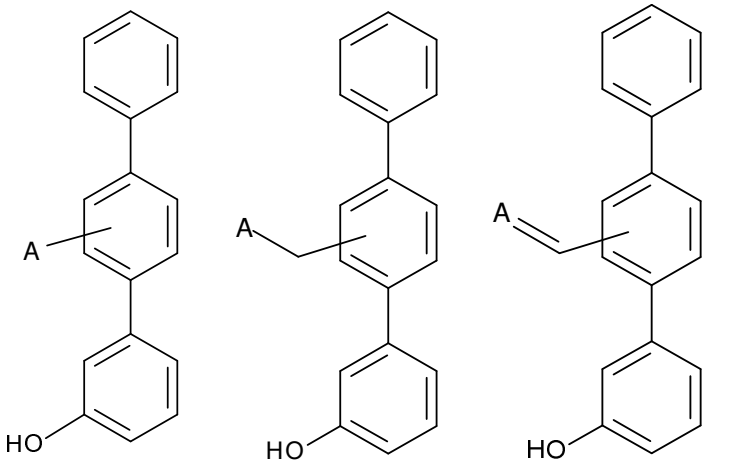
m é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

X é -OH ou 

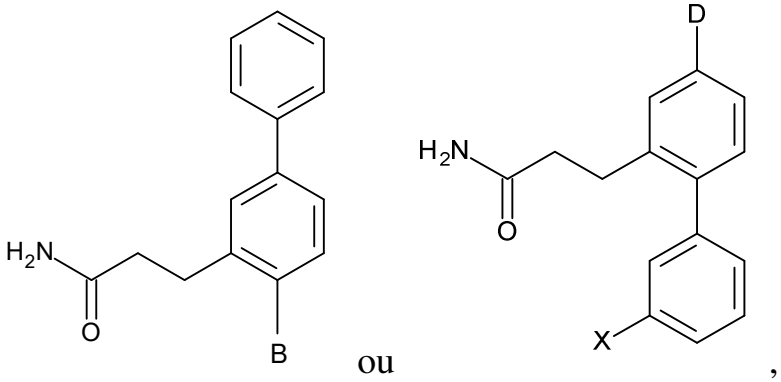
.

[0021] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê

um composto das fórmulas:



,



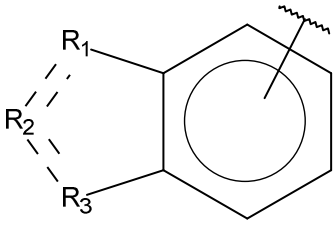
ou ,

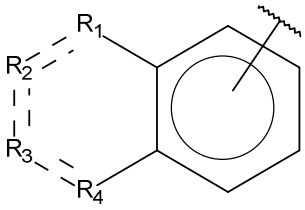
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

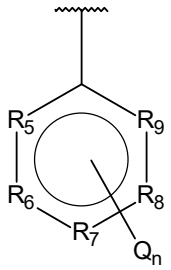
em que:

A é selecionado dentre heterociclila de 5 ou 6 membros saturada, parcialmente saturada ou insaturada opcionalmente substituída; alcoxila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; alquila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; ácido alquila C_{0-6} carboxílico opcionalmente substituído; alquila C_{1-6} hidroxila opcionalmente substituída; alquila C_{0-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída; e alcoxila C_{1-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída;

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

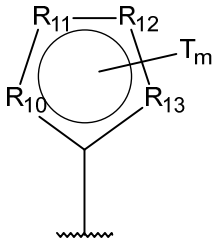
n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

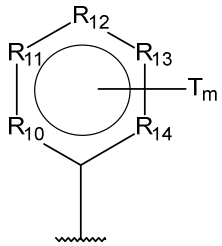
R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

D é:



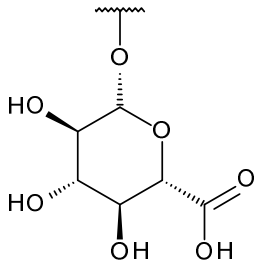


ou ;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6};

m é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

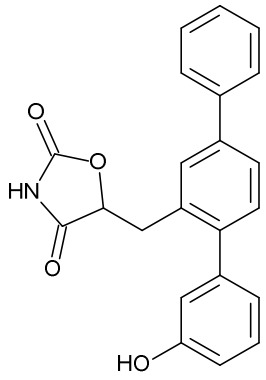
X é -OH ou 

,

para o uso em um método para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um

indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

[0022] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção provê um composto da fórmula



(**A79**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

[0023] Em uma modalidade, a heterociclila de 5 ou 6 membros saturada, parcialmente saturada ou insaturada contém um ou mais de N, S ou O, opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes oxo, alquila C_{1-6}, amino, hidroxila ou halo.

[0024] Em uma modalidade, a heterociclila de 5 ou 6 membros saturada, parcialmente saturada ou insaturada é selecionada dentre pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, imidazolidinila, pirrolidinila, pirrolidinilideno, dihidropirrolila, isoxazolila dihidrooxazolila, isoxazolidinila, oxazolidinila e oxazolila, opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes oxo, alquila C_{1-6}, amino, hidroxila ou halo.

[0025] Em uma modalidade, a alcoxila C_{1-6} amina é aminooximetila.

[0026] Em uma modalidade, a alquila C_{1-6} amina é opcionalmente substituída com uma ou mais de aquila C_{1-6}, halo alquila C_{1-6}, hidroxila ou halo, preferivelmente halo alquila mono, di, ou tri substituída, mais preferivelmente tri-fluoro metano.

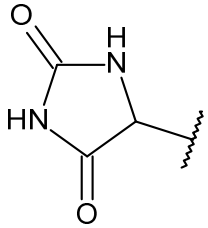
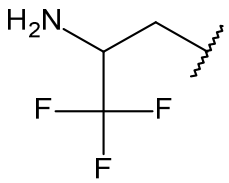
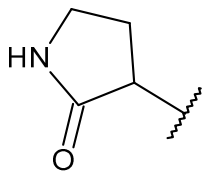
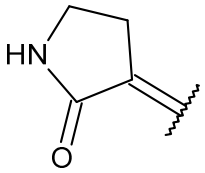
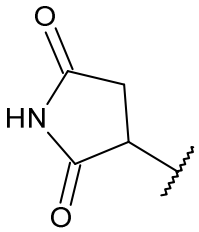
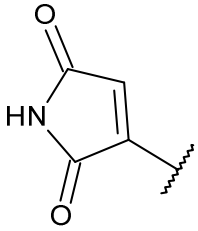
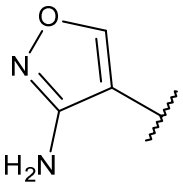
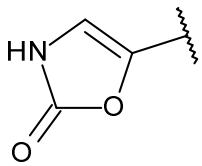
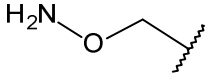
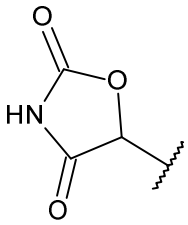
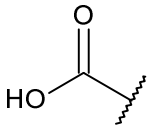
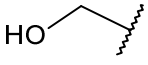
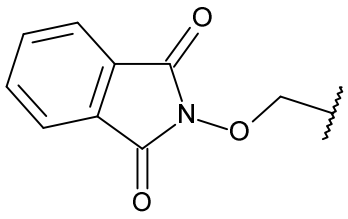
[0027] Em uma modalidade, o ácido alquila C_{0-6} carboxílico é ácido carboxílico.

[0028] Em uma modalidade, a alquila C_{1-6} hidroxila é metila hidroxila.

[0029] Em uma modalidade, a alquila C_{0-6} heterociclila bicíclica é selecionada dentre indolila, isoindolila, insolinila e isoindolinila, opcionalmente substituída com um ou mais oxo, preferivelmente dioxo.

[0030] Em uma modalidade, a alcoxila C_{1-6} heterocíclica bicíclica é selecionada indolila, isoindolila, insolinila e isoindolinila, opcionalmente substituída com um ou mais oxo, e em que a alcoxila C_{1-6} é metóxi ou etóxi.

[0031] Em uma modalidade, A é selecionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

e

.

[0032] Em uma modalidade, Q é halo selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br e I.

[0033] Em uma modalidade, Q é amino substituído da fórmula -NHW e em que:

W é selecionado dentre -CN, $-SO_2(X^1)_aY$ e $-CO(X^1)_aY$,

a é 0 ou 1,

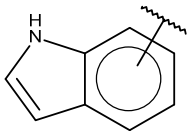
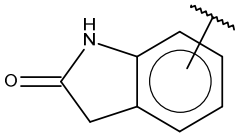
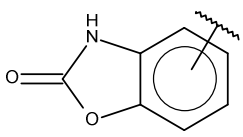
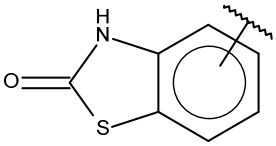
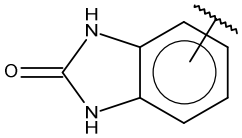
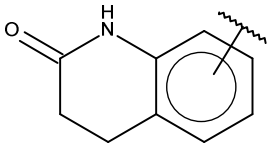
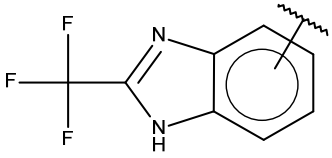
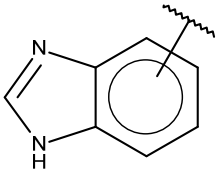
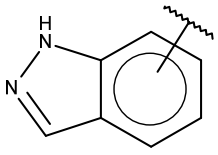
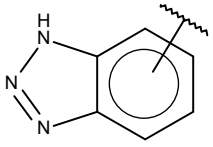
X^1 é selecionado dentre -NH- e -O-, e

Y é selecionado dentre -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ e $-CH_2CH_2OH$.

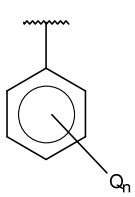
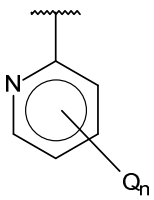
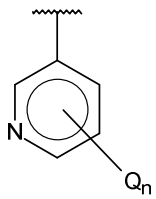
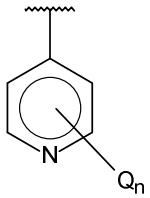
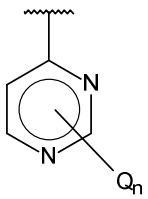
[0034] Em uma modalidade, Q é amino substituído selecionado do grupo consistindo em $-NHSO_2CH_3$, -NHCOH, $-NHCONHCH_3$, $-NHCONHCH_2CH_3$, $-NHSO_2NHCH_3$, $-NHSO_2NHCH_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOOCH_3$, $-NHCOOCH_2CH_2OH$, $-NHCONH_2$ e -NHCN.

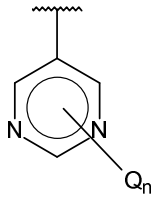
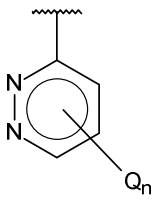
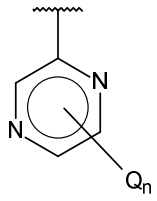
[0035] Em uma modalidade, Q é alquila selecionada do grupo consistindo em metila, etila, propila, butila e pentila.

[0036] Em uma modalidade, B é selecionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

e .

[0037] Em uma modalidade, B é selecionado de:

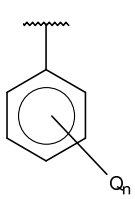
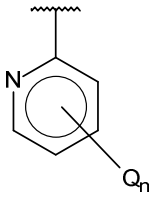
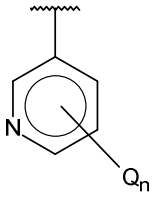
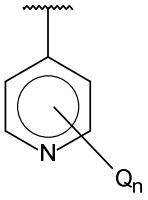
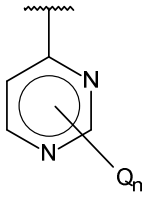

,

,

,

,

,

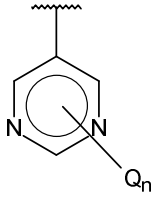
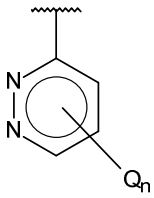
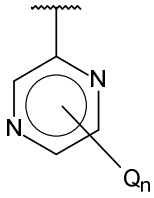
, e ,

em que Q é amino substituído, preferivelmente -$NHSO_2CH_3$, -NHCOH, -$NHCONHCH_3$, -$NHCONHCH_2CH_3$, -$NHSO_2NHCH_3$, -$NHSO_2NHCH_2CH_3$, -$NHCOCH_3$, -$NHCOOCH_3$, -$NHCOOCH_2CH_2OH$, -$NHCONH_2$ ou -NHCN, e n é 1 ou 2.

[0038] Em uma modalidade, B é selecionado de:

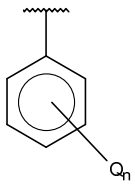
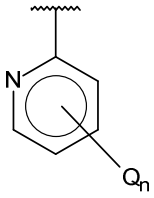
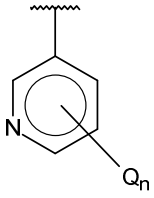
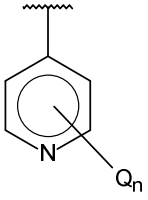
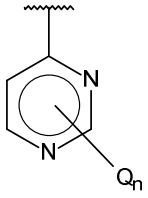
, , , , ,

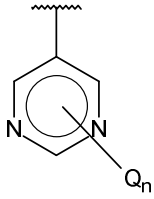
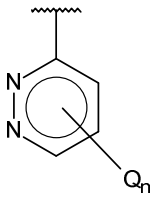
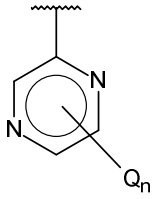
, e ,

em que Q é amino e n é 1 ou 2.

[0039] Em uma modalidade, B é selecionado de:

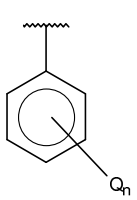
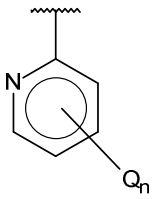
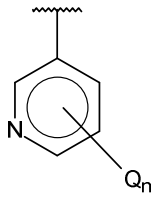
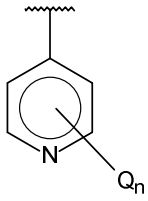
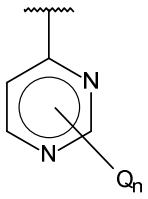
, , , , ,

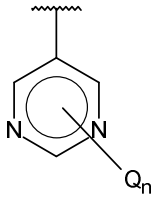
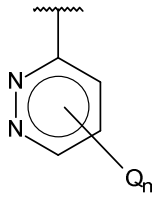
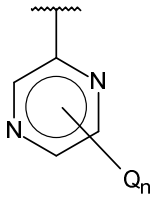
, e ,

em que Q é hidróxi e n é 1 ou 2.

[0040] Em uma modalidade, B é selecionado de:

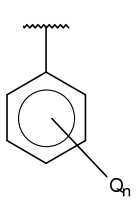
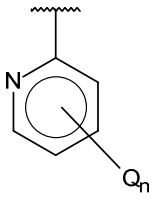
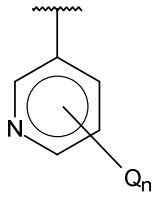
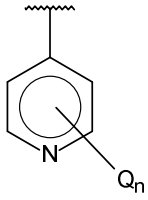
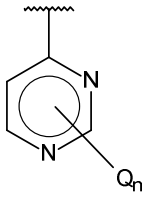
,

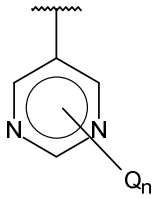
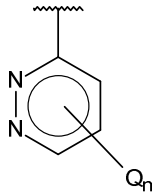
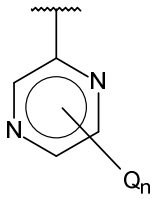
, e ,

em que Q é halo, preferivelmente –F ou –Cl, e n é 1 ou 2.

[0041] Em uma modalidade, B é selecionado de:

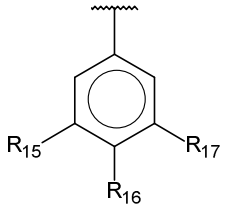
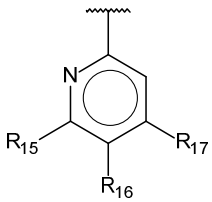
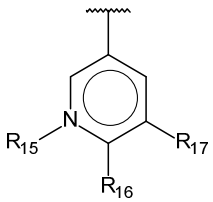
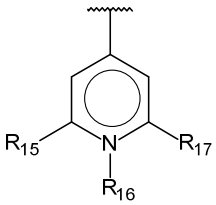
,

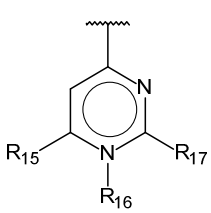
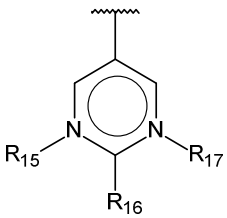
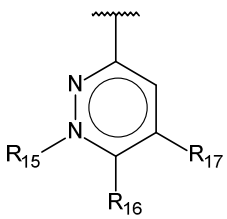
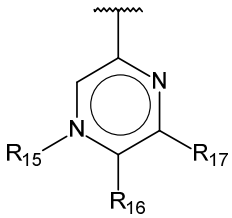
, e ,

em que Q é alquila, preferivelmente $–CH_3$, e n é 1 ou 2.

[0042] Em uma modalidade, B é selecionado de:

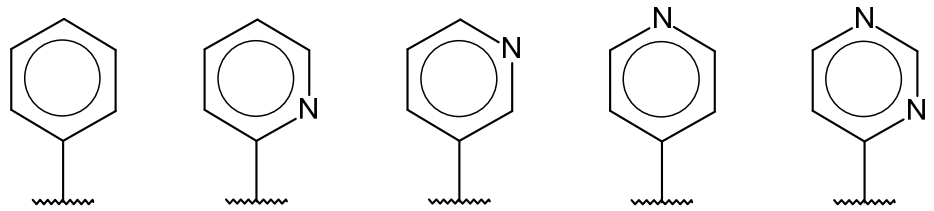
,

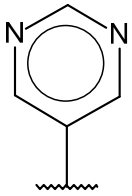
, , e ,

em que R^{15} a R^{17} são independentemente selecionados dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído.

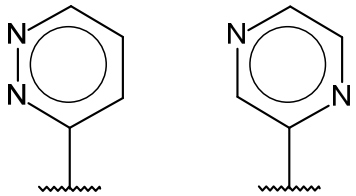
[0043] Em uma modalidade, D é selecionado de:



,

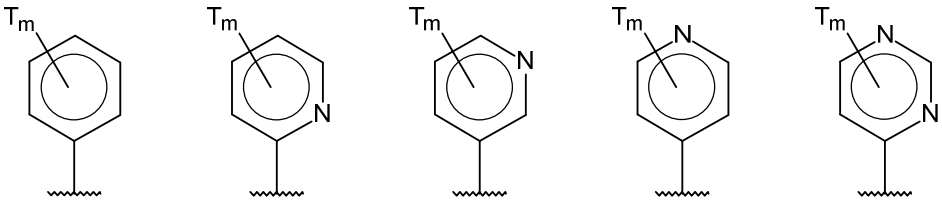


,

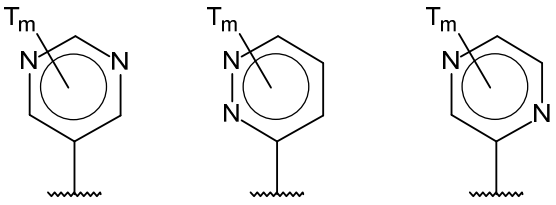


e .

[0044] Em uma modalidade, D é selecionado de:



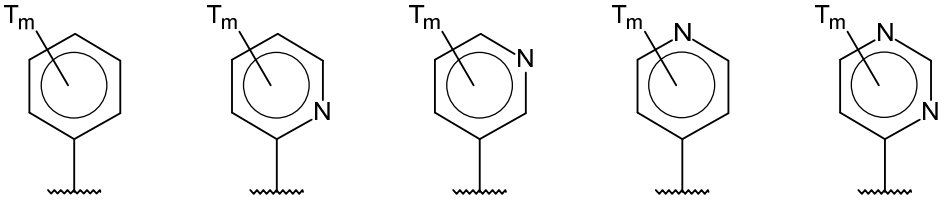
,

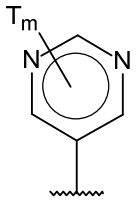


, e ,

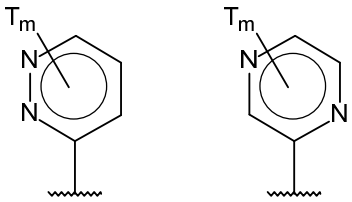
em que T é alquila, preferivelmente -CH_3, e m é 1 ou 2.

[0045] Em uma modalidade, D é selecionado de:





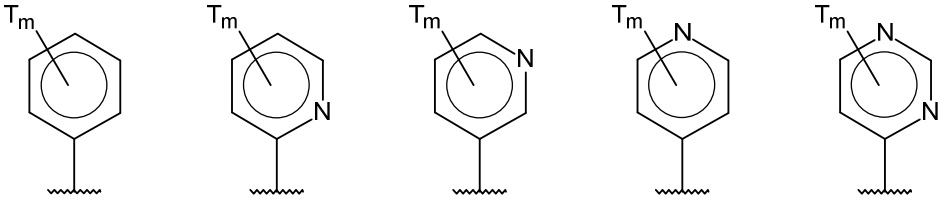
,

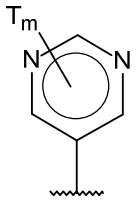


e ,

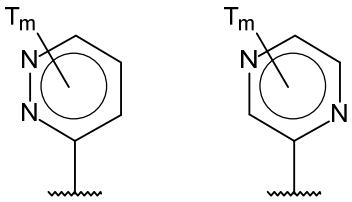
em que T é ácido alquila C_{0-6} carboxílico, preferivelmente -C(O)OH, e m é 1 ou 2.

[0046] Em uma modalidade, D é selecionado de:





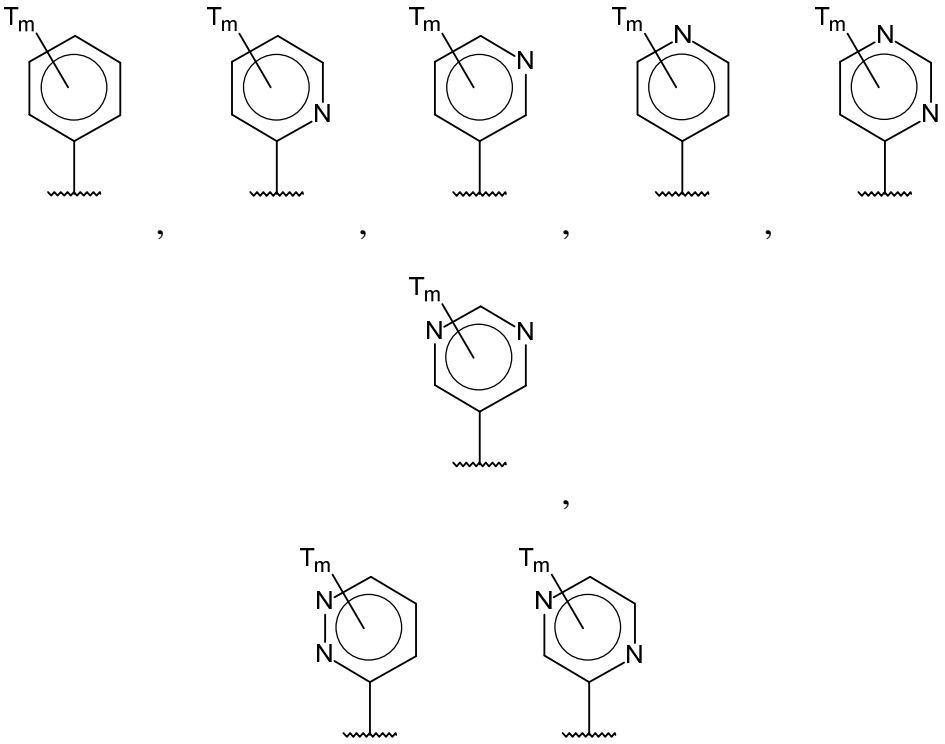
,



e ,

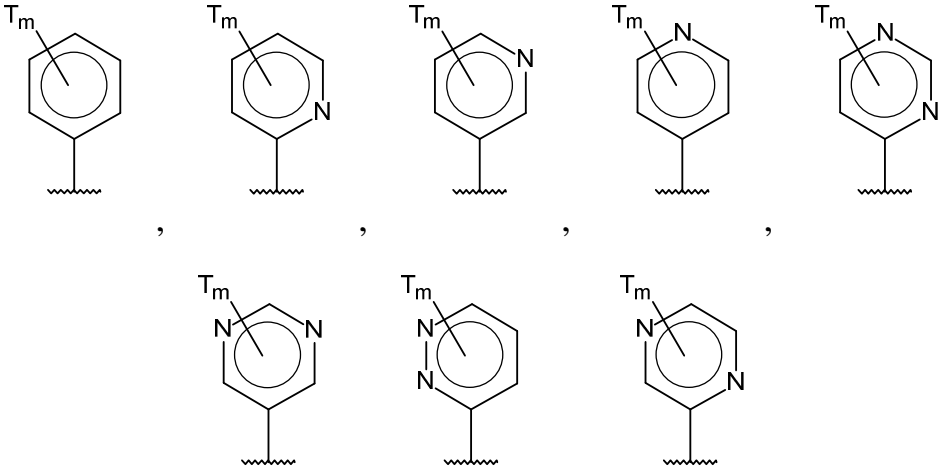
em que T é halo, preferivelmente -F, e m é 1 ou 2.

[0047] Em uma modalidade, D é selecionado de:



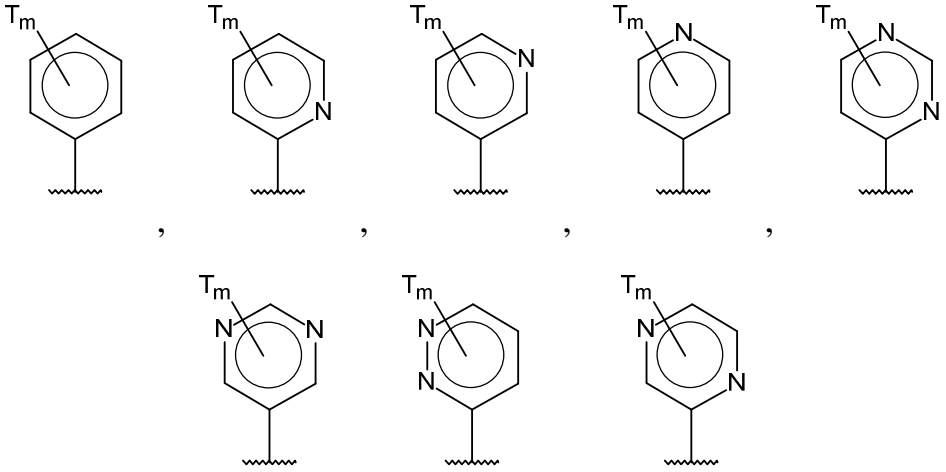
em que T é amino e m é 1 ou 2.

[0048] Em uma modalidade, D é selecionado de:



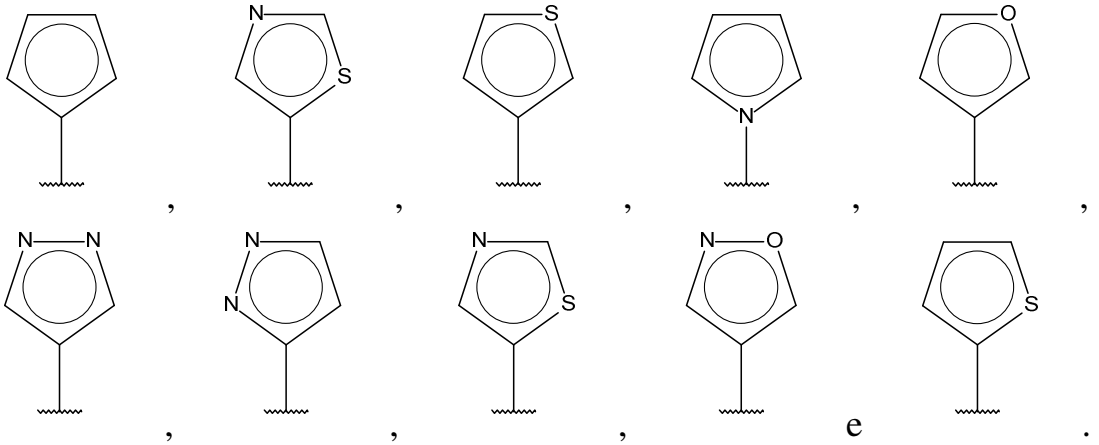
em que T é hidróxi e m é 1 ou 2.

[0049] Em uma modalidade, D é selecionado de:

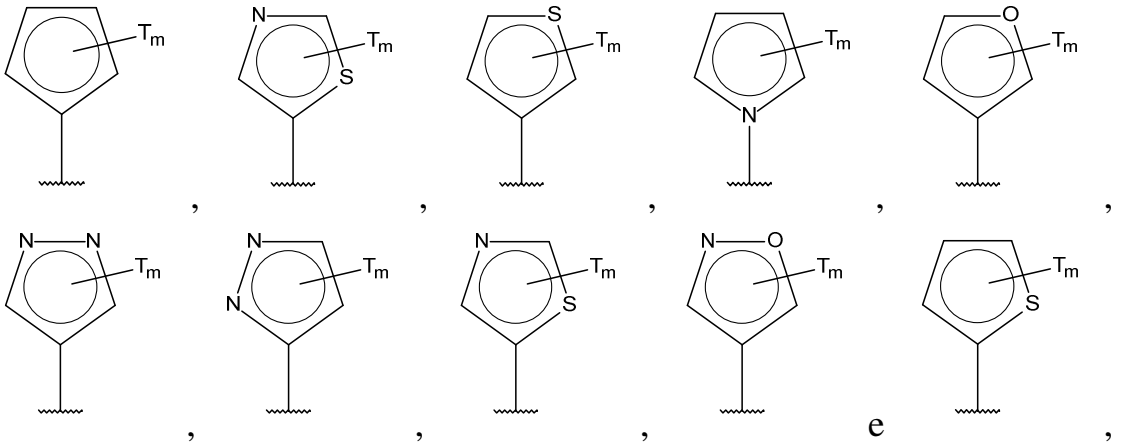


em que T é alcóxi C_{1-6}, preferivelmente -OCH_3, e m é 1 ou 2.

[0050] Em uma modalidade, D é selecionado de:

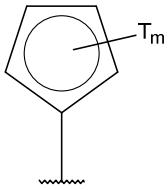
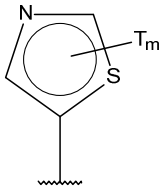
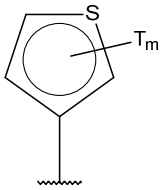
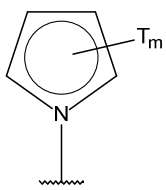
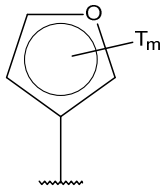
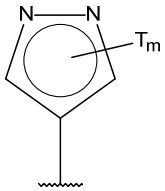
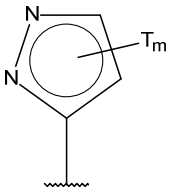
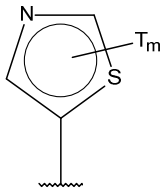
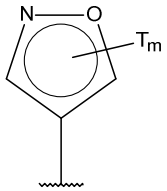
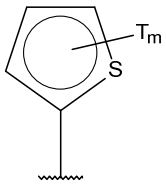


[0051] Em uma modalidade, D é selecionado de:



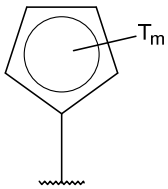
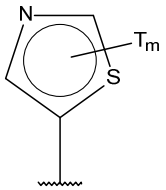
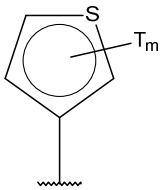
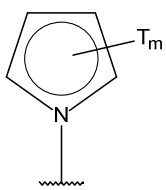
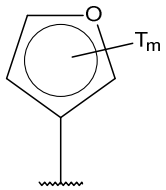
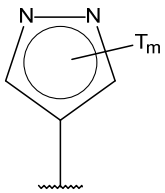
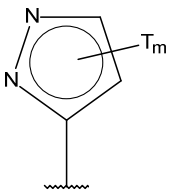
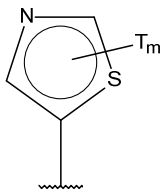
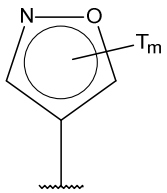
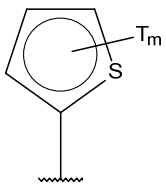
em que T é alquila, preferivelmente -CH_3, e m é 1 ou 2.

[0052] Em uma modalidade, D é selecionado de:

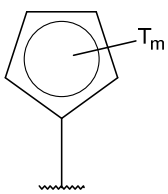
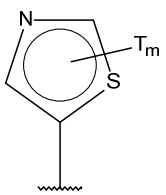
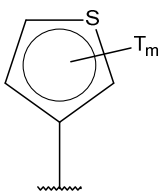
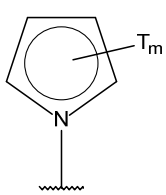
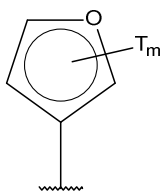
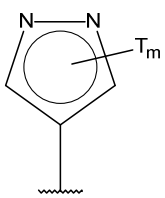
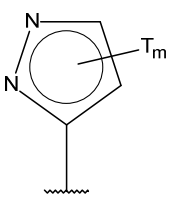
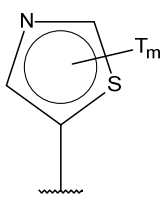
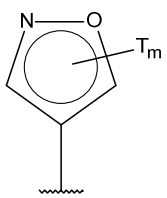
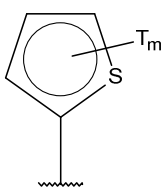
em que T é ácido alquila C_{0-6} carboxílico, preferivelmente -C(O)OH, e m é 1 ou 2.

[0053] Em uma modalidade, D é selecionado de:

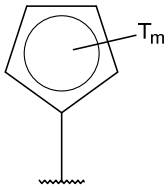
em que T é halo, preferivelmente -F, e m é 1 ou 2.

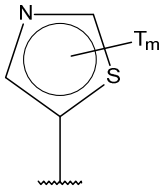
[0054] Em uma modalidade, D é selecionado de:

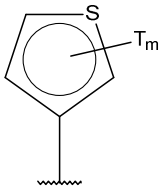











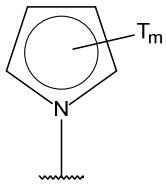
em que T é amino e m é 1 ou 2.

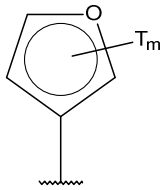
[0055] Em uma modalidade, D é selecionado de:

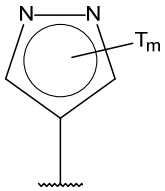


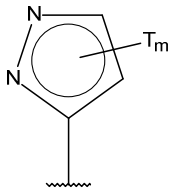
,


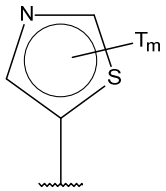
,


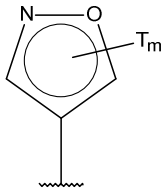
,


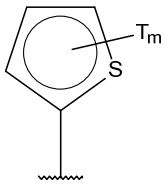
,


,


,


,


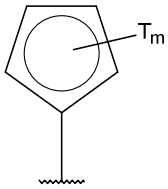
,


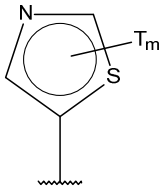
e


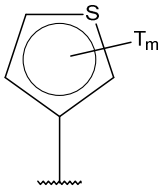
,

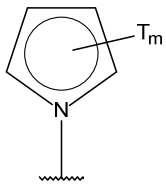
em que T é hidróxi e m é 1 ou 2.

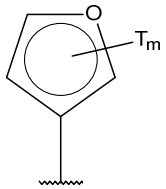
[0056] Em uma modalidade, D é selecionado de:

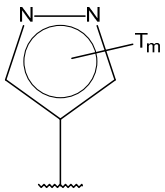


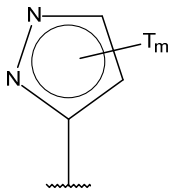
,


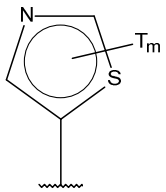
,


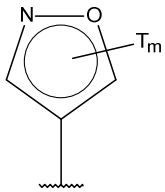
,


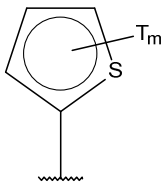
,


,


,


,


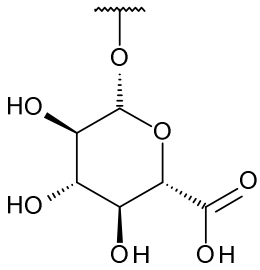
,


e


,

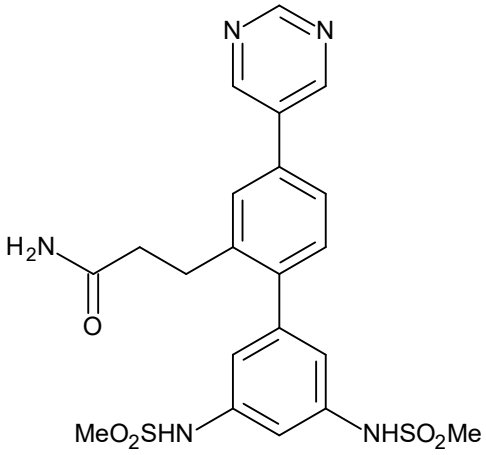
em que T é alcóxi C_{1-6}, preferivelmente -OCH_3, e m é 1 ou 2

[0057] Em uma modalidade, X é -OH.

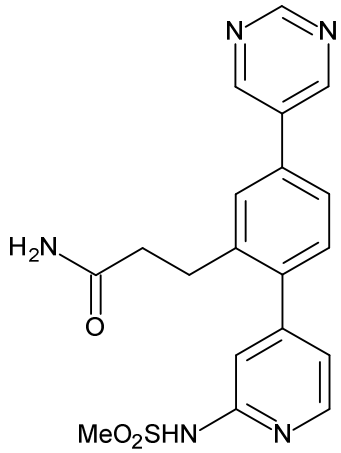
[0058] Em uma modalidade, X é 

.

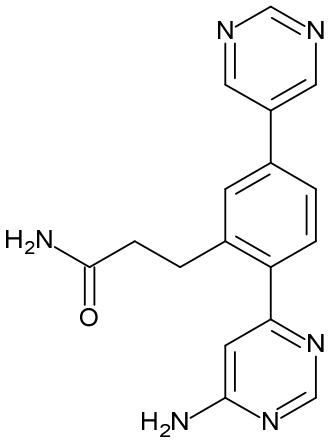
[0059] Em uma modalidade, o composto é selecionado do grupo que consiste em:


N
N
H2N
O
MeO2SHN
NHSO2Me

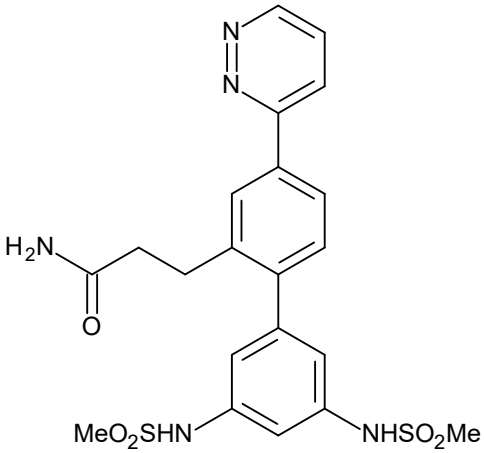
(**D4**),


N
N
H2N
O
MeO2SHN
N

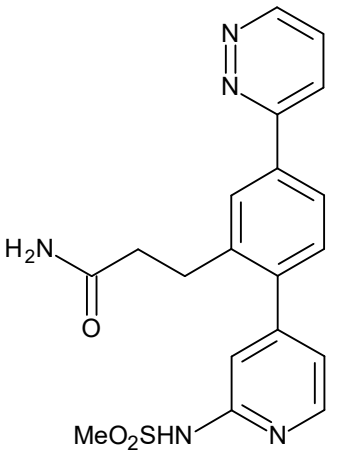
(**D5**),


N
N
H2N
O
N
H2N
N

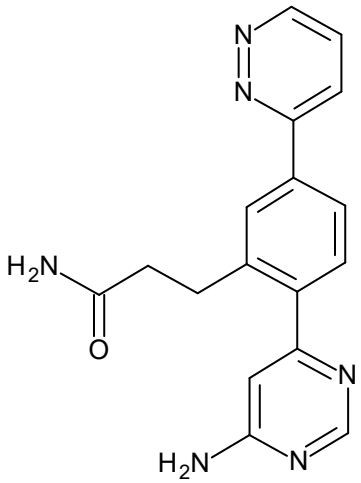
(**D6**),


N
N
H2N
O
MeO2SHN
NHSO2Me

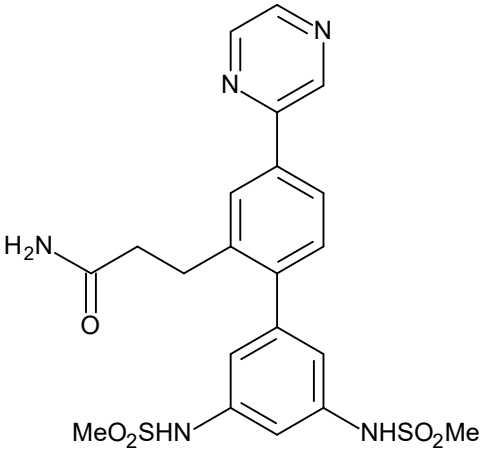
(**D10**),



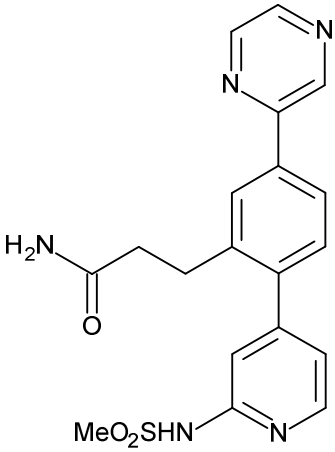
(**D11**),



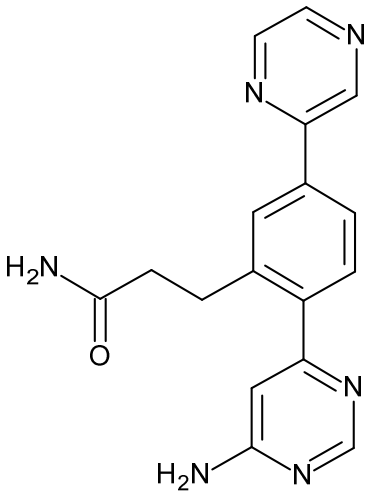
(**D12**),



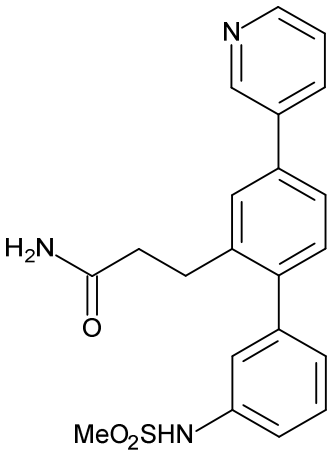
(**D16**),



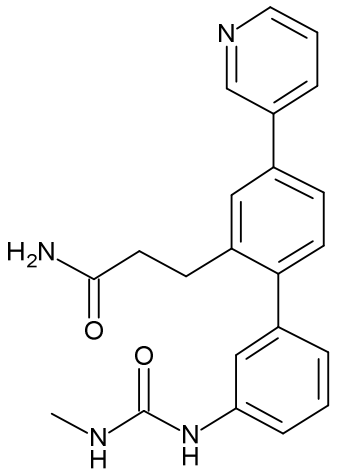
(**D17**),



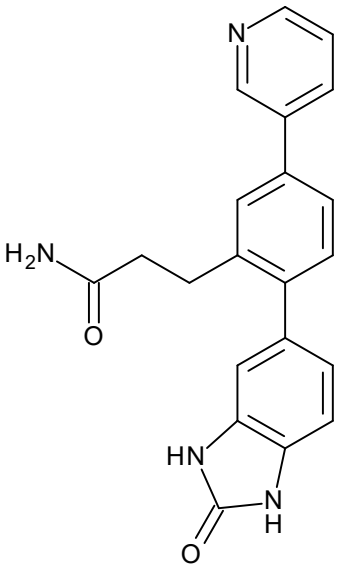
(**D18**),



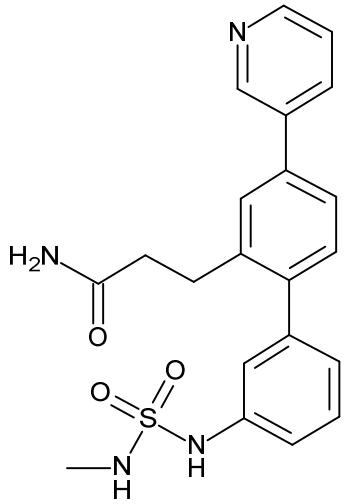
(**D28**),



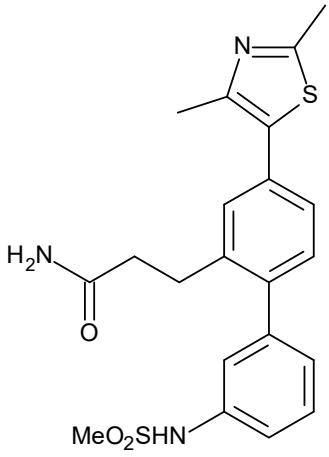
(**D29**),



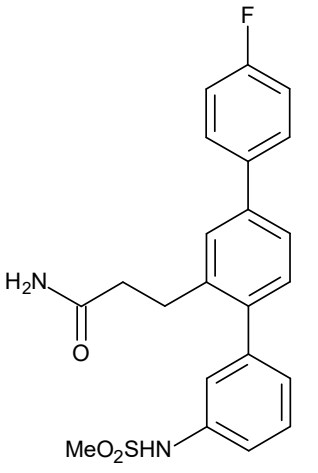
(**D30**),



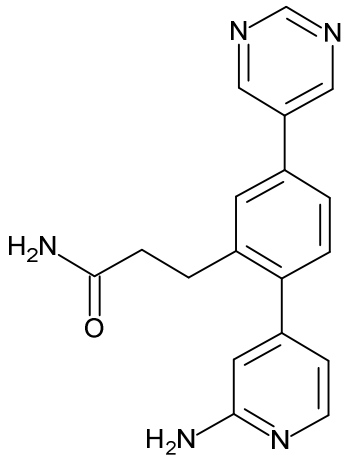
(**D31**),



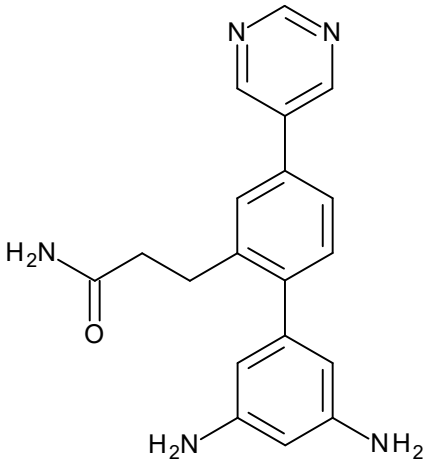
(**D32**),



(**D35**),



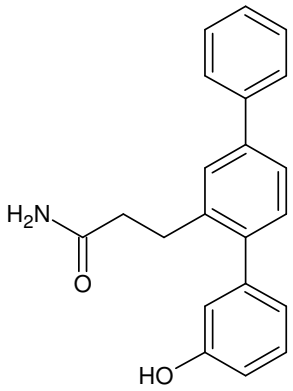
(**D171**) e



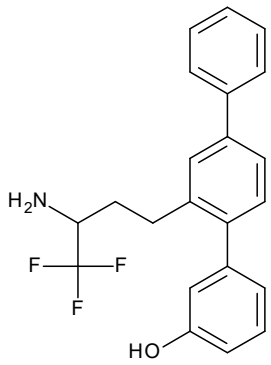
(**D172**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

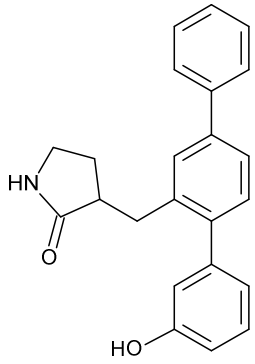
[0060] Em uma modalidade, o composto é selecionado do grupo que consiste em:



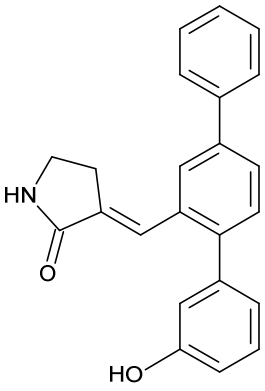
(**VB0004**),



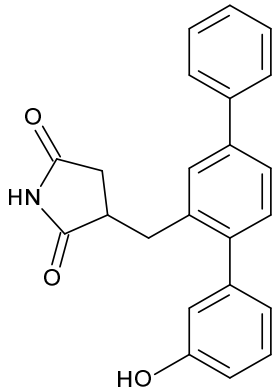
(**A6**),



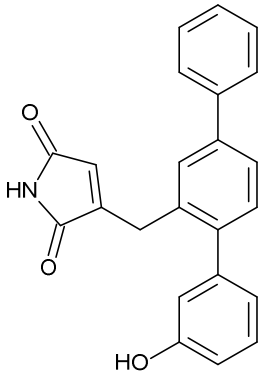
(**A26**),



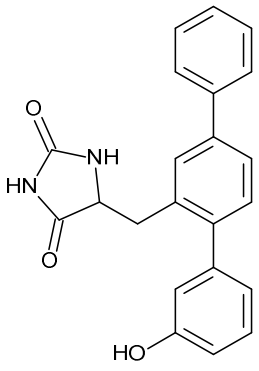
(**A27**),



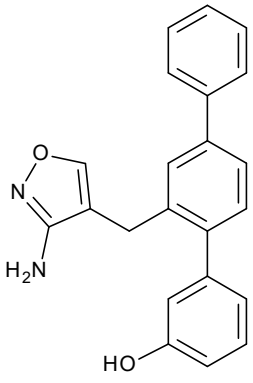
(**A30**),



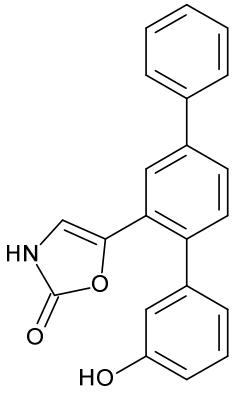
(**A31**),



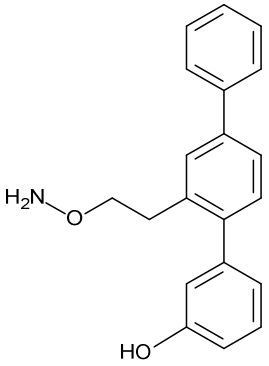
(**A32**),



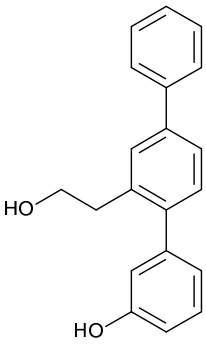
(**A35**),



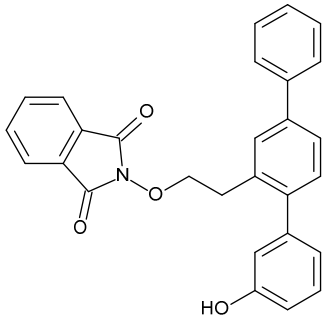
(**A45**),



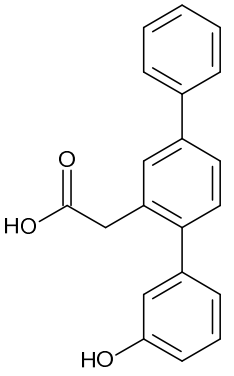
(**A56**),



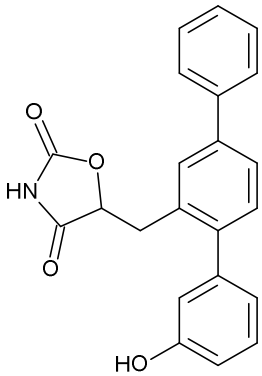
(**A56f**),



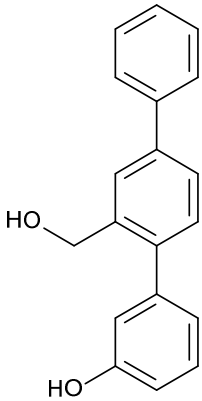
(**A56g**),



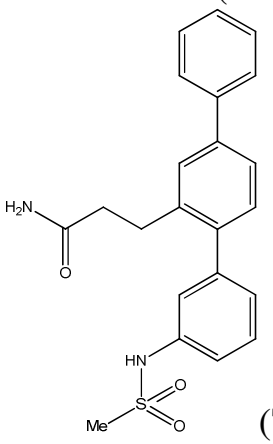
(**A56k**),



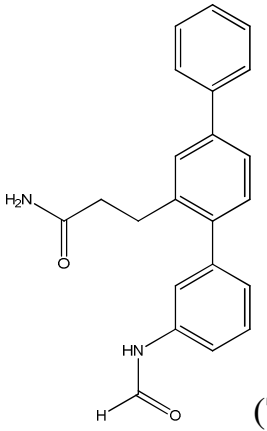
(**A79**),



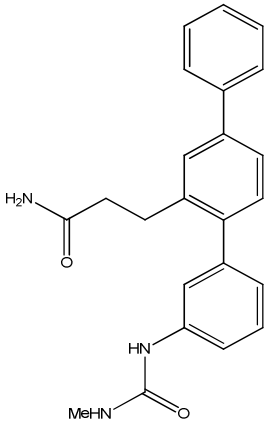
(**A81**),



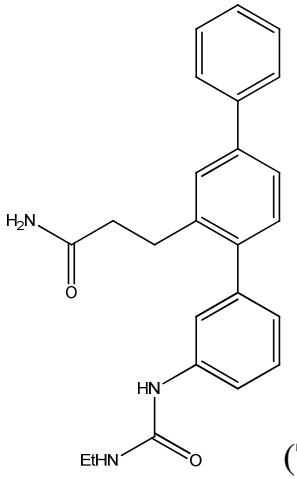
(**T1**),



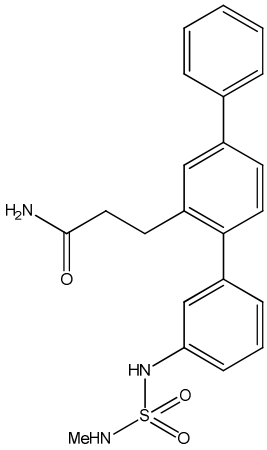
(**T2**),



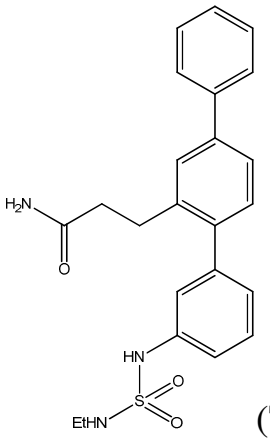
(**T3**),



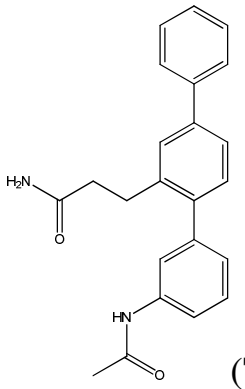
(**T4**),



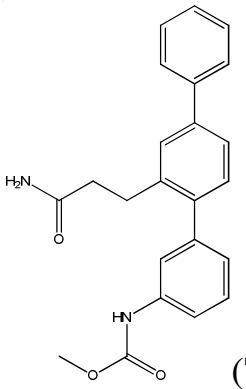
(**T5**),



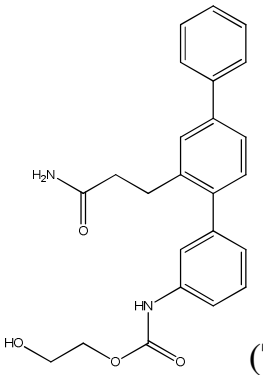
(**T6**),



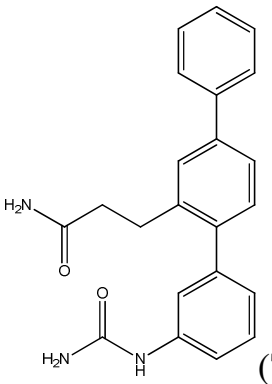
(**T10**),



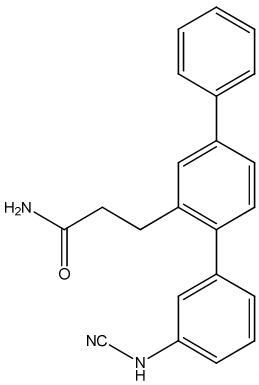
(**T11**),



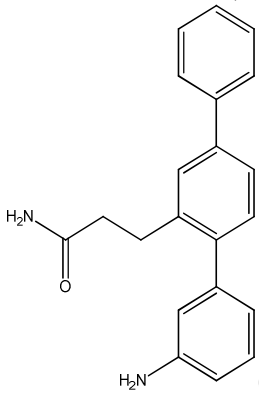
(**T12**),



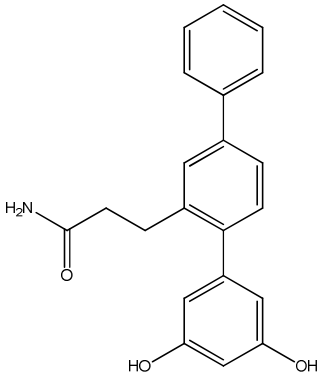
(**T15**),



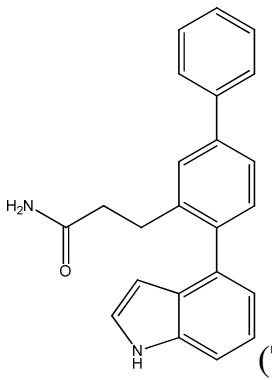
(**T16**),



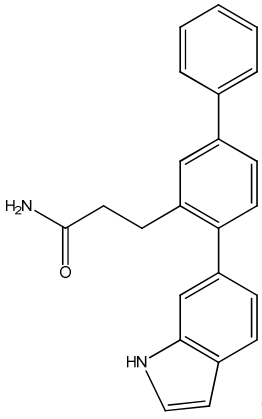
(**T18**),



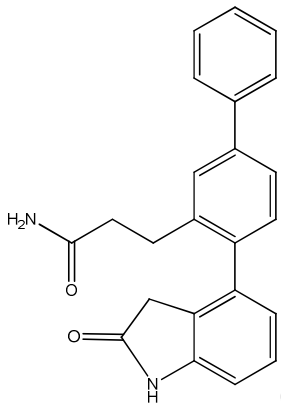
(**T20**),



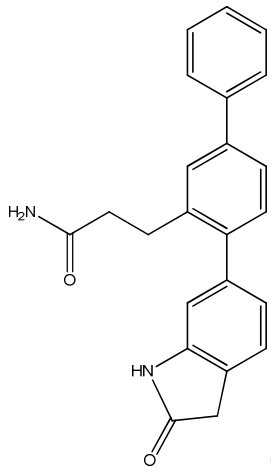
(**T22**),



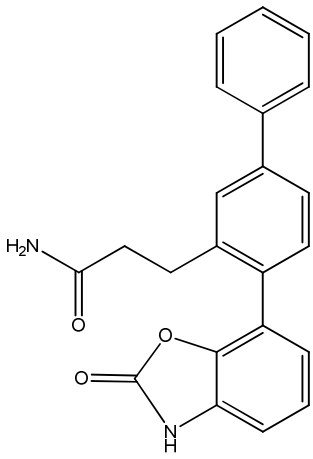
(**T23**),



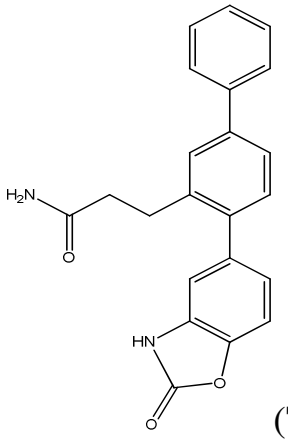
(**T24**),



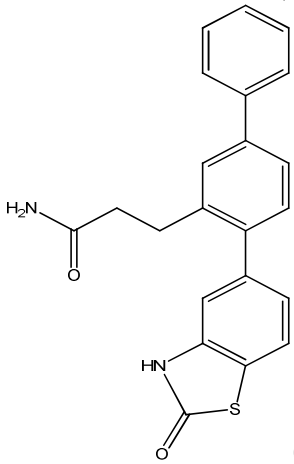
(**T25**),



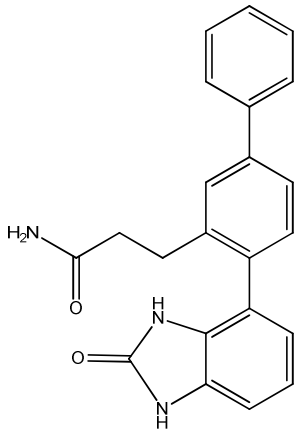
(**T26**),



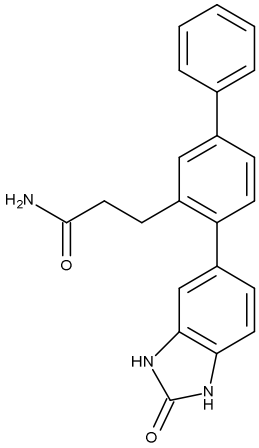
(**T27**),



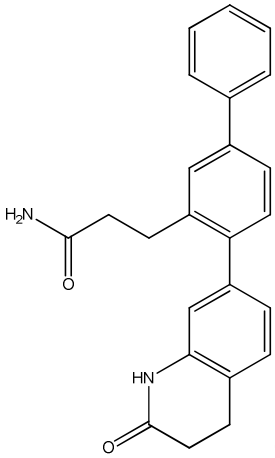
(**T29**),



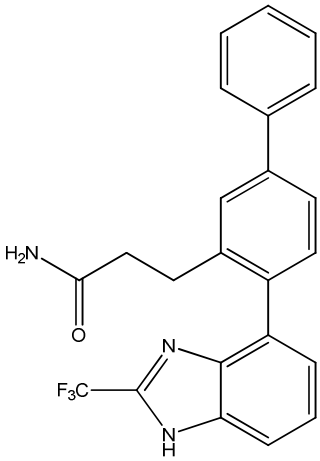
(**T30**),



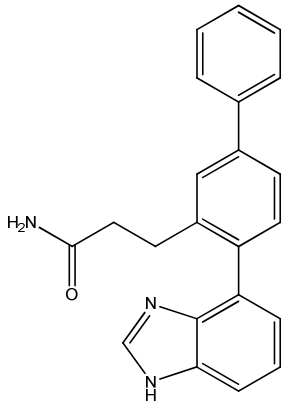
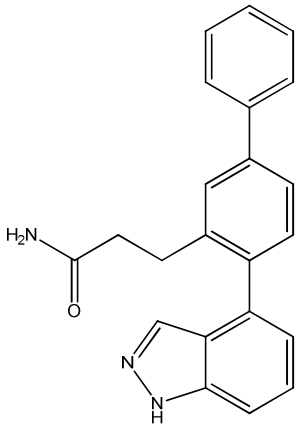
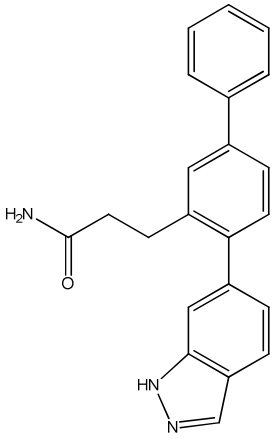
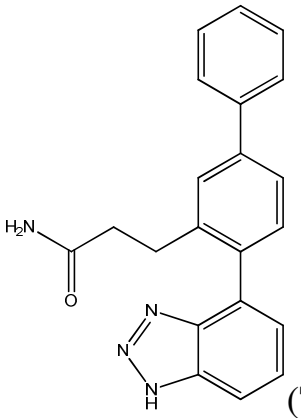
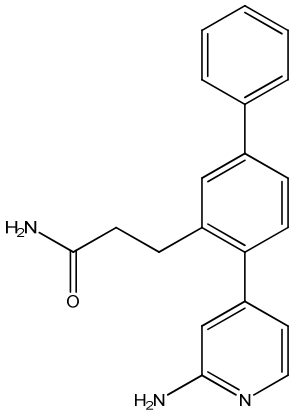
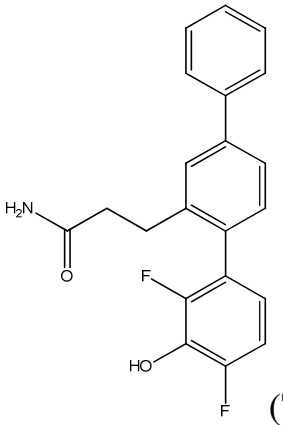
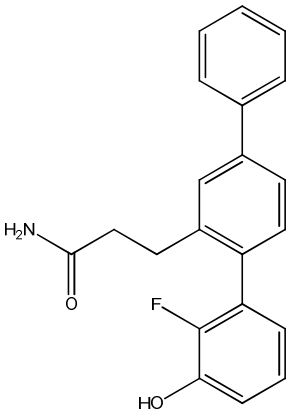
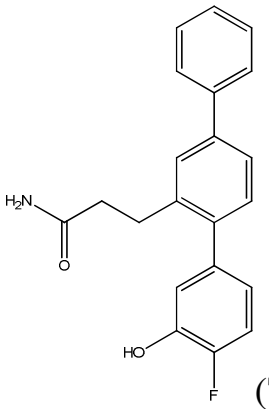
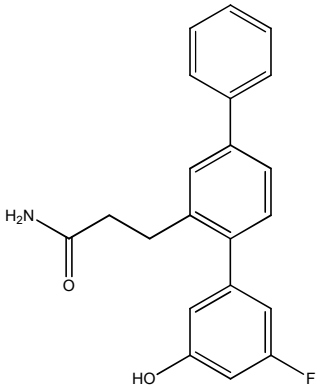
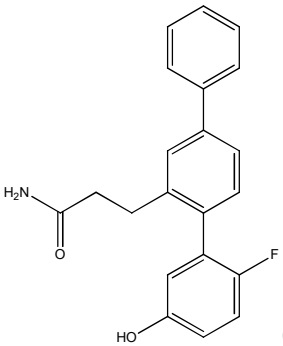
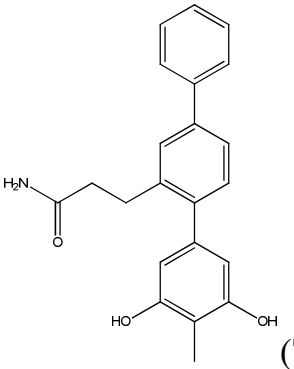
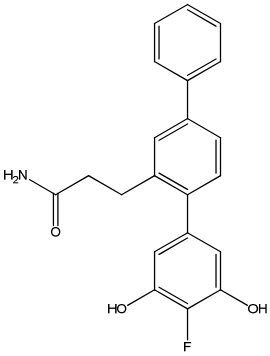
(**T31**),

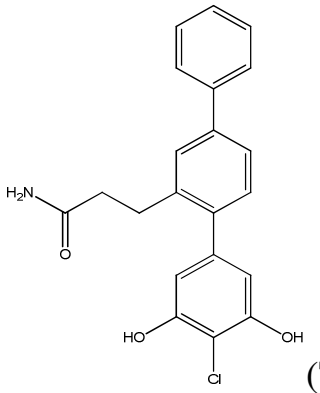


(**T32**),

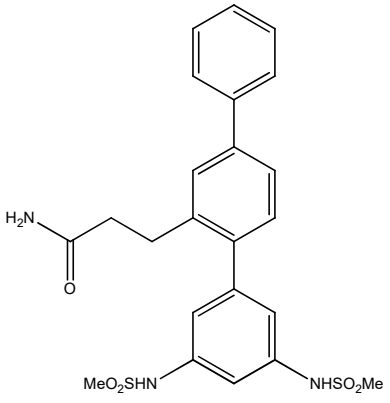


(**T33**),

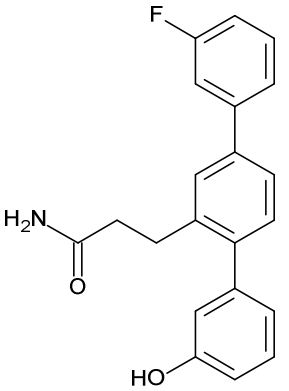

(**T35**),

(**T37**),

(**T38**),

(**T39**),

(**T48**),

(**T58**),

(**T63**),

(**T64**),

(**T65**),

(**T66**),

(**T67**),

(**T68**),



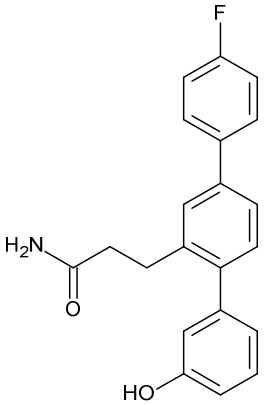
(**T69**),



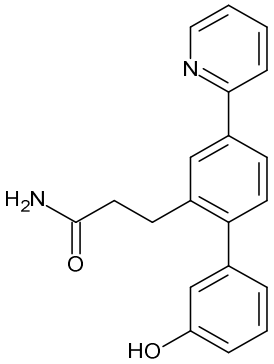
(**T70**),



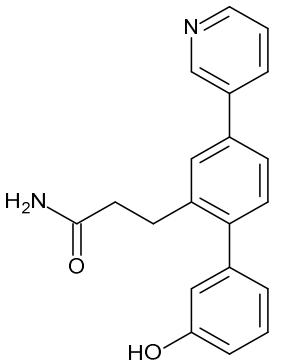
(**P1**),



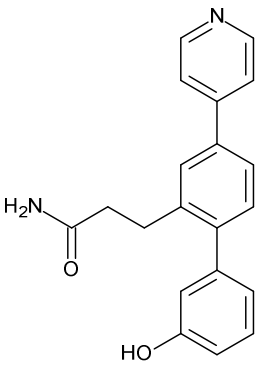
(**P3**),



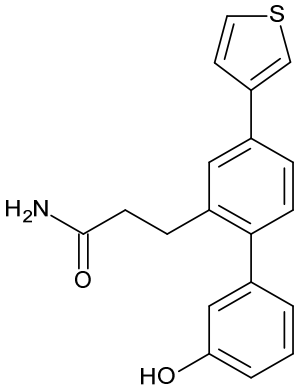
(**P4**),



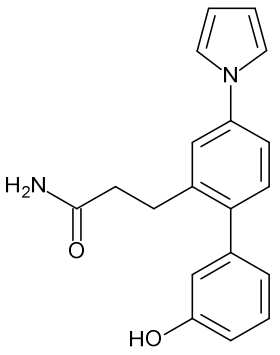
(**P5**),



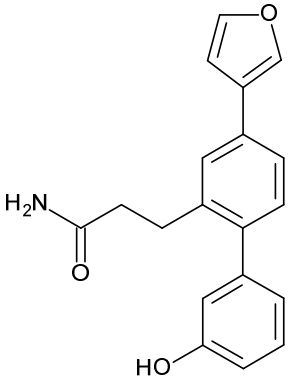
(**P6**),



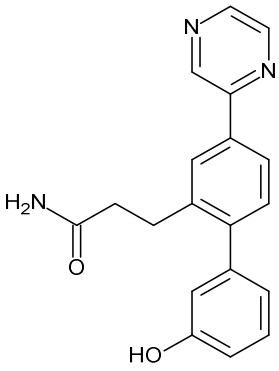
(**P8**),



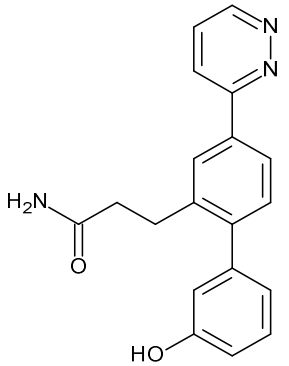
(**P9**),



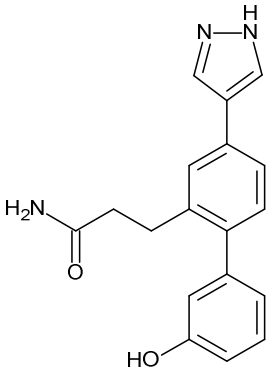
(**P11**),



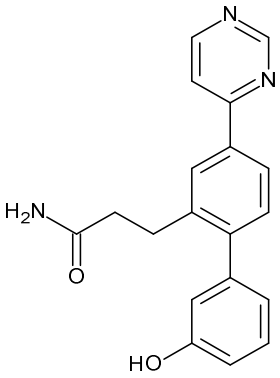
(**P13**),



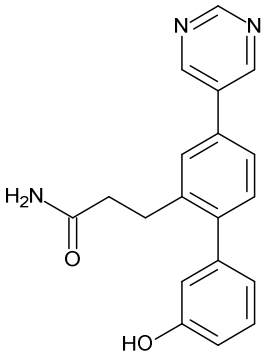
(**P14**),



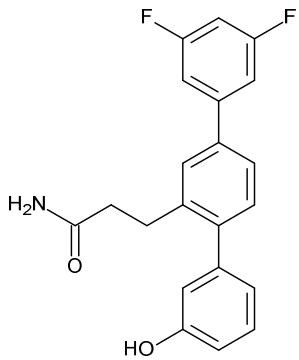
(**P22**),



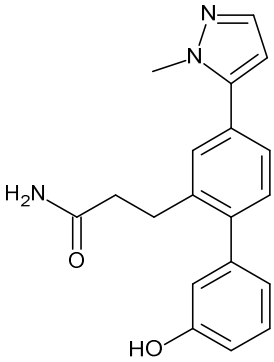
(**P25**),



(**P26**),

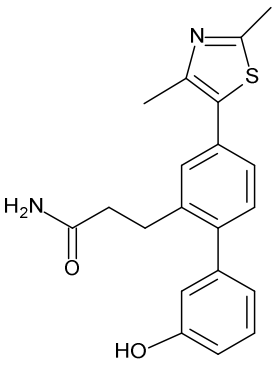


(**P33**),

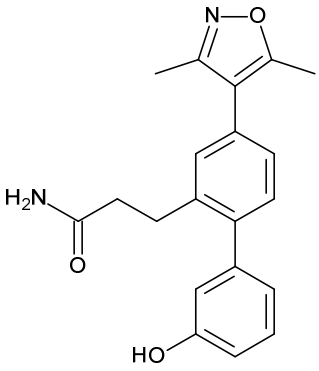


(**P38**)

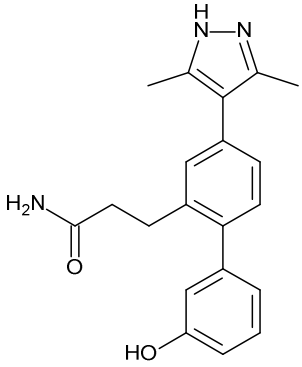
,



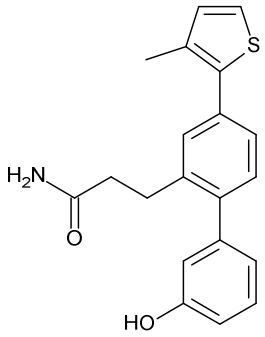
(**P40**),



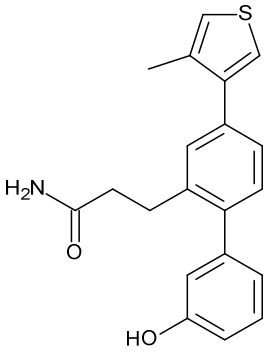
(**P41**),



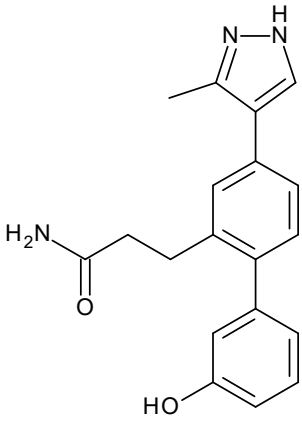
(**P42**),



(**P43**),

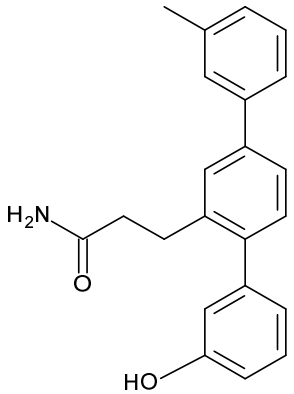


(**P44**),

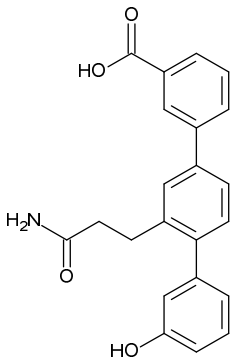


(**P45**)

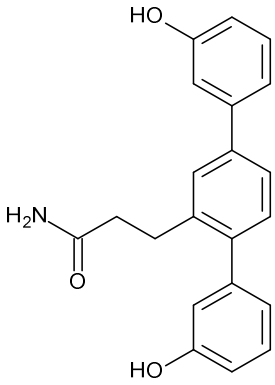
,



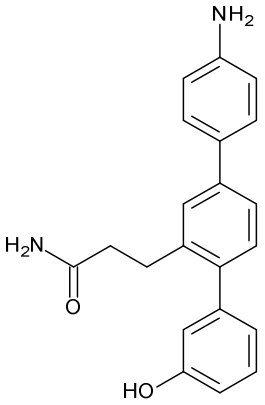
(**P46**),



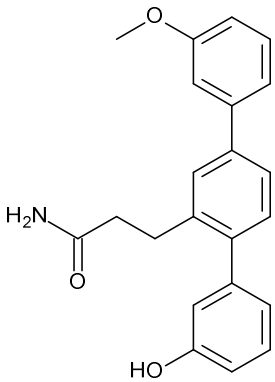
(**P47**),



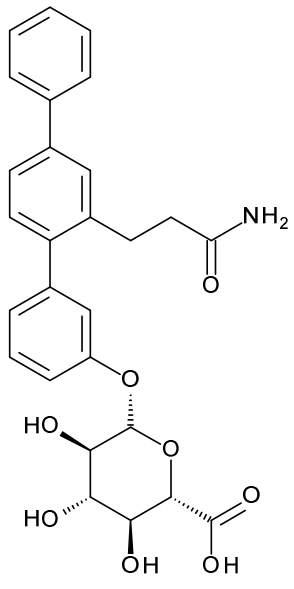
(**P48**),



(**P49**),



(**P50**)

e  (**P104**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

[0061] Em uma modalidade, o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar foi exposto a gases, fumaça, produtos químicos, fibras ou poeiras asbesto.

[0062] Em uma modalidade, o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar tem um distúrbio autoimune, infecção viral ou infecção bacteriana do pulmão.

[0063] Em uma modalidade, um indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar recebeu terapia de radiação para câncer pulmonar ou mamário.

[0064] Em uma modalidade, um indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar tem uma predisposição genética.

[0065] Em uma modalidade, um indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar é um fumante de cigarro.

[0066] Em uma modalidade, a enfermidade relacionada é selecionada dentre hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca do lado direito, insuficiência respiratória, hipoxia, tosse, formação de coágulos sanguíneos, pneumonia e câncer pulmonar.

[0067] Em uma modalidade, a progressão da fibrose pulmonar é

prevenida, reduzida ou diminuída.

[0068] Em uma modalidade, a fibrose pulmonar estabelecida é reduzida.

[0069] A menos que o contexto claramente requeira de outro modo, por toda a descrição e as reivindicações, as palavras “compreender”, “compreendendo”, e os semelhantes devem ser interpretadas em um sentido inclusivo como oposto a um sentido exclusivo ou exaustivo; isto quer dizer, no sentido de “incluindo, mas não limitado a”.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0070] Figura 1: Fibrose pulmonar em controles de 16 semanas (duas semanas depois da administração de Bleomicina) e em 20 semanas depois de 4 semanas de tratamento com VB0004, A6, A32, A79 ou controle de veículo. Todos os fármacos foram administrados a 500 pmol/kg/min na solução de beber (5% de etanol). O controle de veículo é a solução de beber sozinha. * $p<0,001$ vs controle de 20 semanas, # $p<0,025$ vs controle de 16 semanas, ## $p<0,001$ vs controle de 16 semanas.

[0071] Figura 2: Fibrose pulmonar (expressa como porcentagem do controle de 20 semanas) em controles de 16 semanas (duas semanas depois da administração de Bleomicina) e em 20 semanas depois de 4 semanas de tratamento em A32, A79, A6, VB0004, P13, D30, D6, A81 e controle de veículo (100%). Todos os fármacos foram administrados a 500 pmol/kg/min na solução de beber (5% de etanol). O controle de veículo é a solução de beber sozinha.

[0072] Figura 3: Relação linear entre impedância celular nas células epiteliais das vias aéreas pequenas humanas e diminuição percentual na fibrose comparada com o controle de 20 semanas (isto é, prevenção do desenvolvimento de fibrose pulmonar) ($R^2 = 0,812$).

[0073] Figura 4: Relação linear entre a impedância celular nas células epiteliais das vias aéreas pequenas humanas e diminuição percentual na

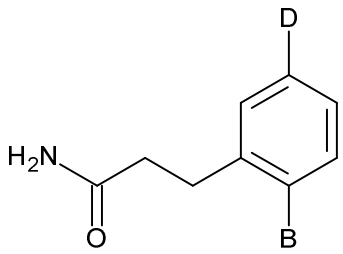
fibrose comparada com controle de 16 semanas (isto é, reversão da fibrose pulmonar estabelecida) (R^2 = 0,802).

[0074] Figura 5: Impedância celular medida nas células epiteliais das vias aéreas pequenas humanas tratadas com A6, A26, A27, A30, A32, A35, A56, A79, A81, D4, D5, D6, D10, D11, D12, D16, D17, D18, D28, D30, D31, D32, D35, D167, D171, D172, P13, P14, P25, P42, P43, P44 e VB0004. Verificou-se que a deflexão negativa observada correlaciona-se com a diminuição percentual na fibrose comparada com controle de 20 semanas assim como diminuição percentual comparada com controle de 16 semanas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0075] A presente invenção se refere aos compostos que são eficazes na prevenção, redução ou diminuição da progressão da fibrose pulmonar, ou reduzir a fibrose pulmonar estabelecida.

[0076] Os compostos da presente invenção são representados pelas fórmulas:

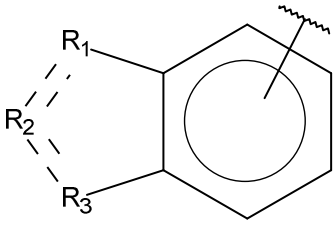


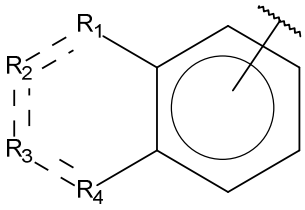
,

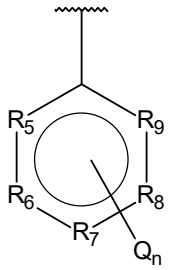
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

em que:

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

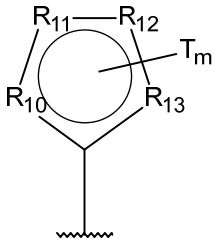
R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

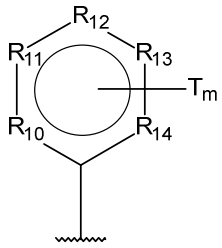
R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D é:





ou ;

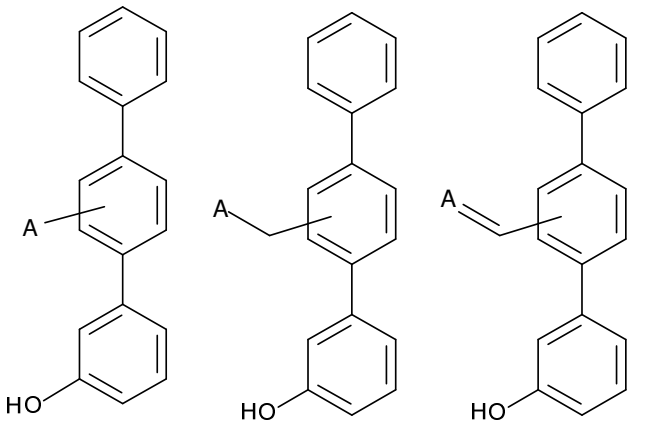
R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6}; e

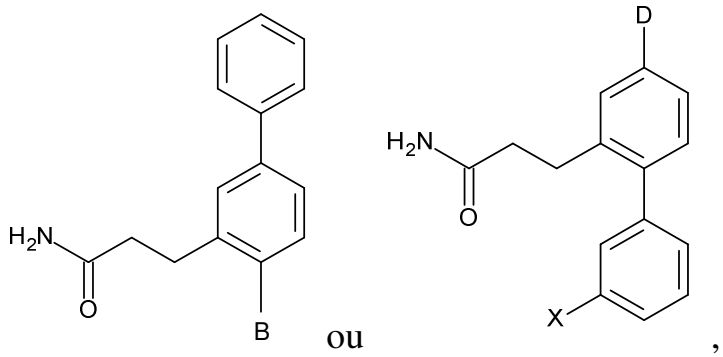
m é 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que D não pode ser fenila não substituída, e Q não pode ser hidróxi quando n é 1 e R^5 a R^9 são todos C.

[0077] Os compostos adicionais da presente invenção são representados pela fórmula:



,



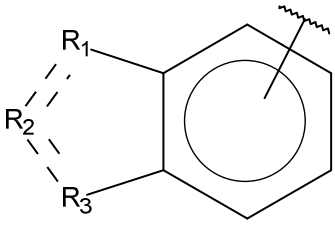
ou ,

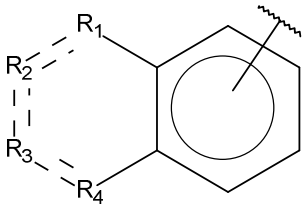
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato dos mesmos farmacologicamente aceitáveis,

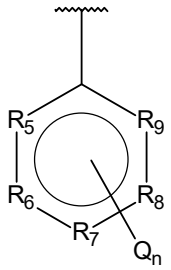
em que:

A é selecionado dentre heterociclila de 5 ou 6 membros saturada, parcialmente saturada ou insaturada opcionalmente substituída; alcoxila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; alquila C_{1-6} amina opcionalmente substituída; ácido alquila C_{0-6} carboxílico opcionalmente substituído; alquila C_{1-6} hidroxila opcionalmente substituída; alquila C_{0-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída; e alcoxila C_{1-6} heterociclila bicíclica saturada ou insaturada opcionalmente substituída;

B é selecionado do grupo que consiste em:



,




e

Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

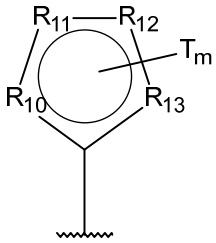
n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

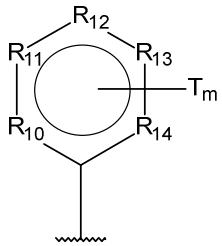
R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

D é:



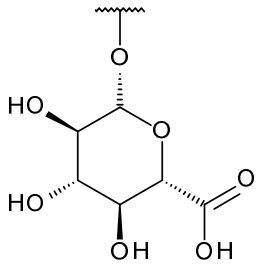
ou


;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

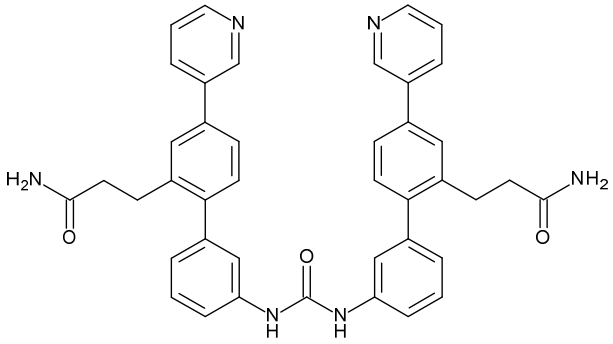
T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6};

m é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

X é -OH ou 

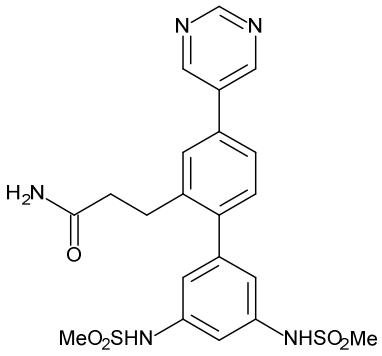
.

[0078] Um composto adicional da presente invenção é:

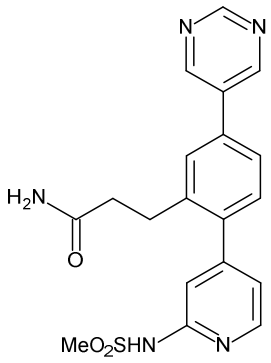


(**D167**).

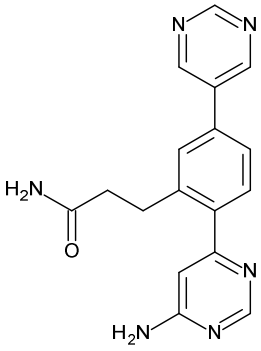
[0079] Os seguintes compostos são específicos, mas não limitantes, exemplos dos compostos da presente invenção:



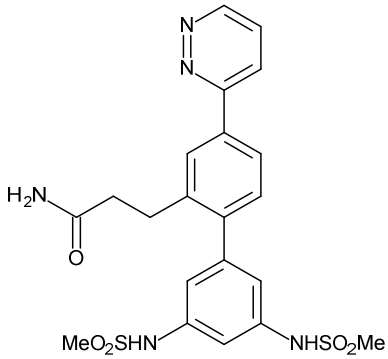
(**D4**),



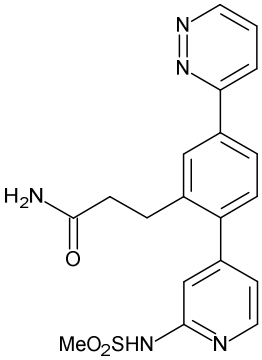
(**D5**),



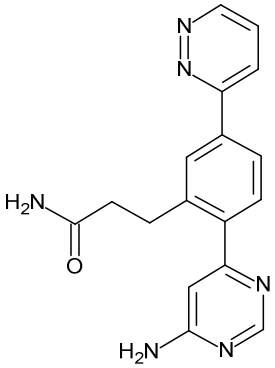
(**D6**),



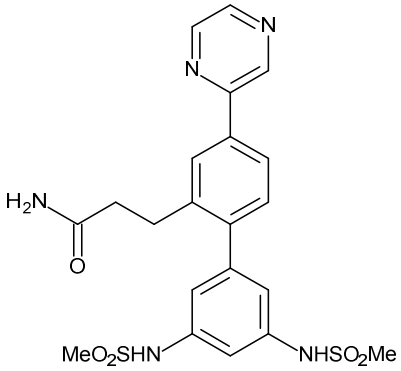
(**D10**),



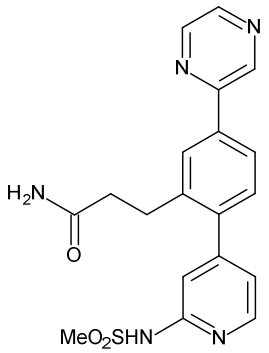
(**D11**),



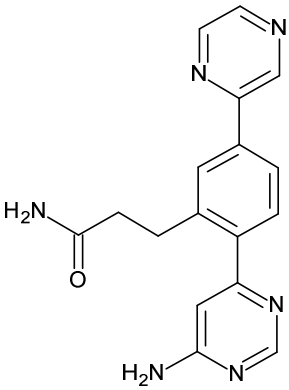
(**D12**),



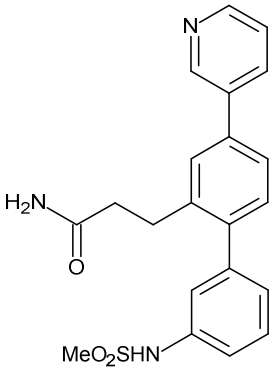
(**D16**),



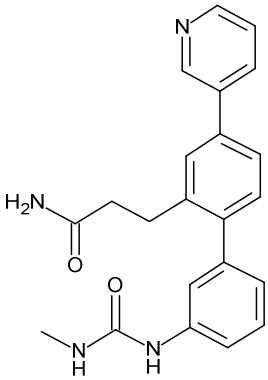
(**D17**),



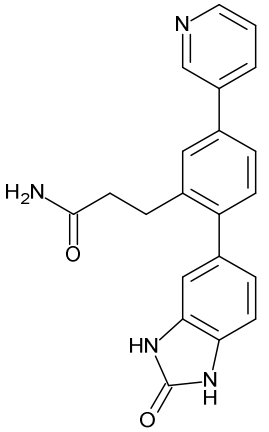
(**D18**),



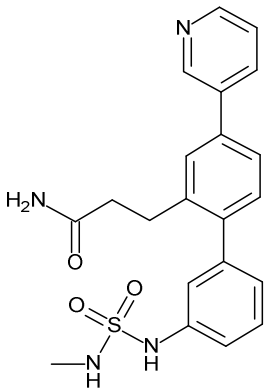
(**D28**),



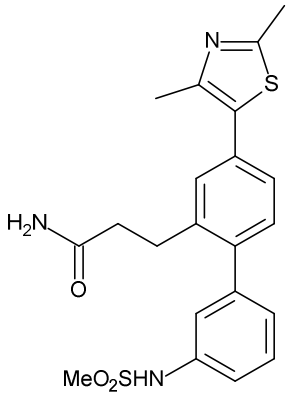
(**D29**),



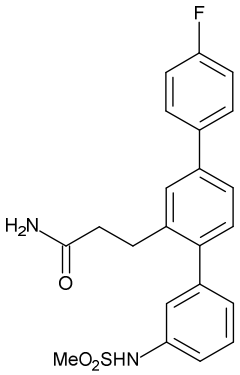
(**D30**),



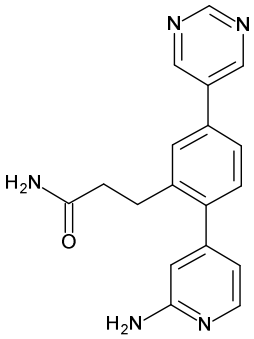
(**D31**),



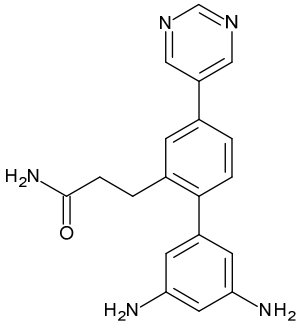
(**D32**),



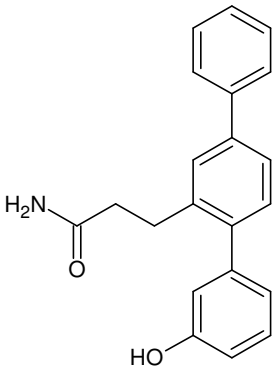
(**D35**),



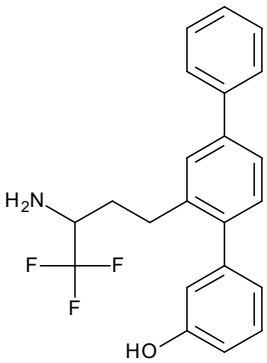
(**D171**),



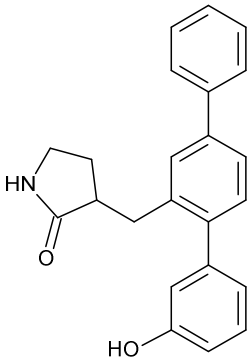
(**D172**),



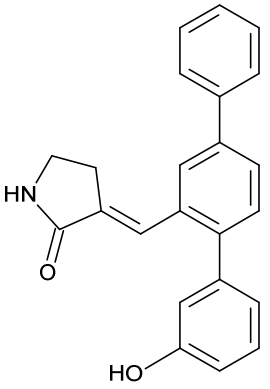
(**VB0004**),



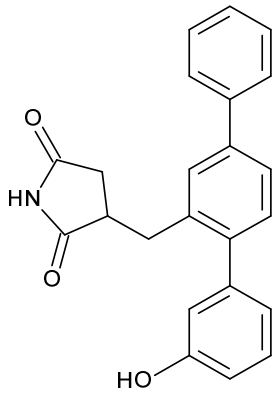
(**A6**),



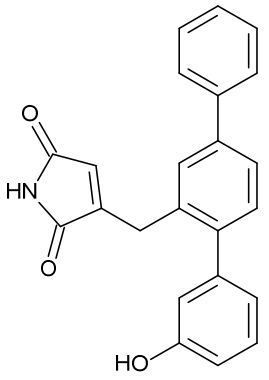
(**A26**),



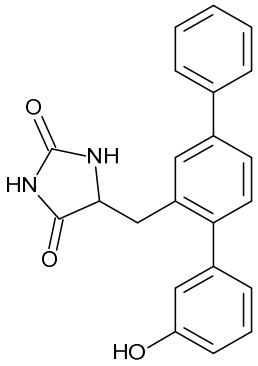
(**A27**),



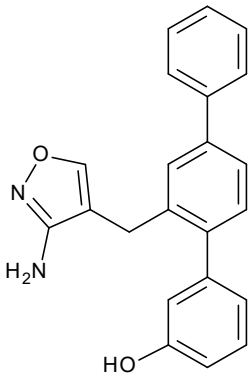
(**A30**),



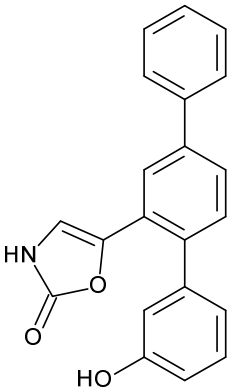
(**A31**),



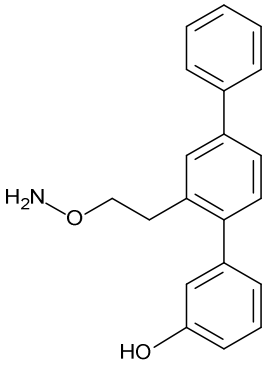
(**A32**),



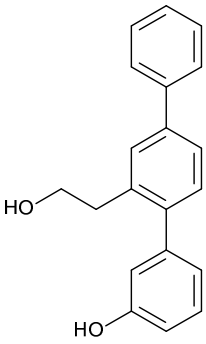
(**A35**),



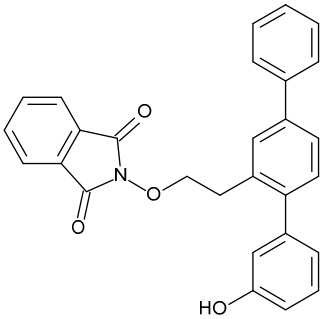
(**A45**),



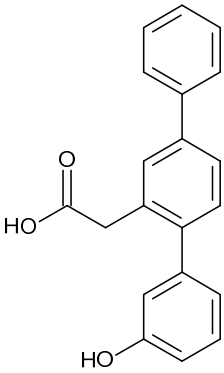
(**A56**),



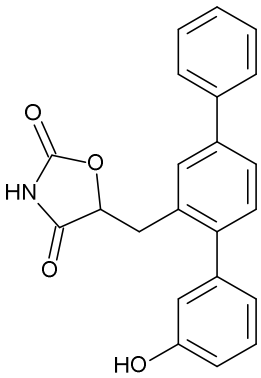
(**A56f**),



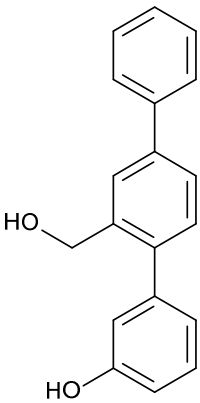
(**A56g**),



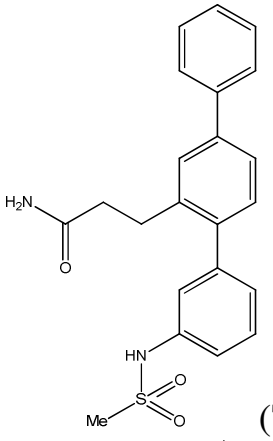
(**A56k**),



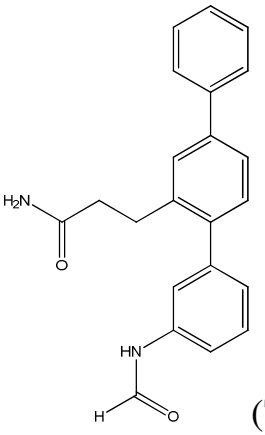
(**A79**),



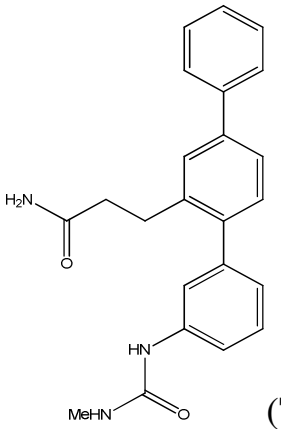
(**A81**),



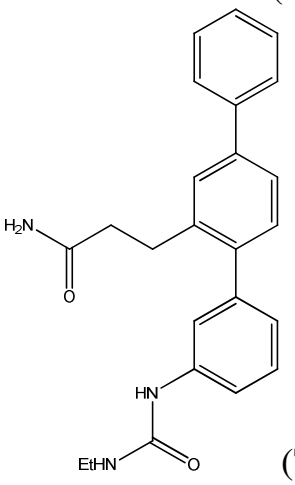
(**T1**),



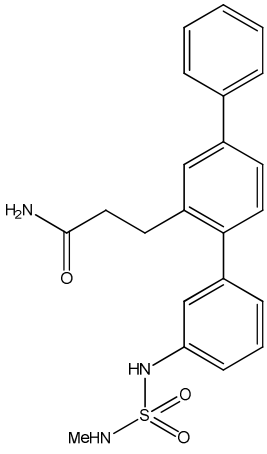
(**T2**),



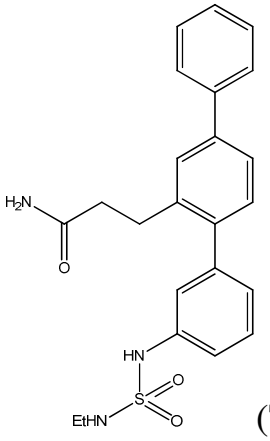
(**T3**),



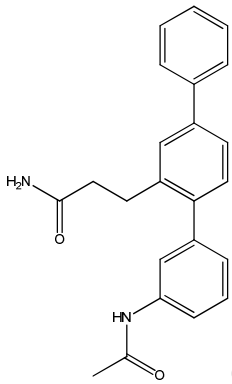
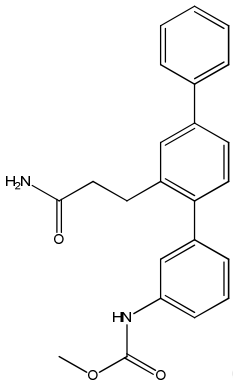
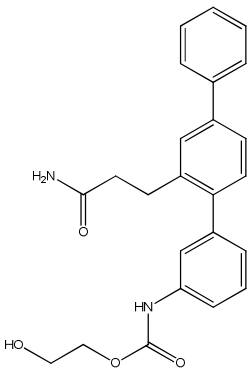
(**T4**),

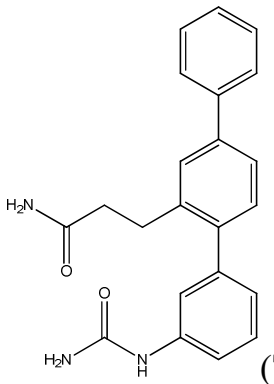
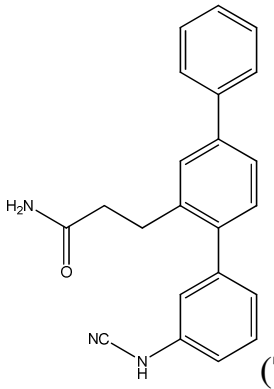
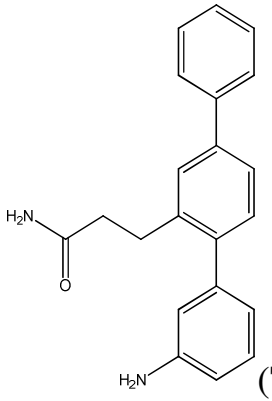


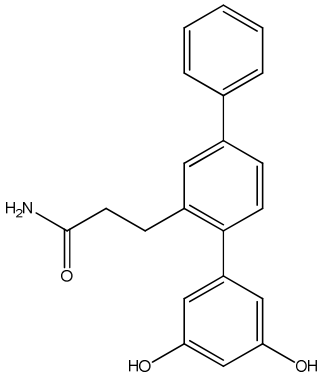
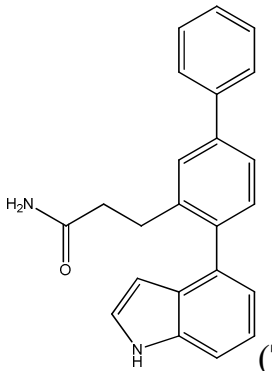
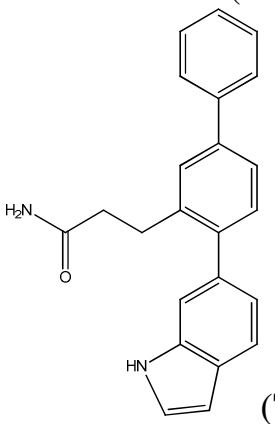
(**T5**),

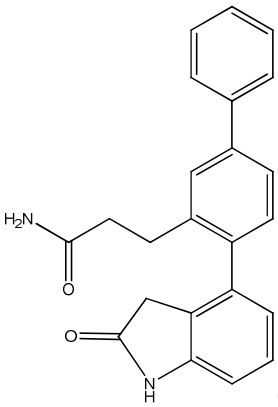
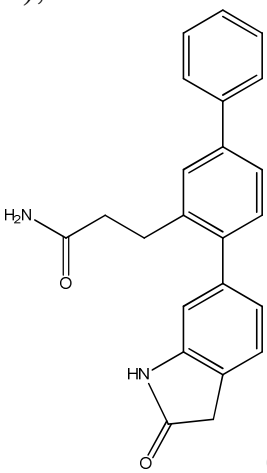
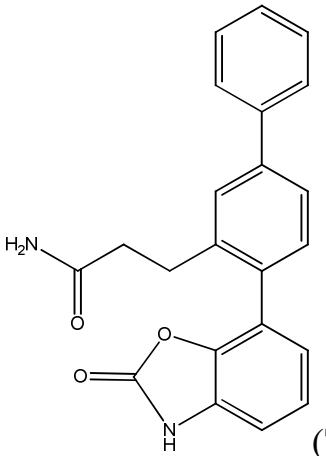


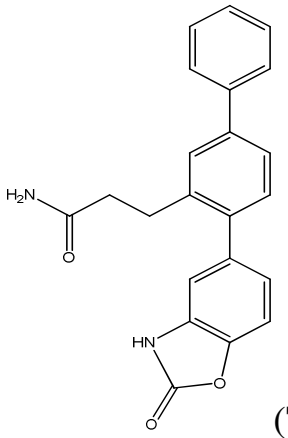
(**T6**),


(**T10**),

(**T11**),

(**T12**),

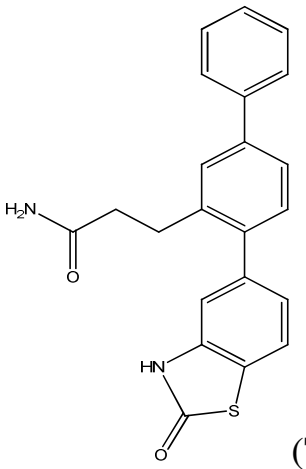

(**T15**),

(**T16**),

(**T18**),


(**T20**),

(**T22**),

(**T23**),

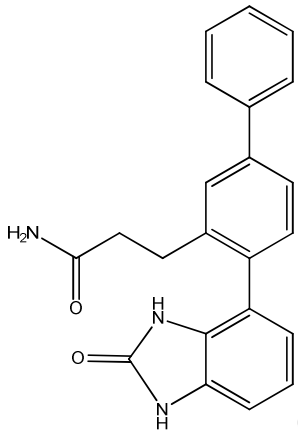

(**T24**),

(**T25**),

(**T26**),



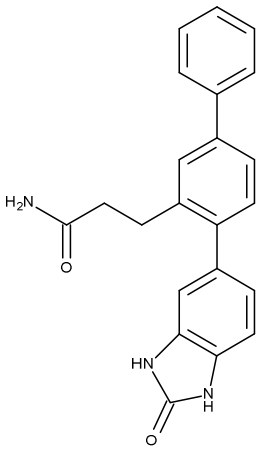
(**T27**),



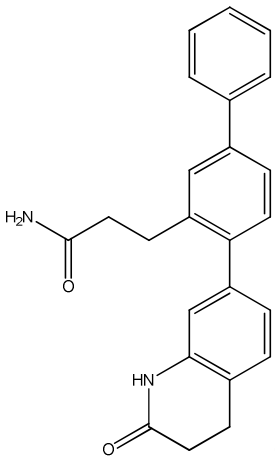
(**T29**),



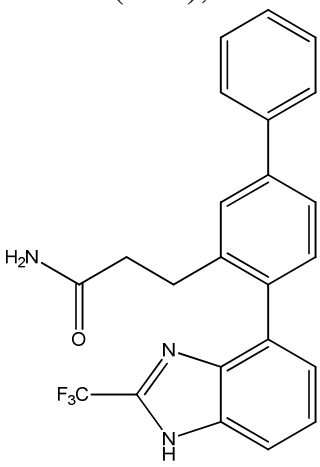
(**T30**),



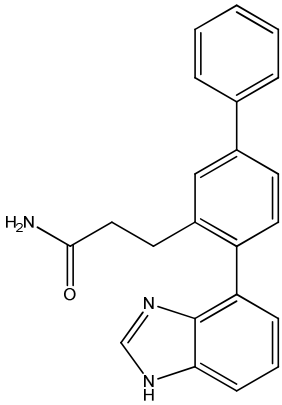
(**T31**),



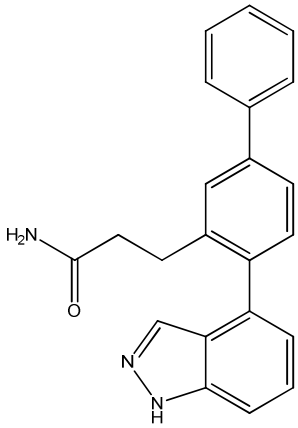
(**T32**),



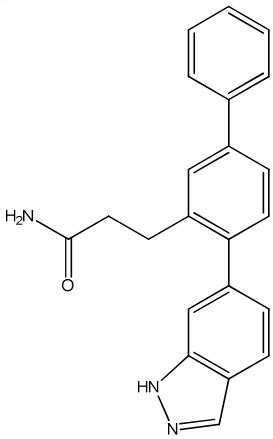
(**T33**),



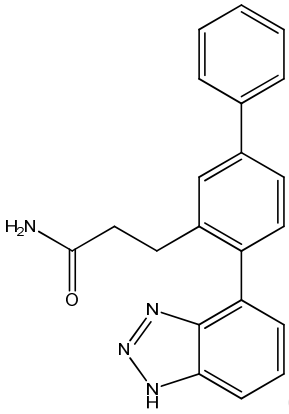
(**T35**),



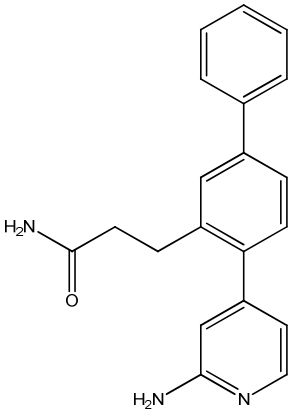
(**T37**),



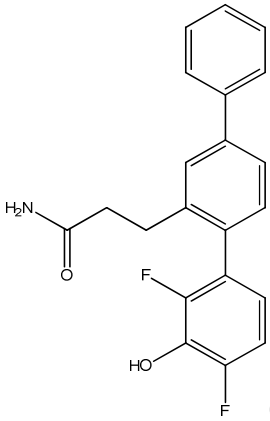
(**T38**),



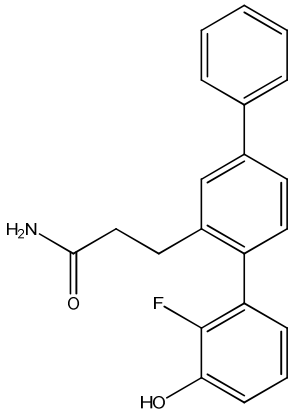
(**T39**),



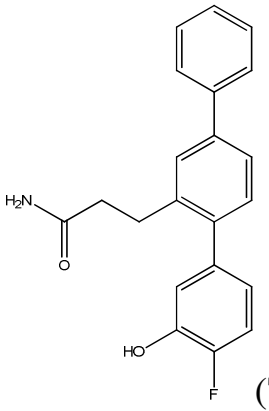
(**T48**),



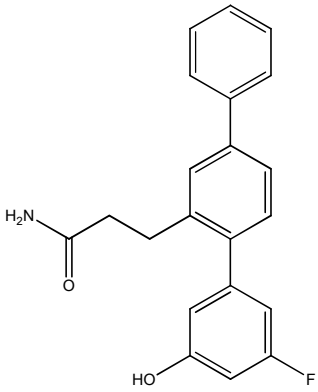
(**T58**),



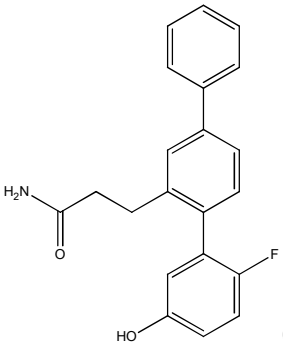
(**T63**),



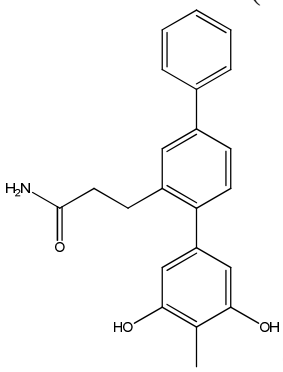
(**T64**),



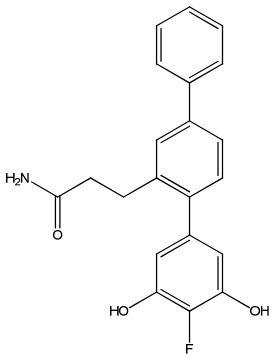
(**T65**),



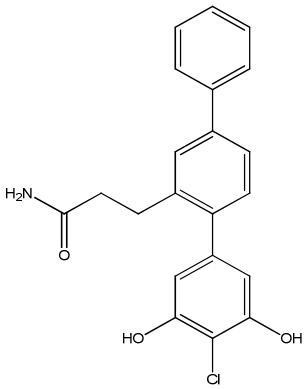
(**T66**),



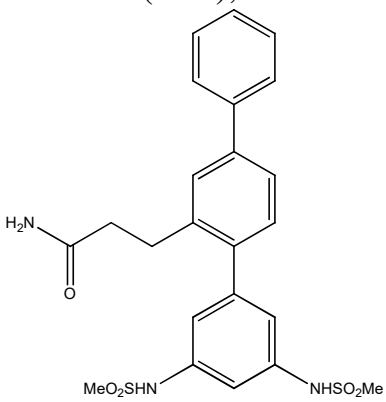
(**T67**),



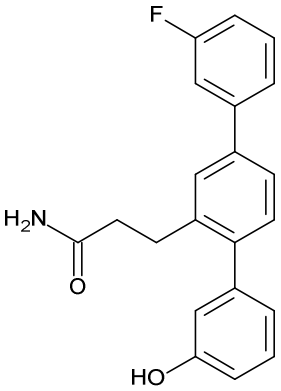
(**T68**),



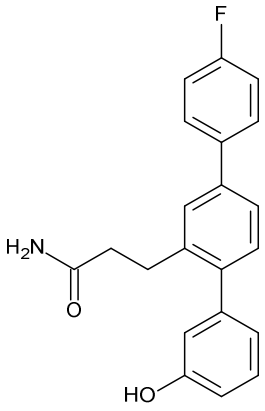
(**T69**),



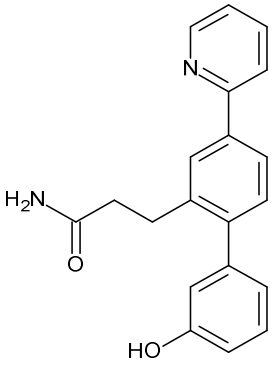
(**T70**),



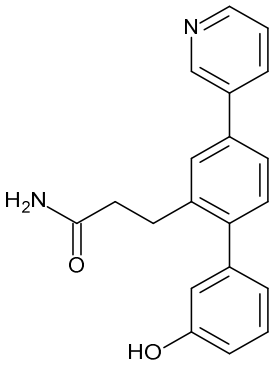
(**P1**),



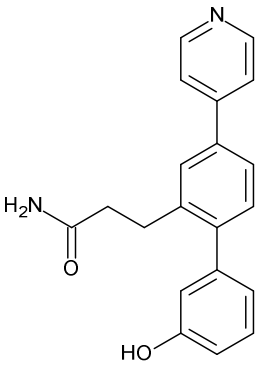
(**P3**),



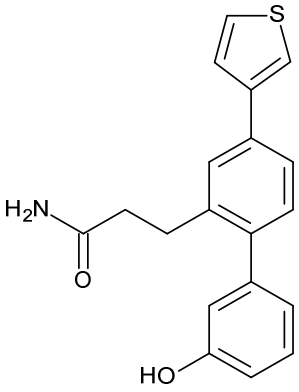
(**P4**),



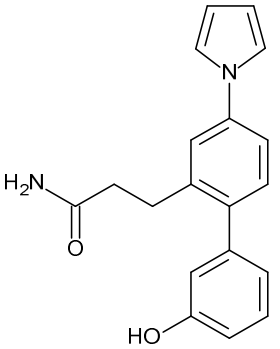
(**P5**),



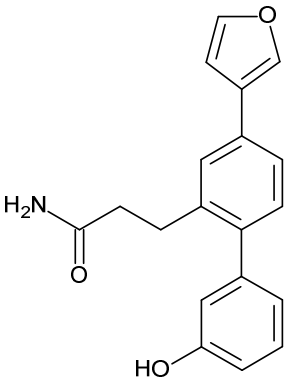
(**P6**),



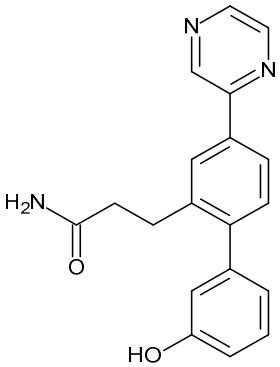
(**P8**),



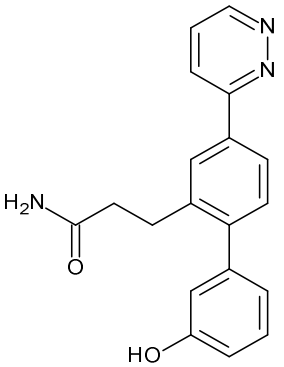
(**P9**),



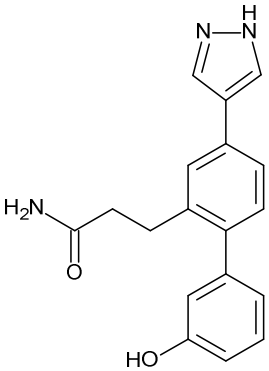
(**P11**),



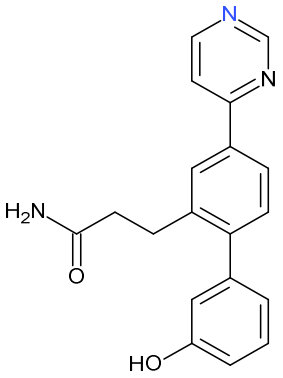
(**P13**),



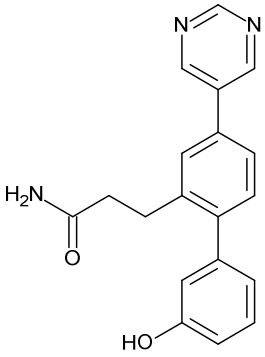
(**P14**),



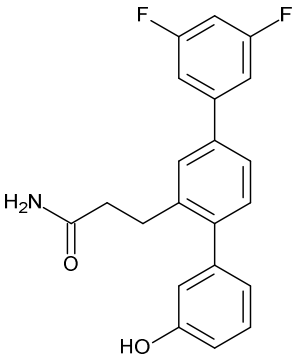
(**P22**),



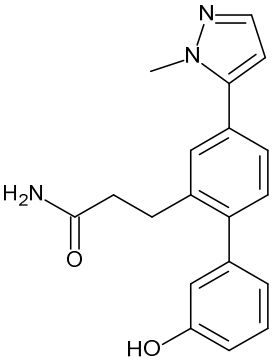
(**P25**),



(**P26**),

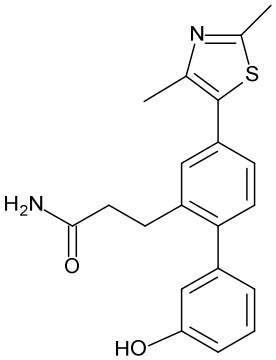


(**P33**),

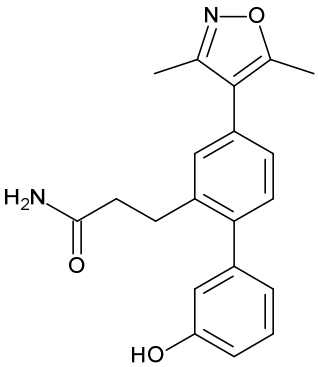


(**P38**)

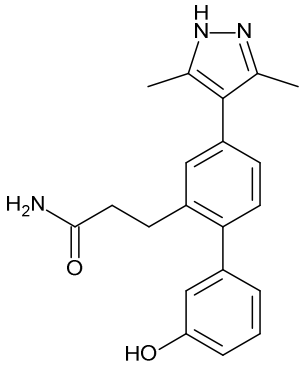
,



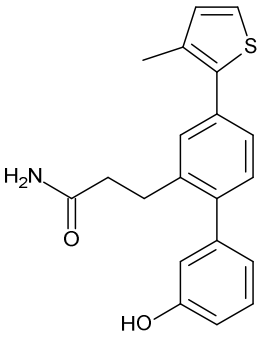
(**P40**),



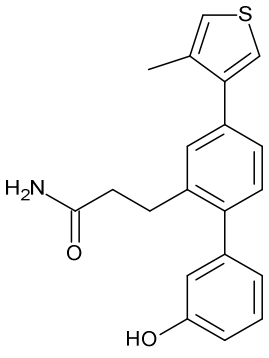
(**P41**),



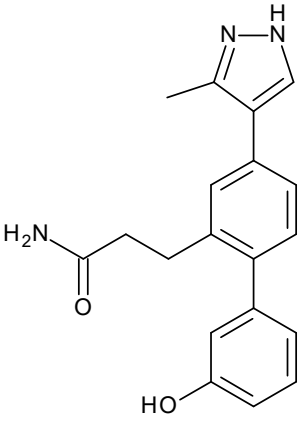
(**P42**),



(**P43**),

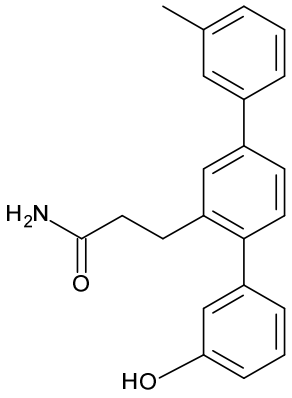


(**P44**),

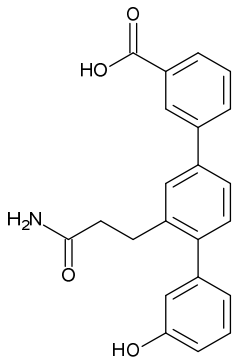


(**P45**)

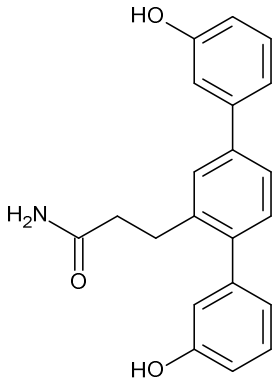
,



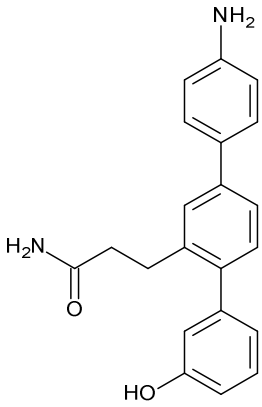
(**P46**),



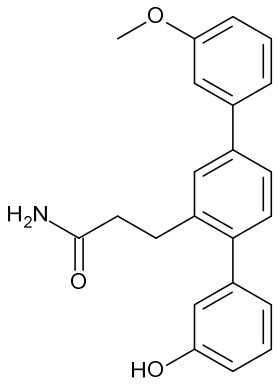
(**P47**),



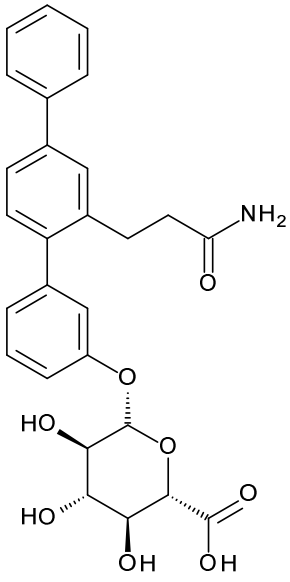
(**P48**),



(**P49**),



(**P50**)



e (**P104**),

[0080] Como aqui usado o termo “alquila”, sozinho ou em combinação, significa um radical de alquila de cadeia reta ou de cadeia ramificada da fórmula $-C_nH_{(2n+1)}$. Os exemplos de alquilas incluem metila, etila, n-propila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isoamila, hexila, octila e os semelhantes.

[0081] Como aqui usado o termo “alcóxi”, sozinho ou em

combinação, significa uma alquila ligada a um oxigênio, em que o termo alquila é como definido acima. Os exemplos de alcóxi incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi e os semelhantes.

[0082] Como aqui usado o termo “halo” designado -F, -Cl, -Br ou -I.

[0083] Como aqui usado o termo “hidróxi” designado -OH.

[0084] Como aqui usados os termos “amino” ou “amina” designados $-NH_2$.

[0085] Como aqui usado o termo “amino substituído” inclui -NHW, em que W é selecionado dentre -CN, $-SO_2(X)_aY$ e $-CO(X)_aY$, a é 0 ou 1, X é selecionado dentre -NH- e -O-, e Y é selecionado dentre -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$ e $-CH_2CH_2OH$.

[0086] Como aqui usado o termo “ácido carboxílico” designado -C(O)OH.

[0087] Como aqui usado o termo “óxi” designado -O-.

[0088] Como aqui usado o termo “oxo” designado =O.

[0089] Como aqui usado o termo “glucuronídeo” inclui compostos em que ácido glucurônico é ligado ao composto via uma ligação glicosídica.

[0090] Como aqui usado as abreviações Me, Et, Ph, Ms representam metila, etila, fenila, e metanossulfonila, respectivamente. Uma lista mais compreensiva das abreviações utilizadas pelos químicos orgânicos de habilidade comum na técnica aparece na primeira edição de cada volume do Journal of Organic Chemistry; esta lista é tipicamente apresentada em uma tabela intitulada Standard List of Abbreviations. As abreviações contidas na dita lista, e todas as abreviações usadas pelos químicos orgânicos de habilidade comum na técnica são aqui incorporadas por referência.

[0091] Os compostos da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A presente invenção considera todos os tais compostos, incluindo isômeros cis e trans, enantiômeros (R)- e

(S) diastereômeros, isômeros (d), isômeros (l), as misturas racêmicas dos mesmos, e outras misturas dos mesmos, como situando dentro do escopo da invenção. Todos os tais isômeros, assim como misturas dos mesmos, são intencionados ser incluídos nesta invenção.

[0092] Se, por exemplo, um enantiômero particular de um composto da presente invenção é desejado, o mesmo pode ser preparado pela síntese assimétrica, ou síntese assimétrica com um auxiliar quiral, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar clivado para prover os enantiômeros desejados puros. Alternativamente, os sais diastereoméricos podem ser formados com um ácido ou base ativos opticamente apropriados, seguidos pela resolução dos diastereômeros assim formados pela cristalização fracionária ou meios cromatográficos bem conhecidos na técnica, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

[0093] No geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados pelos métodos ilustrados nos esquemas de reação geral como, por exemplo, descritos abaixo, ou pelas modificações dos mesmos, usando materiais de partida facilmente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nestas reações, também é possível fazer uso de variantes que são por si mesmo conhecidas, mas não são aqui mencionadas.

[0094] Exceto onde mencionado, os métodos de síntese de composto são fundamentados em métodos bem estabelecidos descritos em, por exemplo March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2013) por Michael B. Smith; Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms (2008) e Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis (2010) por Francis A. Carey e Richard J. Sunberg; e Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (2014) por Peter G. M. Wuts.

[0095] A presente invenção também considera sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos. O termo “sal

farmaceuticamente aceitável" inclui tanto sais de adição de ácido quanto de base e se refere aos sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases ou ácidos livres, e que não sejam biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são formados com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, e podem ser preparados *in situ* durante a isolação e purificação finais dos compostos, ou reagindo-se separadamente um composto purificado na sua forma de base ou ácido livres com um ácido ou base orgânicos ou inorgânicos adequados, e isolando-se o sal assim formado.

[0096] O termo "fibrose pulmonar" como usado no contexto da presente invenção se refere à formação de tecido conectivo fibroso em excesso no pulmão. A fibrose pulmonar pode ser um efeito secundário de outras doenças pulmonares. Os exemplos de tais doenças incluem distúrbios autoimunes, infecções virais e infecções bacterianas (tais como tuberculose). A fibrose pulmonar também pode ser idiopática, com o ato de fumar cigarros, fatores ambientais (por exemplo exposição ocupacional a gases, fumaça, produtos químicos ou poeiras) ou predisposição genética considerados ser fatores de risco.

[0097] Além do tratamento da fibrose estabelecida, os compostos da presente invenção podem ser usados profilaticamente em indivíduos em risco de desenvolver fibrose pulmonar. Como um exemplo de indivíduos na categoria de risco para desenvolver fibrose pulmonar são aqueles tendo doenças pulmonares (tais como distúrbios autoimunes, infecções virais ou infecções bacterianas do pulmão), exposição a gases, fumaça, produtos químicos, fibras ou poeira de asbestos, ou uma predisposição genética, ou indivíduos que fumam. O termo "profilático" como usado no contexto da presente invenção é intencionado *inter alia* abranger tratamentos usados para prevenir ou desacelerar o desenvolvimento de fibrose no grupo de risco.

[0098] O termo "enfermidade relacionada" no contexto da presente

invenção se refere a qualquer enfermidade associada com ou resultante da fibrose pulmonar. Os exemplos de enfermidades relacionadas incluem hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca do lado direito, insuficiência respiratória, hipoxia, tosse, formação de coágulos sanguíneos, pneumonia e câncer pulmonar.

[0099] A presente invenção também considera composições farmacêuticas que incluem os compostos da presente invenção, em conjunção com excipientes farmacêuticos aceitáveis. O termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" como usado no contexto da presente invenção significa qualquer componente inativo farmaceuticamente aceitável da composição. Como é bem conhecido na técnica, os excipientes incluem diluentes, tampões, aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, corantes, antioxidantes/preservantes, ajustadores de pH-, etc. Os excipientes são selecionados com base nos aspectos físicos desejados da forma final: por exemplo obtendo-se um tablete com dureza e friabilidade desejáveis sendo rapidamente dispersável e facilmente deglutido, etc. A taxa de liberação desejada da substância ativa da composição depois da sua ingestão também desempenha um papel na escolha de excipientes. As composições farmacêuticas podem incluir qualquer tipo de forma de dosagem tal como tabletes, cápsulas, pós, formulações líquidas, liberação demorada ou prolongada, emplastros, inalações, pulverizações nasais e os semelhantes. A forma física e conteúdo das composições farmacêuticas consideradas são preparações convencionais que podem ser formuladas por aqueles versados no campo da formulação farmacêutica e são fundamentadas em princípios e composições bem estabelecidos descritos, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a Edição, 1995; British Pharmacopoeia 2000 e textos e manuais de formulação similares.

[00100] Por exemplo, onde os compostos ou composições devam ser administradas oralmente, eles podem ser formulados como tabletes, cápsulas,

grânulos, pós ou xaropes; ou para a administração parenteral, eles podem ser formulados como injeções (intravenosa, intramuscular ou subcutânea), preparações de infusão por gotejamento ou supositórios. Para aplicação pela via da membrana mucósica oftálmica, eles podem ser formulados como gotas oculares ou pomadas oculares. Estas formulações podem ser preparadas pelos meios convencionais, e, se desejado, o ingrediente ativo pode ser misturado com qualquer aditivo convencional, tal como um excipiente, um aglutinante, um agente desintegrante, um lubrificante, um corretor, um agente solubilizante, um auxiliar de suspensão, um agente emulsificante ou um agente de revestimento.

[00101] Quando os compostos da presente invenção são administrados como produtos farmacêuticos, aos seres humanos e animais, eles podem ser dados por si ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, de 0,1 toa 99,5% (mais preferivelmente, de 0,5 a 90%) de ingrediente ativo em combinação com um carreador farmaceuticamente aceitáveis.

[00102] A dosagem e frequência de um composto de administração que deve ser usado também podem ser facilmente determinadas pelo médico praticante de modo a produzir a resposta desejada.

[00103] Embora a dosagem varie dependendo dos sintomas, idade e peso corporal do paciente, da natureza e severidade do distúrbio a ser tratado ou prevenido, a via de administração e a forma do fármaco, no geral, uma dosagem diária de 0,0001 mg a 200 mg do composto da presente invenção pode ser uma quantidade eficaz adequada para um paciente humano adulto, e esta pode ser administrada em uma dose única ou em doses divididas.

[00104] Um “paciente” ou “indivíduo” a ser tratado pelo método objeto pode significar um indivíduo humano ou não humano.

[00105] Uma “quantidade eficaz” de um composto objeto, com respeito a um método para tratamento, se refere a uma quantidade do produto terapêutico em uma preparação que, quando aplicada como parte de um

regime de dosagem desejado provê um benefício de acordo com padrões clinicamente aceitáveis para o tratamento ou profilaxia de um distúrbio particular.

[00106] A presente invenção será agora descrita em mais detalhes com referência aos exemplos específicos, mas não limitantes, descrevendo composições e métodos específicos de uso. Deve ser entendido, entretanto, que a descrição detalhada de procedimentos, composições e métodos específicos é incluída unicamente para o propósito de exemplificar a presente invenção. A mesma não deve ser entendida de nenhum modo como uma restrição na descrição ampla do conceito inventivo como apresentado acima.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Síntese dos compostos

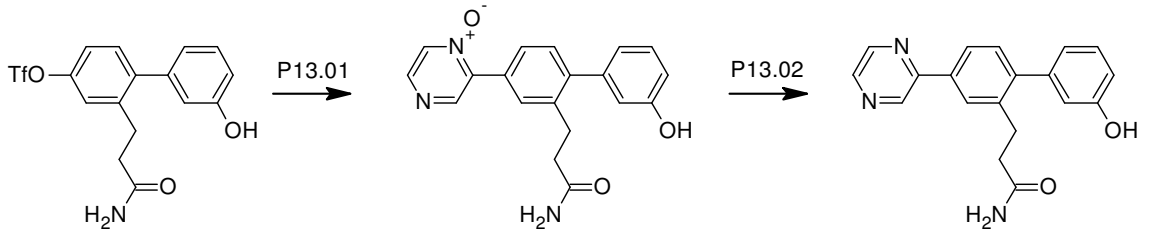
[00107] A síntese de VB0004 é descrita na PCT/AU2014/000923 (WO 2015/039173), o conteúdo da qual é por meio deste aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00108] A síntese de A32, A6, A30, A56f, A56 g, A56, A56k, A26, A27, A31, A35, A45, A79 e A81 é descrita na PCT/AU2016/000095 (WO2016/145479), o conteúdo da qual é por meio deste aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00109] A síntese de T1, T2, T3, T4, T5, T6, T10, T11, T12, T15, T16, T18, T20, T22, T23, T24, T25, T26, T27, T29, T30, T31, T32, T33, T35, T37, T38, T39, T48, T58, T63, T64, T65, T66, T67, T68, T69 e T70 é descrita na PCT/AU2014/000922 (WO 2015/039172), o conteúdo da qual é por meio deste aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00110] A síntese de P1, P3, P4, P5, P6, P8, P9, P11, P22, P26, P33, P38, P40, P41, P42, P43, P44, P45, P46, P47, P48, P49, P50 e P104 é descrita na PCT/AU2016/000094 (WO 2016/145478), o conteúdo da qual é por meio deste aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00111] O esquema de síntese para P13 é mostrado abaixo.

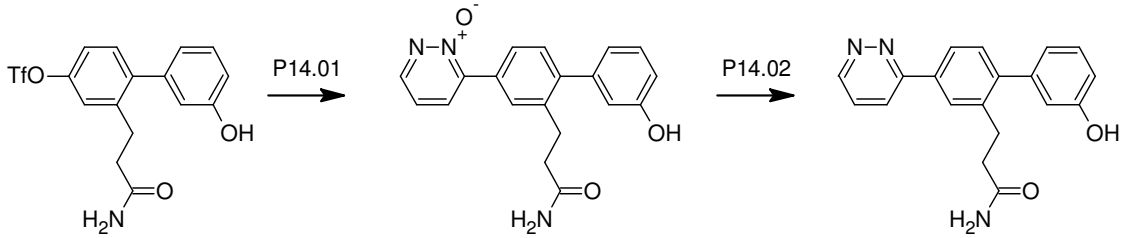


[00112] *Etapa P13.01: Síntese de 3-[3'-Hidróxi-4-(1-oxidopirazin-2-il)bifenil-2-il]propanamida*. Um frasco de micro-ondas de 20 ml foi carregado com pirazina N-óxido [Fagnou *et al*, JACS 2005, 127: 18020-1] (0,346 g, 3,60 mmol), carbonato de potássio (0,497 g, 3,60 mmol), acetato de paládio (0,020 g, 0,089 mmol), tetrafluoroborato de tri-n-butilfosfônio (0,052 g, 0,179 mmol) e ácido piválico (0,055 g, 0,541 mmol). Uma solução de trifluorometanossulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-3'-hidroxibifenil-4-ila (0,700 g, 1,798 mmol) em tolueno (4 mL) foi adicionada, o frasco purgado sob nitrogênio durante 10 min, selado e aquecido ao refluxo por 4 h. No resfriamento, clorofórmio (10 mL) foi adicionado, o precipitado resultante filtrado e lavado sucessivamente com diclorometano e acetato de etila/metanol. Os orgânicos foram combinados, concentrados e purificados pela cromatografia cintilante (acetona/diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido incolor (0,460 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,56 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,52 - 8,49 (m, 1 H), 8,45 (d, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,22 (br. s., 1 H), 6,80 (ddd, *J* = 0,8, 2,3, 8,2 Hz, 1 H), 6,78 - 6,75 (m, 1 H), 6,75 - 6,70 (m, 2 H), 2,82 (dd, *J* = 6,9, 9,1 Hz, 2 H), 2,31 - 2,24 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 336,2.

[00113] *Etapa P13.02: Síntese de 3-[3'-Hidróxi-4-(pirazin-2-il)bifenil-2-il]propanamida (P13)*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-[3'-hidróxi-4-(1-oxidopirazin-2-il)bifenil-2-il]propanamida (0,460 g, 1,37 mmol) e metanol (10 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min, paládio a 10% em carbono (0,046 g) adicionado e a mistura de reação agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 18 h. A mistura foi filtrada através de um

filtro de náilon, concentrada e purificada pela cromatografia cintilante (metanol/diclorometano) para dar um sólido amarelo claro. O sólido foi recristalizado a partir de clorofórmio/metanol para dar o composto do título como um pó incolor (0,245 g, 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J* = 1,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 6,83 - 6,71 (m, 4 H), 2,86 (dd, *J* = 6,9, 9,1 Hz, 2 H), 2,36 - 2,29 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 320,1, $[M+Na]^+$ = 342,1.

[00114] O esquema de síntese para P14 é mostrado abaixo

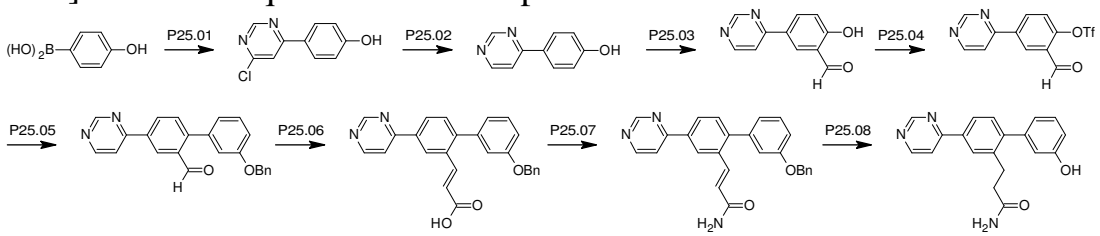


[00115] *Etapa P14.01: Síntese de 3-[3'-Hidróxi-4-(2-oxidopiridazin-3-il)bifenil-2-il]propanamida*. Preparado de acordo com a etapa P13.01. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 12 h. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/acetona/metanol) para dar o composto do título como uma espuma amarela (0,380 g, 63%). ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 8,60 (dd, *J* = 2,3, 5,3 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 2,3, 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,3, 8,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,84 - 6,79 (m, 2 H), 6,78 - 6,76 (m, 1 H), 2,99 (dd, *J* = 7,1, 8,7 Hz, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 336,1, $[M+Na]^+$ = 358,1.

[00116] *Etapa P14.02: Síntese de 3-[3'-Hidróxi-4-(piridazin-3-il)bifenil-2-il]propanamida (P14)*. Preparado de acordo com a etapa P13.02 com adição da solução de hidróxido de amônio (2 mL) depois de 24 h para dar o composto do título como um pó incolor (0,105 g, 55%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,22 (dd, *J* = 1,6, 4,9 Hz, 1 H),

8,24 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 4,9, 8,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,22 (m, 2 H), 6,83 - 6,71 (m, 4 H), 2,91 – 2,83 (m, 2 H), 2,36 - 2,30 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 320,2, $[M+Na]^+$ = 342,2.

[00117] O esquema de síntese para P25 é mostrado abaixo



[00118] *Etapa P25.01: Síntese de 4-(6-Cloropirimidin-4-il)fenol*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (10,0 g, 0,045 mol), 4,6-dicloropirimidina (8,12 g, 0,055 mol) e carbonato de césio (29,58 g, 0,092 mol) em uma solução de 1,4-dioxano/água (9:1, 100 mL) e nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 10 min antes que [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (1,85 g, 2,27 mmol) fosse adicionado e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 3 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada, transferida para um funil de separação e particionada entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa foi separada e ré extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). Os orgânicos foram combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O material bruto foi semipurificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título (3,8 g) como uma mistura que foi levada diretamente para a etapa seguinte. LCMS $[M + H]^+$ = 207,1.

[00119] *Etapa P25.02: Síntese de 4-(Pirimidin-4-il)fenol* Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 4-(6-cloropirimidin-4-il)fenol (0,20 g, 0,968 mmol), metanol (10 mL) e amônia aquosa (1,5 mL de uma solução a 25%). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois paládio a 10% em

carbono (0,020 g) foi adicionado e a mistura de reação agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 3 h, depois filtrada através de papel de filtro. O filtrado foi concentrado até a secura e o resíduo particionado entre acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A fase aquosa foi separada, basificada com a solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio, extraída ainda com acetato de etila (3 x 20 mL), o pH ajustado para 4 na adição de ácido clorídrico 1 M e a mistura extraída com uma solução 9/1 de diclorometano/metanol. A fase orgânica foi separada, secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar o composto do título como um sólido amarelo (0,08 g, 80%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,08 (s, 1 H), 9,13 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,12 - 8,06 (m, 2 H), 7,94 (dd, J = 1,4, 5,5 Hz, 1 H), 6,94 - 6,88 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 173,1.

[00120] *Etapa P25.03: Síntese de 2-Hidróxi-5-(pirimidin-4-il)benzaldeído*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 4-(pirimidin-4-il)fenol (1,9 g 11,04 mmol), ácido trifluoroacético (22 mL) e hexamina (2,32 g, 16,5 mmol) e a mistura de reação aquecida até o refluxo durante 16 h. No resfriamento à temperatura ambiente, água (100 mL) foi adicionada e a agitação continuada por um adicional de 30 min, depois a mistura de reação foi transferida para um funil de separação e extraída com diclorometano (100 mL). A camada aquosa foi separada e extraída ainda com diclorometano (3 x 100 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com água (150 mL), salmoura (100 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido branco (0,750 g, 42%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,32 (br. s., 1 H), 10,35 (s, 1 H), 9,21 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,82 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1 H), 8,06 (dd, *J* = 1,4, 5,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). LCMS $[M+H]^+$ = 201,1.

[00121] *Etapa P25.04: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-*

formil-4-(pirimidin-4-il)fenila. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 2-hidróxi-5-(pirimidin-4-il)benzaldeído (0,75 g, 3,75 mmol), acetonitrila (30 mL) e carbonato de potássio (1,04 g, 17,5 mmol). *N*-Fenil bis(trifluoro-metanossulfonimida) (1,47 g, 4,12 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada, particionada entre acetato de etila (50 mL) e água (50 mL) e a fase aquosa extraída ainda com acetato de etila (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados até a secura para dar o composto do título como um sólido amarelo (1,4 g) usado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 9,34 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,53 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 1,4, 5,3 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H). LCMS $[M+H]^+$ = 333,0.

[00122] *Etapa P25.05: Síntese de 3'-(Benziloxi)-4-(pirimidin-4-il)bifenil-2-carbaldeído*. Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 2-formil-4-(pirimidin-4-il)fenila (1 equiv.), um ácido borônico heterocíclico (1,2 equiv.) e carbonato de potássio (2 equiv.) foi colocada em suspensão em 1,4-dioxano (4 mL/mmol) e água (5 gotas/mmol). Nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 15 min. Tetracis(trifenilfosfino)-paládio (0) (0,1 equiv) foi adicionado e a mistura aquecida a 85ºC sob nitrogênio durante 20 h. A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada. O resíduo foi lavado com acetato de etila (2 ×). Os filtrados combinados foram evaporados até a secura e purificados pela cromatografia cintilante (metanol/diclorometano). O produto foi colocado em suspensão em hexanos (4 mL) e isolados pela filtração. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/diclorometano) para dar o composto do título como um óleo laranja (0,400 g, 91%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 10,04 (s, 1 H), 9,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1

H), 8,47 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Hz, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 1,5, 5,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,38 (m, 3 H), 7,30 (m, 1 H), 7,10 (ddd, *J* = 0,9, 2,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,07 - 7,03 (m, 1 H), 7,03 - 6,98 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 367,2, $[M+Na]^+$ = 389,1.

[00123] *Etapa P25.0: Síntese de ácido (E)- 3-(2-(3-(Benzilóxi)fenil)-5-(pirimidin-4-il)fenil)prop-2-enóico*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3'-(benzilóxi)-4-(pirimidin-4-il)bifenil-2-carbaldeído (0,350 g, 0,96 mmol) e piridina (11 mL). Ácido malônico (0,120 g, 1,15 mmol) foi adicionado, seguido por piperidina (9,8 m g, 0,11 mmol) e a mistura aquecida até o refluxo por 48 h. No resfriamento à temperatura ambiente, ácido clorídrico 1 M foi adicionado até que o pH 1 - 2 fosse atingido. A suspensão resultante foi resfriada em um banho gelado, filtrado e o resíduo extraído com acetato de etila (100 ml) e lavado com salmoura (50 mL). A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura para dar o composto do título como um sólido laranja (0,280 g, 71%) usado sem outra purificação. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,31 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 8,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,38 - 8,33 (m, 2 H), 7,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,38 (m, 5 H), 7,36 - 7,31 (m, 1 H), 7,13 (ddd, *J* = 0,8, 2,6, 8,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,02 (m, 1 H), 6,97 - 6,93 (m, 1 H), 6,73 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 409,2, $[M+Na]^+$ = 431,2.

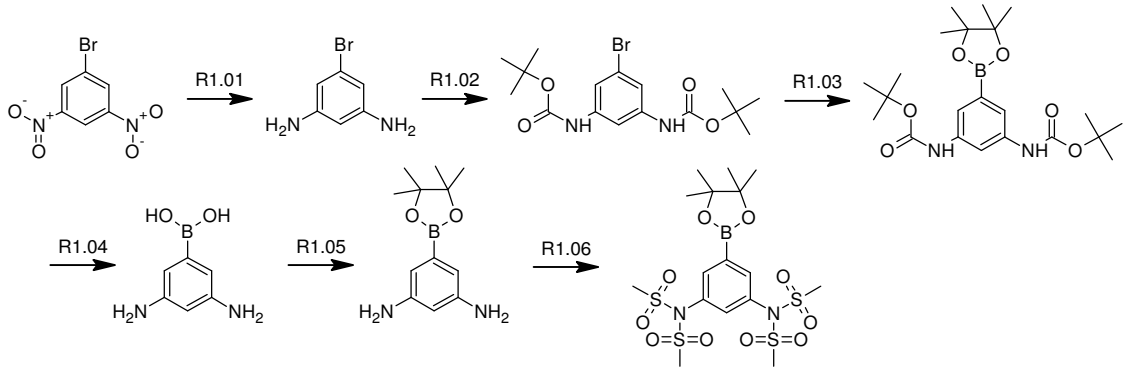
[00124] *Etapa P25.07: Síntese de (E)-3-(2-(3-(Benzilóxi)fenil)-5-(pirimidin-4-il)fenil)prop-2-enamida*. O cloreto de oxalila (0,075 mL, 0,892 mmol) foi adicionado às gotas a um frasco de fundo redondo carregado com ácido (*E*)-3-(2-(3'-(benzilóxi)fenil)-5-(pirimidin-4-il)fenil)prop-2-enóico (0,280 g, 0,686 mmol) e diclorometano (2,3 mL). Uma quantidade catalítica de *N*, *N*-dimetilformamida foi adicionada, a mistura agitada na temperatura ambiente por 3 h e depois concentrada. O resíduo foi recolhido em 1,4-dioxano (10 mL), resfriado em um banho gelado e amônia aquosa (0,15 mL,

solução a 25%) adicionado às gotas. Depois de 30 min na temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada até a secura, éter dietílico adicionado e a pasta fluida filtrada. O resíduo sólido foi recolhido em metanol quente, filtrado e concentrado até a secura para dar o composto do título como um sólido incolor (0,267 g, 96%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,93 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 1,9, 8,1 Hz, 1 H), 8,23 (dd, *J* = 1,4, 5,5 Hz, 1 H), 7,60 (br. s., 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 3 H), 7,45 - 7,37 (m, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 7,16 (br. s., 1 H), 7,12 (ddd, *J* = 0,8, 2,6, 8,3 Hz, 1 H), 7,03 - 7,00 (m, 1 H), 6,94 (td, *J* = 1,0, 7,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 5,16 (s, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 408,1.

[00125] *Etapa P25.08. Síntese de 3-[3'-Hidróxi-4-(pirimidin-4-il)bifenil-2-il]propanamida (P25).* Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com (*E*)-3-(2-(3-(benzilóxi)fenil)-5-(pirimidin-4-il)fenil)prop-2-enamida (0,250 g, 0,164 mmol), metanol (10 mL) e amônia aquosa (1,5 mL de uma solução a 25%). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se o nitrogênio por 5 min depois paládio a 10% em carbono (0,025 g) foi adicionado e a mistura de reação agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente durante 18 h, depois filtrado através de papel de filtro. O resíduo foi lavado com metanol quente e o filtrado concentrado até a secura para dar um resíduo incolor que foi purificado pela cromatografia cintilante de fase reversa (metanol/água) e trituração a partir de metanol para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (0,036 g, 18%). ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 9,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,07 - 8,00 (m, 2 H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,84 - 6,76 (m, 3 H), 3,05 - 2,99 (m, 2 H), 2,46 - 2,39 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 320,1, $[M+Na]^+$ = 342,1.

[00126] O esquema de síntese para reagentes para a preparação de D4-

D18 é mostrado abaixo



[00127] *Etapa R1.01: Síntese de 5-Bromo-1,3-diaminobenzena*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 5-bromo-1,3-dinitrobenzeno (5,0 g, 20,2 mmol), etanol (240 mL) e água (120 mL). O pó de ferro (13,57 g, 24,3 mmol) foi adicionado seguido por cloreto de amônio (1,30 g, 24,3 mmol) e a mistura resultante agitada a 85°C durante 16 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada até a secura para dar o composto do título como um sólido amarelo (4,0 g) usado sem purificação. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 6,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 5,91 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 3,59 (br. s., 4 H). LCMS $[M+H]^+$ = 189,0.

[00128] *Etapa R1.02: Síntese de (5-bromobenzeno-1,3-diil)biscarbamato de di-terc-butila* Um frasco de fundo redondo foi carregado com 5-bromo-1,3-diaminobenzeno (3,7 g, 19,8 mmol) colocado em suspensão em água (20 mL). O dicarbonato de di-*terc*-butila (9,50 g, 43,56 mmol) foi adicionado causando aquecimento e efervescência. A mistura de reação foi diluída ainda com água (80 mL) depois aquecida a 70°C por 5 h. No resfriamento à temperatura ambiente, água (100 mL) foi adicionada, o precipitado coletado pela filtração e completamente lavado com água. O resíduo sólido foi extraído em diclorometano (100 mL), secado em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado até a secura para dar o composto do título como um sólido amarelo claro (7,4 g, 96%). LCMS $[M + Na]^+$ = 411,0.

[00129] *Etapa R1.03: Síntese de (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,3-diil)biscarbamato de di-terc-butila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com (5-bromobenzeno-1,3-diil)biscarbamato

de di-*terc*-butila (4,00 g, 10,3 mmol), 1,4-dioxano (50 mL), bis(pinacolato)-diboro (2,88 g, 11,36 mmol) e acetato de potássio (3,03 g, 30,9 mmol). Nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min, [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com dicloro-metano (0,420 g, 0,515 mmol) adicionado e a mistura de reação aquecida a 100°C durante 20 h. No resfriamento, a mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (150 mL) e água (20 mL), a fase orgânica lavada com salmoura (20 mL), secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um pó cristalino amarelo claro (0,55 g, 12%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,75 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 2 H), 6,45 (s, 2 H), 1,50 (s, 18 H), 1,31 (s, 12 H).

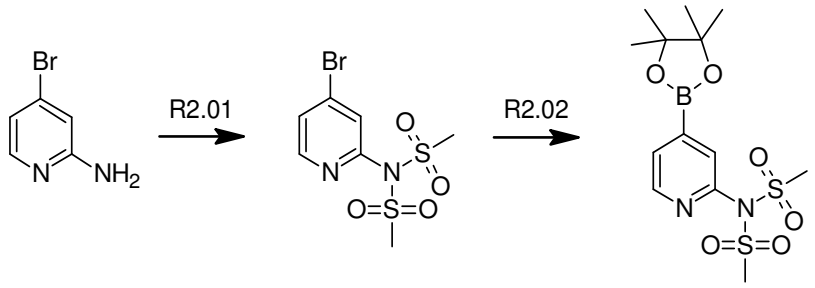
[00130] *Etapa R1.04: Síntese de ácido 1,3-Diamino-5-benzenoboróico*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,3-diil)biscarbamato de di-*terc*-butila (1,34 g, 3,08 mmol) e clorofórmio (10 mL), esfriado até 0°C e ácido trifluoroacético (2,4 mL, 30,8 mmol) adicionado. A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente, agitada durante 24 h depois concentrada até a secura. O resíduo bruto foi particionado entre clorofórmio (50 mL) e água (50 mL), a fase aquosa lavada com metanol a 10% em clorofórmio (50 mL), o pH ajustado até 7 pela adição de hidrogeno carbonato de sódio e lavado com diclorometano. A fase aquosa foi concentrada até a secura para dar um resíduo sólido que foi lavado com diclorometano, recolhido em metanol, filtrado e concentrado até a secura para dar o composto do título como um sólido branco (0,50 g, quant.). ^{1}H RMN (400MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,62 (br. s., 3 H), 7,40 (br. s., 1 H). LCMS $[M+H]^+$ = 153,2.

[00131] *Etapa R1.05: Síntese de 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzeno-1,3-diamina* Um frasco de fundo redondo foi carregado com ácido 1,3-Diamino-5-benzenoboróico (0,50 g, 3,30 mmol)

colocado em suspensão em tetrahidrofurano (10 mL). 2,3-Dimetil-2,3-butanediol (0,39 g, 3,30 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente durante 24 h e depois diluída com metanol a 1% em diclorometano (50 mL), secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada até a secura para dar o composto do título como um sólido verde claro (0,850 g) usado sem purificação. LCMS $[M + H]^+ = 235,2$.

[00132] *Etapa R1.06: Síntese de N, N'-5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)(benzeno-1,3-diil)dimetanossulfonamida* Um frasco de fundo redondo foi carregado com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzeno-1,3-diamina (0,10 g, 0,427 mmol), clorofórmio (2 mL) e esfriado até 0 ºC. Trietilmina (0,298 mL, 2,14 mmol) foi adicionada, seguida pela adição às gotas de cloreto de metanossulfonila (0,165 mL, 2,14 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 2 h, concentrada até a secura e o resíduo particionado entre clorofórmio (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi lavada com clorofórmio (3 x 20 mL), orgânicos combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrada até a secura. O resíduo sólido foi triturado com éter para dar o composto do título como um sólido branco (0,10 g, 43%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 2 H), 7,44 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 3,40 (s, 12 H), 1,35 (s, 12 H).

[00133] O esquema de síntese para reagentes adicionais para a preparação de D4-D18 é mostrado abaixo

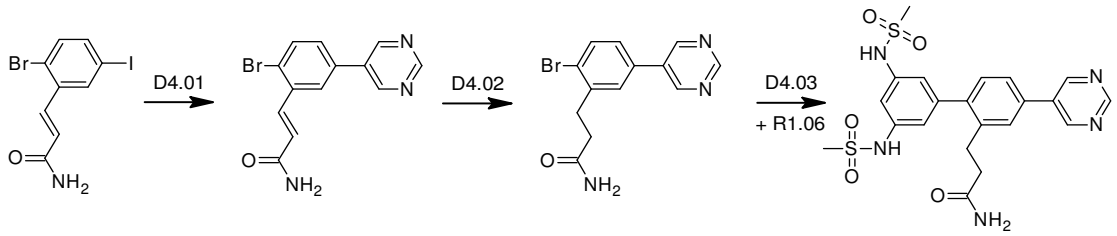


[00134] *Etapa R2.01: Síntese de N-(4-Bromopiridin-2-il)-N-(metilsulfonil)-metanossulfonamida*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 2-amino-4-bromopiridina (1,0 g, 5,78 mmol) e clorofórmio (10 mL), esfriado até 0ºC e trietilamina (2,41 mL, 17,34 mmol) adicionada,

seguida pela adição às gotas de cloreto de metanossulfonila (1,34 mL, 17,34 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 h a 0 ºC, 1 h na temperatura ambiente e depois concentrada até a secura. O éter dietílico (50 mL) foi adicionado e a suspensão agitada por 30 min e filtrada. O resíduo sólido foi extraído em diclorometano (100 mL), lavado com água (50 mL), a fase orgânica secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura para dar o composto do título como um pó branco (1,3 g) contendo cerca de 15% do produto mono sulfonilado. LCMS $[M + H]^+$ = 330,9, $[M + Na]^+$ = 352,9.

[00135] *Etapa R2.02: Síntese de N-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)-N-(metilsulfonil)metanossulfonamida*. Um frasco de micro-ondas de 20 ml foi carregado com *N*-(4-bromopiridin-2-il)-*N*-(metilsulfonil)metanossulfonamida (0,500 g, 1,52 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), bis(pinacolato)diboro (0,490 g, 1,67 mmol) e acetato de potássio (0,450 g, 4,56 mmol), e nitrogênio borbulhado através da mistura por 5 min. [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,062 g, 0,076 mmol) foi adicionado, o frasco selado e a mistura aquecida a 90 ºC durante 12 h. No resfriamento, acetato de etila foi adicionado (100 mL), a mistura transferida para um funil de separação e lavada com água (50 mL). A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 0,01 M, as fases aquosas combinadas re-extraídas com acetato de etila (2 x 20 mL), os orgânicos combinados lavados com salmoura, secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados até a secura. O resíduo bruto foi lavado com acetato de etila/hexanos e filtrado para dar o composto do título como um sólido branco (0,120 g, 23%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (dd, *J* = 0,9, 4,7 Hz, 1 H), 7,79 (t, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 0,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,65 (s, 6 H), 1,34 (s, 12 H). LCMS (ácido borônico) $[M + H]^+$ = 295,0, $[M + Na]^+$ = 317,0.

[00136] O esquema de síntese para D4 é mostrado abaixo



[00137] *Etapa D4.01: Síntese de 3-(2-Bromo-5-(pirimidin-5-il)fenil)prop-2-enamida*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3-(2-bromo-5-iodofenil)prop-2-enamida (1,0 g, 1,70 mmol)), ácido pirimidina 5-borônico (0,211 g, 1,7 mmol), carbonato de césio (1,11 g, 3,4 mmol), 1,4-dioxano (20 mL) e água (3,5 mL), e nitrogênio borbulhado através da mistura por 5 min. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,070 g, 0,08 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida ao refluxo durante 2 h. No resfriamento, acetato de etila foi adicionado (50 mL), a mistura transferida para um funil de separação e lavada com água (25 mL). A fase aquosa foi retroextraída com acetato de etila (25 mL), os orgânicos combinados, secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados até a secura. O resíduo foi agitado em diclorometano (50 mL), o material sólido filtrado, lavado com diclorometano e secado para dar o composto do título como um pó cinza (0,167 g, 32%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 8,11 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J*=8,40, 2,34 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=15,63 Hz, 1H), 7,56 (bs, 1H), 6,83 (d, *J*=15,63 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 304,1, 306,1, $[M+Na]^+$ = 326,0, 328,0.

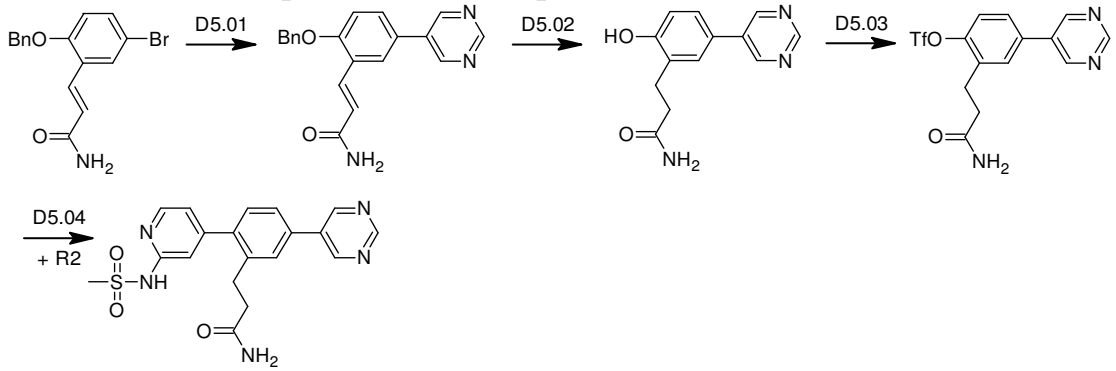
[00138] *Etapa D4.02: Síntese de 3-(2-Bromo-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanamida* [Adaptada de Monatshefte fur Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Um frasco de fundo redondo com um condensador de refluxo foi carregado com 3-(2-bromo-5-(pirimidin-5-il)fenil)prop-2-enamida (0,200 g, 0,658 mmol), diclorometano (10 mL), metanol (10 mL), azodicarboxilato de potássio (0,639 g, 3,29 mmol) e ácido acético (0,188 mL, 3,29 mmol). A mistura de reação foi agitada de 45 a 50°C por 3 dias depois esfriada à temperatura ambiente e diluída com diclorometano (50 mL) e água

(50 mL). A mistura foi agitada depois a camada aquosa separada e extraída ainda com diclorometano (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar o composto do título como um pó marrom (0,147 g, 73%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 7,78 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=8,40, 2,34 Hz, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 6,83 (bs, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,41 - 2,48 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 306,0, 308,0, $[M+Na]^+$ = 328,0, 330,0, $[M-H+CH_3OOH]^-$ = 350,0, 352,1.

[00139] *Etapa D4.03: Síntese de 3-(3',5'-bis((metilsulfonil)amino)-4-(pirimidin-5-il)bifenil-2-il)propanamida (D4).* Um frasco de micro-ondas sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(2-bromo-5-(pirimidin-5-il)fenil)-propanamida (0,147 g, 0,480 mmol), ácido 3,5-bis((metilsulfonil)amino)-fenilborônico, éster pinacólico (0,262 g, 0,480 mmol), 1,4-dioxano (5 mL), água (0,5 mL) e carbonato de césio (0,626 g, 1,92 mmol). A mistura foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,020 g, 0,024 mmol) foi adicionado. O vaso de reação foi tampado e a mistura de reação agitada até o refluxo durante 2,5 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (50 mL) e água (25 mL). A camada aquosa foi ajustada até o pH 5 - 6 com solução de ácido clorídrico e as duas camadas misturadas completamente. A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano/metanol (100 mL de mistura 1:1). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi triturado em acetato de etila quente (50 mL) durante 10 min depois deixado esfriar à temperatura ambiente. O sólido resultante foi coletado pela filtração, lavado com acetato de etila (3 x 15 mL) e secado ao ar. O sólido foi triturado em diclorometano

quente/metanol (20 mL de mistura 1:1) da mesma maneira para dar o composto do título como um pó bege (0,058 g, 25%). Os filtrados do segundo processo de trituração contendo produto impuro que foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar uma segunda colheita do composto do título como um pó bege (0,022 g, 9%). Esta foi homogeneizada com a primeira amostra. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,97 (bs, 2H), 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=1,56 Hz, 2H), 6,76 (bs, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,84 (t, *J*=7,91 Hz, 2H), 2,28 - 2,41 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 490,1, $[M+Na]^+$ = 512,1, $[M-H]^-$ = 488,2.

[00140] O esquema de síntese para D5 é mostrado abaixo:



Etapa D5.01: Síntese de (2E)-3-[2-(Benziloxi)-5-(pirimidin-5-il)fenila]prop-2-enamida. Um frasco de fundo redondo foi carregado com (2*E*)-3-[2-(benziloxi)-5-bromofenila]prop-2-enamida (1,5 g, 4,51 mmol), ácido pirimidina 5-borônico (0,671 g, 5,41 mmol), carbonato de potássio (1,24 g, 9,0 mmol), 1,4-dioxano (25 mL), etanol (5 mL) e água (2 mL), e nitrogênio borbulhado através da mistura por 5 min. Tetracis(trifenilfosfino)paládio (0,26 g, 0,225 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 80 ºC durante 12 h. No resfriamento, acetato de etila (20 mL) foi adicionado, a mistura filtrada, a fase orgânica separada, secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada até a secura. A trituração do material bruto com acetato de etila deu o composto do título como um sólido branco amarelado (1,15 g, 77%). LCMS $[M + H]^+$ = 332,2.

[00141] *Etapa D5.02: Síntese de 3-[2-Hidróxi-5-(pirimidin-5-il)fenila]-propanamida*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com (2*E*)-3-[2-(benzilóxi)-5-(pirimidin-5-il)fenila]prop-2-enamida (0,440 g, 1,33 mmol), metanol (25 mL) e solução aquosa a 25% de amônia (2,5 mL). Paládio a 10% em peso em carbono (0,044 g) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi fluída com hidrogênio e agitada sob uma atmosfera de hidrogênio na temperatura ambiente por 48 h. A mistura de reação foi filtrada através de um tampão de celite, e o celite enxaguado com metanol fervente (2 x 50 mL). Os filtrados foram combinados, concentrados e particionados entre diclorometano (50 mL) e água (50 mL). A fase aquosa foi ajustada até o pH 4 - 5 com ácido clorídrico diluído (aq) e retroextraído com diclorometano (50 mL) e acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (0,025 g, 8%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,00 - 9,06 (m, 2 H), 7,53 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J*=8,30, 2,44 Hz, 1 H), 7,30 (br. s., 1 H), 6,92 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H), 6,79 (br. s., 1 H), 2,80 (t, *J*=7,72 Hz, 2 H), 2,40 (t, *J*=7,81 Hz, 2 H). A fase aquosa foi concentrada até a secura para dar o composto do título como um sólido branco amarelado bruto (0,298 g).

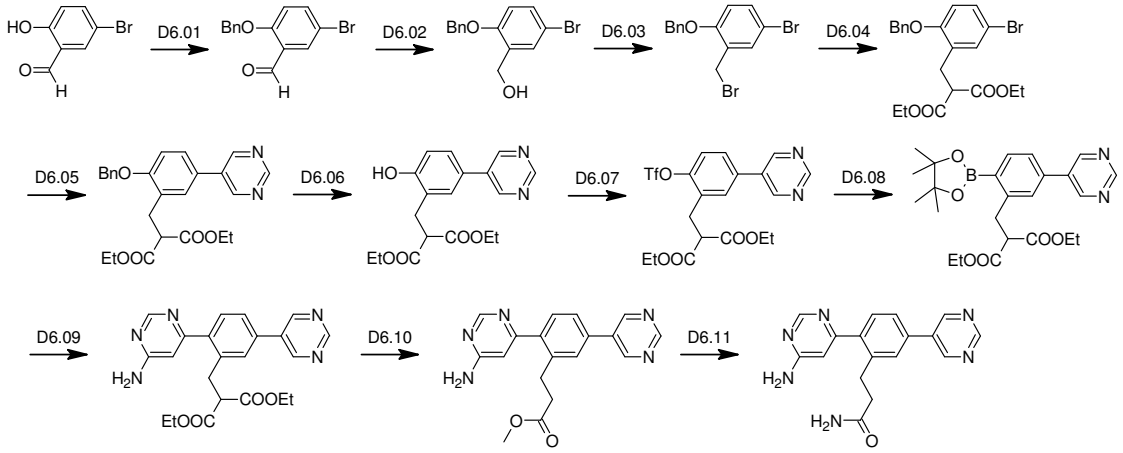
[00142] *Etapa D5.03: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-(3-Amino-3-oxopropil)-4-(pirimidin-5-il)fenila*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(2-hidróxi-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanamida (0,323 g, 1,33 mmol), carbonato de potássio (0,551 g, 3,98 mmol) e acetonitrila (20 mL). A mistura de reação foi resfriada até < 10°C em um banho gelado e *N*-fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (0,498 g, 1,39 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 12 h. A mistura de reação foi concentrada até a secura, particionada entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). A fase aquosa foi retroextraída com acetato de etila (50 mL), a fase

orgânicas combinadas, lavadas com salmoura (25 mL), secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradamente. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/acetona) para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (0,314 g, 63%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,23 (s, 1H), 9,18 (s, 2H), 7,90 - 7,98 (m, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,50, 2,25 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 7,35 (bs, 1H), 6,84 (bs, 1H), 2,96 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,51 - 2,57 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 376,0, $[M+Na]^+$ = 398,0.

[00143] *Etapa D5.04: Síntese de (2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de dietila (D5).* Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com trifluorometanossulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-4-(pirimidin-5-il)fenila (0,244 g, 0,649 mmol), *N*-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)(piridin-2-il)metanossulfonamida (0,513 g, 1,36 mmol), carbonato de potássio (0,351 g 2,54 mmol), 1,4-dioxano (10,2 mL), etanol (3,9 mL) e água (3,9 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois tetracis(trifenilfosfino) paládio (0,075 g, 0,652 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada a 85°C durante 2,5 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e particionada entre acetato de etila (75 mL) e água (30 mL). A mistura foi transferida para um funil de separação, a camada aquosa (pH 6 - 7) separada e deixada repousar por cinco dias tempo durante o qual um sólido precipitou. O sólido foi coletado pela filtração e agitado em diclorometano/metanol (4:1, 50 mL). Os sólidos foram coletados pela filtração e lavados com metanol (10 mL) para dar o composto do título. Os filtrados orgânicos foram concentrados e o sólido resultante agitado em água fervente/metanol (5:1, 24 mL) e filtrado como uma mistura quente. O filtrado foi resfriado à temperatura ambiente e deixado durante 18 h tempo durante o qual um sólido precipitou (composto do título). Os filtrados residuais foram concentrados até a secura para prover uma

terceira colheita do composto do título. As amostras foram homogeneizadas para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,059 g, 23%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*=7,91, 1,86 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,01 (bs, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (bs, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (t, *J*=7,81 Hz, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 398,1, $[M+Na]^+$ = 420,1, $[M-H]^-$ = 396,1.

[00144] O esquema de síntese para D6 é mostrado abaixo



[00145] *Etapa D6.01: Síntese de 2-(Benzilóxi)-5-bromo-benzaldeído*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído (10,0 g, 0,050 mol), carbonato de potássio (8,94 g, 0,065 mol), acetonitrila (100 mL) e brometo de benzila (11,1 g, 0,065 mol). A mistura de reação foi agitada a 70°C durante 16 h depois resfriada e concentrada. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL) e a camada aquosa separada e extraída ainda com acetato de etila (100 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (50 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O óleo foi agitado em hexanos (250 mL) resfriado em um banho gelado durante 1 h e o sólido resultante coletado pela filtração a vácuo, lavado com hexanos (3 x 25 mL) e secado ao ar para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (10,5 g, 73%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,46 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=2,54 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J*=8,89, 2,64 Hz, 1H), 7,32 - 7,46 (m,

5H), 6,95 (d, *J*=8,99 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H). LCMS $[M+Na]^+$ = 313,0, 315,0.

[00146] *Etapa D6.02: Síntese de éter benzil 4-bromo-2-(hidroximetil)fenílico*. Um frasco de fundo redondo adaptado foi carregado com 2-(benziloxi)-5-bromo-benzaldeído (10,5 g, 0,036 mol) e metanol (200 mL). A mistura de reação foi agitada e resfriada em um banho gelado durante 20 min depois borohidreto de sódio (1,51 g, 0,040 mol) foi adicionado às porções com evolução de gás. A mistura de reação foi agitada e deixada aquecer à temperatura ambiente em 1 a 2 h. A mistura de reação foi concentrada até quase a secura e o resíduo particionado entre acetato de etila (150 mL) e solução de bicarbonato de sódio (150 mL). A fase aquosa foi separada e extraída ainda com acetato de etila (100 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (50 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados para dar o composto do título como um óleo laranja (10,6 g, 100%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 4H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 6,81 (d, *J*=8,79 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,70 (d, *J*=6,25 Hz, 2H), 2,17 (t, *J*=6,45 Hz, 1H). LCMS $[M-H_2O+H]^+$ = 275,0, 277,0, $[M+Na]^+$ = 315,0, 317,0.

[00147] *Etapa D6.03: Síntese de Éter benzil 4-bromo-2-(bromometil)fenílico*. Frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com éter benzil 4-bromo-2-(hidroximetil)fenílico (10,6 g, 0,036 mol) e tolueno anidro (110 mL). A mistura de reação foi agitada e resfriada em um banho gelado durante 20 min depois tribrometo de fósforo (11,3 g, 0,042 mol) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi agitada e resfriada no banho gelado durante 20 min depois deixada aquecer à temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi depois agitada até o refluxo durante 1,5 h e resfriada à temperatura ambiente. Água (110 mL) foi adicionada à mistura que foi agitada durante 15 min depois transferida para um funil de separação com acetato de etila (50 mL) e agitada vigorosamente. A camada aquosa foi

separada e extraída ainda com acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados para dar o composto do título como um óleo escuro (12,4 g, 96%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,32 – 7,37 (m, 2H), 6,79 (d, *J*=8,79 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,52 (s, 2H). GCMS m/z = 354, 356, 358.

[00148] *Etapa D6.04: Síntese de 2-(5-bromo-2-(fenilmetóxi)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com malonato de dietila (5,52 g, 0,034 mol) e 1,2-dimetoxietano (50 mL). Hidreto de sódio (1,26 g de dispersão a 60% em óleo, 0,032 mol) foi adicionado à solução agitada às porções com evolução vigorosa de gás. A mistura de reação foi agitada durante 20 min depois uma solução de 4-bromo-2-(bromometil)-1-(fenilmetóxi)benzeno (10,2 g, 0,029 mol) em 1,2-dimetoxietano (50 mL) foi adicionada lentamente. A reação foi agitada até o refluxo durante 24 h depois resfriada à temperatura ambiente e extinta com água (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os orgânicos combinados, lavados com salmoura (50 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O óleo foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um óleo incolor (11,3 g, 90%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 6,75 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,08 - 4,18 (m, 4H), 3,83 (t, *J*=7,82Hz, 1H), 3,21 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 1,16 - 1,23 (m, 6 H). LCMS $[M+H]^+$ = 435,0, 437,0, $[M+Na]^+$ = 457,0, 459,0.

[00149] *Etapa D6.05: Síntese de 2-(2-(fenilmetóxi)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 2-(5-bromo-2-(fenilmetóxi)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (7,37 g, 16,9 mmol), ácido pirimidino-5-borônico (2,73 g, 22,0 mmol), carbonato de

potássio (7,02 g, 50,7 mmol), tolueno (290 mL), etanol (185 mL) e água (105 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 10 min depois tetracis(trifenilfosfino) paládio (1,96 g, 1,69 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 85°C durante 2,5 h depois resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (100 mL) e transferida para um funil de separação. Depois de agitação vigorosa, a camada aquosa (pH ~10) foi separada e extraída ainda com acetato de etila (100 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (3 x 100 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O óleo bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um óleo âmbar escuro (3,18 g, 43%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,30 - 7,49 (m, 7H), 7,02 (d, *J*=8,21 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,06 - 4,20 (m, 4H), 3,92 (t, *J*=7,72 Hz, 1H), 3,34 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 1,17 (t, *J*=7,13 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 435,2, $[M+Na]^+$ = 457,1.

[00150] *Etapa D6.06: Síntese de 2-(2-hidróxi-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 2-(2-(fenilmetóxi)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,659 g, 1,52 mmol) e acetato de etila (10 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois paládio a 10% em carbono (0,066 g) foi adicionado seguido por trietilamina (0,211 mL). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio a 45°C por 3 dias depois filtrado através de celite. O celite foi lavado com acetato de etila (3 x 15 mL) e os filtrados combinados e concentrados para dar o composto do título como um sólido creme (0,471 g, 90%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,37 (dd, *J*=8,21, 2,34 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=8,21 Hz, 1H), 4,21 (m, 4H), 3,78 (t, *J*=7,03 Hz, 1H), 3,25 (d, *J*=7,03 Hz, 2H), 1,24 (t, *J*=7,13 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 345,2,$[M+Na]^+$ = 367,1.

[00151] *Etapa D6.07: Síntese de 2-(((2-trifluorometil)sulfonil)oxo)-5-(pirimidin-5-il)-benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 2-(2-hidróxi-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,471 g, 1,37 mmol), carbonato de potássio (0,388 g, 2,80 mmol) e acetonitrila (10 mL). A mistura de reação foi resfriada até < 10°C em um banho gelado e *N*-fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (0,513 g, 1,44 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada e deixada aquecer à temperatura ambiente. Depois de 4,5 h a mistura de reação foi carregada diretamente sobre sílica e purificada pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um óleo amarelo (0,614 g, 94%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,26 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 4H), 3,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 477,1, $[M+Na]^+$ = 499,0.

[00152] *Etapa D6.08: Síntese de 2-(5-(pirimidin-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de micro-ondas foi carregado com 2-(((2-trifluorometil)sulfonil)-oxo)-5-(pirimidin-5-il)-benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,600 g, 1,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,800 g, 3,15 mmol), acetato de potássio (0,371 g, 3,78 mmol) e 1,4-dioxano (10 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,103 g, 0,126 mmol) foi adicionado. O vaso de reação foi tampado e a mistura aquecida a 105°C por 3 h no micro-ondas. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (25 mL) e água (25 mL) e a fase aquosa ajustada ao pH > 10 com solução de carbonato de sódio. Os orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (10 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O sólido bruto foi purificado pela cromatografia cintilante

(acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um óleo rosa (0,457 g, 80%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,21 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 7,95 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 4,09 - 4,20 (m, 4H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 3,54 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 1,37 (s, 12H), 1,16 - 1,22 (m, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 455,2

[00153] *Etapa D6.09: Síntese de 2-(2-(6-amino-pirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 2-(5-(pirimidin-5-il)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,577 g, 1,27 mmol), 4-amino-6-cloropirimidina (0,181g 1,40 mmol), carbonato de potássio (0,351g 2,54 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), etanol (1 mL) e água (1 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois tetracis(trifenilfosfino) paládio (0,146 g, 0,127 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada a 85°C durante 2,5 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e particionada entre acetato de etila (100 mL) e água (25 mL). Os orgânicos foram coletados, lavados com salmoura (25 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título (0,093 g, 17%) (LCMS $[M+H]^+$ = 422,2) como uma mistura complexa com 3-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanoato de etila (LCMS $[M+H]^+$ = 350,2). As lavagens aquosas foram combinadas e acidificadas até o pH ~3 com ácido clorídrico 2M, depois extraídas com diclorometano/metanol (9:1, 3 x 25 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados para dar um resíduo (0,202 g) contendo o ácido 2-(2-(6-amino-pirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)-3-etóxi-3-oxopropanóico (LCMS $[M+H]^+$ = 394,1), o composto do título e outras impurezas. As lavagens aquosas ácidas foram concentradas até a secura e o resíduo extraído

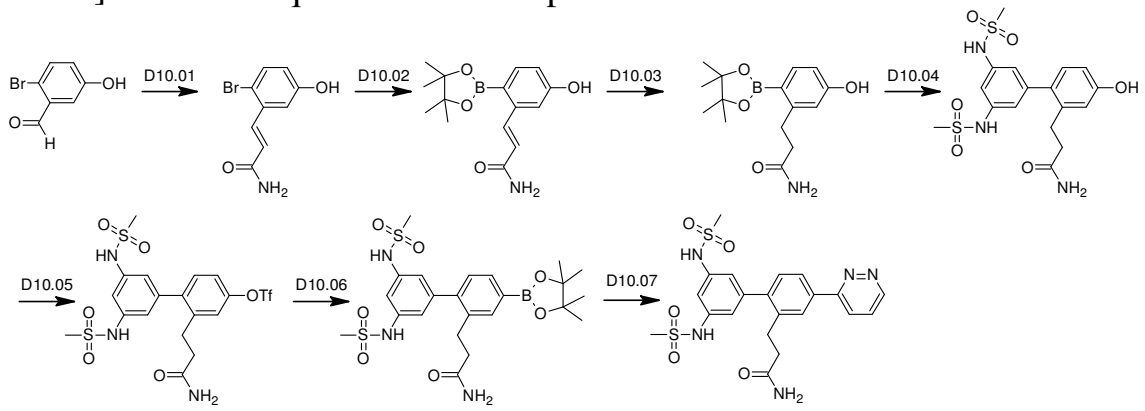
com acetato de etila/metanol (9:1, 2 x 25 mL). Os extratos foram combinados e concentrados para dar um resíduo (0,228 g) contendo o ácido (2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodióico (LCMS $[M+H]^+$ = 366,1), o ácido 2-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)-3-etóxi-3-oxopropanóico (LCMS $[M+H]^+$ = 394,1) e outras impurezas. Os resíduos contendo o composto do título e outros análogos hidrolisados foram combinados e usados na etapa seguinte.

[00154] *Etapa D6.10: Síntese de 3-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanoato de metila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo foi carregado com 2-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,523 g, 1,24 mmol) e ácido sulfúrico (5 mL de solução aquosa 2M). A mistura de reação foi agitada até o refluxo durante 24 h depois resfriada e concentrada a partir de metanol (150 mL) três vezes. O resíduo foi agitado em metanol na temperatura ambiente durante a noite depois concentrado. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (100 mL) e solução de bicarbonato de sódio (50 mL) com evolução de gás. Os orgânicos foram coletado e a camada aquosa básica foi extraída ainda com acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (50 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,075 g, 18%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17 - 9,23 (m, 3H), 8,43 (d, *J*=0,98 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*=7,91, 1,86 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,52 (d, *J*=1,17 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,04 (t, *J*=7,91 Hz, 2H), 2,67 (t, *J*=8,01 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 336,2.

[00155] *Etapa D6.11: Síntese de 3-(2-(6-Aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanamida (D6)*. Um frasco de micro-ondas foi carregado com 3-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)-

propanoato de metila (0,075 g, 0,224 mmol) e solução de amônia (5 mL de 7N em metanol). O vaso foi tampado e a mistura de reação agitada a 60°C por 5 dias. A mistura de reação foi resfriada e carregada diretamente sobre sílica e purificada pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um pó rosa (0,051 g, 71%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 8,40 - 8,46 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,01, 1,76 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,26 (bs, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,74 (bs, 1H), 6,52 (d, *J*=1,17 Hz, 1H), 2,95 - 3,02 (m, 2H), 2,36 - 2,43 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 321,1.

[00156] O esquema de síntese para D10 é mostrado abaixo



[00157] *Etapa D10.01: Síntese de 3-(2-Bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enamida* [Adaptada de Monatshefte fur Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com cloreto de (2-amino-2-oxoetil)(trifenil)fosfônio (3,70 g, 10,4 mmol) e metanol (40 mL) e a solução resfriada em um banho gelado. *terc*-Butóxido de potássio (1,17 g, 10,4 mmol) foi adicionado e a mistura agitada durante 10 min. 2-Bromo-5-hidroxibenzaldeído (1,99 g, 9,90 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada durante 15 min resfriada no banho gelado depois deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (125 mL) e ajustada ao pH <4 com solução de ácido clorídrico. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (100 mL) e os orgânicos foram coletados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol)

para dar o composto do título como uma goma pegajosa escura (2,30 g, 96%) consistindo em ambos os isômeros *E* e *Z* na razão de aproximadamente 1:0,3. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,88 (s, 1H), 9,64 (s, 0,3H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 1,3H), 7,36 (d, *J*=8,8 Hz, 0,3H), 7,22 (bs, 1,3H), 7,11 - 7,03 (m, 1,3H), 7,00 (d, *J*=2,9 Hz, 0,3H), 6,76 (dd, *J*=2,9, 8,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,61 (m, 0,6H), 6,52 (d, *J*=15,6 Hz, 1H), 6,09 (d, *J*=15,6 Hz, 0,3H). LCMS $[M+H]^+$ = 242,1, 244,1, $[M+Na]^+$ = 264,0, 266,0, $[M-H]^-$= 240,0, 242,0.

[00158] *Etapa D10.02: Síntese de 3-(5-Hidróxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)prop-2-enamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(2-bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enamida (8,83 g, 0,036 mol), bis(pinacolato)diboro (10,2 g, 0,040 mol), acetato de potássio (14,3 g, 0,146 mol) e sulfóxido de dimetila anidro (250 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 10 min. [1,1'-Bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (4,25 g, 0,005 mol) foi adicionado e a mistura de reação agitada a 85°C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e água (600 mL) adicionada. O pH da camada aquosa foi ajustado até o pH <2 com solução de ácido clorídrico depois a mistura extraída com acetato de etila (3 x 500 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (250 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um sólido laranja (5,57 g, 53%) como uma mistura de isômeros E e Z na razão de aproximadamente 2:1. ^{1}H RMN (400MHz, CDCl3) δ ppm 8,36 (d, J=16,22 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,21 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,21 Hz, 0,5H), 7,10 (d, J=2,15 Hz, 1,5H), 7,00 (s, 0,5H), 6,84 (dd, J=8,21, 2,34 Hz, 1,5H), 6,41 (d, J=15,63 Hz, 0,5H), 6,32 (d, J=16,02 Hz, 1H), 1,35 (s, 18H). LCMS $[M+H]^+$ = 290,2, $[M+Na]^+$ = 312,1, $[M-H]^-$ = 288,2.

[00159] *Etapa D10.03: Síntese de 3-(5-Hidróxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-*

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propenamida. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(5-hidróxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)prop-2-enamida (5,57 g, 0,019 mol) e etanol (250 mL). A solução foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 10 min depois paládio a 10% em carbono (0,56 g) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada até o refluxo sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite depois filtrada a quente através de um leito de celite e o resíduo lavado com etanol (3 x 50 mL). Os filtrados foram concentrados para dar o composto do título como um sólido amarelo (3,54 g, 63%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,60 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,11 (bs, 1H), 6,66 (bs, 1H), 6,59 (d, *J*=2,34 Hz, 1H) 6,56 (dd, *J*=8,11, 2,44 Hz, 1H), 2,94 (t, *J*=7,82 Hz, 2H), 2,24 (t, *J*=7,82 Hz, 2H), 1,27 (s, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 292,2, $[M+Na]^+$ = 314,1, $[M-H]^-$= 290,1.

[00160] *Etapa D10.04: Síntese de 3-(4-Hidróxi-3',5'-bis((metil-sulfonil)amino)bifenil-2-il)propenamida*. Um frasco de micro-ondas foi carregado com 3-(5-hidróxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)propanamida (0,312 g, 1,07 mmol), *N,N'*-(5-bromobenzeno-1,3-diil)bis(*N*-(metilsulfonil)metanossulfonamida (0,562 g, 1,13 mmol), carbonato de potássio (0,889 g, 6,43 mmol), *N,N*-dimetilformamida (12 mL) e água (1,6 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,088 g, 0,107 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 105°C durante 1 h depois resfriada à temperatura ambiente e diluída com água (10 mL). O pH foi ajustado ao pH <4 com solução de ácido clorídrico depois a mistura concentrada. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como uma goma âmbar (0,334 g, 73%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,45 (bs, 1H),

7,20 (bs, 1H), 7,11 (t, *J*=2,05 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=8,21 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=1,95 Hz, 2H), 6,71 (d, *J*=2,54 Hz, 2H), 6,66 (dd, *J*=8,21, 2,54 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 428,1, $[M+Na]^+$ = 450,0, $[M-H]^-$= 426,0.

[00161] *Etapa D10.05: Síntese de trifluorometanossulfonato de 3-(3-Amino-3-oxopropil)-3',5'-bis((metilsulfonil)amino)bifenila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3-(4-hidróxi-3',5'-bis((metilsulfonil)-amino)bifenil-2-il)propanamida (0,796 g, 1,86 mmol), *N,N*-dimetil-formamida (30 mL), acetonitrila (50 mL) e carbonato de potássio (2,06 g, 14,9 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 15 min depois *N*-fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (0,698 g, 1,96 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h depois concentrada. O resíduo foi particionado entre diclorometano/metanol (5:1, 100 mL) e água (50 mL). A camada aquosa foi ajustada até o pH ~4 com solução de ácido clorídrico e as camadas misturadas completamente. A camada aquosa foi separada e lavada com diclorometano/metanol (5:1, 100 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (50 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A *N,N*-dimetilformamida residual foi removida concentrando-se a mistura a partir de xilenos (150 mL) e o resíduo purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um vidro branco amarelado (0,513 g, 49%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,96 (s, 2H), 7,45 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,23 (bs, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,85 (d, *J*=1,95 Hz, 2H), 6,77 (bs, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,73 - 2,82 (m, 2H), 2,23 - 2,31 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 560,0, $[M+H]^+$ = 582,0, $[M-H]^-$ = 558,0.

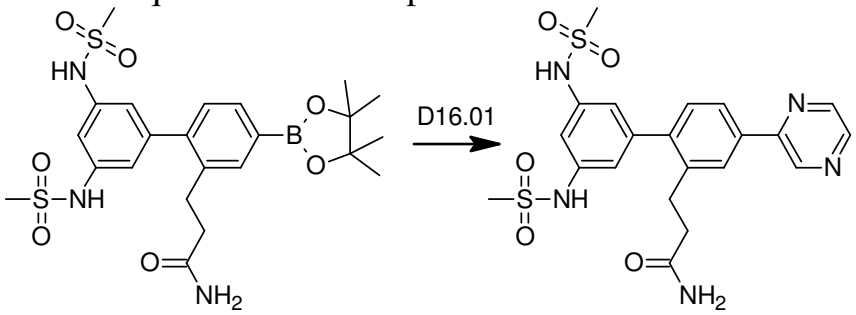
[00162] *Etapa D10.06: Síntese de 3-(3',5'-Bis((metilsulfonil)-amino)-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-il)-propenamida*. Um frasco de micro-ondas foi carregado com trifluoro-metanossulfonato 3-(3-amino-3-oxopropil)-3',5'-bis((metilsulfonil)amino)-bifenila (0,507 g, 0,906

mmol), bis(pinacolato)diboro (0,230 g, 0,906 mmol), 1,4-dioxano anidro (10 mL) e acetato de potássio (0,445 g, 4,53 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,074 g, 0,091 mmol) foi adicionado. O frasco foi tampado e a mistura de reação aquecida a 105°C durante 1 h em um micro-ondas depois resfriada à temperatura ambiente e diluída com diclorometano/metanol (5:1, 25 mL). A mistura foi ajustada ao pH ~4 com solução de ácido clorídrico depois filtrada. O resíduo foi lavado com diclorometano/metanol (5:1, 75 mL) e os filtrados combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um vidro branco amarelado (0,324 g, 67%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,91 (bs, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, *J*=7,42 Hz, 1H), 7,22 (bs, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 6,80 - 6,90 (m, 2H), 6,72 (bs, 1H), 3,03 (s, 6H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,15 - 2,26 (m, 2H), 1,31 (s, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 538,2, $[M+H]^+$ = 560,2, $[M-H]^-$ = 536,2.

[00163] *Etapa D10.07: Síntese de 3-(3',5'-bis((metilsulfonil)amino)-1-(piridazin-3-il)bifenil-3-il)propanamida (D10)*. Um frasco de micro-ondas foi carregado com 3-(3',5'-bis((metilsulfonil)amino)-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bifenil-3-il)propanamida (0,100 g, 0,186 mmol), 3-bromopiridazina (0,030 g, 0,186 mmol), carbonato de potássio (0,129 g, 0,930 mmol), *N,N*-dimetilformamida (2 mL) e água (0,26 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,015 g, 0,019 mmol) foi adicionado e o frasco tampado. A mistura de reação foi agitada a 105°C durante 1 h em um micro-ondas depois resfriada à temperatura ambiente e diluída com diclorometano/metanol (5:1, 25 mL). A mistura foi ajustada ao pH 5-6 com solução de ácido clorídrico

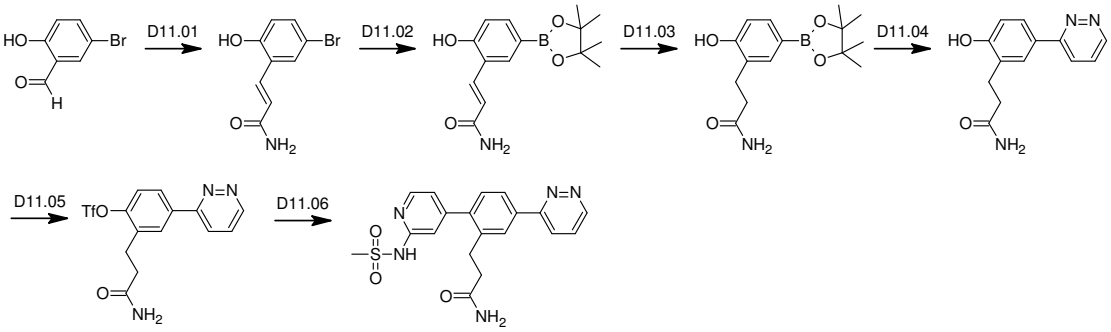
depois filtrada. O resíduo foi lavado com diclorometano/metanol (5:1, 50 mL) e os filtrados foram combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um vidro escuro (0,029 g, 32%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,95 (s, 2H), 9,24 (dd, *J*=4,88, 1,56 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J*=8,69, 1,47 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*=8,01, 1,95 Hz, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 7,37 (d, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,19 (t, *J*=1,95 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=1,95 Hz, 2H), 6,75 (bs, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,30 - 2,38 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 490,1, $[M+Na]^+$ = 512,0, $[M-H]^-$ = 488,1.

[00164] O esquema de síntese para D16 é mostrado abaixo



[00165] *Etapa D16.01: Síntese de 3-(3',5'-Bis((metilsulfonil)-amino)-1-(pirazin-2-il)bifenil-3-il)propanamida (D16)*. Preparado de acordo com a etapa D10.07 usando 2-cloropirazina para dar o composto do título como um vidro escuro (0,038 g, 39%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,96 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,01 Hz, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (d, *J*=1,76 Hz, 2H), 6,75 (bs, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,33 (t, *J*=7,91 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 490,1, $[M+Na]^+$ = 512,0, $[M-H]^-$ = 488,1.

[00166] O esquema de síntese para D11 é mostrado abaixo



[00167] *Etapa D11.01: Síntese de 3-(5-Bromo-2-hidroxifenil)prop-2-enamida* [Adaptada de Monatshefte fur Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com cloreto de (2-amino-2-oxoetil)(trifenil)fosfônio (5,70 g, 16,0 mmol) e metanol (60 mL) e a solução resfriada em um banho gelado. terc-Butóxido de potássio (1,80 g, 16,0 mmol) foi adicionado e a mistura agitada durante 20 min. 2-Bromo-5-hidroxibenzaldeído (3,07 g, 15,3 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada durante 20 min resfriada no banho gelado depois deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (200 mL) e agitada durante 20 min depois filtrada. O resíduo foi lavado com diclorometano/metanol (~5/1, 50 mL) e os filtrados combinados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido creme (3,11 g, 84%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,35 (s, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,46 (bs, 1H), 7,33 (dd, *J*=8,69, 2,44 Hz, 1H), 7,05 (bs, 1H), 6,86 (d, *J*=8,79 Hz, 1H), 6,68 (d, *J*=16,02 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 242,0, 244,0, $[M+Na]^+$ = 263,9, 265,9, $[M-H]^-$= 240,0, 242,0.

[00168] *Etapa D11.02: Síntese de 3-(2-Hidróxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)prop-2-enamida*. Três frascos de micro-ondas foram cada um carregados com 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)prop-2-enamida (1,04 g, 4,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,20 g, 4,73 mmol), acetato de potássio (1,69 g, 17,2 mmol) e 1,4-dioxano anidro (15 mL). As misturas de reação foram desgaseificadas borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois

[1,1'-Bis(difenil-fosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,351 g, 0,430 mmol) foi adicionado e cada mistura de reação aquecida a 105°C em um micro-ondas durante 1 h. As misturas de reação foram resfriadas à temperatura ambiente, combinadas e filtradas. O resíduo foi lavado com diclorometano/metanol (5:1, 250 mL) e os filtrados combinados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido marrom (2,22 g, 60%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,79 (d, *J*=1,37 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=16,02 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=8,01, 1,56 Hz, 2H), 6,99 (bs, 1H), 6,89 (d, *J*=8,21 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=16,02 Hz, 1H), 1,28 (s, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 290,1, $[M-H]^-$= 288,1.

[00169] *Etapa D11.03: Síntese de 3-(2-Hidróxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propenamida* [Adaptada de Monatshefte fur Chemie; vol. 147; nb. 3; (2016); p. 509 – 521]. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3-(2-hidróxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)prop-2-enamida (2,12 g, 7,33 mmol), diclorometano (50 mL), metanol (50 mL), azodicarboxilato de potássio (8,55 g, 44,1 mmol) e ácido acético glacial (5,28 g, 87,9 mmol) e a mistura agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi carregada diretamente sobre sílica e purificada pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido cristalino laranja claro (0,982 g, 46%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s, 1H), 7,39 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=8,01, 1,76 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 6,71 - 6,80 (m, 2H), 2,71 (t, *J*=7,81 Hz, 2H), 2,26 - 2,34 (m, 2H), 1,26 (s, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 292,2, $[M+Na]^+$ = 314,1, $[M-H]^-$= 290,2.

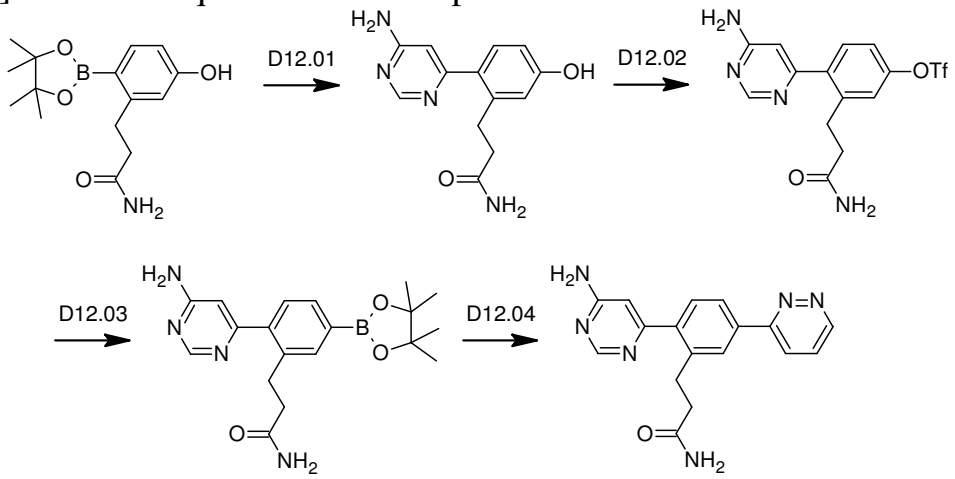
[00170] *Etapa D11.04: Síntese de 3-(2-Hidróxi-5-(piridazin-3-il)fenil)propenamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(2-hidróxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida

(0,982 g, 3,37 mmol), 3-bromopiridazina (0,590 g, 3,71 mmol), carbonato de césio (3,30 g, 10,1 mmol), 1,4-dioxano (50mL) e água (9 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,275 g, 0,337 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 85°C por 3 h depois resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano/metanol (5:1, 50 mL) e filtrada. O resíduo foi lavado com diclorometano/metanol (5:1, 50 mL), Os filtrados combinados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido marrom escuro (0,124 g, 15%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,90 (s, 1H), 9,10 (dd, *J*=4,79, 1,47 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J*=8,69, 1,47 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J*=8,40, 2,34 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=8,60, 4,88 Hz, 1H), 7,32 (bs, 1H), 6,93 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 6,77 (bs, 1H), 2,82 (t, *J*=7,72 Hz, 2H), 2,36 - 2,44 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 244,2, $[M+Na]^+$ = 266,1, $[M-H]^-$ = 242,2.

[00171] *Etapa D11.05: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-4-(piridazin-3-il)fenila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3-(2-hidróxi-5-(piridazin-3-il)fenil)-propanamida (0,124 g, 0,510 mmol), acetonitrila (25 mL) e carbonato de potássio (0,282 g, 2,04 mmol). *N*-Fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (0,191 g, 0,535 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada e o resíduo purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido marrom escuro (0,119 g, 62%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,27 (dd, *J*=4,88, 1,56 Hz, 1H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,17 (dd, *J*=8,79, 2,34 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*=8,60, 4,88 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=8,60 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=8,21 Hz, 1H), 6,83 (bs, 1H), 2,99 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,51 - 2,55 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 376,0, $[M+Na]^+$ = 398,0, $[M+HCO_2H-H]^-$= 420,0.

[00172] *Etapa D11.06: Síntese de 3-(2-(2-((Metilsulfonil)amino)-piridin-4-il)-5-(piridazin-3-il)fenil)propanamida (D11).* Um frasco de micro-ondas foi carregado com trifluorometanossulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-4-(piridazin-3-il)fenila (0,119 g, 0,317 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il)-*N*-(metilsulfonil)metano-sulfonamida (0,131 g, 0,349 mmol), carbonato de potássio (0,088 g, 0,634 mmol), 1,4-dioxano (6,7 mL), etanol (1,7 mL) e água (1,7 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois tetracis(trifenil-fosfino)paládio (0) (0,037 g, 0,032 mmol) foi adicionado e o frasco tampado. A mistura de reação foi agitada a 105°C por 3 h em um micro-ondas depois resfriada à temperatura ambiente e diluída com diclorometano/metanol (5:1, 50 mL). A mistura (pH ~7) foi filtrada e o resíduo secado em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido marrom (0,056 g, 44%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,25 (dd, *J* = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,32 (bs, 1H), 8,27 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 4,9, 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (bs, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (bs, 1H), 3,33 (bs, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,37 (dd, *J* = 7,0, 9,0 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 398,1, $[M+Na]^+$ = 420,1, $[M-H]^-$ = 396,1.

[00173] O esquema de síntese para D12 é mostrado abaixo



[00174] *Etapa D12.01: Síntese de 3-(2-(6-Aminopirimidin-4-il)-5-hidroxifenil)propanamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(5-hidróxi-2-(pinacolborano)fenil)propanamida (1,17 g, 4,02 mmol), 4-amino-6-cloropirimidina (0,573 g, 4,42 mmol), carbonato de césio (3,93 g, 12,0 mmol), 1,4-dioxano (50mL) e água (9 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,328 g, 0,402 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 85°C por 3 h depois resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e água (100 mL) e a fase aquosa ajustada ao pH 4 com solução de ácido clorídrico. Os orgânicos foram coletados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar o produto bruto. A camada aquosa foi concentrada até a secura e o resíduo foi extraído com diclorometano/metanol (1:1, 2 x 50 mL). Os orgânicos foram concentrados para dar uma segunda colheita de produto bruto que foi combinada com a primeira e purificadas pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um semissólido marrom (0,743 g, 72%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,87 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 7,75 (bs, 2H), 7,41 (bs, 1H), 7,18 (d, *J*=8,40 Hz, 1H), 6,63 - 6,90 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 2,81 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,35 (t, *J*=7,81 Hz, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 259,1, $[M-H]^-$ = 257,2.

[00175] *Etapa D12.02: Síntese de trifluorometanossulfonato de 3-(3-Amino-3-oxopropil)-4-(6-aminopirimidin-4-il)fenila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 3-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-hidroxifenil)propanamida (0,769 g, 2,98 mmol), acetonitrila (50 mL) e *N,N*-dimetilformamida (25 mL). Carbonato de potássio (1,23 g, 8,93 mmol) foi adicionado e a mistura de reação resfriada em um banho gelado durante 15 min. *N*-fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (1,12 g, 3,13 mmol) foi

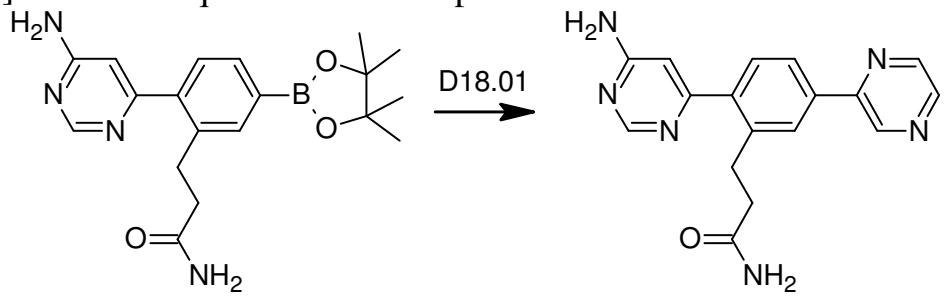
adicionada e a mistura de reação deixada aquecer à temperatura ambiente lentamente durante várias horas depois de aquecida a 50°C por 3 dias. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, concentrada, acetato de etila (250 mL) adicionada e agitada por 30 min. Os sólidos resultantes foram removidos pela filtração e os filtrados concentrados, depois concentrados mais uma vez a partir de xilenos (2 x 150 mL). O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido ceroso marrom (0,689 g, 59%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,42 (d, *J*=0,98 Hz, 1H), 7,38 - 7,50 (m, 3H), 7,26 (bs, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,75 (bs, 1H), 6,48 (d, *J*=1,17 Hz, 1H), 2,92 (t, *J*=7,81 Hz, 2H), 2,33 (t, *J*=7,72 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 391,1, $[M-H]^-$ = 389,0.

[00176] *Etapa D12.03: Síntese de 3-(2-(6-Aminopirimidin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-propanamida* Um frasco de micro-ondas foi carregado com trifluorometanossulfonato de 3-(3-amino-3-oxopropil)-4-(6-aminopirimidin-4-il)fenila (0,639 g, 1,64 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,04 g, 4,09 mmol), acetato de potássio (0,482 g, 4,91 mmol), e 1,4-dioxano anidro (15 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,134 g, 0,164 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 105°C durante 1 h em um micro-ondas depois resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o resíduo lavado com diclorometano/metanol (4:1, 2 x 50 mL). Os filtrados foram combinados e concentrados e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um sólido marrom (0,442 g, 73%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,28 (d, *J*=7,62 Hz, 1H), 7,24 (bs, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,69 (bs, 1H), 6,45 (d, *J*=1,17 Hz, 1H), 2,84 - 2,93 (m, 2H), 2,24 -

2,33 (m, 2H), 1,31 (s, 12H). LCMS $[M+H]^+$ = 369,3.

[00177] *Etapa D12.04: Síntese de 3-(2-(6-Aminopirimidin-4-il)-5-(piridazin-3-il)fenil)propanamida (D12).* Um frasco de micro-ondas foi carregado com 3-(2-(6-aminopirimidin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanamida (0,224 g, 0,608 mmol), 3-bromopiridazina (0,106 g, 0,669 mmol), carbonato de césio (0,595 g, 1,82 mmol), 1,4-dioxano (10 mL) e água (1,8 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,050 g, 0,061 mmol) foi adicionado e o frasco tampado. A mistura de reação foi agitada a 105°C durante 80 min em um micro-ondas depois resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O resíduo foi lavado com acetato de etila (25 mL) depois diclorometano/metanol (5:1, 2 x 25 mL). Os filtrados foram combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um vidro vermelho escuro (0,088 g, 45%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,24 (dd, *J* = 1,5, 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 4,9, 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (bs, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,72 (bs, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,39 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 321,2, $[M-H]^-$ = 319,1.

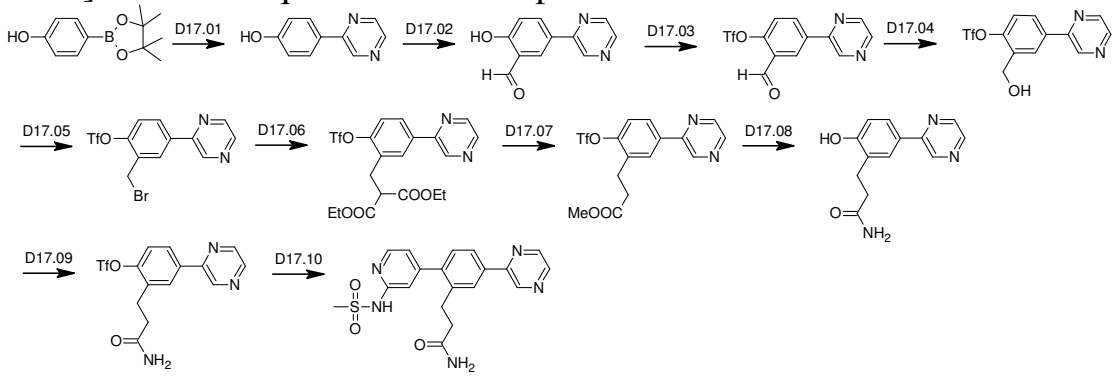
[00178] O esquema de síntese para D18 é mostrado abaixo



[00179] *Etapa D18.01: Síntese de 3-(2-(6-Aminopirimidin-4-il)-5-(pirazin-2-il)fenil)propanamida (D18).* Preparada de acordo com a etapa

D12.04 usando 2-cloropirazina para dar o composto do título como um vidro escuro (0,066 g, 37%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,29 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 6,95 (bs, 2H), 6,73 (bs, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 321,2, $[M-H]^-$ = 319,0.

[00180] O esquema de síntese para D17 é mostrado abaixo



[00181] *Etapa D17.01: Síntese de 4-(Pirazin-2-il)fenol*. Um frasco de fundo redondo sob uma atmosfera de nitrogênio foi carregado com ácido 4-hidroxifenilborônico (10,0 g, 0,045 mol)), 2-cloropirazina (6,25 g, 0,0545 mol) e carbonato de césio (29,58 g, 0,0908 mol), 1,4-dioxano (90 mL) e água (10 mL). [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (1,85 g, 2,27 mmol) foi adicionado e a mistura de reação aquecida sob refluxo durante 2 h. A mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila (100 mL), filtrada e transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi separada, lavada com acetato de etila (100 mL) e diclorometano (100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. O material bruto foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/diclorometano) para dar o composto do título como um pó cinza (7,1 g, 91% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,91 (s, 1 H), 9,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,63 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 6,94 - 6,87 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 173,1

[00182] *Etapa D17.02: Síntese de 2-Hidróxi-5-(pirazin-2-il)-benzaldeído*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 4-(pirazin-2-il)fenol (4,3 g, 25,0 mmol) e ácido trifluoroacético (50 mL). Hexamina (5,26 g, 37,5 mmol) foi adicionado às porções e a solução aquecida sob refluxo durante 6 h. A mistura foi resfriada, diluída com água (200 mL), agitada por 30 min e transferida para um funil de separação. Diclorometano (200 mL) foi adicionado, a fase orgânica foi separada, lavada com água (100 mL) e salmoura (100 mL), secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada até a secura para dar o composto do título como um pó cinza (2,11 g, 42%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 11,20 (s, 1 H), 10,04 (d, *J* = 0,6 Hz, 1 H), 9,06 - 9,01 (m, 1 H), 8,65 - 8,60 (m, 1 H), 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,22 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). LCMS $[M+H]^+$ = 201,1.

[00183] *Etapa D17.03: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-Formil-4-(pirazin-2-il)fenila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com 2-hidróxi-5-(pirazin-2-il)benzaldeído (3,5 g, 17,5 mmol), carbonato de potássio (4,84 g, 35,0 mmol) e acetonitrila (100 mL). *N*-fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (6,87 g, 19,2 mmol) foi adicionada e a mistura agitada na temperatura ambiente durante 2 h. Acetato de etila (100 mL) foi adicionado, a mistura filtrada e concentrada. A purificação pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) deu o composto do título como um óleo claro que solidificou no repouso (4,6 g, 92%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 10,36 (s, 1 H), 9,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,70 (dd, *J* = 1,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,43 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H). LCMS $[M+H]^+$ = 333,0.

[00184] *Etapa D17.04: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-(Hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)fenila*. Preparado de acordo com a etapa D6.02 para dar o composto do título como um sólido amarelo (1,79 g, 51%). LCMS $[M+H]^+$ = 335,0.

[00185] *Etapa D17.05: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-(bromometil)-4-(pirazin-2-il)fenila*. Frasco de fundo redondo adaptado sob uma atmosfera de nitrogênio foi carregado com trifenilfosfina (2,26 g, 8,62 mmol) e diclorometano (80 mL). A mistura de reação foi agitada e resfriada em um banho gelado durante 20 min depois trifluorometanossulfonato de 2-(hidroximetil)-4-(pirazin-2-il)fenila (1,44 g, 4,31 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi agitada e resfriada no banho gelado durante 20 min depois deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A mistura foi concentrada e purificada pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um óleo amarelo (1,53 g, 89%). LCMS $[M]^+$ = 397,9, 399,9.

[00186] *Etapa D17.06: Síntese de 2-[(((2-trifluorometil)sulfonil)-oxo)-5-(pirazin-2-il)-benzil]propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio foi carregado com malonato de dietila (0,726 g, 4,54 mmol) e tetrahidrofurano (80 mL). Hidreto de sódio (0,099 g de dispersão a 60% em óleo, 4,16 mmol) foi adicionado à solução agitada às porções com evolução vigorosa de gás. A mistura de reação foi agitada durante 10 min depois uma solução de trifluorometanossulfonato de 2-(bromometil)-4-(pirazin-2-il)fenila (0,75 g, 1,89 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi adicionada lentamente. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h, depois concentrada. A purificação pela cromatografia cintilante (acetato de etila/diclorometano) deu o composto do título como um óleo amarelo claro (1,05 g). LCMS $[M+H]^+$ = 477,1, $[M+Na]^+$ = 499,0.

[00187] *Etapa D17.07: Síntese de 3-[5-(pirazin-2-il)-2-((trifluoro-metanossulfonil)fenil]propanoato de metila* Um frasco de fundo redondo foi carregado com 2-[(((2-trifluorometil)sulfonil)oxo)-5-(pirazin-2-il)-benzil]propanodioato de 1,3-dietila (7,0 g, 14,7 mmol) e ácido sulfúrico aquoso (2M, 15 mL). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 24 h,

resfriada e metanol adicionado (50 mL). A mistura foi concentrada até a secura para dar o composto do título como um óleo laranja (1,72 g, 45%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) □□ppm 8,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,58 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1 H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 3,62 (s, 3 H), 3,08 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 2,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 391,1, [M+Na]+ = 413,1.

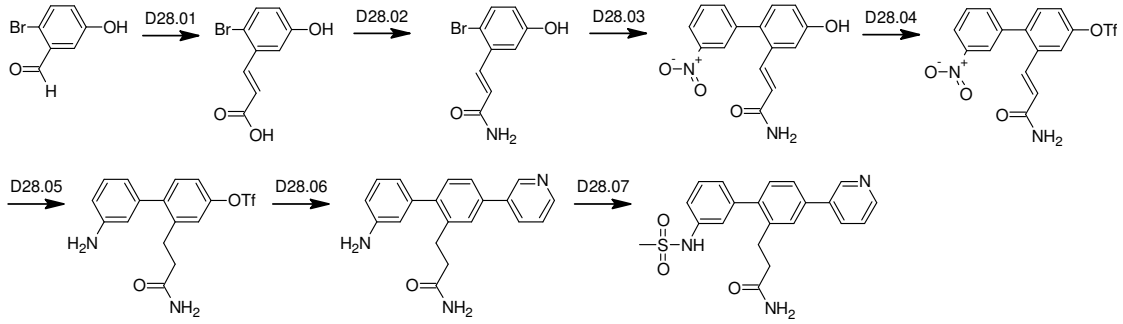
[00188] *Etapa D17.08: Síntese de 3-[2-Hidróxi-5-(pirazin-2-il)fenil]propenamida*. Um frasco de micro-ondas foi carregado com 3-[5-(pirazin-2-il)-2-((trifluorometanossulfonil)fenil]propanoato de metila (1,19 g, 3,07 mmol) e uma solução de amônia metanólica (7N, 15 mL). O vaso de reação foi tampado e a mistura aquecida sob refluxo por 48 h. No resfriamento, a mistura foi concentrada e purificada pela cromatografia cintilante (metanol/diclorometano) para dar o composto do título como um óleo amarelo claro (0,41 g, 55%). LCMS $[M+H]^+$ = 244,2, [M+Na]+ = 266,0.

[00189] *Etapa D17.09: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-((3-Amino-3-oxopropil)-4-(pirazin-2-il)fenila)*. Preparado de acordo com a etapa D17.03 para dar o composto do título como um óleo claro que solidificou no repouso (0,360 g, 58%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,96 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,58 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1 H), 8,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,37 (br. s., 1 H), 5,24 (br. s., 1 H), 3,14 - 3,08 (m, 2 H), 2,60 - 2,52 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 376,1, $[M+Na]^+$ = 398,0.

[00190] *Etapa D17.10: Síntese de 3-[2-(2-[(Metilsulfonil)amino]-piridin-4-il)-5-(pirazin-2-il)fenila]propanamida*. Preparado de acordo com a etapa D11.06 para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,15 g, 70%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,30 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J* = 1,5, 2,5 Hz, 1 H), 8,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,31 (br. s., 1 H), 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,06 (dd, *J* = 1,9, 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1

H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,05 (br. s., 1 H), 6,95 (br. s., 1 H), 6,76 (br. s., 1 H), 2,85 (dd, *J* = 6,6, 9,3 Hz, 2 H), 2,36 (dd, *J* = 6,8, 8,9 Hz, 2 H), 2,30 (s, 4 H). LCMS $[M+H]^+$ = 398,1, $[M+Na]^+$ = 420,0.

[00191] O esquema de síntese para D28 é mostrado abaixo



[00192] *Etapa D28.01*: *Síntese do ácido (2E)-3-(2-Bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enóico*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-bromo-3-formilfenol (25,3 g, 0,126 mol), piridina (150 mL), ácido malônico (15,7 g, 0,151 mol) e piperidina (1,50 mL). A mistura de reação foi agitada até o refluxo durante 6,5 h depois deixada esfriar. Solução 2M de ácido clorídrico (500 mL) foi adicionada à mistura de reação e o pH ajustado para <2 com solução concentrada de ácido clorídrico. A mistura foi agitada vigorosamente e resfriada em um banho gelado até <10°C. Os sólidos resultantes foram coletados em um funil de Buchner e lavados com solução 2M de ácido clorídrico (200 mL) e água (50 mL). Os sólidos foram particionados entre acetato de etila (1,2 L) e solução 2M de ácido clorídrico (200 mL). A camada aquosa foi removida e os orgânicos lavados com salmoura (200 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar o composto do título como um pó púrpura claro (24,8 g, 81%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,53 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=15,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=15,8, 2,8 Hz, 1H). LCMS $[M]^+$ = 242,9, 244,9.

[00193] *Etapa D28.02: Síntese de (2E)-3-(2-Bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um

condensador de refluxo foi carregado com o ácido (2*E*)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enóico (10,0 g, 0,041 mol), diclorometano (100 mL) e *N,N*-dimetilformamida (0,20 mL). Com agitação vigorosa, o cloreto de oxalila (8,70 mL) foi adicionado lentamente com evolução vigorosa de gás. Quando a adição foi completa, a mistura de reação foi agitada até o refluxo por 4 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada até quase a secura. O resíduo foi concentrado mais uma vez a partir de diclorometano (50 mL) e recolhido em 1,4-dioxano (100 mL). A solução foi vertida lentamente em uma mistura agitada de solução aquosa a 25% de amônia (30 mL) em 1,4-dioxano (50 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h e concentrada até quase a secura. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (250 mL) e água (150 mL) fazendo com que um precipitado insolúvel se formasse. A mistura foi filtrada e os filtrados combinados em um funil de separação. A camada aquosa foi removida e os orgânicos lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar o composto do título como um sólido vermelho escuro (8,88 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,89 (bs, 1H), 7,62 (bs, 1H), 7,59 (d, *J*=15,6, 1H), 7,45 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,05 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*=8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=15,6 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 241,9, 243,9, $[M+Na]^+$ = 264,0, 266,0, $[M-H]^-$ = 240,0, 242,0.

[00194] *Etapa D28.03: Síntese de (2E)-3-(4-Hidróxi-3'-nitrobifenil-2-il)prop-2-enamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com (2*E*)-3-(2-bromo-5-hidroxifenil)prop-2-enamida (2,00 g, 8,26 mmol), ácido 3-nitrofenilborônico (2,76 g, 16,5 mmol), carbonato de potássio (3,43 g, 24,8 mmol), 1,4-dioxano (35 mL) e água (1,5 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min, depois tetracis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,95 g, 0,83 mmol) foi adicionado. A

mistura de reação foi agitada a 85°C por 4 h e resfriada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada até quase a secura e o resíduo diluído com acetato de etila (100 mL) e água (50 mL). A mistura foi filtrada e os sólidos lavados com solução 2M de ácido clorídrico (10 mL). Os filtrados foram combinados, a camada aquosa ajustada ao pH 4 com solução 2M de ácido clorídrico e a mistura transferida para um funil de separação. Os orgânicos foram separados e a camada aquosa extraída ainda com acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um pó amarelo (1,83 g, 78%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,89 (s, 1H), 8,20 - 8,27 (m, 1H), 8,04 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,54 (bs, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,10 (d, *J*=2,5 Hz, 2H), 6,92 (dd, *J*=8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=15,6 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 285,1, $[M+Na]^+$ = 307,0, $[M-H]^-$ = 283,1.

[00195] *Etapa D28.04: Síntese de trifluorometanossulfonato 2-[(1E)(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-3'-nitrobifenil-4-ila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com (2*E*)-3-(4-hidróxi-3'-nitrobifenil-2-il)prop-2-enamida (1,83 g, 6,43 mmol), acetonitrila (30 mL) e carbonato de potássio (1,82 g, 13,2 mmol). A suspensão amarela foi agitada vigorosamente e resfriada em um banho gelado durante 15 min. *N*-Fenil bis(trifluoro-metanossulfonimida) (2,53 g, 7,07 mmol) foi adicionado às porções e a reação deixada aquecer à temperatura ambiente em 3 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (2,77 g, quant.). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,34 (ddd, *J*=5,9, 3,5, 2,3 Hz, 1H), 8,16 - 8,20 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 2H), 7,65 (d, *J*=1,4 Hz, 2H), 7,57 (bs, 1H), 7,20 (d, *J*=15,6 Hz, 2H), 6,70 (d,

J=15,6 Hz, 1H). LCMS $[M+H]^+$ = 417,0, $[M+Na]^+$ = 439,0, $[M+HCO_2]^-$ = 461,1.

[00196] *Etapa D28.05: Síntese de trifluorometanossulfonato de 3'-amino-2-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-ila*. Um frasco de fundo redondo foi carregado com trifluorometanossulfonato de 2-[(1*E*)-2-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-3'-nitrobifenil-4-ila (0,500 g, 1,20 mmol) e etanol (25 mL). A mistura foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min. paládio a 10% em carbono (0,050g) foi adicionado à mistura de reação que foi fluxada com hidrogênio e agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 20 h. A mistura de reação foi filtrada através de um leito de celite e o celite lavado com etanol (3 x 15 mL). Os filtrados de etanol foram combinados e concentrados e o resíduo purificado pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) para dar o composto do título como um sólido cristalino amarelo claro (0,108 g, 23%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (dd, 1H), 6,70 (ddd, *J*=8,0, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 6,65 (dt, *J*=7,4, 1,3 Hz, 1 H), 6,57 - 6,60 (m, 1 H), 5,17 (brs, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 389,1, $[M+Na]^+$ = 411,1, $[M+HCO_2]^-$ = 433,1.

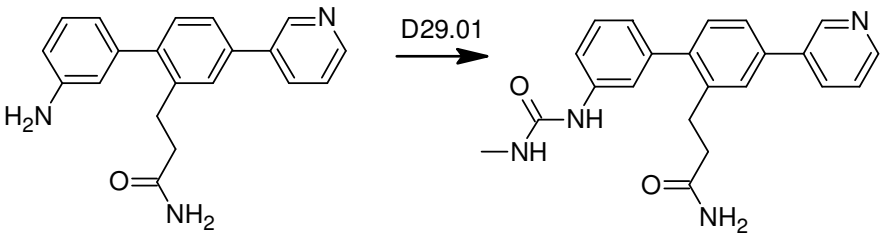
[00197] *Etapa D28.06: Síntese de 3-(3'-Amino-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propenamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com trifluorometanossulfonato de 3'-amino-2-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-ila (0,786 g, 2,02 mmol), ácido piridino-3-borônico (0,323 g, 2,63 mmol), carbonato de potássio (0,839 g, 6,07 mmol), água (11,5 mL), etanol (20,5 mL) e 1,4-dioxano (32,0 mL). A mistura foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min. Tetracis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,234 g, 0,20 mmol) foi adicionado e a reação agitada a 85°C por 3 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com água (75 mL) e acetato de etila (150 mL). A mistura foi filtrada, transferida para um funil de separação e

a fase orgânica coletada. A camada aquosa foi extraída ainda com acetato de etila (50 mL) e os orgânicos combinados, lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/ metanol) para dar o composto do título como uma goma amarela clara (0,382 g, 60%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J*=4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,06 - 8,12 (m, 1H), 7,65 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,23 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,08 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (dd, *J*=8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,52 (t, *J*=1,9 Hz, 1H), 6,46 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,80 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 318,2, $[M+Na]^+$ = 340,2, $[M-H]^-$ = 316,2.

[00198] *Etapa D28.07: Síntese de 3-(3'-((Metilsulfonil)amino)-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propanamida (D28)*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(3'-amino-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propanamida (0,281 g, 0,885 mmol), diclorometano (15 mL) e trietilamina (0,617 mL, 4,43 mmol). A mistura de reação foi resfriada em um banho gelado durante 15 min depois cloreto de metanossulfonila (0,069 mL, 0,885 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 3 h no banho gelado e depois deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi carregada diretamente sobre sílica e purificada pela cromatografia cintilante (diclorometano/ metanol) para dar material parcialmente purificado como um sólido branco amarelado. O produto bruto foi agitado em diclorometano/hexanos (1:1) (25 mL) por várias horas e o sólido resultante foi coletado pela filtração, lavado com diclorometano/hexanos (1:1) (2 x 10 mL) e secado sob alto vácuo para dar o composto do título contendo 5 % em mol de uma impureza de alqueno de uma etapa anterior. O composto foi submetido a um procedimento de hidrogenação com paládio a 10% em carbono em etanol. A seguir do trabalho na maneira usual o composto do título foi obtido como um pó branco

amarelado (0,029 g, 47%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,94 (br. s., 1H), 8,52 - 8,67 (m, 1 H), 8,11 (d, J=7,23 Hz, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,62 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 1 H), 7,43 (t, J=7,52 Hz, 1 H), 7,15 - 7,36 (m, 5 H), 7,10 (d, J=7,03 Hz, 1 H), 6,75 (br. s., 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,84 (t, J=7,23 Hz, 2 H), 2,33 (t, J=7,23 Hz, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 396,1.

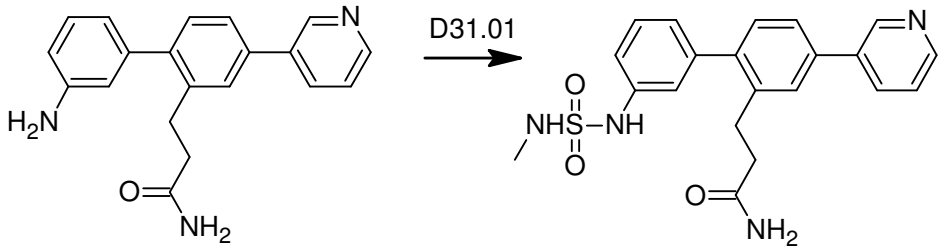
[00199] O esquema de síntese para D29 é mostrado abaixo



[00200] *Etapa D29.01: Síntese de 3-(3'-((Metilcarbamoil)amino)-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propanamida (D29)*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com carbonil diimidazol (0,403 g, 2,48 mmol) e acetonitrila (30 mL) e agitado a 40°C. Uma solução de 3-(3'-amino-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propanamida (0,394 g, 1,24 mmol) em acetonitrila (30 mL) foi adicionada à mistura de reação às gotas via um funil de gotejamento equalizador de pressão e a mistura de reação agitada a 40°C durante 2 h. Uma alíquota extra de carbonil diimidazol (0,403 g, 2,48 mmol) foi adicionada e a mistura agitada a 40°C durante a noite. No resfriamento à temperatura ambiente, metilamina (4,5 mL de solução 2M em tetrahidrofurano) foi adicionada e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente durante 1 h, depois carregada diretamente sobre sílica e purificada pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar material parcialmente purificado que foi novamente submetido à cromatografia (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um vidro branco amarelado (0,102 g, 22%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,93 (dd, *J*=2,4, 0,7 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,58 (dd, *J*=4,7, 1,6 Hz, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H), 7,68 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,51 (ddd, *J*=8,0, 4,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=1,7 Hz, 1 H), 7,25 - 7,38 (m, 3 H), 7,23 (br. s., 1 H), 6,88 (dt, *J*=7,4, 1,4 Hz, 1 H), 6,73 (br. s., 1 H), 6,07 (q, *J*=4,4 Hz,

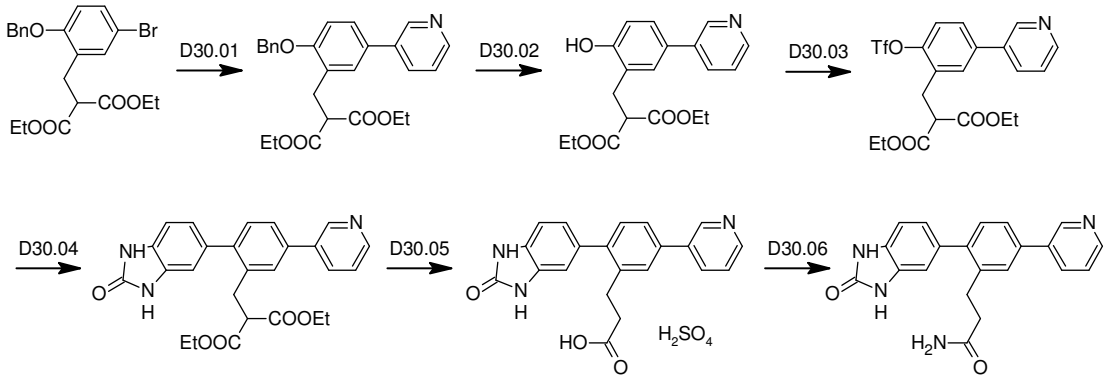
1 H), 2,78 - 2,90 (m, 2 H), 2,60 - 2,69 (m, 3 H), 2,27 - 2,37 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 375,2, $[M-H]^-$ = 373,2.

[00201] O esquema de síntese para D31 é mostrado abaixo



[00202] *Etapa D31.01: Síntese de 3-(3'-((Metilsulfamoil)amino)-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propanamida (D31)*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(3'-amino-4-(piridin-3-il)bifenil-2-il)propanamida (0,250 g, 0,788 mmol), diclorometano (10 mL) e trietilamina (0,440 mL, 3,15 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente e uma solução de cloreto do ácido metilsulfâmico (0,256 g, 1,97 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado em porções de 2 mL. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 48 h, concentrada e o resíduo agitado em água (30 mL) e acetato de etila (30 mL) com uma pequena quantidade de metanol para ajudar a dissolução. Os orgânicos foram separados e a camada aquosa (pH ~8) foi extraída ainda com acetato de etila (20 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com água (25 mL), salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,063 g, 20%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 8,93 (dd, *J* = 0,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,59 (dd, *J* = 1,6, 4,7 Hz, 1 H), 8,14 - 8,06 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 2,0, 7,8 Hz, 1 H), 7,51 (ddd, *J* = 0,8, 4,7, 8,0 Hz, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,25 (br. s., 1 H), 7,21 - 7,14 (m, 2 H), 7,03 - 6,97 (m, 1 H), 6,79 (br. s., 1 H), 2,87 - 2,79 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,34 (dd, *J* = 7,0, 9,0 Hz, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 411,1, $[M-H]^-$ = 409,2.

[00203] O esquema de síntese para D30 é mostrado abaixo



[00204] *Etapa D30.01: Síntese de 2-(2-(fenilmetóxi)-5-(pirid-3-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Preparado de acordo com a etapa D6.05 com ácido 3-piridil borônico para dar o composto do título como um óleo amarelo (1,57 g, 79%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,77 (dd, *J* = 0,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,54 (dd, *J* = 1,6, 4,7 Hz, 1 H), 7,82 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 -7,37 (m, 4 H), 7,36 - 7,29 (m, 2 H), 7,01 - 6,96 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,18 - 4,07 (m, 4 H), 3,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,29 - 1,22 (m, 6 H). LCMS $[M+H]^+$ = 434,2.

[00205] *Etapa D30.02: Síntese de 2-(2-hidróxi-5-(pirid-3-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Preparado de acordo com a etapa D6.06 para dar o composto do título como um óleo amarelo claro (0,847 g, 68%). ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFÓRMIO-d) □ 8,75 - 8,81 (m, 1 H), 8,54 (dd, *J*=4,79, 1,66 Hz, 1 H), 7,80 (dt, *J*=7,86, 2,03 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 3 H), 6,99 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H), 4,15 - 4,29 (m, 4 H), 3,79 (t, *J*=7,13 Hz, 1 H), 3,24 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 1,19 - 1,30 (m, 6 H). LCMS $[M+H]^+$ = 344,2.

[00206] *Etapa D30.03: Síntese de 2-[(((2-trifluorometil)sulfonil)-oxo)-5-(pirid-3-il)-benzil]propanodioato de 1,3-dietila*. Preparado de acordo com a etapa D6.07 para dar o composto do título como um óleo amarelo bruto (1,23 g). LCMS $[M+H]^+$ = 476,44.

[00207] *Etapa D30.04: Síntese de 2-(2-(8-oxo-7,9-diaza-biciclo[4,3,0]nona-1,3,5-trien-3-il)-5-(piridin-3-il)-benzil)propanodioato de*

1,3-dietila. Uma mistura de 2-[(((2-trifluorometil)sulfonil)oxo)-5-(pirid-3-il)-benzil]propanodioato de 1,3-dietila (1 equiv.), um ácido borônico aromático ou éster pinacólico heterocíclico do ácido borônico (1,1 equiv.), e carbonato de potássio (2-3 equiv.) foi dissolvida em uma mistura de 1,4-dioxano (3,1 mL/mmol), etanol (0,65 mL/mmol) e água (0,65 mL/mmol). Nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 10 min. Tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,1 equiv) foi adicionado e a mistura aquecida a 85ºC sob nitrogênio durante 20 h. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de sódio anidro, e filtrados. O filtrado foi evaporado até a secura e purificado pela cromatografia cintilante (metanol/diclorometano). O produto foi colocado em suspensão em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado pela filtração. Pó branco amarelado (0,422 g, 58%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,69 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 8,04 - 8,14 (m, 1H), 7,70 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=7,91, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J*=7,81, 4,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,82 - 6,95 (m, 2H), 3,89 - 4,03 (m, 4H), 3,72 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,22 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 0,99 (t, *J*=7,0 Hz, 6H). LCMS $[M+H]^+$ = 460,1, $[M-H]^-$ = 458,2.

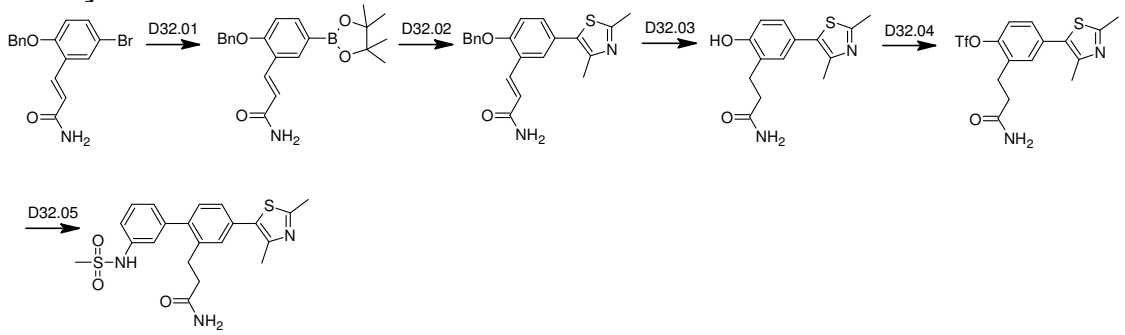
[00208] *Etapa D30.05: Síntese de hidrogeno sulfato do ácido 3-(2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-5-(piridinium-3-il)fenil)-propanóico*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo foi carregado com 2-(2-(8-oxo-7,9-diaza-biciclo[4,3,0]nona-1,3,5-trien-3-il)-5-(piridin-3-il)-benzil)-propanodioato de 1,3-dietila (0,422 g, 0,918 mmol) e ácido sulfúrico (5 mL de solução 2 M em água). A mistura de reação foi agitada até o refluxo por 42 h. A solução quente foi decantada do material insolúvel e deixada resfriar lentamente. Os sólidos resultantes foram coletados pela filtração a vácuo, lavados com água (3 x 15 mL) e secados ao ar para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,305 g, 73%). ^{1}H RMN

(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,65 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,48 - 2,43 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 360,1, $[M-H]^-$ = 357,9.

[00209] *Etapa D30.06: Síntese de 3-(2-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-5-(piridin-3-il)fenil)propanamida (D30).* Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com hidrogeno sulfato do ácido 3-(2-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-5-il)-5-(piridínio-3-il)fenil)propanóico (0,150 g, 0,328 mmol) e tetrahidrofurano anidro (10 mL). Carbonil diimidazol (0,106 g, 0,656 mmol), trietilamina (0,046 mL, 0,328 mmol) e dimetilacetamida (2 mL) foram adicionados e a mistura de reação agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação não foi completa pela análise de LCMS assim acetonitrila anidra (20 mL) foi adicionada e a mistura de reação agitada até o refluxo durante 1 a 2 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e amônia (4 mL de solução 0,5 M em dioxano, 2,00 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada de 40 a 45°C e mais 3 adições de amônia (1 mL de solução 0,5 M em dioxano, 0,500 mmol) foram feitas em 24 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com água (25 mL) e o pH ajustado até ~10 com solução de carbonato de sódio. A mistura foi agitada e resfriada em um banho gelado durante 15 min e o sólido resultante coletado pela filtração e secado ao ar. O sólido foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,036 g, 31%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,64 (s, 2H), 8,90 - 8,95 (m, 1H), 8,58 (dd, *J*=4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,05 - 8,13 (m, 1H), 7,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J*=8,0, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,22 (bs, 1H), 6,99 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,93 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73

(bs, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,27 - 2,34 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 359,2, $[M-H]^-$ = 357,1.

[00210] A síntese de D32 é mostrada abaixo



[00211] *Etapa D32.01: Síntese de (2E)-3-(2-(Benzilóxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)prop-2-enamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com (2*E*)-3-[2-(benzilóxi)-5-bromofenila]prop-2-enamida (2,0 g, 6,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,168 g, 6,62 mmol), acetato de potássio (2,36 g, 24,1 mmol) e 1,4-dioxano anidro (60 mL). A mistura foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,492 g, 0,603 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada até o refluxo por 3 h e depois na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (200 mL) e água (125 mL), filtrada e transferida para um funil de separação. A camada aquosa foi separada e extraída ainda com acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/acetona) para dar o composto do título como um óleo escuro bruto (3,33 g). LCMS $[M+H]^+$ = 380,26.

[00212] *Etapa D32.02: Síntese de (2E)-3-(2-(Benzilóxi)-5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil)prop-2-enamida*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado

com (2*E*)-3-(2-(benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)fenil)prop-2-enamida (2,18 g, 5,73 mmol), 5-bromo-2,4-dimetil-1,3-tiazol (1,10 g, 5,73 mmol), carbonato de césio (3,74 g, 11,5 mmol), 1,4-dioxano (25 mL) e água (2,5 mL). A mistura foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min, depois [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,234 g, 0,287 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada até o refluxo durante 2 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (100 mL) e água (50 mL). A mistura foi filtrada, transferida para um funil de separação e a camada aquosa separada e extraída ainda com acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (25 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do título como um pó marrom (0,890 g, 43%) contendo impurezas desconhecidas. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (d, *J*=16,02 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,45 (m, 4H), 7,23 (d, *J*=8,60 Hz, 1H), 7,10 (bs, 1H), 6,68 (d, *J*=16,02 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 365,2, $[M+Na]^+$ = 387,1.

[00213] *Etapa D32.03: Síntese de 3-(5-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-hidroxifenil)propanamida*. Um reator de alta pressão foi carregado com (2*E*)-3-(2-(benziloxi)-5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenil)prop-2-enamida (0,675 g, 2,44 mmol), metanol (50 mL) e solução de amônia (5 mL de solução aquosa a 25%). A mistura foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min. paládio a 10% em carbono (0,100 g) foi adicionado à mistura de reação que foi fluxada com hidrogênio e agitada sob atmosfera de hidrogênio (20 bar) na temperatura ambiente por 4 dias. A mistura foi filtrada através de um tampão de celite e o celite lavado com metanol quente (3 x 50 mL). Os filtrados foram combinados e concentrados. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar o composto do

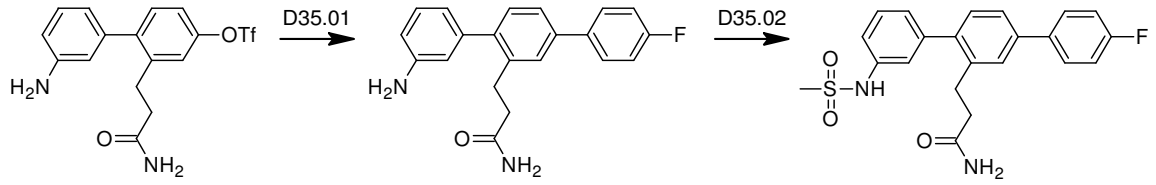
título como um sólido marrom claro (0,211 g, 31%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,68 (s, 1H), 7,29 (bs, 1H), 7,12 (d, *J*=2,34 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J*=8,30, 2,44 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=8,21 Hz, 1H), 6,76 (bs, 1H), 2,75 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (t, *J*=7,62 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 277,2, $[M+Na]^+$ = 299,1, $[M-H]^-$ = 275,1.

[00214] *Etapa D32.04: Síntese de trifluorometanossulfonato de 2-(3-Amino-3-oxopropil)-4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenila*. Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(5-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-2-hidroxifenil)propanamida (0,211 g, 0,764 mmol), acetonitrila (10 mL) e carbonato de potássio (0,317 g, 2,29 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 15 min depois *N*-fenil bis(trifluorometanossulfonimida) (0,286 g, 0,802 mmol) foi adicionada e a agitação continuada por 4,5 h na temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo particionado entre diclorometano/ metanol (9:1, 50 mL) e lavado com água (20 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com diclorometano/metanol (9:1, 25 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (15 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (0,338 g, quant.). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (bs, 1H), 6,84 (bs, 1H), 2,92 (t, *J*=7,42 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS $[M+H]^+$ = 409,0.

[00215] *Etapa D32.05: Síntese de 4-(2,4-Dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-(3'-((metilsulfonil)amino)bifenil-2-il)propanamida (D32)*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com trifluorometanossulfonato de 2-(3-amino-3-oxopropil)-4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenila (0,145 g, 0,355 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*N*-fenilmetanossulfonamida (0,116 g, 0,390 mmol), carbonato de potássio (0,147 g, 1,06 mmol), 1,4-dioxano (1,75 mL), etanol (0,35 mL) e água (0,35 mL). A mistura de reação

foi agitada e desgaseificada borbulhando-se nitrogênio por 5 min depois paládio tetracis(trifenilfosfino) (0,021 g, 0,018 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 85°C durante 2 h, resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (20 mL). Água (5 mL) foi adicionada e o pH da fase aquosa ajustado para 5 a 6 com solução 2M de ácido clorídrico. As duas camadas foram misturadas completamente e a camada aquosa separada. Os orgânicos foram lavados com salmoura (10 mL), secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi agitado em acetato de etila/hexanos (3:1, 40 mL) e suavemente aquecido. Depois de 15 min, a pasta fluida foi resfriada em um banho de gelo e os sólidos coletados pela filtração, lavados com acetato de etila/hexanos (1:1, 2 x 5 mL) e secados para dar o composto do título como um pó marrom (0,067 g, 32%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,85 (bs, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=7,81 Hz, 1H), 6,73 (bs, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,79 (t, *J*=7,72 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (t, *J*=7,72 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 430,1, $[M-H]^-$ = 428,2.

[00216] O esquema de síntese para D35 é mostrado abaixo

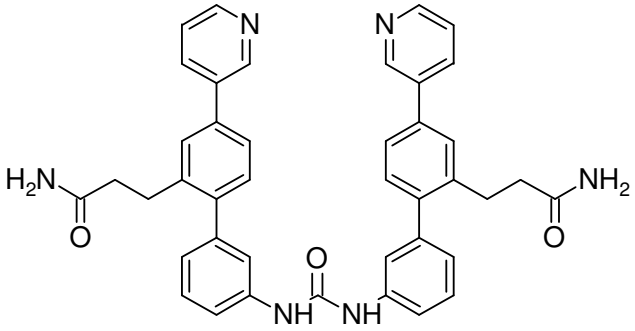


[00217] *Etapa D35.01: Síntese de 3-(3-Amino-4”-fluoro-1,1’:4’:1”-terfenil-2’-il)propanamida*. Usando o método descrito na etapa D28.06 com ácido 4-fluorobenzeno borônico para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,064 g, 69%). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,48 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,21 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 6,64 - 6,76 (m, 3H), 5,15 (bs, 2H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 2,30 - 2,40 (m, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 335,1, $[M+Na]^+$ = 357,1, $[M+HCO_2]^-$ = 379,1.

[00218] *Etapa D35.02: Síntese de 3-(4”-Fluoro-3-((metilsulfonil)-*

amino)-1,1':4',1"-terfenil-2'-il)propanamida (D35). Um frasco de fundo redondo sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 3-(3-amino-4"-fluoro-1,1':4':1"-terfenil-2'-il)propanamida (0,064 g, 0,191 mmol), diclorometano (5 mL) e trietilamina (0,106 mL, 0,766 mmol). A mistura de reação foi resfriada em um banho gelado durante 15 min depois cloreto de metanossulfonila (0,045 mL, 0,573 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 3 h no banho gelado, depois deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada por 48 h. A mistura de reação foi carregada diretamente sobre sílica e purificada pela cromatografia cintilante (diclorometano/metanol) para dar material parcialmente purificado como uma goma. O produto bruto foi agitado em diclorometano/hexanos (1:1) (25 mL) durante várias horas e o sólido resultante foi coletado pela filtração, lavado com diclorometano/hexanos (1:1) (2 x 10 mL) e secado sob alto vácuo para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,036 g, 46%). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,84 (s, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,15 - 7,28 (m, 4H), 7,09 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,73 (bs, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,78 - 2,85 (m, 2H), 2,31 (dd, *J*=9,0, 7,0 Hz, 2H). LCMS $[M+H]^+$ = 413,2, $[M+Na]^+$ = 435,1, $[M-H]^-$ = 411,2.

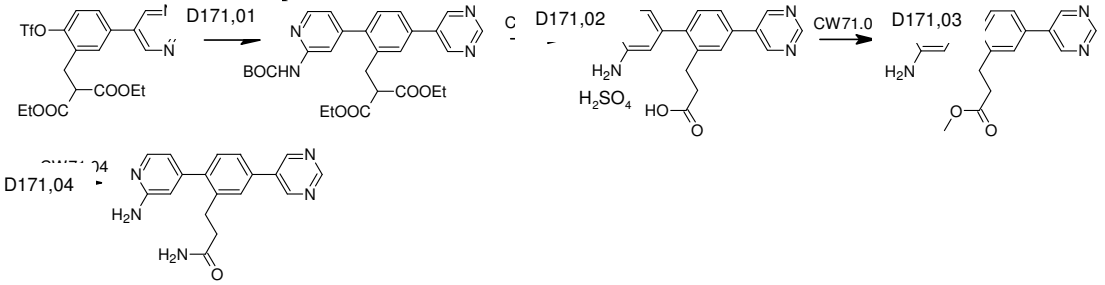
[00219] A estrutura de D167 é mostrada abaixo



[00220] *Síntese de 3-(2-(3-((3-(2-(2-Carbamoiletil)-4-(piridin-3-il)fenilfenilamino)formilamino)fenil)-5-(piridin-3-il)-fenil)propenamida (D167)*. Isolado da síntese de D29 depois da purificação pela cromatografia cintilante como um composto de elução mais lenta. Composto do título obtido

como um pó branco (0,046 g, 11%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,00 (s, 2 H), 8,93 (dd, *J*=2,34, 0,78 Hz, 2 H), 8,59 (dd, *J*=4,79, 1,66 Hz, 2 H), 8,07 - 8,13 (m, 2 H), 7,69 (d, *J*=1,95 Hz, 2 H), 7,61 (dd, *J*=7,81, 1,95 Hz, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 4 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,45 (d, *J*=9,18 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=7,82Hz, 2 H), 7,24 (br. s., 2 H), 6,97 (d, *J*=7,62 Hz, 2 H), 6,74 (br. s., 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 4 H), 2,29 - 2,38 (m, 4 H). LCMS $[M+H]^+$ = 661,3.

[00221] O esquema de síntese para D171 é mostrado abaixo



[00222] *Etapa D171.01: Síntese de 2-(2-(2-((1,1-dimetiletóxi)formil-amino)piridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 2-(((2-trifluorometil)-sulfonil)oxo)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,400 g, 0,840 mmol), (1,1-dimetiletóxi)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridin-2-ilamino)metanona (0,296 g, 0,924 mmol), carbonato de potássio (0,232 g 1,68 mmol), 1,4-dioxano (3,2 mL), etanol (0,8 mL) e água (0,8 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois paládio tetracis(trifenilfosfino) (0,097 g, 0,084 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada a 85°C durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (25 mL) e água (15 mL). A mistura foi transferida para um funil de separação, a fase aquosa foi separada e extraída ainda com acetato de etila (25 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 mL), secados (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados. A purificação pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) deu o composto do título como sólido amarelo (0,316 g, 72%). LCMS $[M+H]^+$ = 521,3.

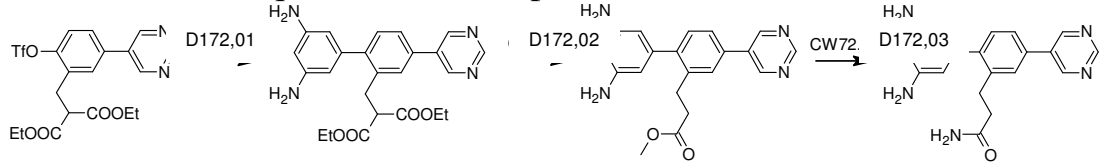
[00223] *Etapa D171.02: Síntese de hidrogeno sulfato do ácido 3-(2-(2-aminopiridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanóico*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo foi carregado com 2-(2-(2-((1,1-dimetiletóxi)formilamino)piridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,406 g, 0,780 mmol) e ácido sulfúrico (5 mL de solução aquosa 2M). A mistura de reação foi agitada até o refluxo durante 24 h depois resfriada e concentrada. O pH foi ajustado para 4-5 na adição de solução de carbonato de sódio e a mistura agitada durante 2 h. O precipitado amarelo resultante foi coletado pela filtração, lavado com água (3 x 10 mL) e secado ao ar para dar o composto do título como um sólido amarelo (0,145 g, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 9,20 (s, 2 H), 7,99 (d, *J*=5,67 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J*=8,01, 1,95 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=8,01 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 2 H). LCMS $[M]^+$ = 320,0.

[00224] *Etapa D171.03: Síntese de 3-(2-(2-aminopiridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanoato de metila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo foi carregado com hidrogeno sulfato do ácido 3-(2-(2-aminopiridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenil)-propanóico (0,145 m g, 0,400 mmol), metanol (75 mL) e ácido clorídrico (1 mL de uma solução aquosa 2M) e aquecido sob refluxo por 3 h. A mistura de reação foi filtrada quente, o resíduo lavado com metanol (2 x 15 mL) e os filtrados foram combinados e concentrados. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (50 mL) e solução de carbonato de sódio (50 mL). A fase aquosa foi separada e extraída ainda com acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (20 mL), secados em sulfato de magnésio e concentrados até a secura para dar o composto do título como um sólido amarelo (0,048 g, 36%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 9,19 (s, 2 H), 7,97 (d, *J*=5,08 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J*=7,81, 1,95 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J*=8,01 Hz, 1 H), 6,47 (dd, *J*=5,18, 1,47 Hz, 1

H), 6,38 (s, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,87 - 2,94 (m, 2 H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 335,2.

[00225] *Etapa D171.04: Síntese de 3-[2-(2-Aminopiridin-4-il)-5-(pirimidin-5-il)fenila]propenamida (D171)*. Preparado de acordo com a etapa D6.11 para dar o composto do título como um pó branco amarelado (0,045 g, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 9,18 (s, 2 H), 7,96 (d, *J*=5,08 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,70 (dd, *J*=7,91, 1,86 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H), 7,25 (br. s., 1 H), 6,76 (br. s., 1 H), 6,48 (dd, *J*=5,18, 1,47 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 2,81 - 2,89 (m, 2 H), 2,36 (dd, *J*=8,89, 6,94 Hz, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 320,2.

[00226] O esquema de síntese para D172 é mostrado abaixo



[00227] *Etapa D172.01: Síntese de 2-(2-(3,5-diaminofenil)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila*. Um frasco de fundo redondo adaptado com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio foi carregado com 2-(((2-trifluorometil)sulfonil)oxo)-5-(pirimidin-5-il)benzil)propanodioato de 1,3-dietila (0,157 g, 0,329 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzeno-1,3-diamina (0,077 g, 0,329 mmol), carbonato de potássio (0,091 g 0,658 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), etanol (0,5 mL) e água (0,5 mL). A mistura de reação foi desgaseificada borbulhando-se nitrogênio durante 2 min depois paládio tetracis(trifenilfosfino) (0,038 g, 0,033 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada a 85°C por 3 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (50 mL) e água (25 mL) e basificada com carbonato de sódio até o pH >10. A mistura foi transferida para um funil de separação, a fase orgânica separada e lavada com salmoura (10 mL), secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada. A purificação pela cromatografia cintilante (acetato de etila/hexanos) deu o composto do título

como sólido amarelo (0,118 g, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) □□ppm 9,21 (s, 0,5 H), 8,95 (s, 1,5 H), 7,63 - 7,71 (m, 0,5 H), 7,54 (d, *J*=4,88 Hz, 0,5 H), 7,42 - 7,50 (m, 2,5 H), 7,34 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H), 6,02 - 6,10 (m, 2,5 H), 4,09 (q, *J*=6,32 Hz, 4 H), 3,64 (br.s., 3 H), 3,54 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H), 3,36 (d, *J*=7,62 Hz, 2 H), 1,26 (t, *J*=7,03 Hz, 1 H), 1,15 (t, *J*=7,13 Hz, 6 H). LCMS $[M+H]^+$ = 435,2.

[00228] *Etapa D172.02: Síntese de 3-(2-(3,5-diamino-fenil)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propanoato de metila*. Preparado de acordo com a etapa D6.10 para dar o composto do título como uma goma âmbar (0,105 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 9,17 (s, 2 H), 7,72 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,22 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H), 5,83 (t, *J*=1,95 Hz, 1 H), 5,73 (d, *J*=1,95 Hz, 2 H), 4,81 (s, 4 H), 3,56 (s, 3 H), 2,89 - 2,97 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 349,2.

[00229] *Etapa D172.03: Síntese de 3-(2-(3,5-Diaminofenil)-5-(pirimidin-5-il)fenil)propenamida (D172)*. Preparada de acordo com a etapa D6.11 para dar o composto do título como um pó bege (0,038 g, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (s, 1 H), 9,15 (s, 2 H), 7,70 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*=7,81, 1,95 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=8,01 Hz, 2 H), 6,75 (br. s., 1 H), 5,84 (t, *J*=1,86 Hz, 1 H), 5,74 (d, *J*=1,95 Hz, 2 H), 4,79 (s, 4 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 2,28 - 2,39 (m, 2 H). LCMS $[M+H]^+$ = 334,2.

Exemplo 2: Triagem *in vivo* dos compostos

[00230] Ratos hipertensivos espontâneos de catorze semanas de idade (SHR) foram anestesiados usando 3% de isoflurano, a língua foi suavemente puxada para frente e bleomicina 10 U/100 g de peso corporal em 200 µL de solução salina normal colocada na orofaringe distal usando uma micropipeta enquanto o nariz foi suavemente fechado. Os ratos foram depois deixados recuperar da anestesia. Com 16 semanas de idade os SHR foram randomizados para grupos de controle (16 semanas ou 20 semanas) ou tratados. Os controles de 16 semanas foram anestesiados e tiveram o sangue

amostrado e tecidos colhidos. Os controles de 20 semanas receberam solução de beber sozinha (5% de etanol) enquanto que os grupos tratados receberam composto de teste dissolvido na água de beber com concentração ajustada duas vezes semanalmente para manter uma dose de 500 pmol/kg/min durante 4 semanas. Com 20 semanas de idade os ratos foram anestesiados e tiveram o sangue amostrado e tecido colhido.

[00231] Para a examinação histológica os pulmões foram fixados em formalina e seções de cada um dos dois níveis foram tingidas usando Tricromo de Masson. A fibrose foi quantificada pela histomorfometria por um observador cego para o grupo experimental.

[00232] A fibrose no pulmão depois de 4 semanas de tratamento com 500 pmol/kg/min de A32, A79, A6, VB0004, P13, D30, D6 e A81 foi diminuída comparada com controles de 20 semanas (Figuras 1 e 2), demonstrando que estes compostos previnem o desenvolvimento da fibrose pulmonar.

[00233] A fibrose no pulmão depois de 4 semanas de tratamento com 500 pmol/kg/min de A32, A79, A6, VB0004, D30, D6 e A81 foi diminuída comparada com os controles de 16 semanas (Figuras 1 e 2), demonstrando que estes compostos revertem a fibrose pulmonar estabelecida.

Exemplo 3*:* triagem *in vitro* dos compostos

[00234] O sistema xCELLigence SP (Roche) foi usado para medir mudanças na impedância celular (índice celular) a seguir do tratamento de células epiteliais das vias aéreas pequenas humanas (ATCC) com composto de teste. Neste sistema experimental com base em célula *in vitro* verificou-se que um perfil de impedância negativa correlaciona-se com fibrose pulmonar reduzido (Figuras 3 e 4).

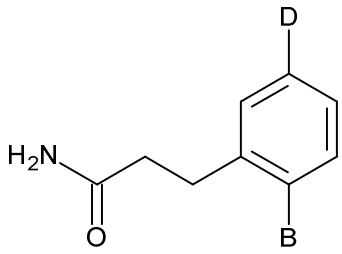
[00235] Em resumo, 50 µl de meio de cultura de célula (DMEM com glicose baixa suplementado com 15% de soro bovino fetal a 37°C) foram adicionados a cada poço de uma Placa E 96 (Roche), e a impedância de fundo

em cada reservatório foi medida. Os 50 µl de suspensão de célula epitelial das vias aéreas pequenas humanas (10.000 células/poço) foram depois adicionadas aos poços apropriados da Placa E 96. O índice celular foi monitorado para cada poço da Placa E 96 em uma Estação RTCA SP dentro do incubador de cultura celular. Depois da incubação durante a noite por 16 a 20 horas a 5% de CO_2 e 95% de umidade, 100 µl da solução de composto de teste (os compostos de teste foram preparados em DMSO e diluídos com meio de cultura de célula até uma concentração de 10 µM, 20 µM ou 30 µM de composto de teste com uma concentração de DMSO final de 0,25%) foram adicionados aos poços apropriados da Placa E 96 e os valores do índice celular foram medidos imediatamente a seguir do tratamento com composto a cada 20 segundos durante 3 horas. O valor do índice celular é corrigido na linha de base subtraindo-se o índice celular de células tratadas com veículo e normalizado dividindo-se pelo índice celular no ponto de tempo imediatamente antes da adição de composto. A linha de base normalizada com o índice celular como uma função do tempo é plotada usando o software Roche RTCA.

[00236] As respostas de impedância negativa nas células epiteliais das vias aéreas pequenas humanas foram observadas para A6, A26, A27, A30, A32, A35, A56, A79, A81, D4, D5, D6, D10, D11, D12, D16, D17, D18, D28, D30, D31, D32, D35, D167, D171, D172, P13, P14, P25, P42, P43, P44 e VB0004 (Figura 5), indicando que estes compostos reduzem a fibrose pulmonar.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula:

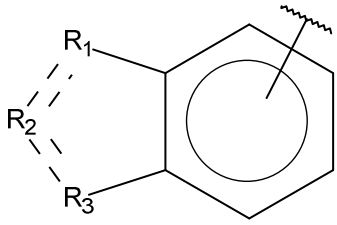


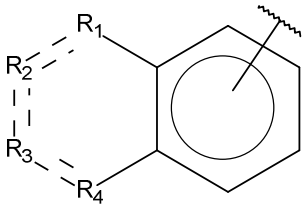
,

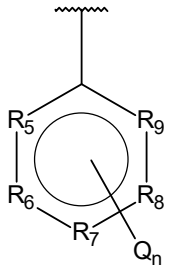
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato do mesmo farmacologicamente aceitáveis,

em que:

B é selecionado do grupo que consiste em:







, e

R_1, R_3 e R_4 são independentemente C, CH, CH_2, O, N, NH ou S,

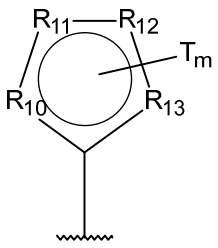
R_2 é C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 ou C=O;

R_5 a R_9 são independentemente C ou N;

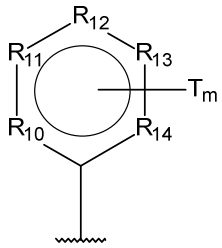
Q é independentemente selecionado dentre halo, alquila, hidróxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

D é:



ou



;

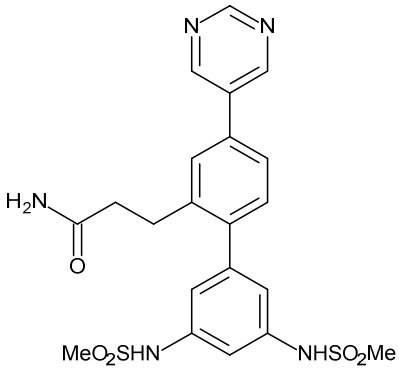
R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6}; e

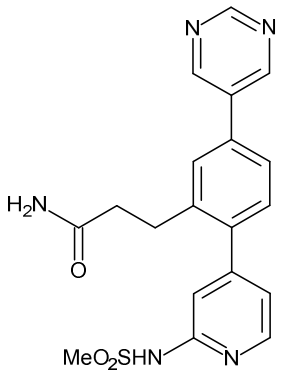
m é 0, 1, 2, 3 ou 4,

em que D não pode ser fenila não substituída, e em que Q não pode ser hidróxi quando n é 1 e R^5 a R^9 são todos C.

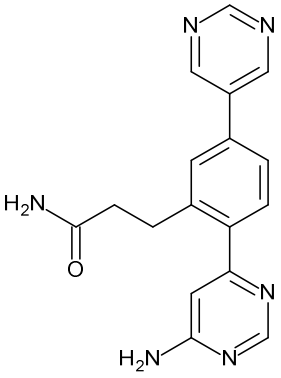
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:



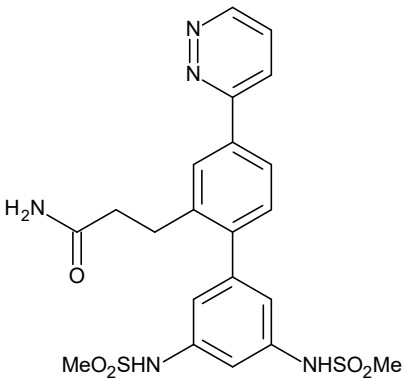
(**D4**),



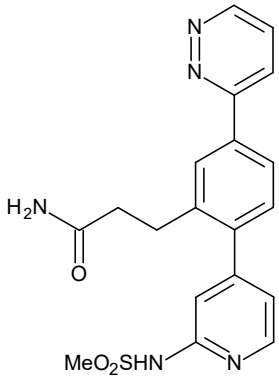
(**D5**),



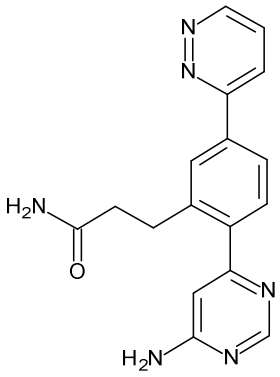
(**D6**),



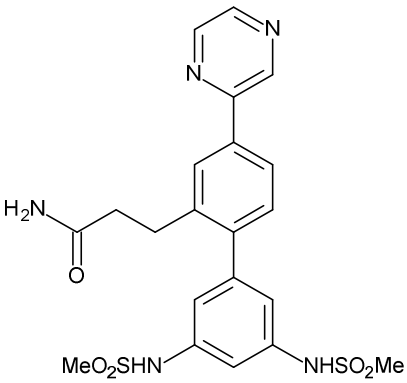
(**D10**),



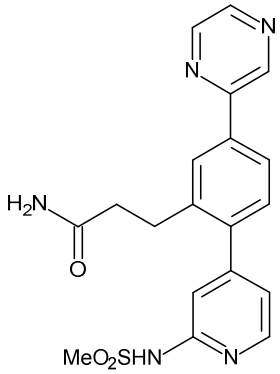
(**D11**),



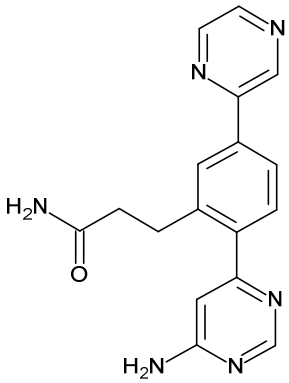
(**D12**),



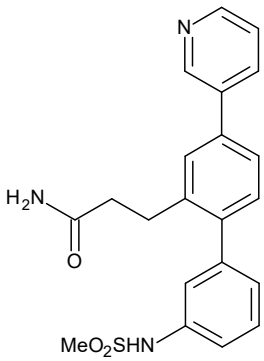
(**D16**),



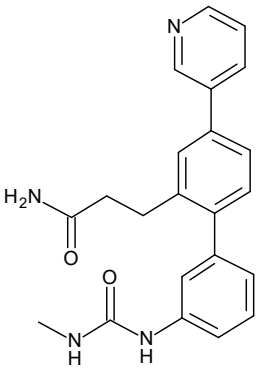
(**D17**),



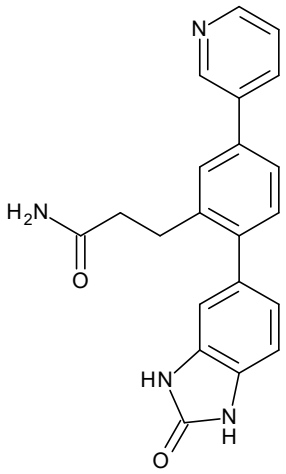
(**D18**),



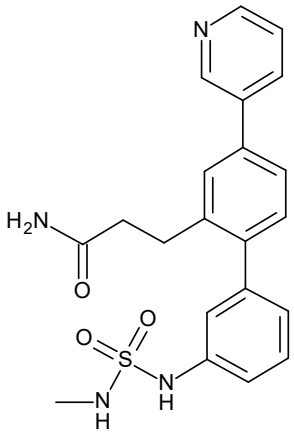
(**D28**),



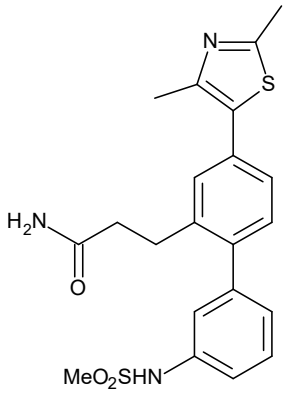
(**D29**),



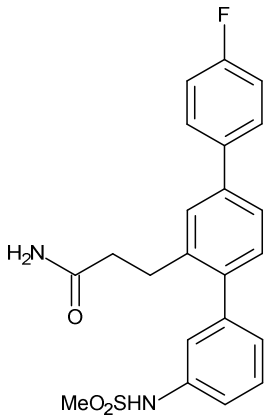
(**D30**),



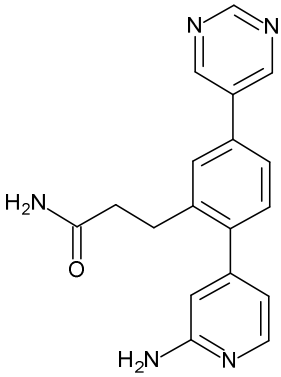
(**D31**),



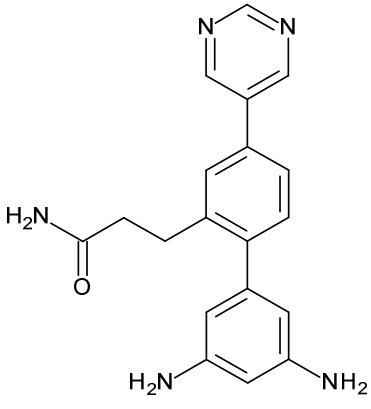
(**D32**),



(**D35**),



(**D171**) e

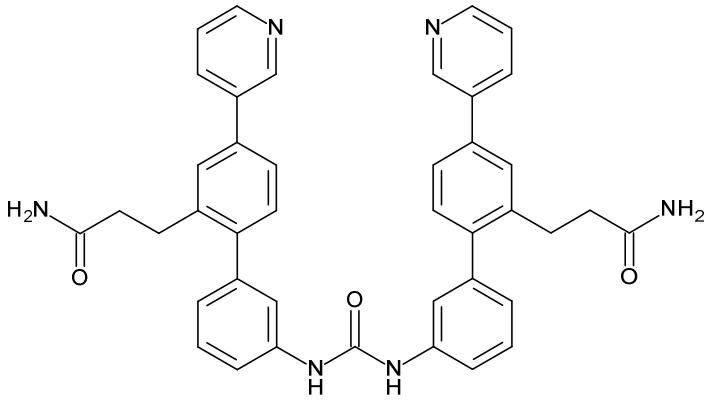


(**D172**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero,

racemato, hidrato e/ou solvato do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula:

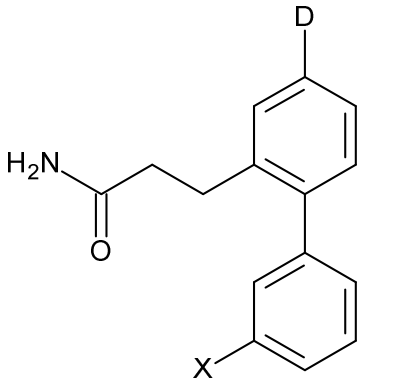


(**D167**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

4. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é para a manufatura de um medicamento para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

5. Uso de um composto da fórmula:

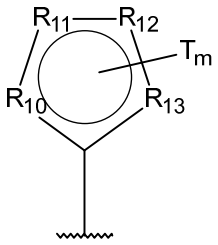


,

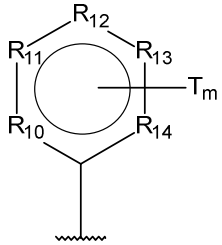
ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato e/ou solvato do mesmo farmacologicamente aceitáveis,

em que:

D é:



ou



;

R_{10} a R_{14} são independentemente C, N, O ou S;

T é independentemente selecionado dentre alquila C_{1-6}, halo, ácido alquila C_{0-6} carboxílico, amino, hidróxi e alcóxi C_{1-6};

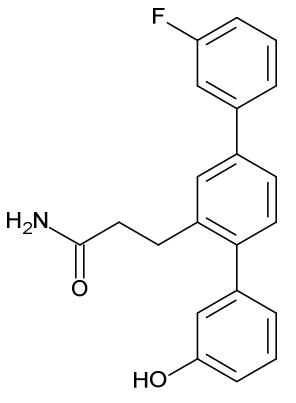
m é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

X é -OH

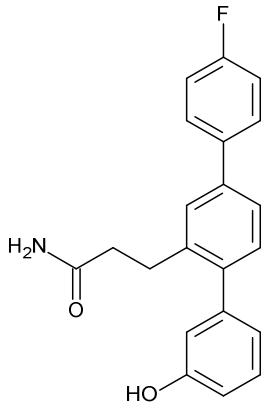
em que D não pode ser fenila não substituída,

caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

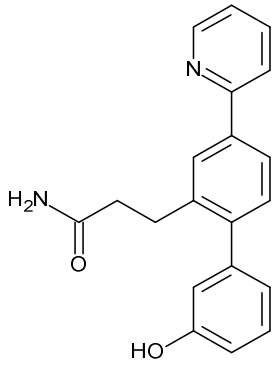
6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste em:



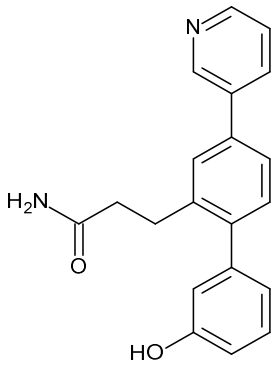
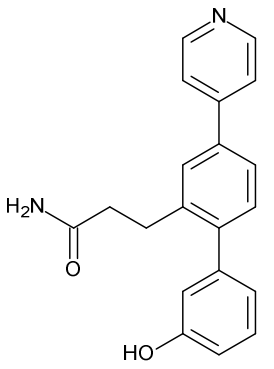
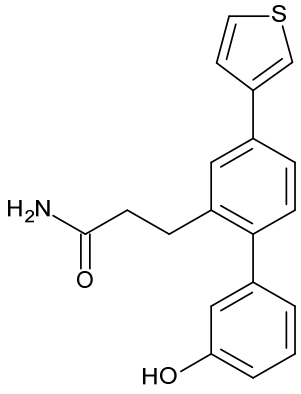
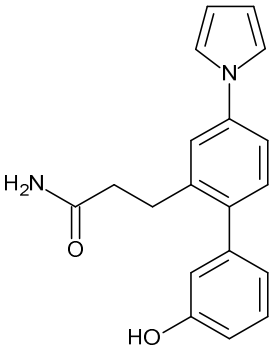
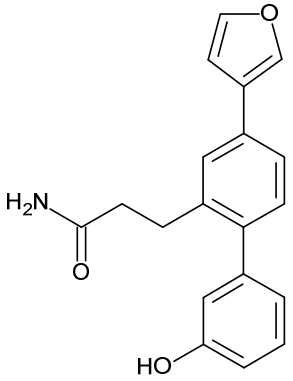
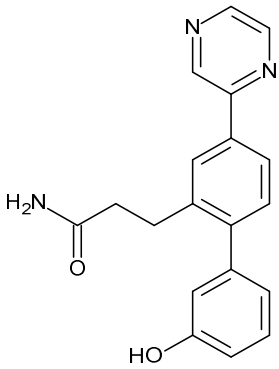
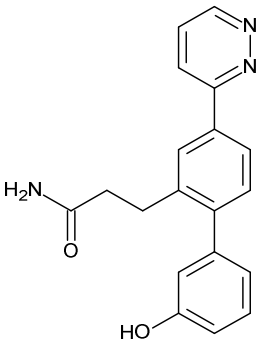
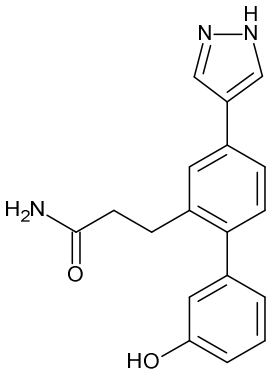
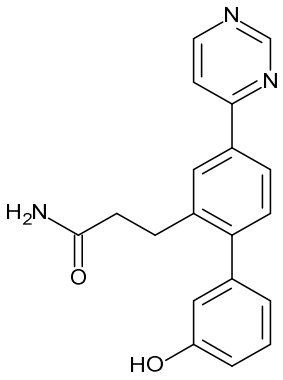
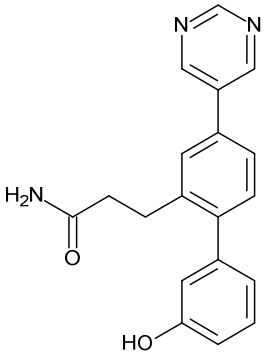
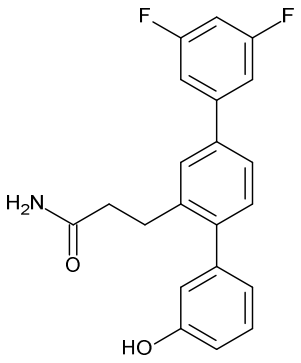
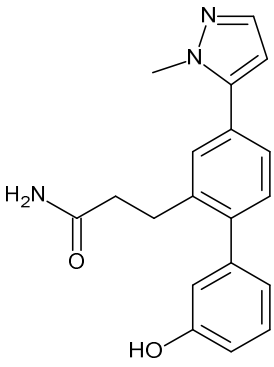
(**P1**),



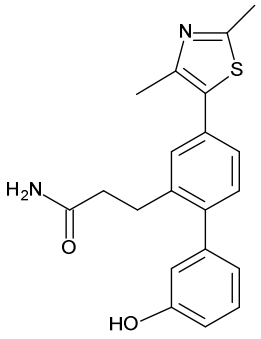
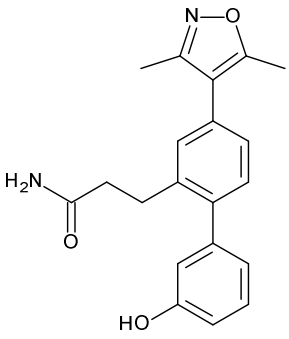
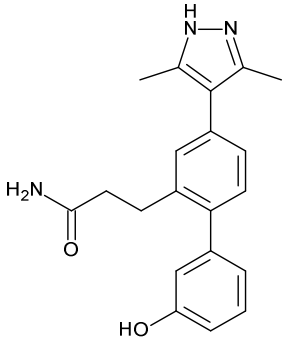
(**P3**),



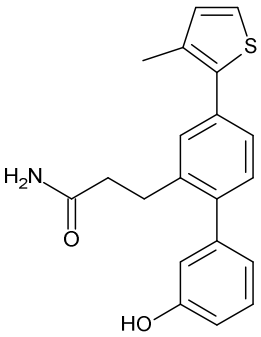
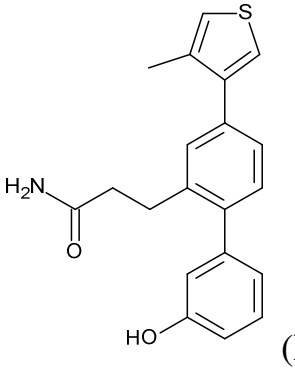
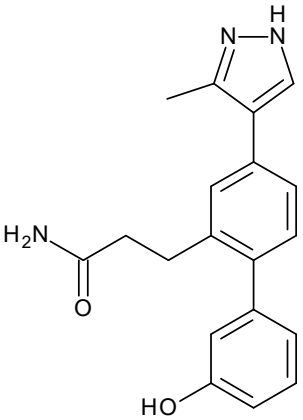
(**P4**),


(**P5**),

(**P6**),

(**P8**),

(**P9**),

(**P11**),

(**P13**),

(**P14**),

(**P22**),

(**P25**),

(**P26**),

(**P33**),

(**P38**)

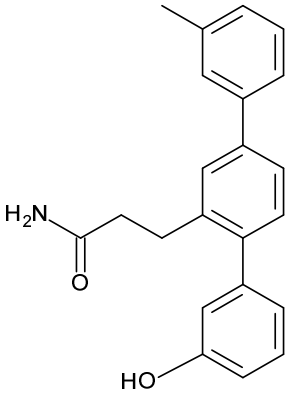
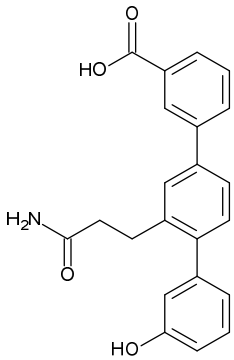
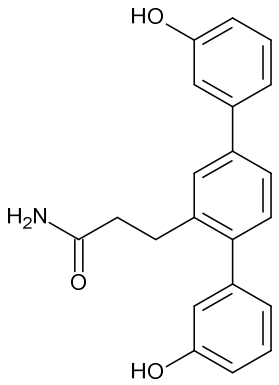
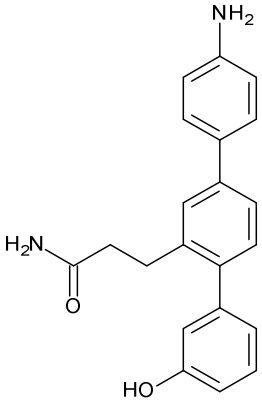
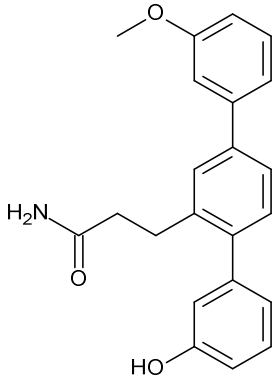
,


(**P40**),

(**P41**),

(P**42**)

,


(**P43**),

(**P44**),

(**P45**)

,


(**P46**),

(**P47**),

(**P48**),

(**P49**), e

(**P50**),

ou um sal, estereoisômero, diastereômero, enantiômero, racemato, hidrato

e/ou solvato do mesmo farmacologicamente aceitáveis.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar foi exposto a gases, fumaça, produtos químicos, fibras ou poeiras de asbesto.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar tem um distúrbio autoimune, infecção viral ou infecção bacteriana do pulmão.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar recebeu terapia de radiação para câncer pulmonar ou mamário.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar tem uma predisposição genética.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que o indivíduo em risco de desenvolver fibrose pulmonar é um fumante de cigarro.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 11, caracterizado pelo fato de que a enfermidade relacionada é selecionada dentre hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca do lado direito, insuficiência respiratória, hipoxia, tosse, formação de coágulos sanguíneos, pneumonia e câncer pulmonar

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 12, caracterizado pelo fato de que o medicamento previne, reduz ou desacelera a progressão da fibrose pulmonar.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 13, caracterizado pelo fato de que o medicamento reduz fibrose pulmonar estabelecida.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para o uso para tratar profilática ou terapeuticamente fibrose pulmonar, ou uma enfermidade relacionada em um indivíduo com fibrose pulmonar ou em risco de desenvolver fibrose pulmonar.

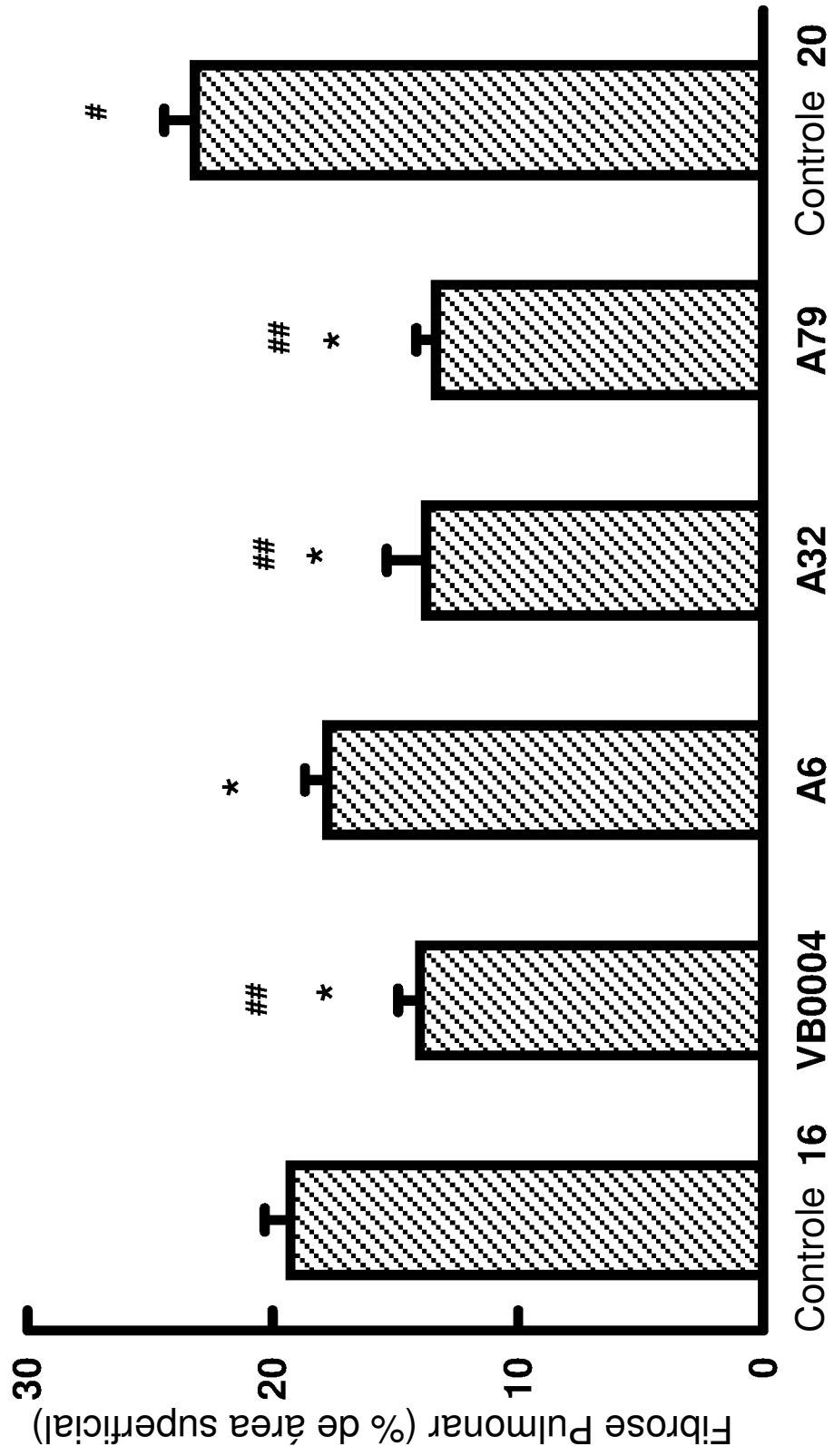

Fibrose Pulmonar (% de área superficial)
0
10
20
30
Controle 16
VB0004
A6
A32
A79
Controle 20
*
*
*
*
##
##
#

Figura 1

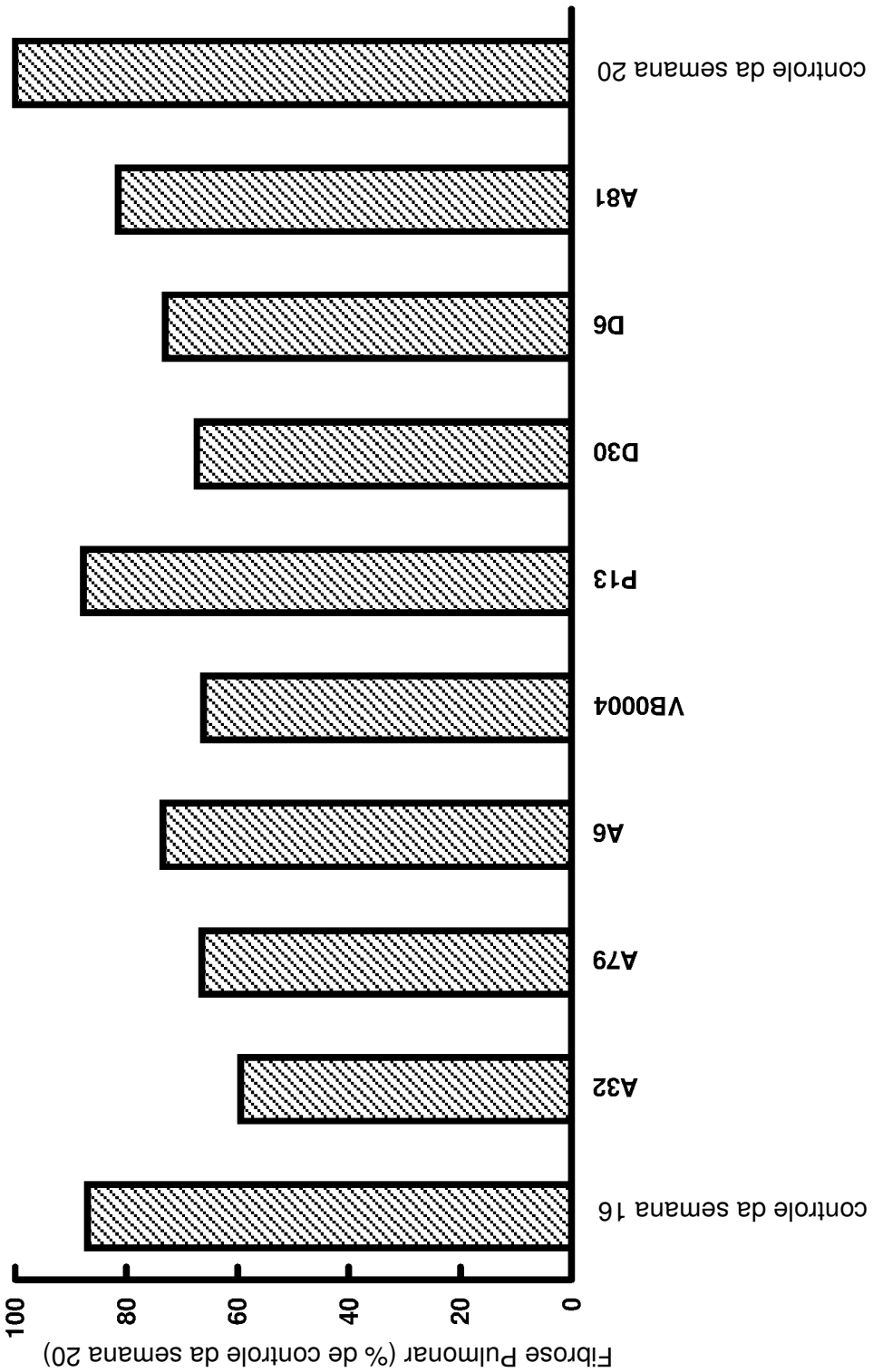

Fibrose Pulmonar (% de controle da semana 20)
100
80
60
40
20
0
controle da semana 16
A32
A79
A6
VB0004
P13
D30
D6
A81
controle da semana 20

Figura 2

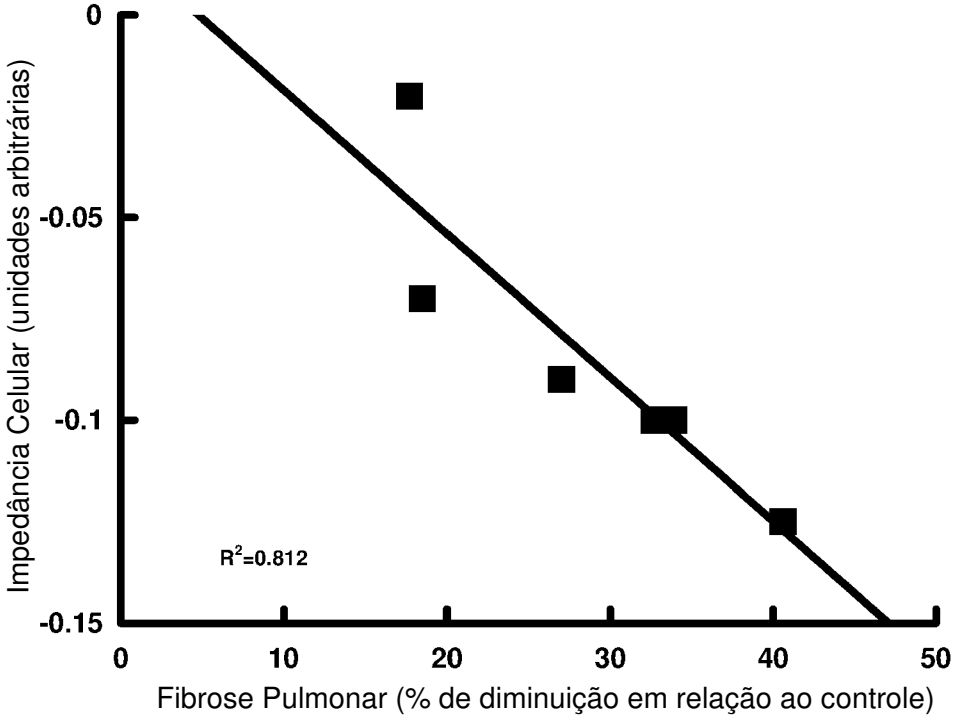


Figura 3

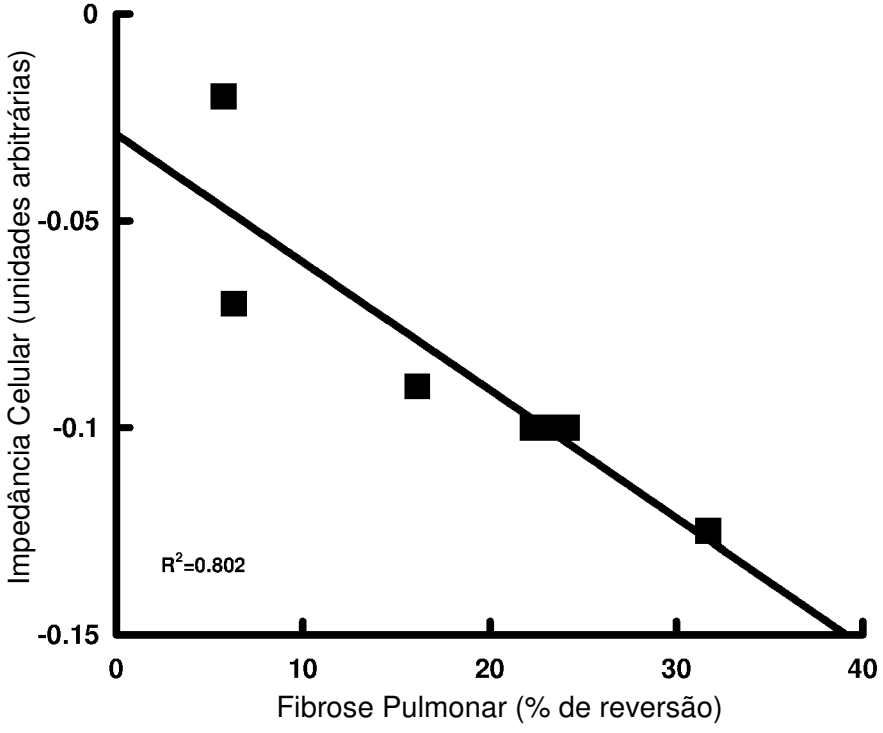


Figura 4

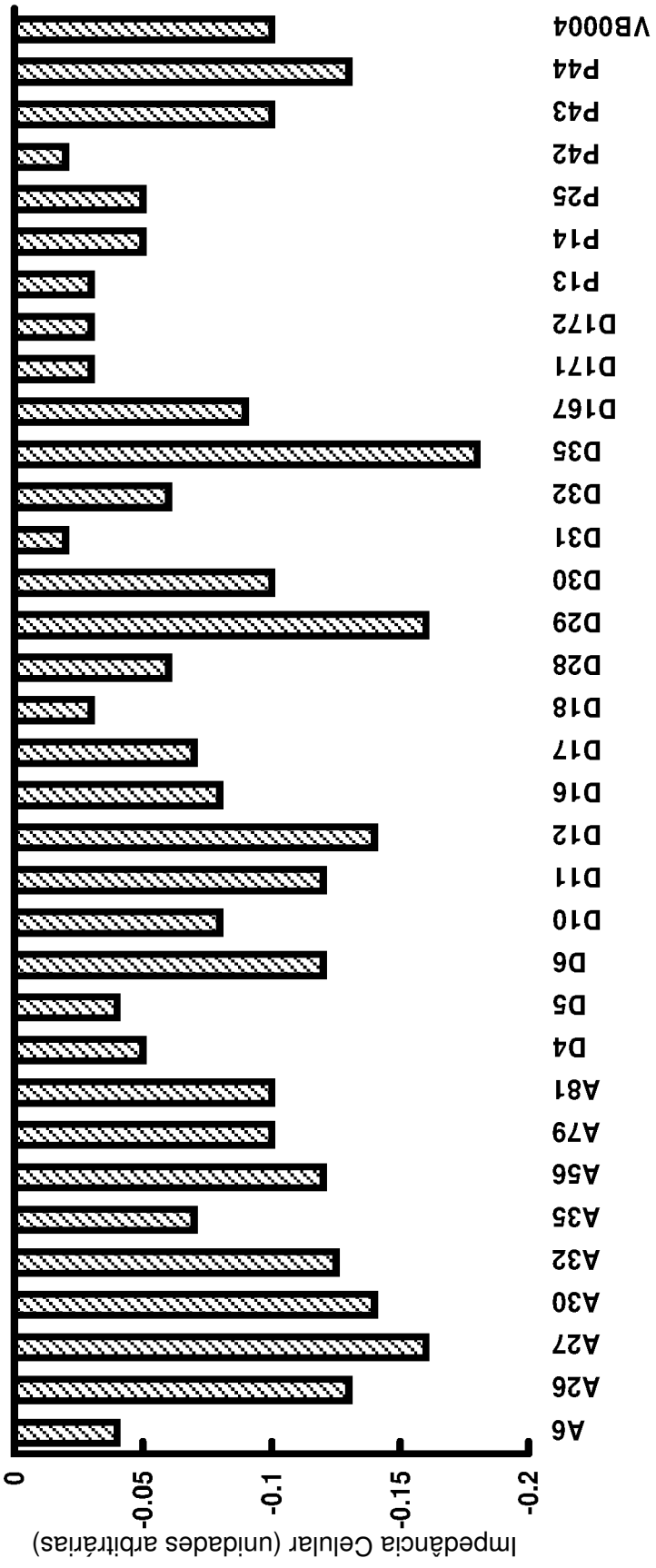

VB0004
P44
P43
P42
P25
P14
P13
D172
D171
D167
D35
D32
D31
D30
D29
D28
D18
D17
D16
D12
D11
D10
D6
D5
D4
A81
A79
A56
A35
A32
A30
A27
A26
A6
0
-0.05
-0.1
-0.15
-0.2
Impedância Celular (unidades arbitrárias)

Figura 5