



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

(21) BR 112019024105-1 A2



(22) Data do Depósito: 17/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE UMA RESPOSTA IMUNE EM UM INDIVÍDUO COM UM TUMOR, E, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO

(51) Int. Cl.: C07D 413/14; C07D 405/12; C07D 409/04; C07D 409/12; A61K 31/506; (...).

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2017 EP PCT/EP2017/061989.

(71) Depositante(es): IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): CHRISTOPH BOSS; OLIVIER CORMINBOEUF; HEINZ FRETZ; ISABELLE LYOTHIER; DAVIDE POZZI; SYLVIA RICHARD-BILDSTEIN; HERVÉ SIENDT; THIERRY SIFFERLEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018062844 de 17/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/210988 de 22/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 14/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina da Fórmula (I) Fórmula (I) em que (R1)_n, R3, R4a, R4b, R5a, R5b e Ar1 são como descritos na descrição e seu uso no tratamento de câncer por modulação de uma resposta imune compreendendo uma reativação do sistema imunológico no tumor. A invenção refere-se adicionalmente aos novos derivados de benzofurano e benzotiofeno da Fórmula (II) e seu uso como produtos farmacêuticos, à sua preparação, a sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos e a seu uso como produtos farmacêuticos, a composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos da Fórmula (I), e especialmente a seu uso como moduladores dos receptores de prostaglandina 2 EP2 e/ou EP4.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE UMA RESPOSTA IMUNE EM UM INDIVÍDUO COM UM TUMOR, E, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO

[001] A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina da Fórmula (I) e a seu uso no tratamento de câncer por modulação de uma resposta imune compreendendo uma reativação do sistema imunológico no tumor. A presente invenção refere-se adicionalmente a novos derivados de pirimidina da fórmula (II) e ao seu uso como compostos farmacêuticos. A invenção também tem a ver com aspectos relacionados incluindo processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas que contêm uma ou mais composições que contêm um ou mais compostos da fórmula (I) / fórmula (II), e o seu uso como moduladores dos receptores EP2 de PGE2 (alias PTGER2, alias Subtipo EP2 do Receptor PGE2) e/ou EP4 (alias PTGER4, alias EP4R, alias Subtipo EP4 do Receptor PGE2). Com particularidade, os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) podem ser utilizados como agentes únicos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos e/ou quimioterápicos e/ou radioterápicos e/ou imunoterápicos na prevenção / profilaxia ou tratamento de cânceres; em particular na prevenção / profilaxia ou tratamento de melanoma; câncer de pulmão; câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; e neuroblastoma.

[002] A Prostaglandina E2 (PGE2) é um lipídio bioativo que pode provocar uma ampla gama de efeitos biológicos associados com inflamação e câncer. A PGE2 pertence à família de lipídios prostanoídes. A ciclooxigenase (COX) é a enzima limitativa da velocidade na síntese de mediadores biológicos denominados prostanóides, que consistem em prostaglandina PGD2, PGE2, PGF2 α , prostaciclina PGI2 e tromboxano TXA2. Os

prostanoides funcionam através da ativação de sete receptores transmembranares acoplados a proteína G (GPCR), em particular EP1, EP2, EP3 e EP4 são receptores para PGE2. A ativação de EP2 e EP4 pela PGE2 estimula a adenilato ciclase, resultando na elevação dos níveis de cAMP citoplasmático para iniciar múltiplos eventos a jusante via seu protótipo protéico Quinase A. Além disso, a PGE2 também é capaz de sinalizar por intermédio de PI3K/AKT e de sinalizar Ras-MAPK/ERK

[003] Os cânceres figuram entre as principais causas de morte no mundo. Os tumores são compostos por células cancerosas malignas anormalmente proliferantes, mas também por um microambiente de suporte funcional. Este microambiente tumoral é constituído por uma disposição complexa de células, componentes da matriz extracelular e moléculas sinalizadoras e é estabelecido pela comunicação alterada entre células estromais e tumorais. À medida que os tumores se expandem, eles provocam a produção de diversos fatores que podem ajudar o tumor a crescer, tais como fatores angiogênicos (que promovem o crescimento de vasos sanguíneos) ou que podem ajudar a evitar o ataque da resposta imune do hospedeiro. A PGE2 é um fator imuno-modulador produzido em tumores.

[004] Está plenamente estabelecido que a COX2, principalmente por intermédio de PGE2, promove o crescimento global de tumores e é regulada positivamente e se correlaciona com o resultado clínico em uma alta porcentagem de cânceres comuns, especialmente câncer colo-retal, gástrico, esofágico, pancreático, de mama e de ovário. Altos níveis de expressão de COX-2 e PGE2 estão associados à transformação neoplásica, crescimento celular, angiogênese, invasividade, metástase e evasão imune.

[005] A descoberta de que a COX2 é superexpressa e desempenha um papel importante na carcinogênese nos cânceres gastrintestinais (GI), incluindo, entre outros, câncer esôfago, gástrico e colorretal, levou ao fato de os inibidores da COX (Coxibs), incluindo o Celecoxib, e outros fármacos

anti-inflamatórios não-esteróides (NSAID), incluindo a aspirina, estão entre os agentes quimiopreventivos de câncer mais estudados atualmente (para revisão vide, por exemplo, Wang R et al, *Curr Pharm Des.* 2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA et al, *Recent Results Cancer Res.* 2013;191:67-93, Sahin IH et al, *Cancer Lett.* 2014 Apr 10;345(2):249-57; Drew DA et al, *Nat Rev Cancer* 2016, 16:173; Brotons C et al, *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Apr; 15(2):113)

[006] Além de COX2 e PGE2, também os receptores EP, especialmente EP2 e EP4, são superexpressos de forma aberrante em vários tipos de câncer, especialmente em câncer gastrointestinal (GI) e câncer pancreático. Além disso, a superexpressão de PGE2 e/ou EP2 e/ou EP4 correlaciona-se com a progressão de enfermidades em alguns tipos de câncer, tais como o carcinoma de células escamosas esofágico (Kuo KT et al, *Ann Surg Onc* 2009; 16 (2), 352-60); o carcinoma de células escamosas do pulmão (Alaa M et al, *Int J Oncol* 2009, 34 (3); 805-12); o câncer da próstata (Miyata Y et al., *Urology* 2013, 81 (1): 136-42); Badawi AF e Badr MZ *Int J Cancer.* 2003, 103 (1): 84-90); o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (Gallo O et al, *Hum Pathol.* 2002, 33(7):708-14).

[007] De acordo com estudos realizados com Coxibs, em camundongos, o knockout de COX1, COX2, prostaglandina E sintase microssomal 1 (mPTGES1), EP2 ou EP4 resultou na redução da incidência e progressão tumoral em diferentes modelos tumorais. Por outro lado, a superexpressão de COX2 ou mPTGES1 em camundongos transgênicos resultou em aumento da incidência tumoral e da carga tumoral (para revisão vide Nakanishi M. e Rosenberg D.W., *Seminars in Immunopathology* 2013, 35: 123–137; Fischer SM et al *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Nov;4(11):1728-35; Fulton AM et al *Cancer Res* 2006; 66(20); 9794-97).

[008] Diversos estudos farmacológicos foram conduzidos em camundongos para inibir o crescimento e a progressão tumoral utilizando-se

antagonistas do receptor EP ou inibidores da COX2 em diferentes modelos tumorais. Entre outros, os antagonistas do PE e/ou os inibidores da COX2 reduziram o crescimento tumoral e as metástases em modelos experimentais de câncer colorretal (por exemplo, Yang L et al *Cancer Res* 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A. et al *JBC* 279(28); 29797-29804), carcinomas do pulmão (Sharma S et al *Cancer Res* 2005 65(12), 5211-5220), câncer gastro-intestinal (Oshima H et al *Gastroenterology* 2011, 140(2); 596-607; Fu SL et al *world J Gastroenterol* 2004, 10(13); 1971-1974), câncer de mama (Kundu N et al, *Breast Cancer Res Tresob* 117, 2009; 235-242; Ma X et al, *OncoImmunology* 2013; Xin X et al *Lab Investigation* 2012, 1-14; Markosyan N et al; *Breast Cancer Res* 2013, 15:R75), câncer de próstata (Xu S et al, *Cell Biochem Biophys* 2014, Terada et al *Cancer Res* 70(4) 2010; 1606-1615), câncer pancreático (Al-Wadei HA et al, *PLOS One* 2012, 7(8):e43376; Funahashi H et al, *Cancer Res* 2007, 67(15):7068-71). Inibidores de COX2 foram aprovados para o tratamento de polipose adenomatosa familiar (PAF), que é uma síndrome de pré-disposição hereditária para câncer colorretal, mas mais tarde recolhida devido a efeitos colaterais cardiovasculares.

[009] Mecanicamente, a sinalização de PGE2 está envolvida principalmente no crosstalk entre células tumorais e estromais, criando assim um micro ambiente que é favorável ao crescimento do tumor. Em particular, a sinalização de PGE2 via EP2 e EP4 pode, por exemplo (i) suprimir a citotoxicidade e a produção de citocinas de células assassinas naturais, (ii) inclinar a polarização de macrófagos associados a tumores para macrófagos M2 promotores de tumor (vide, por exemplo, Nakanishi Y et al *Carcinogenesis* 2011, 32: 1333-39), (iii) regular a ativação, expansão e função executora de ambas as Tregs (células T reguladoras) e MDSC (células supressoras derivadas de mieloides), que são células imunossupressoras potentes que se acumulam em tumores tanto em pacientes humanos quanto em modelos de animais experimentais (vide, por exemplo, Sharma S et al,

Cancer Res 2005, 5(12):5211-20; Sinha P et al Cancer Res 2007, 67(9), 4507-4513; Obermajer N et al, Blood 2011, 118(20):5498-5505); (iv) regulação para baixo de IFN- γ , TNF- α IL-12 e expressão de IL-2 em células imunes, tais como células assassinas naturais, células T, células dendríticas e macrófagos, comprometendo a capacidade dessas células imunológicas de induzir a apoptose de células tumorais e restringir a tumorigênese (vide, por exemplo, Bao YS et al, Int Immunopharmacol. 2011;11(10):1599-605; Kim JG and Hahn YS, Immunol Invest. 2000;29(3):257-69; Demeuere CE et al, Eur J Immunol. 1997;27(12):3526-31; Mitsuhashi M et al, J Leukoc Biol. 2004;76(2):322-32; Pockaj BA et al, Ann Surg Oncol. (v) suprimir a ativação, a capacidade de resposta da IL-2, a expansão e a citotoxicidade das células T, contribuindo assim para a imunossupressão local (vide, por exemplo, Specht C et al, Int J Cancer 2001;91:705-712); (vi) inibir a maturação de células dendríticas, sua capacidade de apresentar antígenos e produzir IL-12, resultando na ativação abortiva de células T citotóxicas (vide, por exemplo, Ahmadi M et al, Cancer Res 2008, 68(18):7250-9; Stolina M et al, J Immunol 2000, 164:361-70); (vii) regular a angiogênese tumoral (formação de novos vasos sanguíneos para suprimento de nutrientes e oxigênio), aumentando a motilidade e a sobrevivência das células endoteliais, bem como aumentando a expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (vide, por exemplo, Zhang Y e Daaka Y, Blood 2011;118(19):5355-64; Jain S et al, Cancer Res. 2008; 68(19):7750-9; Wang e Klein, Molecular Carcinogenesis 2007, 46:912-923; (viii) aumentar a sobrevivência das células tumorais (via PI3K/AKT e sinalização de MAPK). Para revisão vide, por exemplo, Kalinski P, J Immunol 2012, 188(1), 21-28; Obermajer N et al, Oncoimmunology 1(5), 762-4; Greenhough A et al, carcinogenesis 2009, 30(3), 377-86; Wang D e Dubois RN, Gut 2006, 55, 115-122; Harris SG et al Trends Immunol 2002, 22, 144-150).

[0010] Demonstrou-se que os Coxibs tornam as células tumorais mais

sensíveis à radiação e ao tratamento quimioterápico e que vários ensaios clínicos foram realizados ou estão em andamento combinando Coxibs com radio e/ou quimioterapia. (para revisão vide, por exemplo, Ghosh N et al, Pharmacol Rep. 2010 Mar-Apr;62(2):233-44; Davis TW et al, Am J Clin Oncol. vide igualmente Higgins JP et al, Cancer Biol Ther 2009, 8:1440-49).

[0011] Além disso, há alguma evidência de efeitos aditivos e/ou sinérgicos entre os inibidores do Coxib e do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). (vide, por exemplo, Zhang X et al, Clin Cancer Res. 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH et al, J Gastrointest Oncol. e com inibidores de aromatase (vide, por exemplo, Generali D et al, Br J Cancer. 2014;111(1):46-54; Lustberg MB et al, Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):221-7; Falandry C et al, Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug;116(3):501-8; Chow LW et al, J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7).

[0012] Além disso, efeitos aditivos / sinérgicos foram observados em diferentes modelos de tumores de camundongos quando a Aspirina (um inibidor de COX1 / 2) foi combinada com um anticorpo anti-VEGF (Motz GT et al; Nsob Med 2014 20(6):607) e esta combinação encontra-se atualmente sob investigação em ensaios clínicos (NCT02659384).

[0013] Recentemente, foi demonstrado que, se combinadas, abordagens imunoterapêuticas diferentes podem ter uma eficácia antitumoral aumentada. Devido às propriedades imunomoduladoras da PGE2, os Coxibs foram assim também utilizados em combinação com diferentes abordagens imunoterapêuticas. Em particular, efeitos aditivos ou mesmo sinérgicos puderam ser observados quando os Coxibs foram combinados com a vacinação de células dendríticas em um modelo de glioma em ratos e em um modelo de mesotelioma ou melanoma em camundongos. (Zhang H et al, Oncol Res. 2013;20(10):447-55; Veltman JD et al, BMC Cancer. 2010;10:464; Toomey D et al, Vaccine. 2008 Jun 25;26(27-28):3540-9); com

factor de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) em tumores cerebrais de camundongos (Eberstål S et al, Int J Cancer. 1 de Jun 2014; 134 (11): 2748-53); com interferon gama (IFN- γ) em tumores cerebrais (Eberstål S et al., Cancer Immunol Immunother. 2012, 61 (8): 1191-9), com vacinação de células dendríticas ou com GM-CSF em um modelo de câncer de mama de camundongo (Hahn T et al, Int J Câncer, 2006,118 (9): 2220-31) e com interferon adenoviral beta (IFN- β) em um modelo de mesotelioma de camundongo (DeLong P et al, Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7845-52). Ao longo destas linhas, os efeitos aditivos ou mesmo sinérgicos dos antagonistas dos Coxibs e/ou EP2 e/ou EP4 podem também ser considerados com agentes que atuam na proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) tais como anticorpos anti-CTLA-4; anticorpos anti-TIM-3, anticorpos anti-Lag-3; anticorpos anti-TIGIT; ou, em particular, com agentes que atuam na proteína 1 de morte celular programada (PD1), tais como anticorpos anti-PD1 ou anti-PDL1 (ligando 1 de morte celular programada) (Yongkui Li et al Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S et al, Cell 2015, 162; 1-14; WO2013/090552, que indica um efeito sinérgico de duplo bloqueio EP2 e EP4 em combinação com agentes que atuam no PD1).

[0014] A adenosina é outro fator endógeno com propriedades anti-inflamatórias que é gerado através da atividade de ectonucleotidases, CD39 e CD73, expressas em vários tipos de células, incluindo as células T reguladoras (Treg) (Mandapathil et al., J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86). As células imunológicas também respondem à Adenosina, porque elas carregam receptores para ADO, que são principalmente do tipo A2a / A2b (Hoskin DW, et al, Int J Oncol 2008, 32: 527-535). A sinalização por intermédio de receptores de adenosina e receptores EP2 / EP4 converge na adenilil ciclase citoplasmática, levando à supra-regulação de cAMP. Foi demonstrado que a Adenosina e a PGE2 cooperam na supressão das respostas

imunes mediadas por células T reguladoras. (Mandapathil M et al, J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80; Caiazzo E et al, Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81).

[0015] Assim, os presentes antagonistas de EP2 e/ou EP4 podem ser úteis, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos e/ou quimioterápicos e/ou radioterápicos e/ou imunoterápicos; em particular em combinação com quimioterapias, radioterapias, inibidores de EGFR, inibidores de aromatase, fármacos anti-angiogênicos, inibidores de adenosina, imunoterapias, tais como, especialmente, o bloqueio de PD1 e/ou PDL1, ou outras terapias direcionadas; para a prevenção / profilaxia ou tratamento de cânceres, principalmente para a prevenção / profilaxia ou tratamento de câncer da pele, incluindo melanoma, inclusive melanoma metastático; câncer do pulmão inclusive câncer do pulmão de células n pequenas; câncer da bexiga inclusive câncer de bexiga urinária, carcinoma das células uroteliais; carcinomas renais incluindo carcinoma das células renais, carcinoma metastático das células renais, carcinoma metastático das células claras renais; cânceres gastrointestinais incluindo câncer colorretal, câncer colorretal metastático, polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer esofágico, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e câncer pancreático, tais como adenocarcinoma pancreático ou carcinoma ductal pancreático; câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; neuroblastoma; câncer da próstata incluindo câncer da próstata resistente à castração; tumores cerebrais incluindo metástases cerebrais, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; câncer da mama incluindo carcinoma da mama triplo negativo; tumores orais; tumores nasofaríngeos; câncer torácico; câncer de cabeça e pescoço; leucemias incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia de células T adultas; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma da tireóide incluindo carcinoma papilar da tireóide; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; osteossarcoma;

rabdomiossarcoma; Sarcoma de Kaposi; linfoma incluindo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; mielomas múltiplos; e tumores induzidos por vírus.

[0016] Além disso, os antagonistas seletivos ou duplos de EP2 e/ou EP4 podem ser úteis em várias outras enfermidades ou distúrbios que respondem, por exemplo, ao tratamento com inibidores da COX2, com a vantagem de que os antagonistas EP2 e/ou EP4 não devem possuir os potenciais efeitos colaterais cardiovasculares observados com os inibidores de COX2, que são principalmente devidos à interferência com a síntese de PGI2 e TXA2 (vide, por exemplo, Boyd MJ et al, *bioorganic e medicinal chemistry letters* 21, 484, 2011)). Por exemplo, o bloqueio da produção de prostaglandinas pelos inibidores de COX é o tratamento de escolha quanto à dor, incluindo especialmente a dor inflamatória e a menstruação dolorosa. Deste modo, os antagonistas EP2 e/ou EP4 e/ou duplo EP2 / EP4 podem ser úteis para o tratamento da dor, especialmente da dor inflamatória. Evidências de camundongos eliminados por EP2 sugerem que antagonistas de EP2 podem ser usados para o tratamento de hiperalgesia inflamatória (Reinold H et al, *J Clin Invest* 2005, 115(3):673-9). Além disso, os antagonistas EP4 têm efeito benéfico in vivo nos modelos de dor inflamatória (por exemplo, Murase A, *Eur J Pharmacol* 2008; Clark P, *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; Maubach KA *Br J Pharmacol.* 2009; Colucci J *Bioorg Med Chem Lett.* 2010, Boyd MJ et al, *Bioorg Med Chem Lett* 2011, Chn Q et al *Br J Pharmacol* 2010, Nakao K et al, *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Aug;322(2):686-94). A administração de um EP2 em combinação com um antagonista EP4 demonstrou inibição significativa, mas parcial, da inflamação articular no modelo de artrite induzida por colágeno em camundongos (Honda T et al *J Exp Med* 2006, 203(2):325-35).

[0017] Os antagonistas EP2 e/ou duplo EP2 / EP4 podem ser úteis para diminuir a fertilidade feminina, ou seja, foi demonstrado que previnem a

gravidez se usados como contraceptivos em macacos (Peluffo MC et al. Hum Reprod 2014). Camundongos naucateados por EP2 tiveram a fertilidade diminuída, menores tamanhos de ninhada e expansão do cumulus reduzida (Matsumoto et al, Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki et al, PNAS 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL J Clin Inves 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR et al, Nsob Med 1999 5(2):217-20).

[0018] Há também a razão pela qual os antagonistas de EP2 e/ou EP4 podem ser úteis para prevenir ou tratar a endometriose: por exemplo, EP2, EP3 e EP4 e COX2 são superexpressos em linhas celulares e tecidos de endometriose (por exemplo, Santulli P et al J Clin Endocrinol Metab 2014, 99 (3): 881-90); demonstrou-se que o tratamento antagonista inibe a aderência de células endometriais in vitro (Lee J et al. Biol Reprod 2013, 88 (3): 77; Lee J et al Fertil Steril 201, 93 (8): 2498-506); demonstrou-se que os inibidores de COX2 reduzem as lesões endométricas em camundongos através de EP2 (Chuang PC et al., Am J Pathol 2010, 176 (2): 850-60); e o tratamento antagonista demonstrou induzir a apoptose de células endométricas in vitro (Banu SK et al, MOI endocrinol 2009, 23(8) 1291-305).

[0019] Os antagonistas duplos EP2 / EP4, ou a combinação de antagonistas EP2 seletivos com um antagonista EP4 seletivo, podem ser de uso potencial para distúrbios auto-imunes; por exemplo, demonstraram ser eficazes no modelo de camundongo para esclerose múltipla (EM) (Esaki Y et al PNAS 2010, 107 (27): 12233-8; Schiffmann S et al, Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35 vide também Kofler DM e outros J Clin Invest 2014, 124 (6): 2513-22). A ativação da sinalização de EP2 / EP4 em células in vitro (Kojima F et al, Prostaglandins Other Lipid Medisob 2009, 89: 26-33) ligou antagonistas duais ou seletivos de EP2 e/ou EP4 ao tratamento da artrite reumatóide. Também foram relatados níveis elevados de PGE (2) no líquido sinovial e cartilagem de pacientes com osteoartrite (OA) e foi demonstrado que a PGE2 estimula a degradação da matriz em condrócitos da osteoartrite

através do receptor EP4. (Attur M et al, J Immunol. 2008;181(7):5082-8).

[0020] A superexpressão de EP4 está associada com a reação inflamatória aumentada em placas ateroscleróticas de pacientes (Cipollone F et al, Artheroscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(9); 1925-31), deste modo o uso de antagonistas EP4 e/ou duplos EP2/EP4 pode ser indicado para a estabilização de placas e prevenção / profilaxia de síndromes isquêmicas agudas. Além disso, a deficiência de EP4 suprime a aterosclerose precoce, ao comprometer a sobrevivência dos macrófagos (Babaev VR et al, Cell Metab. 2008 Dec;8(6):492-501)

[0021] Os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 também podem ser de utilidade no tratamento de pneumonia: a administração intrapulmonar de células apoptóticas demonstrou que a PGE (2) por intermédio de EP2 é responsável pelo comprometimento subsequente do recrutamento pulmonar de leucócitos e pela depuração de *Streptococcus pneumoniae*, bem como geração aumentada de IL-10 in vivo (Medeiros AI et al J Exp Med 2009 206(1):61-8).

[0022] Além disso, os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 podem ser de utilidade para o tratamento de enfermidades neurodegenerativas (para revisão vide Cimino PJ et al, Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9). O receptor de EP2 acelera a progressão da inflamação em um modelo de camundongo de esclerose lateral amiotrófica (ELA) (Liang X et al, Ann Neurol 2008, 64 (3): 304-14); Os inibidores de COX2 demonstraram-se neuroprotetores em modelos de roedores de acidente vascular cerebral, enfermidade de Parkinson e ALS (para revisão vide Liang X et al. J Mol Neurosci 2007, 33 (1): 94-9), neurotoxicidade diminuída em camundongos naucateador por EP2 tratados com toxican parkinsoniano (Jin J et ai, J Neuroinflammation 2007, 4: 2), a PGE2 por intermédio de EP2 agrava a neurodegeneração em células de rato cultivadas (Takadera T et al, Life Sci 2006, 78 (16): 1878-83); menor carga amilóide foi observada no modelo de

camundongo com enfermidade de Alzheimer, se cruzadas com camundongos naucateados por EP2 (Liang X e cols. J Neurosci 2005, 25 (44): 10180-7; Keene CD et al, Am J Pathol. 2010, 177(1):346-54). Os camundongos nulos EP2 são protegidos da lesão neuronal mediada por imunidade inata / dependente de CD14 na enfermidade neurodegenerativa (Shie FS et al. Glia 2005, 52 (1): 70-7); PGE2 por intermédio de EP2 aumenta a expressão da proteína precursora amilóide (APP) em células microgliais de rato cultivadas (Pooler AM et al Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30). O antagonista EP2 limita o dano oxidativo da ativação da imunidade inata (injeção intracraniana de LPS) no cérebro e pode ser utilizado para demência associada a Alzheimer ou VIH (Montine TJ et al, J Neurochem 2002, 83 (2): 463-70). Em um modelo de camundongo com doença de Alzheimer, a função cognitiva poderia ser aperfeiçoada pela inibição genética e farmacológica de EP4 (Hoshino T et al, J Neurochem 2012, 120(5):795-805).

[0023] Os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 também podem ser de utilidade para o tratamento de enfermidade renal policística autossômica dominante (ADPKD): a PGE2 por intermédio de EP2 induz a cystogênese de células epiteliais renais humanas; e constatou-se que a EP2 foi superexpressa em amostras de pacientes (Elberg G et al, Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293(5):F1622-32).

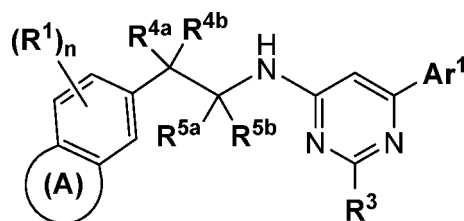
[0024] Os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 também podem ser de utilidade para o tratamento de osteoporose: o PGE2 estimula a reabsorção óssea principalmente por intermédio de EP4 e parcialmente por intermédio de EP2 (Suzawa T et al, Endocrinology. 2000 Apr;141(4):1554-9), camundongos naucateados por EP4 mostram reabsorção óssea prejudicada (Miyaura C et al, J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23) e um antagonista de EP4 mostrou inibição parcial de osteoclastogênese estimulada por PGE(2) e reabsorção óssea osteoclástica (Tomita M et al, Bone. 2002 Jan;30(1):159-63).

[0025] O documento WO2008/152093 expõe moduladores seletivos do receptor EP2 que compreendem um anel indol ligado ao restante da molécula na posição 3, e uma porção pirimidina que, no entanto, não é substituída por um substituinte aromático ligado diretamente. O documento WO2006/044732 expõe compostos de pirimidina que são moduladores de PGD2 que se alegam ser de utilidade, por exemplo, no tratamento de enfermidades alérgicas; não obstante, por exemplo, o composto exemplificado CAS 1001913-77-4 foi testado como sendo inativo no receptor de EP2 e de EP4 no ensaio in vitro ensaio estabelecido na parte experimental mais adiante. O documento WO2008/006583 expõe derivados de pirimidina que são inibidores de ALK-5. Os documentos WO2006/044732 e WO2008/039882 expõem determinados derivados de pirimidina como antagonistas do receptor da prostaglandina D2. Derivados de Pirimidin-2-il estão expostos nos documentos WO2013/020945, WO2012/127032, WO2011/144742, WO2011/022348, WO2009/105220, Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114 e Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75. Outros compostos que se alega serem ativos como agentes anti-câncer encontram-se expostos nos documentos WO2006/128129, WO2008/008059 e Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546. O documento WO2012/149528 descreve derivados de 2-metil-pirimidina como inibidores da forma induzível da fosfofrutosequinase, considerada útil no tratamento do câncer, diminuindo o crescimento do tumor, reduzindo a taxa extremamente alta de glicólise nas células cancerígenas. Os documentos WO2018/013840, WO2013/163190 WO2015/058067, e WO2015/058031 descrevem certos inibidores de DNA-PK que interagem com os processos de reparo de DNA. Os compostos descritos são considerados úteis para sensibilizar células cancerígenas por modulação direta da proliferação de células cancerígenas, e para aumentar a eficácia da quimioterapia e radioterapia do câncer.

[0026] A presente invenção proporciona novos derivados de

pirimidina da fórmula (I) / fórmula (II) que são moduladores dos 2 receptores de prostaglandina EP2 e/ou EP4. Determinados compostos da presente invenção são antagonistas duplos do receptor de EP2 e do receptor de EP4. Deste modo, os presentes compostos podem ser de utilidade para a prevenção / profilaxia ou tratamento de enfermidades que respondem ao bloqueio dos receptores EP2 e/ou dos receptores EP4, tais como especialmente cânceres, em que um aspecto particular é o tratamento de câncer por modulação de uma resposta imune compreendendo uma reativação do sistema imune no tumor; bem como dor, incluindo especialmente a dor inflamatória e menstruação dolorosa; endometriose; síndromes isquêmicas agudas em pacientes com aterosclerose; pneumonia; enfermidades neurodegenerativas incluindo esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral; doença de Parkinson, doença de Alzheimer e demência associada ao HIV; enfermidade renal policística autossômica dominante; e controle da fertilidade feminina.

1) Um primeiro aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I)



Fórmula (I)

para uso no tratamento de um câncer, em que o dito câncer é tratado por modulação de uma resposta imune compreendendo uma reativação do sistema imunológico no tumor;

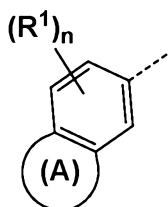
em que o dito câncer é notadamente um câncer selecionado de melanoma incluindo melanoma metastático; câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de células não pequenas; câncer de bexiga incluindo câncer de bexiga urinária, carcinoma de células uroteliais; carcinoma renal incluindo carcinoma de células renais, carcinoma de células renais metastático, carcinoma de células claras renal metastático; cânceres intestinais incluindo

câncer colorretal, câncer colorretal metastático, polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer esôfíco, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e câncer pancreático tal como adenocarcinoma pancreático ou carcinoma ductal pancreático; câncer endometrial; câncer do ovário; câncer de próstata incluindo câncer de próstata resistente a castração, tumores cerebrais incluindo metástases cerebrais, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas, câncer de mama incluindo carcinoma de mama triplo negativo, tumores orais, tumores nasofaríngeos, câncer torácico, câncer de cabeça e pescoço Leucemias incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia de células T adultas; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma da tireóide incluindo carcinoma papilar da tireóide; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; osteossarcoma; rabdomiossarcoma; Sarcoma de Kaposi; linfoma incluindo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; mielomas múltiplos; tumores induzidos por vírus (tal câncer é especialmente selecionado de melanoma; câncer de pulmão; Câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; Câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; e neuroblastoma);

em que o dito composto é opcionalmente usado em combinação com um ou mais agentes de quimioterapia e/ou radioterapia e/ou terapia direcionada;

em que os compostos da fórmula (I):

o anel (A) no fragmento:



representa um anel aromático de 5 ou 6 membros ou um anel não aromático de 5 a 7 membros, cujo anel (A) é fundido ao grupo fenila, em que independentemente o dito anel (A) opcionalmente contém um ou dois

heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre (notavelmente, esse grupo fundido é benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, isoquinolinila, 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila);

em que o dito fragmento é opcionalmente substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois, três ou quatro substituintes opcionais (ou seja, o dito fragmento é não substituído ou substituído com um, dois, três ou quatro R^1), em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), (C_{2-3}) alquenila (especialmente vinila), (C_{2-3}) alquinila (especialmente etinila), (C_{1-3}) alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor ou cloro), $-S-(C_{1-3})$ alquila (especialmente metilsulfanila), (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C_{1-3}) fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, oxo, $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metila);

R^3 representa hidrogênio, metil ou trifluorometil (especialmente hidrogênio);

R^{4a} e R^{4b} representam, independentemente hidrogênio, metil, ou R^{4a} e R^{4b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados represent a cicloprop-1,1-diil grupo;

R^{5a} e R^{5b} representam, independentemente hidrogênio, metil, ou R^{5a} e R^{5b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados representam o grupo cicloprop-1,1-diil;

Ar^1 representa

• fenil, ou heteroaril de 5 ou 6 elementos (de forma notável heteroaril de 5 elementos, especialmente tiofenil ou tiazolil); em que o dito fenil ou heteroaril de 5 ou 6 elementos independentemente é mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de

▪ (C₁₋₆) alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, 1-metil-propan-1-il, terc.-butil, 3-metil-butil);

▪ (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi);

▪ (C₁₋₃) fluoroalquila, em que o dito (C₁₋₃) fluoroalquila é substituído opcionalmente por hidroxil (especialmente trifluorometil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-etil);

▪ (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);

▪ halogênio (especialmente flúor, cloro, bromo);

▪ ciano;

▪ (C₃₋₆) cicloalquila, em que o dito (C₃₋₆) cicloalquila é não substituído ou mono-substituído por amino (especialmente ciclopropil, 1-amino-ciclopropil);

▪ (C₄₋₆) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C₄₋₆) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossustituída com hidróxi (especialmente 3-hidroxioxetan-3-il);

▪ (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);

▪ hidroxil;

▪ -X¹-CO-R⁰¹, em que

➤ X¹ representa uma ligação direta, (C₁₋₃)alquileno (especialmente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)alquileno-

* (especialmente $-\text{O}-\text{CH}_2-^*$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-^*$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-^*$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$), $-\text{NH}-(\text{C}_{1-3})\text{alquileno}-^*$ (especialmente $-\text{NH}-\text{CH}_2-^*$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-^*$), $-\text{S}-\text{CH}_2-^*$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, eten-1,1-di-ila, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-^*$, $-\text{CO}-$, ou $(\text{C}_{3-5})\text{cicloalquileo}$; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo $-\text{CO}-\mathbf{R}^{\text{O1}}$; e

➤ $\mathbf{R}^{\text{O1}}$ representa

- $-\text{OH}$;
- $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquila (especialmente etoxi, metoxi);
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{\text{S3}}$ em que $\mathbf{R}^{\text{S3}}$ representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquileno em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{1-3}) fluoroalquila, ou $-\text{NH}_2$;

• $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\mathbf{R}^{\text{O4}}$, em que $\mathbf{R}^{\text{O4}}$ representa hidroxí, ou (C_{1-4}) alcoxi, ou $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alquila}]_2$;

• $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\mathbf{R}^{\text{O5}}$, em que $\mathbf{R}^{\text{O5}}$ representa (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcoxi;

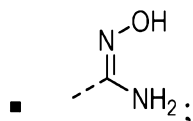
• $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alquila}]_2$ (especialmente $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); ou

- (5-metil-2-oxo-[1,3] dioxol-4-il)-metiloxi-;

[em que, em particular, esse grupo $-\mathbf{X}^1-\text{CO}-\mathbf{R}^{\text{O1}}$ representa $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -ciclopropila, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ -propila, (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metil- $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CF}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-$

CO-COOH, -CO-COOH, 1-carboxi-ciclopropan-1-ila];

- -CO-CH₂-OH;



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

▪ hidroxi-(C₁₋₄) alquila (especialmente hidroximetil, 1-hidroxi-etil);

- diidroxi-(C₂₋₄) alquila (especialmente 1,2-diidroxi-etil);

- hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);

- (C₁₋₄) alcoxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-metoxi-etoxi);

▪ -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4} em que **r** representa o número inteiro 0 ou 1; e em que **R^{N3}** e **R^{N4}** representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄)alquila, hidroxi-(C₂₋₄)alquila, (C₁₋₃)alcoxi-(C₂₋₄)alquila, ou hidróxi (em que preferivelmente pelo menos um de **R^{N3}** e **R^{N4}** representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} são -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, ou -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-isopropila, ou -CO-NH-OH);

▪ -X²-NR^{N1}R^{N2}, em que **X²** representa -(CH₂)_m-, em que **m** representa o número inteiro 0 ou 1; ou **X²** representa -O-CH₂-CH₂-, em que o asterisco indica a ligação que é ligada ao grupo -NR^{N1}R^{N2}; e em que

➤ **R^{N1}** e **R^{N2}** representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcoxi-(C₂₋₄)alquila, (C₃₋₆)cicloalquila, ou (C₂₋₃)fluoroalquila;

➤ ou **R^{N1}** representa, independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila, e **R^{N2}** representa, independentemente -CO-H, -CO-(C₁₋₃) alquila, -CO-(C₁₋₃) alquilen-OH, ou -CO-O-(C₁₋₃) alquila;

➤ ou **R^{N1}** e **R^{N2}** em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão anexados formam um anel saturado de 4, 5 ou 6 elementos que contém

opcionalmente um átomo de oxigênio de anel ou de enxofre de anel, em que o dito anel é não substituído, ou mono-substituído por oxo em um átomo de carbono de anel, ou disubstituído por oxo em um átomo de enxofre de anel;

(especialmente tal grupo $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metilamino, etilamino, propilamino, amino-metila, metilamino-metila, isobutilamino-metila, ciclopropilamino-metila, ciclobutilamino-metila, (2-metoxietil)amino-metila, (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; ou $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-O-CH_3$, $-N(CH_3)-CO-O-CH_3$; ou pirrolidin-1-ila, 2-oxo-pirrolidin-1-ila, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ila, morfolin-4-ila, azetidin-1-ila, ou piperidin-1-ila; ou 2-(dimetilamino)-etóxi);

- $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ em que R^{N5} e R^{N6} representam, independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (em que de preferência pelo menos um de R^{N5} e R^{N6} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ são $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

- $-SO_2-R^{S1}$ em que R^{S1} representa hidroxí, (C_{1-4}) alquila (especialmente metil), ou $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam, independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila (em que de preferência pelo menos um de R^{N7} e R^{N8} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo $-SO_2-R^{S1}$ são compreendidos por $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$);

- $-S-R^{S2}$ em que R^{S2} representa (C_{1-4}) alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);

- $-(CH_2)_q-HET^1$, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2 (especialmente q é 0, isto é, HET^1 é ligado a Ar^1 por uma ligação direta); e em que HET^1 representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila

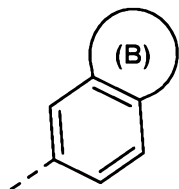
(abrangendo sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila), 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila), ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-mercapto-[1,2,4]oxadiazol-3-ila);

- $-(CH_2)_p\text{-HET}$, em que **p** representa o número inteiro 0 ou 1 (especialmente **p** é 0, isto é, **HET** é ligado a **Ar¹** por uma ligação direta); e em que **HET** representa uma heteroarila de 5 ou 6 membros (especialmente uma heteroarila de 5 membros selecionada de oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila e tetrazolila), em que a dita heteroarila de 5 ou 6 membros é não substituída ou mono- ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (especialmente metila), (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi), -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), (C₃₋₅)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo $-(CH_2)_p\text{-HET}$ é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila, 3-amino-isoxazol-5-ila, 2-amino-oxazol-5-ila, 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metilaamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-[(2-hidroxi-etila)]-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-(oxetan-3-ila)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 1H-imidazol-4-ila, 5-metil-1H-imidazol-4-ila, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ila);

- ou **Ar¹** representa uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros (notavelmente uma heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros; especialmente indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzotriazolila, benzofuranila, benzo-oxazolila, quinoxalinila, isoquinolinila, quinolinila, pirrolpiridinila, ou imidazopiridinila); em que a dita heteroarila bicíclica de 8

a 10 membros é independentemente não substituída, mono- ou dissubstituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (especialmente metila); (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi); (C₁₋₃)fluoroalquila (especialmente trifluorometila); (C₁₋₃)fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi); halogênio; ciano; hidróxi, ou -(C₀₋₃)alquilenos-COOR⁰² em que R⁰² representa hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila (especialmente tal grupo -(C₀₋₃)alquilenos-COOR⁰² é -COOH); (especialmente tal heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros, se não substituída, é 1H-benzoimidazol-5-ila, 1H-indol-6-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-2-ila, 1H-indazol-5-ila, isoquinolin-7-ila, quinolin-6-ila; ou, se substituída, é 3-carboxi-1H-indol-6-ila, 4-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-carboxi-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-benzofuran-2-ila, 3-carboxi-benzofuran-6-ila, 2-carboxi-benzofuran-5-ila, ou 2-carboxi-benzofuran-6-ila);

- ou Ar¹ representa a grupo of the estrutura (Ar-III):



(Ar-III)

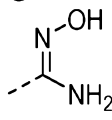
em que o anel (B) representa um anel de 5 ou 6 membros não aromático fundido ao grupo fenila, em que o anel (B) compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio e oxigênio (notavelmente tal grupo (Ar-III) é 2,3-di-hidro-benzofuranila, 2,3-di-hidro-1H-indolila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, 2,3-di-hidro-1H-indazolila, 2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazolila, 2,3-di-hidrobenzo[d]isoxazolila, 2,3-di-hidro-isoindolila, 2,3-di-hidro-benzo-oxazolila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolinila, ou 1,2,3,4-tetra-hidro-ftalazinila); em que o dito anel (B) é independentemente não substituído, mono- ou dissubstituído, em que os substituintes são independentemente

selecionados de oxo, (C₁₋₆)alquila (especialmente metila, etila, propila, butila, isobutila) e -(C₀₋₃)alquilenos-COOR⁰³ em que **R⁰³** representa hidrogênio ou (C₁₋₃)alquila (especialmente tal grupo (Ar-III) é 2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-indazol-6-ila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, ou 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-7-ila).

[0027] Em uma submodalidade, **Ar¹** representa especialmente

- fenila, ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros; em que a dita fenila ou heteroarila de 5 ou 6 membros é independentemente mono-, di- ou trissubstituída (especialmente dissubstituída),

- em que um dos ditos substituintes é selecionado de (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou

monossubstituída com hidróxi; hidróxi; ; -**X¹**-CO-**R⁰¹**; 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enila; hidróxi-(C₂₋₄)alcóxi; -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}**R^{N4}**; -NH-CO-NR^{N5}**R^{N6}**; -SO₂-**R^{S1}**; -(CH₂)_q-**HET¹**; -(CH₂)_p-**HET**;

- e o outro dos ditos substituintes, se presente, é independentemente selecionado de (C₁₋₆)alquila; (C₁₋₄)alcóxi; (C₁₋₃)fluoroalquila; (C₁₋₃)fluoroalcóxi; halogênio; ciano; (C₃₋₆)cicloalquila, em que a dita (C₃₋₆)cicloalquila é não substituída ou monossubstituída com amino; (C₃₋₆)cicloalquil-oxi; hidróxi; hidróxi-(C₁₋₄)alquila; di-hidroxi-(C₂₋₄)alquila; hidróxi-(C₂₋₄)alcóxi; (C₁₋₄)alcoxi-(C₂₋₄)alcóxi; -**X²**-NR^{N1}**R^{N2}**; -S-**R^{S2}**; em que os grupos e substituintes acima são como definidos na modalidade 1).

- ou **Ar¹** representa uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros como definida na modalidade 1); em que a dita heteroarila bicíclica

de 8 a 10 membros é independentemente não substituída, mono-, ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila; (C_{1-4}) alcóxi; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcóxi; halogênio; ciano; hidróxi, ou $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{02}$ em que R^{02} representa hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

- ou Ar^1 representa um grupo da estrutura (Ar-III) como definido na modalidade 1).

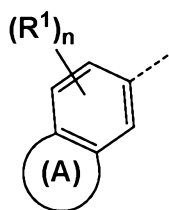
2) Uma segunda concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1), em que R^3 representa hidrogênio,

3) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1), em que R^3 representa metil.

4) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 3), em que tanto R^{4a} quanto R^{4b} representam hidrogênio,

5) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 4), em que R^{5a} e R^{5b} os dois representem hidrogênio. Compostos particulares da fórmula (I) são os compostos em que tanto R^{4a} quanto R^{4b} representam hidrogênio; e em que tanto R^{5a} quanto R^{5b} representam hidrogênio.

6) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 5), em que as características definidas para o fragmento

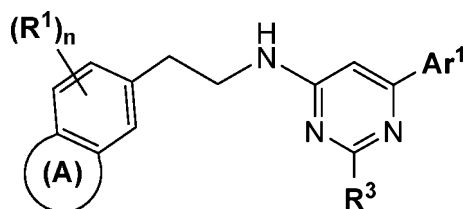


de acordo com as modalidades 8), ou 17) a 20) abaixo se aplicam *mutatis mutandis*.

7) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 6), em que as características definidas

para o substituinte Ar^1 de acordo com as modalidades 8), ou 11) a 16) abaixo se aplicam *mutatis mutandis*.

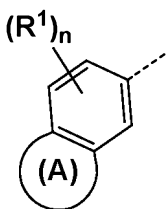
8) Um segundo aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I)



Fórmula (II)

em que nos compostos da Fórmula (II)

o anel (A) no fragmento:



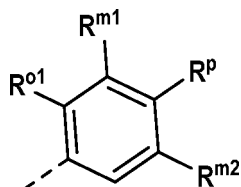
representa um anel de 5 ou 6 membros aromático ou um anel de 5 a 7 membros não aromático, cujo anel (A) é fundido ao grupo fenila, em que o dito anel (A) contém opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre (notavelmente tal grupo fundido é benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, isoquinolinila, 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila); em que o dito fragmento é opcionalmente substituído com $(\text{R}^1)_n$; em que $(\text{R}^1)_n$ representa um, dois, três ou quatro substituintes opcionais (ou seja, o dito fragmento é não substituído, ou substituído com um, dois, três ou quatro R^1), em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), (C_{2-3}) alquenila (especialmente vinila), (C_{2-3}) alquinila (especialmente etinila),

(C₁₋₃)alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), -S-(C₁₋₃)alquila (especialmente metilsulfanila), (C₁₋₃)fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C₁₋₃)fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, oxo, -NR^{N7}R^{N8} em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila (especialmente metila);

R³ representa hidrogênio, ou metil (especialmente hidrogênio);

Ar¹ representa

- um grupo fenil da estrutura (Ar-I):



(Ar-I)

em que

- R^p representa

➤ (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossubstituída com hidróxi (especialmente 3-hidroxi-oxetan-3-il);

- hidroxi;

- -X¹-CO-R^{o1}, em que

➤ X¹ representa uma ligação direta, (C₁₋₃)alquileno (especialmente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)alquileno-* (especialmente -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)alquileno-* (especialmente -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, eten-1,1-di-ila, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO-, ou (C₃₋₅)cicloalquileno; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo -CO-R^{o1}; e

- R^{o1} representa

- -OH;
- -O-(C₁₋₄) alquila (especialmente etoxi, metoxi);
- -NH-SO₂-R^{S3} em que R^{S3} representa (C₁₋₄) alquila, (C₃₋₆)

cicloalquila em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquilenos em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₁₋₃) fluoroalquila, ou -NH₂;

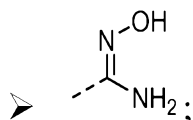
- -O-CH₂-CO-R^{O4}, em que R^{O4} representa hidroxil, ou (C₁₋₄) alcoxi, ou -N[(C₁₋₄) alquila]₂;

- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, em que R^{O5} representa (C₁₋₄) alquila ou (C₁₋₄) alcoxi;

- -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)alquila]₂ (especialmente -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); ou

- (5-metil-2-oxo-[1,3] dioxol-4-il)-metiloxil-;

[em que, em particular, esse grupo -X¹-CO-R^{O1} representa -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropil, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-propil, (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metil-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-C₂H₅, -CF₂-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, 1-carboxi-ciclopropan-1-il];



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

➤ hidroxi-(C₁₋₄) alquila (especialmente hidroximetil, 1-hidroxi-etil);

- hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);
- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4} em que **r** representa o número inteiro 0 ou 1; e em que **R^{N3}** e **R^{N4}** representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄)alquila, hidroxi-(C₂₋₄)alquila, (C₁₋₃)alcoxi-(C₂₋₄)alquila, ou hidróxi (em que preferivelmente pelo menos um de **R^{N3}** e **R^{N4}** representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} são -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CH₂-CO-NH₂, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, ou -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-isopropila, ou -CO-NH-OH);
- -NR^{N1}R^{N2}, em que **R^{N1}** representa independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila, e **R^{N2}** representa independentemente -CO-H, -CO-(C₁₋₃)alquila, ou -CO-(C₁₋₃)alquileno-OH; (especialmente tal grupo -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} representa -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, ou -NH-CO-CH₂-CH₂-OH);
- -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} em que **R^{N5}** e **R^{N6}** representam, independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila (em que de preferência pelo menos um de **R^{N5}** e **R^{N6}** representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} são -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);
- -SO₂-R^{S1} em que **R^{S1}** representa (C₁₋₄) alquila (especialmente metil), ou -NR^{N7}R^{N8} em que **R^{N7}** e **R^{N8}** representam, independentemente hidrogênio ou (C₁₋₃) alquila (em que de preferência pelo menos um de **R^{N7}** e **R^{N8}** representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo -SO₂-R^{S1} são compreendidos por -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃);
- -(CH₂)_q-HET¹, em que **q** representa o número inteiro 0, 1 ou 2 (especialmente **q** é 0, isto é, **HET¹** é ligado a **Ar¹** por uma ligação direta); e em que **HET¹** representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila), 3-oxo-

2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila), ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-mercapto-[1,2,4]oxadiazol-3-ila);

➤ $-(CH_2)_p\text{-HET}$, em que **p** representa o número inteiro 0 ou 1 (especialmente **p** é 0, isto é, **HET** é ligado a **Ar¹** por uma ligação direta); e em que **HET** representa uma heteroarila de 5 membros (especialmente oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila ou tetrazolila), em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída ou mono- ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (especialmente metila), (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi), -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), (C₃₋₅)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que **R^{N9}** e **R^{N10}** representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo $-(CH_2)_p\text{-HET}$ é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila, 3-amino-isoxazol-5-ila, 2-amino-oxazol-5-ila, 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metilaamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-[(2-hidroxi-etila)]-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-(oxetan-3-ila)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 1H-imidazol-4-ila, 5-metil-1H-imidazol-4-ila, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ila);

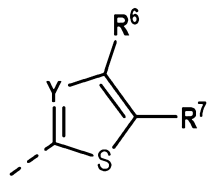
▪ **R^{m1}** representa

➤ hidrogênio;

➤ (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);

➤ (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi);

- (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);
 - (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);
 - halogênio (especialmente fluoro ou cloro);
 - (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil);
 - (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);
 - hidroxi;
 - hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);
 - -X²-NR^{N1}R^{N2}, em que X² representa uma ligação direta; ou X² representa -O-CH₂-CH₂*, em que o asterisco indica a ligação que é ligada ao grupo -NR^{N1}R^{N2}; e em que R^{N1} e R^{N2} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄)alquila (especialmente metila), ou (C₃₋₆)cicloalquila (especialmente ciclopropila); (especialmente tal grupo -X²-NR^{N1}R^{N2} representa amino, metilamino, etilamino, propilamino; ou 2-(dimetilamino)-etóxi);
 - -S-R^{S2} em que R^{S2} representa (C₁₋₄)alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C₃₋₆)cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);
- em que, em uma submodalidade, R^{m1} especialmente é diferente de hidrogênio;
- R^{m2} representa hidrogênio, metila, fluoro, ou cloro; e
 - R^{o1} representa hidrogênio; ou, caso R^{m2} represente hidrogênio, R^{o1} representa hidrogênio ou fluoro;
 - ou Ar¹ representa um grupo heteroaril de 5 elementos da estrutura (Ar-II):



(Ar-II)

em que

- **Y** representa **CR⁸** em que **R⁸** representa especialmente hidrogênio, ou halogênio (notavelmente flúor, cloro); ou **Y** representa N;

- **R⁷** representa

- (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossustituída com hidróxi (especialmente 3-hidroxi-oxetan-3-il);

- **-X¹-CO-R⁰¹**, em que

- **X¹** representa uma ligação direta, (C₁₋₃)alquilenos (especialmente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)alquilenos* (especialmente -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)alquilenos* (especialmente -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO-, ou (C₃₋₅)cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo -CO-R⁰¹; e

- **R⁰¹** representa

- -OH;

- -O-(C₁₋₄) alquila (especialmente etoxi, metoxi);

- -NH-SO₂-**R^{S3}** em que **R^{S3}** representa (C₁₋₄) alquila, (C₃₋₆) cicloalquila em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquilenos em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₁₋₃) fluoroalquila, ou -NH₂;

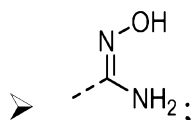
- -O-CH₂-CO-**R⁰⁴**, em que **R⁰⁴** representa hidróxi, ou (C₁₋₄) alcoxi, ou -N[(C₁₋₄) alquila]₂;

▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, em que R^{O5} representa (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcoxi;

▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alquila]_2$ (especialmente $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); ou

▪ (5-metil-2-oxo-[1,3] dioxol-4-il)-metiloxi-;

[em que, em particular, esse grupo $-X^1-CO-R^{O1}$ representa $-COOH$, $-CO-O-CH_3$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-O-C(CH_3)_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -ciclopropila, $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -propila, (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metil-O-CO-, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O-CH_3$, $-CH_2-CO-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-CH\equiv CH-CO-O-C_2H_5$, $-CF_2-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, 1-carboxi-ciclopropan-1-ila];



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

➤ hidroxi- (C_{1-4}) alquila (especialmente hidroximetil, 1-hidroxi-etil);

➤ hidroxi- (C_{2-4}) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);

➤ $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$ em que r representa o número inteiro 0 ou 1; e em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, hidroxi- (C_{2-4}) alquila, (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-4}) alquila, ou hidróxi (em que preferivelmente pelo menos um de R^{N3} e R^{N4} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ são $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, ou $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH$ -isopropila, ou $-CO-NH-OH$);

➤ $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, em que $\text{R}^{\text{N}1}$ representa independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, e $\text{R}^{\text{N}2}$ representa independentemente $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ alquila, ou $-\text{CO}-\text{C}_{1-3}$ alquilenos- OH ; (especialmente tal grupo $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ representa $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$, ou $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$);

➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$ em que $\text{R}^{\text{N}5}$ e $\text{R}^{\text{N}6}$ representam, independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (em que de preferência pelo menos um de $\text{R}^{\text{N}5}$ e $\text{R}^{\text{N}6}$ representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$ são $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$);

➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ em que $\text{R}^{\text{S}1}$ representa (C_{1-4}) alquila (especialmente metil), ou $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$ em que $\text{R}^{\text{N}7}$ e $\text{R}^{\text{N}8}$ representam, independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila (em que de preferência pelo menos um de $\text{R}^{\text{N}7}$ e $\text{R}^{\text{N}8}$ representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ são compreendidos por $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$);

➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2 (especialmente q é 0, isto é, HET^1 é ligado a Ar^1 por uma ligação direta); e em que HET^1 representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila), 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila), ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-mercapto-[1,2,4]oxadiazol-3-ila);

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, em que p representa o número inteiro 0 ou 1 (especialmente p é 0, isto é, HET é ligado a Ar^1 por uma ligação direta); e em que HET representa uma heteroarila de 5 membros (especialmente oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila ou tetrazolila), em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída ou mono- ou dissustituída, em que os

substituintes são independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (especialmente metila), (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi), -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), (C₃₋₅)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo -(CH₂)_p-HET é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila, 3-amino-isoxazol-5-ila, 2-amino-oxazol-5-ila, 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metilaamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-[(2-hidroxi-etila)]-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-(oxetan-3-ila)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 1H-imidazol-4-ila, 5-metil-1H-imidazol-4-ila, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ila);

▪ R⁶ representa

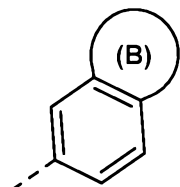
- (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);
- (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi);
- (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);
- (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);
- halogênio (especialmente fluoro ou cloro);
- hidroxi;
- (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil);
- (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);
- hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);
- -X²-NR^{N1}R^{N2}, em que X² representa uma ligação direta;

ou X^2 representa $-O-CH_2-CH_2-^*$, em que o asterisco indica a ligação que é ligada ao grupo $-NR^{N1}R^{N2}$; e em que R^{N1} e R^{N2} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, ou (C_{3-6}) cicloalquila; (especialmente tal grupo $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ representa amino, metilamino, etilamino, propilamino; ou 2-(dimetilamino)-etóxi);

➤ $-S-R^{S2}$ em que R^{S2} representa (C_{1-4}) alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);

- ou Ar^1 representa uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros (notavelmente uma heteroarila bicíclica de 9 ou 10 membros; especialmente indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzofuranila, benzo-oxazolila, quinoxalinila, isoquinolinila, ou quinolinila); em que a dita heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros é independentemente monossubstituída com $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{O2}$ em que R^{O2} representa hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metila) (em que especialmente tal grupo $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{O2}$ é $-COOH$); (especialmente tal heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros é 3-carboxi-1H-indol-6-ila, 4-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-carboxi-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-il), 6-carboxi-benzofuran-2-ila, 3-carboxi-benzofuran-6-ila, 2-carboxi-benzofuran-5-ila, ou 2-carboxi-benzofuran-6-ila);

- ou Ar^1 representa a grupo of the estrutura (Ar-III):



(Ar-III)

que é selecionado de 2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-

indazol-6-ila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, e 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-7-ila.

[0028] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) podem conter um ou mais centros estereogênicos ou assimétricos, tais como um ou mais átomos de carbono assimétricos, que podem estar presentes na configuração tanto (R)- quanto (S)-. Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) podem abranger ainda compostos com uma ou mais ligações duplas que podem estar presentes tanto na configuração Z quanto na configuração E, e/ou compostos com substituintes em um sistema de anel que podem estar presentes, em relação uns aos outros, na configuração *cis*, bem como na configuração *trans*. Deste modo, os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) podem estar presentes na forma de misturas de estereoisômeros ou de preferência na forma de estereoisômeros puros. As misturas de estereoisômeros podem ser separadas de uma maneira tal como é conhecida de uma pessoa versada na técnica.

[0029] No caso de um composto particular (ou estrutura genérica) ser designado como enantiômero (R) - ou (S), essa designação deve ser entendida como referindo-se ao respectivo composto (ou estrutura genérica) em forma enantiomérica enriquecida, com particularidade essencialmente pura. Da mesma forma, no caso de um centro assimétrico específico em um composto ser designado como estando em configuração (R) -ou (S) ou como estando em uma determinada configuração relativa, essa designação deve ser entendida como referindo-se ao composto que se encontra em uma região enriquecida, especialmente em uma forma essencialmente pura, no que diz respeito à respectiva configuração do referido centro assimétrico. Por analogia, as designações *cis-trans* devem ser entendidas como referindo-se ao respectivo estereoisômero da respectiva configuração relativa na forma enriquecida, especialmente de forma essencialmente pura. Da mesma forma, no caso de

um determinado composto (ou estrutura genérica) ser designado como Z-ou-estereoisômero E (ou no caso de uma ligação dupla específica em um composto ser designada como estando na configuração Z- ou E), essa designação deve ser entendida como referindo-se ao respectivo composto (ou estrutura genérica) em forma estereoisomérica enriquecida, especialmente de forma essencialmente pura (ou ao composto que enriquecido, em especial, essencialmente puro, com relação à respectiva configuração da ligação dupla).

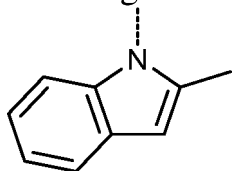
[0030] O termo “enriquecido”, quando usado no contexto de estereoisômeros, deve ser entendido no contexto da presente invenção como significando que o respectivo estereoisômero se encontra presente em uma relação de pelo menos 70:30, especialmente de pelo menos 90:10 (ou seja, em pelo menos 70%, em peso, com pelo menos 90%, em peso), com relação ao respectivo outro estereoisômero / a totalidade dos respectivos outros estereoisômeros.

[0031] O termo “essencialmente puro”, quando usado no contexto de estereoisômeros, deve ser entendido no contexto da presente invenção como significando que o respectivo estereoisômero se encontra presente em uma pureza de pelo menos 95%, em peso, especialmente de pelo menos 99%, em peso, em relação ao respectivo outro estereoisômero / a totalidade dos respectivos outros estereoisômeros.

[0032] A presente invenção também inclui compostos marcados isotopicamente, especialmente compostos marcados por ^2H (deutério) da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com as concretizações 1) a 29), compostos esses que são idênticos aos compostos da fórmula (I) / fórmula (II), com a exceção de que um ou mais átomos foram cada um deles substituídos por um átomo dotado do mesmo número atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Os compostos rotulados isotopicamente, especialmente os compostos rotulados por ^2H (deutério) da fórmula (I) / fórmula (II) e os seus

sais estão situados dentro do escopo da presente invenção. A substituição de hidrogênio pelo isótopo ^2H (deutério) mais pesado pode conduzir a maior estabilidade metabólica, resultando, por exemplo, em meia vida *in-vivo* aumentada ou em requisitos de dosagem reduzida, ou pode conduzir a inibição reduzida das enzimas de citocromo P450, resultando, por exemplo, em um perfil de segurança aperfeiçoado. De acordo com uma concretização da invenção, os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) não são rotulados isotopicamente, ou eles são rotulados somente com um ou mais átomos de deutério. De acordo com uma sub-concretização, os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) não são rotulados isotopicamente em hipótese alguma. Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) rotulados isotopicamente podem ser preparados em analogia aos métodos que se encontram descritos mais adiante no presente caso, mas utilizando a variação isotópica apropriada de reagentes ou materiais de partida apropriados.

[0033] No presente pedido de patente, uma ligação traçada com uma linha pontilhada mostra o ponto de anexação do radical traçado. Por exemplo, o radical traçado em seguida



é compreendido pelo grupo 2-metil-1*H*-indol-1-il.

[0034] De acordo com alguns casos, os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) podem conter formas tautoméricas. Essas formas tautoméricas estão abrangidas no escopo da presente invenção. No caso de existirem formas tautoméricas de um determinado resíduo, e de estar exposta ou definida apenas uma forma desse resíduo, as outras forma(s) tautoméricas são compreendidas como estando abrangidas nesse resíduo exposto. Por exemplo, o grupo 2-oxo-2,3-diidro-1*H*-benzo [d] imidazol-5-il deve ser compreendido também como abrangendo as suas formas tautoméricas 2-hidroxi-1*H*-benzo [d] imidazol-5-il e 2-hidroxi-3*H*-benzo [d] imidazol-5-il. De uma forma

assemelhada, 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il (denominadas alternativamente como 5-oxo-4H-[1,2,4] oxadiazol-3-il) abrange as suas formas tautoméricas 5-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-3-il, e 3-oxo-2,3-diidro-[1,2,4] oxadiazol-5-il (denominadas alternativamente como 3-oxo-2H-[1,2,4] oxadiazol-5-il) abrangem a sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-5-il.

[0035] Quando a forma do plural é utilizada para compostos, sais, composições farmacêuticas, enfermidades e assemelhados, pretende-se com isso que signifique também um único composto, sal ou assemelhado.

[0036] Qualquer referência aos compostos da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com as concretizações 1) a 29) deve ser entendida como referindo-se também aos sais (e especialmente aos sais farmacêuticamente aceitáveis) de tais compostos, conforme for apropriado e conveniente.

[0037] O termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” refere-se aos sais que retêm a atividade biológica desejada do composto em questão e exibem efeitos toxicológicos indesejáveis mínimos. Esses sais incluem os sais inorgânicos ou ácidos orgânicos e/ou de adição de base, dependendo da presença de grupos básicos e/ou ácidos no composto em questão. Para referência vide, por exemplo, “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection e Use.”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; e “Pharmaceutical Salts e Co-crystals”, Johan Wouters e Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

[0038] As definições proporcionadas no presente caso destinam-se a ser aplicadas uniformemente aos compostos da fórmula (I) / fórmula (II), tais como definidos em qualquer uma das concretizações 1) a 22), e, *mutatis mutandis*, por toda a descrição e nas reivindicações a não ser que uma outra definição expressamente estabelecida proporcione uma definição mais ampla ou mais restrita. É amplamente compreendido que uma definição ou uma definição preferida de um termo define e pode substituir o respectivo termo

independentemente de (e em combinação com) qualquer definição ou definição preferida de qualquer um dos outros termos tais como definidos no presente caso. Sempre que o grupo Ar^1 ou os seus substituintes são ainda definidos, tais definições destinam-se a ser aplicadas *mutatis mutandis* também aos grupos (Ar-I), (Ar-II) e (Ar -III) e seus respectivos substituintes.

[0039] Sempre que um substituinte é designado como opcional, entende-se que esse substituinte pode estar ausente (ou seja, o respectivo resíduo é não substituído em relação a esse substituinte opcional), caso esse em que todas as posições com uma valência livre (à qual esse substituinte opcional poderia ter sido ligado; por exemplo, em um anel aromático, o carbono do anel átomos e/ou os átomos de nitrogênio de anel tendo uma valência livre) são substituídos por hidrogênio quando for apropriado. Da mesma forma, caso o termo “opcionalmente” seja usado no contexto de heteroátomo(s) (do anel), o termo significa que o(s) respectivo(s) heteroátomo(s) opcional(is), ou similares, está(ão) ausente(s) (ou seja, uma determinada fração não contém heteroátomo(s)/é um carbociclo/ou similar), ou o(s) respectivo(s) heteroátomo(s) opcional(is), ou similares, está(ão) presente(s) conforme definido explicitamente.

[0040] O termo “halogênio” significa flúor, cloro, bromo, ou iodo; especialmente flúor, cloro, ou bromo; de preferência flúor ou cloro.

[0041] O termo “alquila”, usado isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que contém de um a seis átomos de carbono. O termo “ (C_{x-y}) alquila” (sendo cada um x e y compreendido por um inteiro), refere-se a um grupo alquila tal como definido anteriormente, que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquila (C_{1-6}) contém de um a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila são compreendidos por metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc.-butil, 3-metil-butil, 2,2-dimetil-propil e 3,3-dimetil-butil. Para evitar qualquer dúvida, no caso de um grupo ser referido

como, por exemplo, propil ou butil, pretende-se que seja n-propil, respectivamente n-butil. Os preferidos são o metil e etil. O mais preferido é o metil. Preferidos para os substituintes de Ar^1 que são fenil ou heteroaril de 5 ou 6 elementos são compreendidos por metil, etil, propil, isobutil, 1-metil-propan-1-il, terc.-butil, 3-metil-butil.

[0042] O termo “ $-(\text{C}_{x-y})\text{alkylene-}$ ”, usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila ligado de forma bivalente tal como definido anteriormente que contém x a y átomos de carbono. De preferência, os pontos de anexação de um grupo $-(\text{C}_{1-y})$ alquilenos são na disposição 1,1-diil, em 1,2-diil, ou em 1,3-diil. No caso de um grupo (C_{0-y}) alquilenos ser usado em combinação com outro substituinte, o termo significa que o dito substituinte é seja ligado através de um grupo (C_{1-y}) alquilenos ao restante da molécula, ou é anexado diretamente ao restante da molécula (ou seja, um grupo (C_0) alquilenos representa uma ligação direta que liga o dito substituinte ao restante da molécula). O grupo alquilenos $-\text{C}_2\text{H}_4-$ refere-se a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ se não for indicado de outro modo explicitamente. Para o ligante X^1 , exemplos de grupos (C_{1-3}) alquilenos são compreendidos por $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, e $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, especialmente $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Exemplos de grupos (C_{0-3}) alquilenos tais como usados nos substituintes $-(\text{C}_{0-3})$ alquilenos- COOR^{02} e (C_{0-3}) alquilenos- COOR^{03} , respectivamente, são (C_0) alquilenos, e metileno, respectivamente.

[0043] O termo “alcoxi”, usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila $-\text{O}-$ em que o grupo alquila é tal como definido anteriormente. O termo “ (C_{x-y}) alcoxi” (sendo cada um x e y compreendido por um número inteiro) refere-se a um grupo alcoxi tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-4}) alcoxi significa um grupo da fórmula (C_{1-4}) alquila- $\text{O}-$ em que o termo “ (C_{1-4}) alquila” tem o significado atribuído anteriormente. Exemplos de grupos alcoxi são compreendidos por metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-

butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi e terc.-butoxi. Preferidos são etoxi e especialmente metoxi. Preferidos para substituintes de Ar^1 que são fenil ou heteroaril de 5 ou 6 elementos são compreendidos por metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi.

[0044] O termo “fluoroalquila”, usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila tal como se definiu anteriormente que contém de um a três átomos de carbono em que um ou mais (e possivelmente todos) átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. O termo “(C_{x-y}) fluoroalquila” (sendo cada um de x e y compreendido por um número inteiro) refere-se a um grupo fluoroalquila tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-3}) fluoroalquila contém a partir de um a três átomos de carbono em que de um a sete átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalquila incluem trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil e 2,2,2-trifluoroetil. Preferidos são os grupos (C_1) fluoroalquila tais como trifluorometil. Um exemplo de “(C_{1-3}) fluoroalquila, em que o dito (C_{1-3}) fluoroalquila é substituído opcionalmente por hidroxil” é compreendido por 2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-etil.

[0045] O termo “fluoroalcoxi”, usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alcoxi tal como se definiu anteriormente que contém de um a três átomos de carbono em que um ou mais (e possivelmente todos) os átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. O termo “(C_{x-y}) fluoro alcoxi” (sendo cada um de x e y compreendido por um número inteiro) refere-se a um grupo fluoroalcoxi tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-3}) fluoroalcoxi contém de um a três átomos de carbono em que de um a sete átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluem trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi e 2,2,2-trifluoroetoxi.

Preferidos são os grupos (C_1) fluoroalcoxi tais como trifluorometoxi e difluorometoxi, da mesma forma que 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0046] O termo “cicloalquila”, usado individualmente ou em combinação, refere-se a um anel de hidrocarboneto monocíclico saturado que contém de três a seis átomos de carbono. O termo “(C_{x-y}) cicloalquila” (sendo cada um de x e y compreendido por um número inteiro), refere-se a um grupo cicloalquila tal como se definiu anteriormente que contém de x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{3-6}) cicloalquila contém a partir de três a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila são compreendidos por ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, e cicloheptil. Os preferidos são ciclopropil, ciclobutil, e ciclopentil; especialmente ciclopropil. Um exemplo de grupos cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é especialmente oxetanila. Exemplos de grupos (C_{3-6}) cicloalquila em que o dito (C_{3-6}) cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por amino são compreendidos por ciclopropil, 1-amino-ciclopropil. Exemplos de (C_{3-6}) cicloalquila grupos em que o dito (C_{3-6}) cicloalquila é mono-substituído por-COOH são 1-carboxi-ciclopropil, 1-carboxi-ciclopentil.

[0047] O termo “-(C_{x-y})cycloalkylene-”, usado individualmente ou em combinação, refere-se um grupo cicloalquila ligado de forma bivalente tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. De preferência, os pontos de vinculação de qualquer grupo de ligação de forma bivalente estão situados na disposição 1,1-diil, ou em 1,2-diil. Exemplos são compreendidos por ciclopropan-1,1-diil, ciclopropan-1,2-diil, e ciclopentan-1,1-diil; preferido é o ciclopropan-1,1-diil.

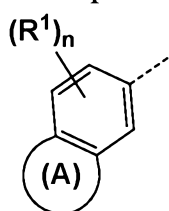
[0048] Exemplos de (C_{3-6}) cicloalquila-oxi são compreendidos por ciclobutil-oxi, e ciclopentil-oxi.

[0049] Grupos amino -N[(C_{1-4}) alquila]₂ alquilados da forma que são utilizados no presente caso, nos grupos - X^1 -CO- R^{O1} , em que R^{O1} representa -O-CH₂-CO- R^{O4} , em que R^{O4} representa -N[(C_{1-4}) alquila]₂; ou em que R^{O1}

representa $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4}) \text{ alquila}]_2$ são tais que os dois grupos (C_{1-4}) alquila repectivos são selecionados de forma independente. Um exemplo preferido desse grupo amino $-N[(C_{1-4}) \text{ alquila}]_2$ é compreendido por $-N(CH_3)_2$.

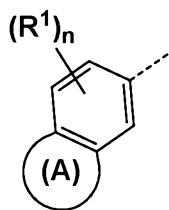
[0050] O termo “heterocycle”, usado individualmente ou em combinação, e se não for definido explicitamente de uma maneira mais ampla ou mais restrita, refere-se a um anel de hidrocarboneto monocíclico saturado que contém um ou dois (especialmente um) heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, enxofre, e oxigênio (especialmente um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio, um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio, ou um átomo de nitrogênio e um áyomo de enxofre). O termo “ (C_{x-y}) heterociclo” refere-se ao heterociclo que contém x a y átomos de anel. Os heterociclos são não substituídos ou substituído da forma definida explicitamente.

[0051] Exemplos do fragmento:



em que o anel (A) representa um anel de 5 ou 6 membros aromáticos, cujo anel (A) é fundido ao grupo fenila, em que o dito anel (A) contém opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre que são indolila, isoindolila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotiofenila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, e ftalazinila; notavelmente benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, e isoquinolinila. Os grupos mencionados anteriormente são não substituídos ou substituídos da forma definida explicitamente.

[0052] Exemplos do fragmento:



em que o anel (A) representa um anel não aromático de 5 a 7 membros, cujo anel (A) é fundido ao grupo fenila, em que independentemente o dito anel (A) opcionalmente contém um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre que são 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, e 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila. Os grupos mencionados anteriormente são não substituídos ou substituídos da forma definida explicitamente.

[0053] Um grupo composto por um “anel não aromático de 5 ou 6 membros fundido ao grupo fenila, em que o anel (B) compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio e oxigênio”, como usado para (Ar-III), refere-se a grupos fenila que são fundidos com um (C_{5-6}) heterociclo, como definido anteriormente. Exemplos são 2,3-di-hidro-benzofuranila, 2,3-di-hidro-1H-indolila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, 2,3-di-hidro-1H-indazolila, 2,3-di-hidro-1H-benzo[d]imidazolila, 2,3-di-hidrobenzo[d]isoxazolila, 2,3-di-hidro-isoindolila, 3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, e 1,2,3,4-tetra-hidro-ftalazin-6-ila. Os grupos supracitados são não substituídos, mono -, ou di -substituídos, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de oxo, (C_{1-6}) alquila, e $-(C_{0-3})$ alquilenos - $COOR^{03}$ em que R^{03} representa hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metil); especialmente os substituentes são selecionados independentemente a partir de oxo, metil, etil, propil, butil, isobutil, ou $-COOH$ em que os

substituintes são ligados ao anel não aromático de 5 ou 6 elementos fundidos. Os substituintes oxo são de preferência ligados a um átomo de carbono de anel que está na posição alfa para um átomo de nitrogênio do anel. Exemplos preferidos desses grupos são compreendidos por 2,3 -diidro -benzofuranil, 2,3 -diidro -1H -indolil, 2,3 -diidro -benzo [1,4] dioxinil; da mesma forma que os grupos heterocíclicil oxosubstituídos 3 -oxo -2,3 -diidro -1H -indazolil, 2 -oxo -2,3 -diidro -1H -benzo [d] imidazolil, 3 -oxo -2,3 -diidrobenzo [d] isoxazolil, 2 -oxo -1,3 -diidro -indolil, 1 -oxo -2,3 -diidro -isoindolil, 2 -oxo -2,3 -diidro -benzooxazolil, 2 -oxo -1,2,3,4 -tetrahidro -quinazolinil, 1 -oxo -1,2,3,4 -tetrahidro -isoquinolinil, 1,4 -dioxo -1,2,3,4 -tetrahidro -ftalazinil; em que os grupos supracitados opcionalmente são portadores de um (adicional) substituinte selecionado independentemente a partir de (C₁₋₆) alquila, e -(C₀₋₃) alquilenos -COOR⁰³ em que R⁰³ representa hidrogênio ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil). Exemplos particulares são 2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-indazol-6-ila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, e 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-7-ila.

[0054] Para evitar dúvidas, determinados grupos com formas tautoméricas que são considerados predominantemente não aromáticas, tais como, por exemplo, os grupos 2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo [d] imidazolil, são aqui definidos como grupos heterocíclicos bicíclicos fundidos parcialmente aromáticos de 8 a 10 elementos, embora sua forma tautomérica correspondente (2-hidroxi-1H-benzo [d] imidazolil) também possa ser considerada como um grupo heteroaril bicíclico de 8 a 10 elementos.

[0055] O termo “aril”, usado individualmente ou em combinação, significa fenil ou naftil, especialmente fenil. Os grupos aril mencionados anteriormente no presente caso são não substituídos ou substituídos tal como

definidos explicitamente.

[0056] Exemplos do substituinte Ar^1 que representam fenil são especialmente aqueles que são pelo menos mono-substituídos na posição para com relação ao ponto de anexação do restante da molécula. Além disso, esse grupo Ar^1 que representa fenil pode carrear um ou mais outros substituintes, especialmente em uma ou nas duas posições meta com relação ao ponto de anexação do restante da molécula. Os substituintes respectivos de tais grupos fenil são tais como definidos explicitamente.

[0057] O termo “heteroarila”, usado individualmente ou em combinação, significa um anel aromático monocíclico ou bicíclico de 5- a 10 elementos que contém um até um máximo de quatro heteroátomos, cada um deles selecionado independentemente a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de tais grupos heteroarila são os grupos heteroarila de 5 elementos, tais como furanil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiofenil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil; grupos heteroarila de 6 elementos, tais como piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil; e grupos de heteroarila bicíclico de 8 a 10 elementos tais como indolil, isoindolil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotiofenil, indazolil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzotriazolil, benzoxadiazolil, benzotiadiazolil, thienopiridinil, quinolinil, isoquinolinil, naftiridinil, cinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, ftalazinil, pirrolopiridinil, pirazolopiridinil, pirazolopirimidinil, pirrolopirazinil, imidazopiridinil, imidazopiridazinil, e imidazotiazolil. Os grupos heteroarila mencionados anteriormente no presente caso são não substituídos ou substituídos da forma definida explicitamente.

[0058] Para o substituinte Ar^1 que representa um “heteroarila de 5 ou 6 elementos”, o termo significa os grupos de 5 ou 6 elementos mencionados anteriormente tais como especialmente piridinil, pirimidinil, pirrolil, pirazolil, isoxazolil, tiazolil ou tiofenil. Sob um aspecto importante, o termo refere-se a

grupos de 5 elementos tais como especialmente tiazolil ou tiofenil; em particular tiofen-2-il, tiofen-3-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il. Preferido é tiofenil, especialmente tiofen-2-il; ou tiazolil, especialmente tiazol-2-il. Os grupos mencionados anteriormente são substituídos da forma definida explicitamente. Tiofen-2-ila ou tiazol-2-ila são especialmente dissubstituídas com um substituinte na posição 5 e um segundo substituinte na posição 4 (e, para a tiofen-2-ila, opcionalmente um substituinte de halogênio na posição 3).

[0059] Para o substituinte Ar^1 que representa um “heteroaril bicíclico de 8 a 10 elementos” o termo significa os grupos heteroarila de 8 a 10 elementos mencionados anteriormente. Sob um aspecto importante, o termo refere-se a grupos heteroarila de 9 ou 10 elementos, tais como especialmente indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzotriazolila, benzo-oxazolila, quinoxalinila, isoquinolinila, quinolinila, pirrolpiridinila, e imidazopiridinila, bem como benzofuranila, benzotiofenila, e benzotiazolila. Os grupos mencionados anteriormente são não substituídos ou substituídos da forma definida explicitamente. Exemplos particulares são 1H-indol-2-ila, 1H-indol-3-ila, 1H-indol-4-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-6-ila, 1-metil-1H-indol-5-ila, 1H-indazol-5-ila, 1H-indazol-6-ila, 1-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metil-1H-indazol-6-ila, 3-metoxi-1H-indazol-6-ila, 6-metoxi-1H-indazol-5-ila, 1H-benzoimidazol-5-ila, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ila, 2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ila, 1H-benzotriazol-5-ila, 2-metil-benzo-oxazol-5-ila, 2-metil-benzo-oxazol-6-ila, quinoxalin-6-ila, isoquinolin-7-ila, quinolin-6-ila, 1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-ila, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ila, 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ila, imidazo[1,2-a]piridin-6-ila, 2-carboxi-1H-indol-5-ila, 3-carboxi-1H-indol-6-ila, 4-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-carboxi-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-4-ila, 7-carboxi-1-metil-1H-indol-4-ila, 5-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-il), 6-carboxi-benzofuran-2-ila, 3-carboxi-benzofuran-6-ila, 2-carboxi-benzofuran-

5-ila, e 2-carboxi-benzofuran-6-ila. Exemplos preferidos são 1H-benzoimidazol-5-ila, 1H-indol-6-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-2-ila, 1H-indazol-5-ila, bem como uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros que são monossustituídos com $-(C_{0-3})\text{alquilenos-COOR}^{02}$ como 3-carboxi-1H-indol-6-ila, 4-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-carboxi-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-(metoxicarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-(metoxicarbonil)-1H-indol-2-il), 6-carboxi-benzofuran-2-ila, 3-carboxi-benzofuran-6-ila, 2-carboxi-benzofuran-5-ila, e 2-carboxi-benzofuran-6-ila, e, além disso, 3-carboxi-1H-indazol-6-ila, e 7-carboxi-1H-indol-4-ila.

[0060] Para o substituinte “ $-(CH_2)_p\text{-HET}$ ”, em que **p** representa o número inteiro 0 ou 1, e em que **HET** representa um heteroarila de 5 ou 6 elementos”, esse heteroarila de 5 ou 6 elementos é tal como se definiu anteriormente; de maneira notável um nitrogênio que contém heteroarila de 5 elementos tais como especialmente tetrazolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil, imidazolil, pirazolil ou triazolil. Os grupos mencionados anteriormente são não substituídos ou substituídos da forma definida explicitamente. O grupo $-(CH_2)_p-$ está de preferência ausente, ou seja, **p** representa o número inteiro 0 e o grupo **HET** é ligado diretamente a **Ar**¹. Exemplos particulares de $-(CH_2)_p\text{-HET}$ são especialmente os grupos $-(CH_2)_0\text{-HET}$ 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-il; exemplos adicionais são 3-amino-isoxazol-5-ila, 2-amino-oxazol-5-ila, 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-[(2-hidroxi-etil)-amino]-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-(oxetan-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 1H-imidazol-4-ila, 5-metil-1H-imidazol-4-ila, e 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il; bem como 1H-pirazol-1-ila, 1H-pirazol-3-ila, 3-metil-pirazol-1-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 5-metil-1H-pirazol-3-ila, 3,5-dimetil-pirazol-1-ila, 4-carboxi-1H-pirazol-3-ila, 1H-imidazol-2-ila, 3-metil-3H-imidazol-4-ila, 2-

metil-1H-imidazol-4-ila, 1,5-dimetil-1H-imidazol-2-ila, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ila, 1,5-dimetil-1H-imidazol-4-ila, 2-ciclopropil-1H-imidazol-4-ila, 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol-4-ila, [1,2,4]oxadiazol-5-ila, 5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ila, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ila, isotiazol-5-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, 4-metil-tiazol-2-ila, 2-metil-tiazol-4-ila, 2-amino-5-metil-tiazol-4-ila, 4,5-dimetil-tiazol-2-ila, 4-carboxi-tiazol-2-ila, 2-carboxi-tiazol-4-ila, 2-hidroxi-tiazol-4-ila, 2-amino-2-oxoetil)tiazol-4-ila, isoxazol-3-ila, isoxazol-5-ila, 3-metil-isoxazol-5-ila, 4-metil-isoxazol-5-ila, 4-carboxi-3-metil-isoxazol-5-ila, oxazol-5-ila, 2-metil-oxazol-5-ila, 2-(2-carboxietil)-oxazol-5-ila, 2-(2-carboxietil)-4-metil-oxazol-5-ila, 4H-[1,2,4]triazol-3-ila, 1H-[1,2,4]triazol-1-ila, 2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, piridin-2-ila, 4-fluoro-piridin-2-ila, pirimidin-2-ila, 5-fluoro-pirimidin-2-ila, 5-metoxi-pirimidin-2-ila, 4-metoxi-pirimidin-2-ila, 6-metoxi-pirimidin-4-ila, 6-dimetilamino-pirimidin-4-ila, pirazin-2-ila, 6-metoxi-pirazin-2-ila, 6-metoxi-piridazin-3-ila, 3H-imidazol-4-ila, 3H-[1,2,3]triazol-4-ila, oxazol-2-ila, e 4,5-dimetil-oxazol-2-ila. Para evitar dúvidas, determinados grupos que possuem formas tautoméricas que podem ser consideradas predominantemente aromáticas, tais como, por exemplo, os grupos 3-hidroxi-isoxazolil ou 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazolila, são definidos neste contexto como grupos heteroarila, mesmo que a sua forma tautomérica correspondente (3-oxo-2,3-di-hidro-2H -isoxazolil, respectivamente, 2-oxo-2,3-di-hidro-3H-[1,3,4]oxadiazolila) também possa ser considerada como um grupo não aromático. Da mesma forma, certos grupos com formas tautoméricas que podem ser consideradas predominantemente não aromáticas (como 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4] oxadiazol-3-ila ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila), como definido para o substituinte **HET**¹, são definidos aqui como não fazendo parte de grupos heteroarila substituídos, como definido para **HET**, mesmo que sua forma tautomérica correspondente (5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazolila, respectivamente, 5-mercapto-

[1,2,4]oxadiazolila) também possa ser considerada como um grupo heteroarila. Entende-se que o tautômero correspondente está abrangido no respectivo escopo como definido.

[0061] O termo “ciano” refere-se a um grupo -CN.

[0062] O termo “oxo” refere-se a um grupo =O que é de preferência vinculado a um átomo de carbono ou enxofre de cadeia ou anel, tal como, por exemplo, em um grupo carbonil-(CO)-, ou um grupo sulfonil -(SO₂)-.

[0063] Exemplos de grupos “-X²-NR^{N1}R^{N2}” como usados para substituintes de Ar¹ sendo fenila ou heteroarila de 5 ou 6 membros são amino, metilamino, etilamino, propilamino, amino-metila, metilamino-metila, isobutilamino-metila, ciclopropilamino-metila, ciclobutilamino-metila, (2-metoxietil)amino-metila, (2,2,2-trifluoro-etil)-amino; ou -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; ou pirrolidin-1-ila, 2-oxo-pirrolidin-1-ila, 1,1-dioxo-isotiazolidin-2-ila, morfolin-4-ila, azetidin-1-ila, ou piperidin-1-ila; e 2-(dimetilamino)-etóxi.

[0064] Exemplos de um grupo “-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}” da forma como usada para substituintes do grupo Ar¹ são compreendidos por ureido (-NH-CO-NH₂) e 3-etilureido -NH-CO-NH-C₂H₅).

[0065] Exemplos de um grupo “-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}” em que r representa o número inteiro 0 ou 1” como usado para substituintes do grupo Ar¹ são preferivelmente grupos em que r representa o número inteiro 0 e pelo menos um de R^{N3} e R^{N4} representa hidrogênio (ou menos preferido, metila). Exemplos particulares desse grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} são compreendidos por -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-metil, -CO-NH-O-etil, -CO-NH-O-isopropil, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, e -CO-NH-O-benzil. Outros exemplos são compreendidos por -CO-NH-isopropil e -CO-NH-OH, da mesma forma que -CO-N(CH₃)₂.

[0066] Exemplos de um grupo “-X¹-CO-R⁰¹” como usado para substituintes do grupo Ar¹ são especialmente os seguintes grupos:

a) X¹ representa uma ligação direta; e R⁰¹ representa -OH; (ou seja, -X¹-CO-R⁰¹ representa -COOH); ou

b) X¹ representa uma ligação direta; e R⁰¹ representa -O-(C₁₋₄) alquila (especialmente etoxi, ou metoxi); (ou seja, -X¹-CO-R⁰¹ representa -CO-(C₁₋₄) alcoxi (especialmente etoxycarbonil, metoxycarbonil)); ou

c) X¹ representa uma ligação direta; e R⁰¹ representa -NH-SO₂-R^{S3}; em que R^{S3} representa (C₁₋₄) alquila; (C₃₋₆) cicloalquila em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquilenos em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C₁₋₃) fluoroalquila; fenil; ou -NH₂; (ou seja, -X¹-CO-R⁰¹ representa -CO-NH-SO₂-R^{S3} em que R^{S3} representa os grupos mencionados anteriormente; com particularidade metil, etil, isopropil, ciclopropil, trifluorometil, amino; especialmente -X¹-CO-R⁰¹ representa -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropil, -CO-NH-SO₂-etil, ou -CO-NH-SO₂-NH₂); ou

d) X¹ representa (C₁₋₃) alquilenos (especialmente -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃) alquilenos* (especialmente -O-CH₂*, -O-CH(CH₃)*, -O-C(CH₃)₂*, -O-CH₂-CH₂*), -NH-(C₁₋₃) alquilenos* (especialmente -NH-CH₂*, -NH-CH(CH₃)*, -S-CH₂*, -CF₂-, -CH=CH-, ou -CH≡CH- [em uma sub-concretização X¹ representa especialmente -O-CH₂*, -NH-CH₂*, -S-CH₂*, ou (C₁₋₃) alquilenos]; em que os asteriscos indicam a ligação que está vinculada ao grupo -CO-R⁰¹; e R⁰¹ representa -OH (ou seja, -X¹-CO-R⁰¹ representa -X¹-COOH em que X¹ representa os grupos mencionados anteriormente; especialmente -X¹-CO-R⁰¹ representa -O-CH₂-COOH ou -NH-CH₂-COOH; da mesma forma que -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, ou -NH-CH(CH₃)-COOH); ou

e) $-X^1$ representa $-NH-CO-^*$ ou $-CO-$; em que o asterisco indica a ligação que está vinculada ao grupo $-CO-R^{01}$; e R^{01} representa $-OH$ (ou seja, $-X^1-CO-R^{01}$ representa $-X^1-COOH$ em que X^1 representa os grupos mencionados anteriormente no presente caso; especialmente $-X^1-CO-R^{01}$ representa $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$); ou

f) X^1 representa (C_{3-5}) cicloalquilenos; e R^{01} representa $-OH$; (ou seja, $-X^1-CO-R^{01}$ representa (C_{3-6}) cicloalquila que é mono-substituído por $COOH$; especialmente $-X^1-CO-R^{01}$ representa 1-carboxi-ciclopropan-1-il ou 1-carboxi-ciclopentan-1-il); ou

g) X^1 representa uma ligação direta; e R^{01} representa $-O-CH_2-CO-R^{04}$, em que R^{04} representa hidróxi, ou (C_{1-4}) alcoxi, ou $-N[(C_{1-4})$ alquila]₂; especialmente $-X^1-CO-R^{01}$ representa $-CO-O-CH_2-COOH$; ou

em que cada um dos grupos a), b), c), d), e), f), e g) forma uma sub-concretização particular.

[0067] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) que contêm um grupo “ $-X^1-CO-R^{01}$ ” em que X^1 representa $-CH=CH-$ podem estar na configuração E- ou Z-. De preferência, esses grupos estão na configuração E-.

[0068] Sempre que um grupo Ar^1 é substituído por um substituinte que compreende um grupo de ácido carboxílico $-COOH$ (tais como nos substituintes $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{02}$ em que R^{02} representa hidrogênio; $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{03}$ em que R^{03} representa hidrogênio; ou nos substituintes $-X^1-CO-R^{01}$ em que R^{01} representa $-OH$, especialmente nos grupos $-X^1-CO-R^{01}$ a), d), e) e f) supracitados) esse grupo de ácido carboxílico pode estar presente na forma de um grupo de pró-fármaco. Esses pró-fármacos estão abrangidos no escopo da presente invenção. De acordo com determinados casos, os compostos que compreendem esses pró-fármacos de ácido carboxílico podem desse modo exibir atividade biológica no receptor de EP2 e/ou EP4, enquanto que em outros casos, esses compostos que

compreendem tais grupos de pró-fármacos de ácido carboxílico requerem clivagem (por exemplo, enzimática) do pró-fármaco para exibirem atividade biológica no receptor de EP2 e/ou EP4. Os pró-fármacos do grupo funcional de ácido carboxílico são amplamente conhecidos na técnica (vide, por exemplo, J. Rautio (Ed.) *Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties*, Volume 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (Eds.) *Prodrugs: Challenges and Rewards*, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

[0069] Exemplos particulares de pró-fármacos, por exemplo, adequados para os grupos $-X^1-COOH$ são compreendidos por:

- grupos éster $-X^1-CO-O-P^1$ em que P^1 é compreendido, por exemplo, por (C_{1-4}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{1-3}) fluoroalquila; hidroxi- (C_{2-4}) alquila; ou (C_{1-4}) alcoxi- (C_{2-4}) alquila (especialmente P^1 é compreendido por (C_{1-4}) alquila, em particular metil ou etil);
- grupos $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$ em que R^{S3} representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{1-3}) fluoroalquila, $-NH_2$; (especialmente R^{S3} é compreendido por (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila; em particular metil);
- grupos $-X^1-CO-R^{O1}$ em que R^{O1} representa $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, em que R^{O4} representa hidroxi, ou (C_{1-4}) alcoxi, ou $-N[(C_{1-4}) \text{ alquila}]_2$ (especialmente $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$);
- grupos $-X^1-CO-R^{O1}$ em que R^{O1} representa $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, em que R^{O5} representa (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcoxi (especialmente

-CO-O-CH₂-O-CO-O-etil, -CO-O-CH₂-O-CO-propil);

- grupos -X¹-CO-R⁰¹ em que R⁰¹ representa -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)alquila]₂ (especialmente -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); e
- grupos -X¹-CO-R⁰¹ em que R⁰¹ representa 5-metil-2-oxo-[1,3] dioxol-4-il)-metiloxi-.

[0070] Exemplos de grupos “hidroxi-(C₁₋₄) alquila” tais como usados para substituintes do grupo Ar¹ são compreendidos por hidroximetil e 1-hidroxi-etil.

[0071] Um exemplo de “diidroxi-(C₂₋₄) alquila” grupos como usado para substituintes do grupo Ar¹ é compreendido por 1,2-diidroxietil.

[0072] Um exemplo de “hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi” grupos como usado para substituintes do grupo Ar¹ é compreendido por 2-hidroxi-etoxi.

[0073] Um exemplo de “(C₁₋₄) alcoxi-(C₂₋₄) alcoxi” grupos como usado para substituintes do grupo Ar¹ é compreendido por 2-metoxi-etoxi.

[0074] Exemplos de um grupo “-SO₂-R^{S1} “ como usado para substituintes do grupo Ar¹ são compreendidos por -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-CH₃.

[0075] Exemplos de um grupo “ S-R^{S2} “ como usado para substituintes do grupo Ar¹ são compreendidos por metilsulfanil, etilsulfanil, n-propilsulfanil, isopropilsulfanil, isobutilsulfanil, ciclobutilsulfanil, e (oxetan-3-il)-sulfanil.

[0076] Um exemplo de um grupo “(C₁₋₄) alcoxi-(C₂₋₄) alquila” é compreendido por 2-metoxietil.

[0077] Um exemplo de um grupo “hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi” é compreendido por 2-hidroxi-etoxi.

[0078] Um exemplo de um grupo “hidroxi-(C₂₋₄) alquila” é compreendido por 2-hidroxi-etil.

[0079] Um exemplo de um grupo “-CO-(C₁₋₄) alcoxi” como usado para substituintes do grupo Ar¹ é compreendido por etoxicarbonil. Esses

grupos também podem ser de utilidade como pró-fármacos dos respectivos – COOH substituintes.

[0080] Sempre que a palavra “entre” é usada para descrever uma faixa numérica, deve ser entendido que os pontos finais da faixa indicada estão explicitamente incluídos na faixa. Por exemplo: se uma faixa de temperaturas estiver descrita como entre 40°C e 80°C, isto significa que os pontos finais 40°C e 80°C estão incluídos na faixa; ou se uma variável é definida como sendo um número inteiro entre 1 e 4, isso significa que a variável é o número inteiro 1, 2, 3, ou 4.

[0081] A não ser que seja usado em relação a temperaturas, o termo “cerca de” colocado antes de um valor numérico “X” se refere no pedido de patente atual a um intervalo que se estende a partir de X menos 10% de X até X mais 10% de X, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de X menos 5% de X até X mais 5% de X. No caso particular de temperaturas, o termo “cerca de” colocado antes de uma temperatura “Y” refere-se no presente pedido de patente a um intervalo que se estende a partir da temperatura Y menos 10°C até Y mais 10°C, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de Y menos 5°C até Y mais 5°C. Além disso, o termo “temperatura ambiente”, tal como usado neste contexto, refere-se a uma temperatura de cerca de 25°C.

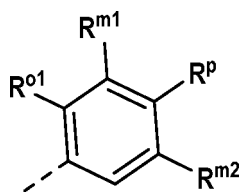
[0082] Outras concretizações da invenção são apresentadas a seguir:

9) Outra concretização refere-se aos compostos de fórmula (II) de acordo com a concretização 8), em que **R³** representa hidrogênio.

10) Outra concretização refere-se aos compostos de fórmula (II) de acordo com a concretização 8), em que **R³** representa metil.

11) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 10), em que **Ar¹** representa

- um grupo fenil da estrutura (Ar-I):



(Ar-I)

em que

▪ **R^p** representa

➤ **-X¹-CO-R^{o1}**, em que

➤ **X¹** representa uma ligação direta, (C₁₋₃)alquileno (especialmente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)alquileno-* (especialmente -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)alquileno-* (especialmente -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -CH=CH-, -NH-CO-*, ou (C₃₋₅)cicloalquileno; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo -CO-R^{o1}; e

➤ **R^{o1}** representa

▪ -OH;

▪ -O-(C₁₋₄) alquila (especialmente etoxi, metoxi);

▪ -NH-SO₂-R^{s3} em que **R^{s3}** representa (C₁₋₄) alquila, (C₃₋₆) cicloalquila em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquileno em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, ou -NH₂;

▪ -O-CH₂-CO-R^{o4}, em que **R^{o4}** representa hidroxil, ou (C₁₋₄) alcoxi, ou -N[(C₁₋₄) alquila]₂;

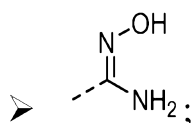
▪ -O-CH₂-O-CO-R^{o5}, em que **R^{o5}** representa (C₁₋₄) alquila ou (C₁₋₄) alcoxi;

▪ -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)alquila]₂ (especialmente -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂); ou

▪ (5-metil-2-oxo-[1,3] dioxol-4-il)-metiloxi-;

[em que, em particular, esse grupo **-X¹-CO-R^{o1}** representa -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-

C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropila, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅, -CO-O-CH₂-O-CO-propila, (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metil-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, 1-carboxi-ciclopropan-1-ila];



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

➤ -CO-NR^{N3}R^{N4} em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₄)alquila, (em que preferivelmente pelo menos um de R^{N3} e R^{N4} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} são -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), ou -CO-NH(C₂H₅));

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} em que R^{N5} e R^{N6} representam, independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila (em que de preferência pelo menos um de R^{N5} e R^{N6} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} são -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

➤ -(CH₂)_q-HET¹, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2 (especialmente q é 0, isto é, HET¹ é ligado a Ar¹ por uma ligação direta); e em que HET¹ representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila), 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila), ou 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila),

➤ -(CH₂)_p-HET, em que p representa o número inteiro 0 ou

1 (especialmente **p** é 0, isto é, **HET** é ligado a **Ar**¹ por uma ligação direta); e em que **HET** representa uma heteroarila de 5 membros (especialmente oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila ou tetrazolila), em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída ou mono- ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila (especialmente metila), (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi), -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), (C₃₋₅)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo -(CH₂)_p-**HET** é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila, 3-amino-isoxazol-5-ila, 2-amino-oxazol-5-ila, 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metilaamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-[(2-hidroxi-etila)]-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-(oxetan-3-ila)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 1H-imidazol-4-ila, 5-metil-1H-imidazol-4-ila, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ila) [em particular **HET** é não substituído ou monossustituído com hidróxi; especialmente **HET** é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, ou 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila];

▪ R^{m1} representa

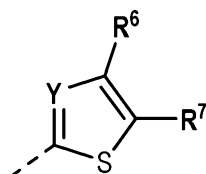
- hidrogênio;
- (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);
- (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi);
- (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);
- (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi,

trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);

- halogênio (especialmente fluoro ou cloro);
- (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil);
- (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);
- hidroxí;
- hidroxí-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxí-etoxi);
- -S-**R^{S2}** em que **R^{S2}** representa (C₁₋₄)alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), (C₃₋₆)cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutíla, oxetan-3-íla);

em que, em uma submodalidade, **R^{m1}** especialmente é diferente de hidrogênio;

- **R^{m2}** representa hidrogênio, metila, fluoro, ou cloro; e
- R é hidrogênio;
- ou **Ar¹** representa um grupo heteroaril de 5 elementos da estrutura (Ar-II):



(Ar-II)

em que

- Y representa CH ou N;
- **R⁷** representa
 - -**X¹**-CO-**R^{O1}**, em que
 - **X¹** representa uma ligação direta, (C₁₋₃)alquíleno (especialmente -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)alquíleno-* (especialmente -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-C(CH₃)₂-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)alquíleno-* (especialmente -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -

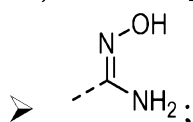
CH=CH-, -NH-CO-*, ou (C₃₋₅)cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo -CO-R^{O1}; e

➤ R^{O1} representa

- -OH;
- -O-(C₁₋₄) alquila (especialmente etoxi, metoxi);
- -NH-SO₂-R^{S3} em que R^{S3} representa (C₁₋₄) alquila, (C₃₋₆)

cicloalquila em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquilenos em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₁₋₃) fluoroalquila, ou -NH₂;

[em que em particular tal grupo -X¹-CO-R^{O1} representa -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropila, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH(CH₃)-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, 1-carboxi-ciclopropan-1-ila];



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

➤ -CO-NR^{N3}R^{N4} em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₄)alquila (em que preferivelmente pelo menos um de R^{N3} e R^{N4} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} são -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), ou -CO-NH(C₂H₅);

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} em que R^{N5} e R^{N6} representam, independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila (em que de preferência pelo menos um de R^{N5} e R^{N6} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares desse grupo -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} são -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-

C_2H_5);

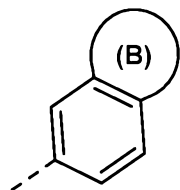
➤ $-(CH_2)_q-HET^1$, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2 (especialmente q é 0, isto é, HET^1 é ligado a Ar^1 por uma ligação direta); e em que HET^1 representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila (abrangendo sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila), 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila), 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila (abrangendo sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4]oxadiazol-5-ila);

➤ $-(CH_2)_p-HET$, em que p representa o número inteiro 0 ou 1 (especialmente p é 0, isto é, HET é ligado a Ar^1 por uma ligação direta); e em que HET representa uma heteroarila de 5 membros (especialmente oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila ou tetrazolila), em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída ou mono- ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila (especialmente metila), (C_{1-4}) alcóxi (especialmente metóxi), $-COOH$, hidróxi, hidroxi- (C_{1-3}) alquila (especialmente hidroximetila), (C_{3-5}) cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou $-NR^{N9}R^{N10}$ em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), ou hidroxi- (C_{2-4}) alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo $-(CH_2)_p-HET$ é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila, 3-amino-isoxazol-5-ila, 2-amino-oxazol-5-ila, 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metilaamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-metoxi-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-[(2-hidroxi-etila)]-amino)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 5-(oxetan-3-ila)-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 1H-imidazol-4-ila, 5-metil-1H-imidazol-4-ila, 2,5-dimetil-1H-imidazol-4-ila) [em particular HET é não substituído ou monossustituído com hidróxi; especialmente HET é 1H-tetrazol-5-ila, 3-

hidroxi-isoxazol-5-ila, ou 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila];

- **R⁶** representa
 - (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);
 - (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi);
 - (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);
 - (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);
 - halogênio (especialmente fluoro ou cloro);
 - hidroxi;
 - (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil);
 - (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);
 - hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);
 - -S-**R^{S2}** em que **R^{S2}** representa (C₁₋₄)alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C₃₋₆)cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);
- ou **Ar¹** representa 3-carboxi-1H-indol-6-ila, 4-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-carboxi-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-il), 6-carboxi-benzofuran-2-ila, 3-carboxi-benzofuran-6-ila, 2-carboxi-benzofuran-5-ila, ou 2-carboxi-benzofuran-6-ila;

- ou **Ar¹** representa a grupo of the estrutura (Ar-III):



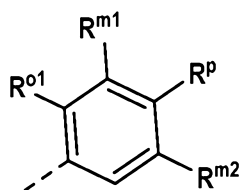
(Ar-III)

em que o anel (B) representa 2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-indazol-6-ila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, ou 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-7-ila;

em que em uma submodalidade, Ar^1 é especialmente um grupo fenila da estrutura (Ar-I) (em que em particular $\text{R}^{\text{m}1}$ é especialmente diferente de hidrogênio), ou um grupo heteroarila de 5 membros da estrutura (Ar-II), como definido aqui acima.

12) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 10), em que Ar^1 representa

- um grupo fenil da estrutura (Ar-I):



(Ar-I)

em que

- R^{p} representa

➤ (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossustituída com hidróxi (especialmente 3-hidroxi-oxetan-3-il);

➤ hidróxi;

➤ $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{o}1}$, em que

➤ X^1 representa uma ligação direta, (C_{1-3}) alquilenos (especialmente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-\text{O}-$ (C_{1-3}) alquilenos* (especialmente $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *), $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) alquilenos* (especialmente $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *), $-\text{S}-\text{CH}_2-$

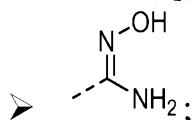
, -CF₂-, -CH=CH-, eten-1,1-di-ila, ou -NH-CO-, ; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo -CO-R^{O1}; e

➤ R^{O1} representa

- -OH;
- -O-(C₁₋₄) alquila (especialmente etoxi, metoxi);
- -NH-SO₂-R^{S3} em que R^{S3} representa (C₁₋₄) alquila, (C₃₋₆)

cicloalquila em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquilenos em que o (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C₁₋₃) fluoroalquila, ou -NH₂;

[em que em particular tal grupo -X¹-CO-R^{O1} representa -COOH, -CO-O-CH₃, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -NH-CH(CH₃)-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-ciclopropila, -CO-NH-SO₂-C₂H₅, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-CH₃, -CH₂-CO-O-C₂H₅, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH,];



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

➤ -CO-NR^{N3}R^{N4} em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₄)alquila (em que preferivelmente pelo menos um de R^{N3} e R^{N4} representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo -CO-NR^{N3}R^{N4} são -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), ou -CO-NH(C₂H₅),);

➤ HET¹, em que HET¹ representa 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il (abrangendo a sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-3-il), ou 3-oxo-2,3-diidro-[1,2,4] oxadiazol-5-il (abrangendo a sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-5-il); ou

➤ **HET**, em que **HET** representa uma heteroarila de 5 membros selecionada de oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, e tetrazolila, em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída, ou monossubstituída, em que o substituinte é independentemente selecionado de (C₁₋₄)alquila (especialmente metila), (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi), -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), (C₃₋₅)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo **HET** é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila);

▪ **R^{m1}** representa

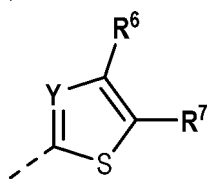
- hidrogênio;
- (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);
- (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi);
- (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);
- (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);
- halogênio (especialmente fluoro ou cloro);
- (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);
- hidroxi;
- hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);
- -S-R^{S2} em que R^{S2} representa (C₁₋₄)alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C₃₋₆)cicloalquila

opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);

em que, em uma submodalidade, R^{m1} especialmente é diferente de hidrogênio;

- R^{m2} representa hidrogênio, metila, fluoro, ou cloro; e
- R^{o1} representa hidrogênio;
- ou Ar^1 representa um grupo heteroaril de 5 elementos da

estrutura (Ar-II):



(Ar-II)

em que

- Y representa CH ou N;
- R^7 representa

➤ (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel,

em que a dita (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossustituída com hidróxi (especialmente 3-hidroxi-oxetan-3-il);

➤ $-X^1-CO-R^{o1}$, em que

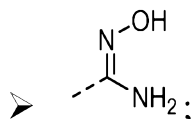
➤ X^1 representa uma ligação direta, (C_{1-3}) alquilenos (especialmente $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ alquilenos* (especialmente $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ alquilenos* (especialmente $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-CH=CH-$, ou $-NH-CO-$ *; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo $-CO-R^{o1}$; e

➤ R^{o1} representa

- $-OH$;
- $-O-(C_{1-4})$ alquila (especialmente etoxi, metoxi);

▪ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{\text{S}3}$ em que $\mathbf{R}^{\text{S}3}$ representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquilenos em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{1-3}) fluoroalquila, ou $-\text{NH}_2$;

[em que em particular tal grupo $-\mathbf{X}^1-\text{CO}-\mathbf{R}^{\text{O}1}$ representa $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -ciclopropila, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$,];



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil;

➤ $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ em que $\mathbf{R}^{\text{N}3}$ e $\mathbf{R}^{\text{N}4}$ representam independentemente hidrogênio, ou (C_{1-4}) alquila (em que preferivelmente pelo menos um de $\mathbf{R}^{\text{N}3}$ e $\mathbf{R}^{\text{N}4}$ representa hidrogênio; e em que exemplos particulares de tal grupo $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ são $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$);

➤ $\mathbf{HET}^1$, em que $\mathbf{HET}^1$ representa 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il (abrangendo a sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-3-il), ou 3-oxo-2,3-diidro-[1,2,4] oxadiazol-5-il (abrangendo a sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-5-il);

➤ $\mathbf{HET}$, em que $\mathbf{HET}$ representa uma heteroarila de 5 membros selecionada de oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, e tetrazolila, em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída, ou monossustituída, em que o substituinte é independentemente selecionado de (C_{1-4}) alquila

(especialmente metila), (C₁₋₄)alcóxi (especialmente metóxi), -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), (C₃₋₅)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclopropila, oxetan-3-ila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); (especialmente tal grupo **HET** é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila);

- R⁶ representa

- (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);

- (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi);

- (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);

- (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);

- halogênio (especialmente fluoro ou cloro);

- hidroxi;

- (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);

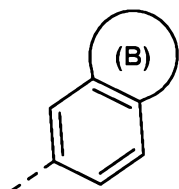
- hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi);

- -S-R^{S2} em que R^{S2} representa (C₁₋₄)alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C₃₋₆)cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);

- ou Ar¹ representa uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros selecionada de indazolila, benzoimidazolila, indolila, benzofuranila, benzo-oxazolila, quinoxalinila, isoquinolinila, ou quinolinila); em que a dita heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros é independentemente

monossustituída com $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{02}$ em que R^{02} representa hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metila) (em que especialmente tal grupo $-(C_{0-3})$ alquilenos- $COOR^{02}$ é $-COOH$); (em particular tal heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros é 3-carboxi-1H-indol-6-ila, 4-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-carboxi-1H-indol-2-ila, 6-carboxi-1H-indol-2-ila, 7-carboxi-1H-indol-2-ila, 5-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-ila, 6-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-il), 6-carboxi-benzofuran-2-ila, 3-carboxi-benzofuran-6-ila, 2-carboxi-benzofuran-5-ila, ou 2-carboxi-benzofuran-6-ila);

- ou Ar^1 representa a grupo of the estrutura (Ar-III):



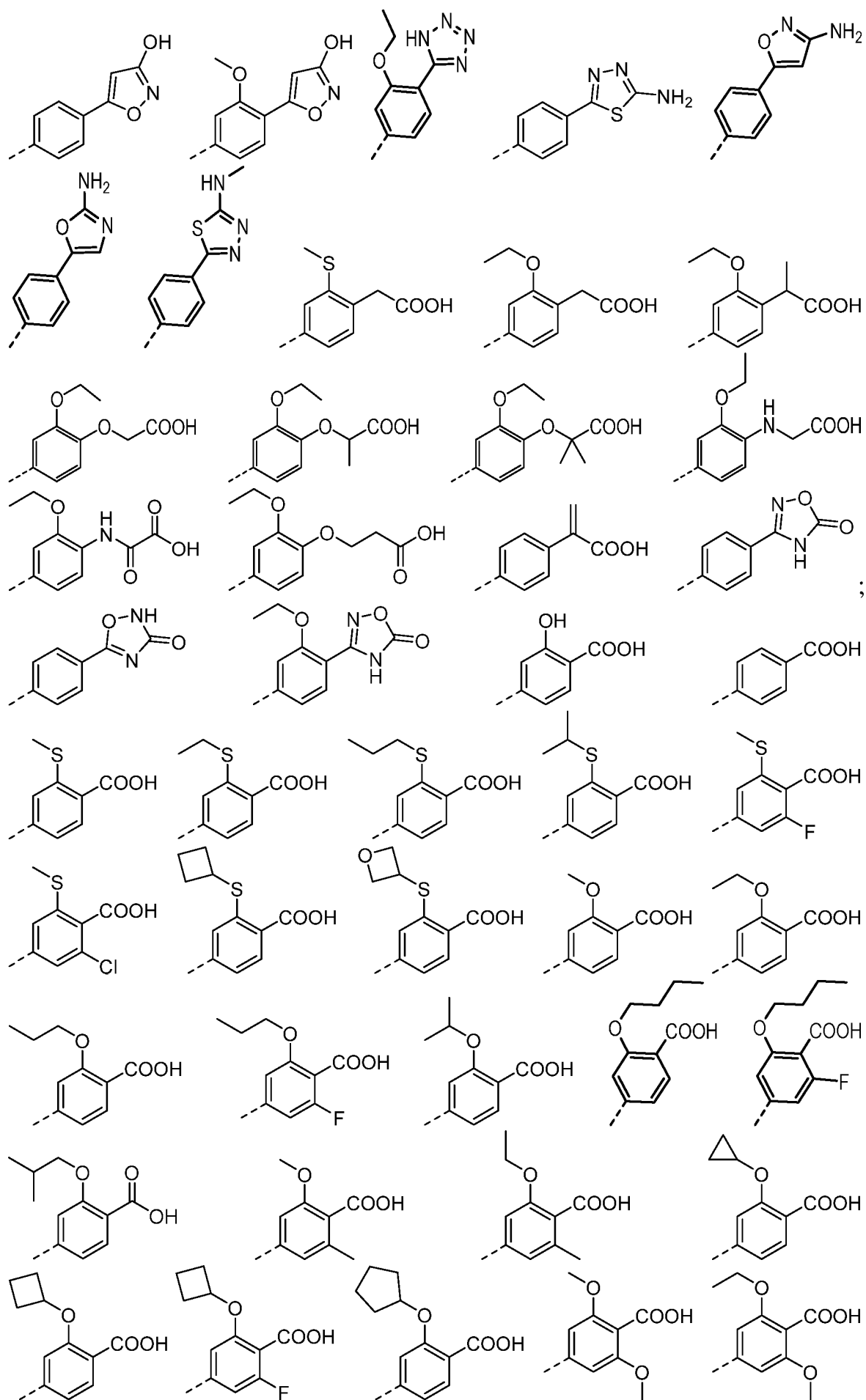
(Ar-III)

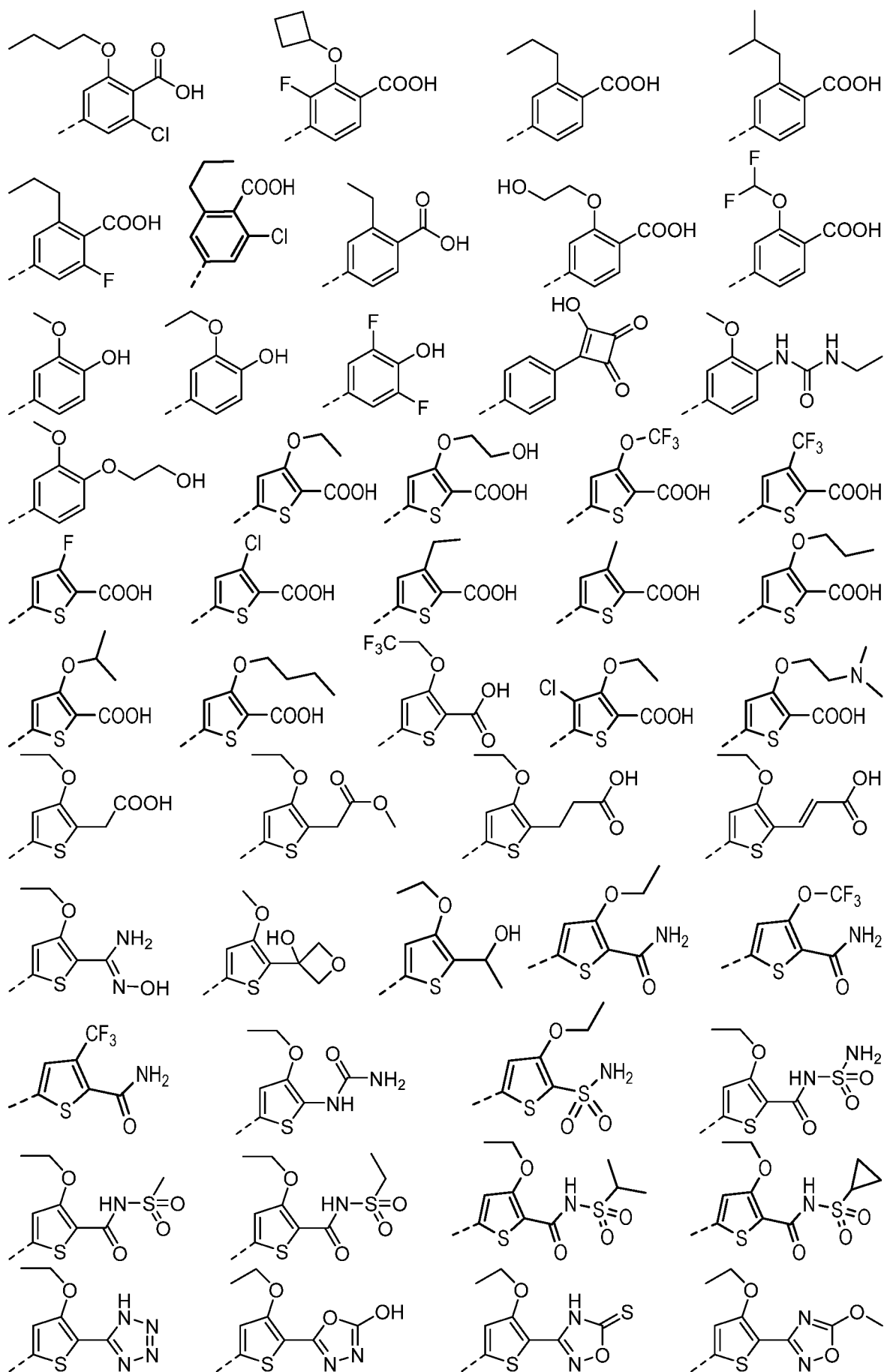
que é selecionado de 2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-indazol-6-ila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, e 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-7-ila (em particular tal grupo (Ar-III) é 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-indazol-6-ila);

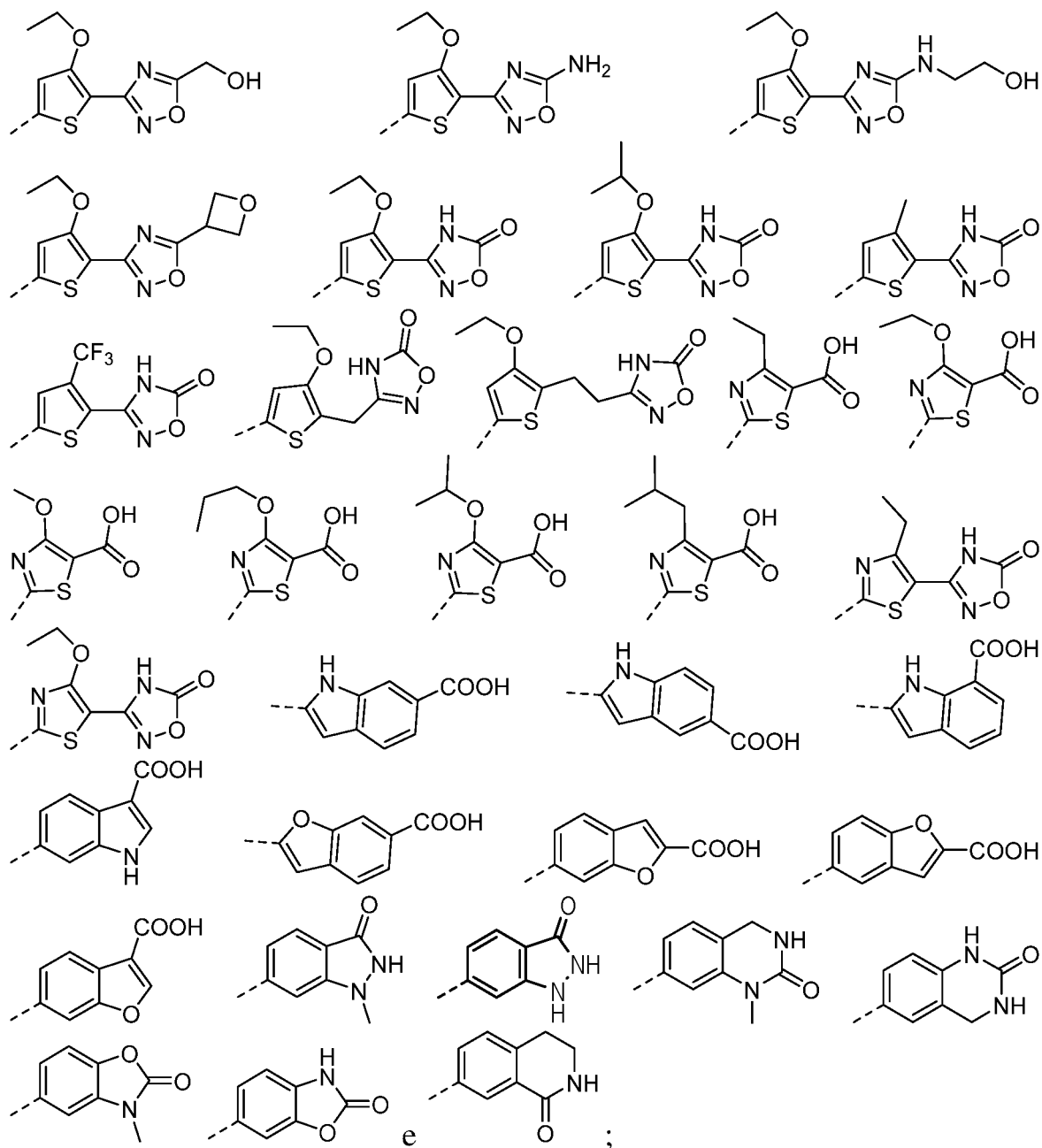
em que em uma submodalidade, Ar^1 é especialmente um grupo fenila da estrutura (Ar-I) (em que em particular R^{m1} é especialmente diferente de hidrogênio), ou um grupo heteroarila de 5 membros da estrutura (Ar-II), como definido aqui acima.

13) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 10), em que Ar^1 representa um grupo selecionado de:

A)



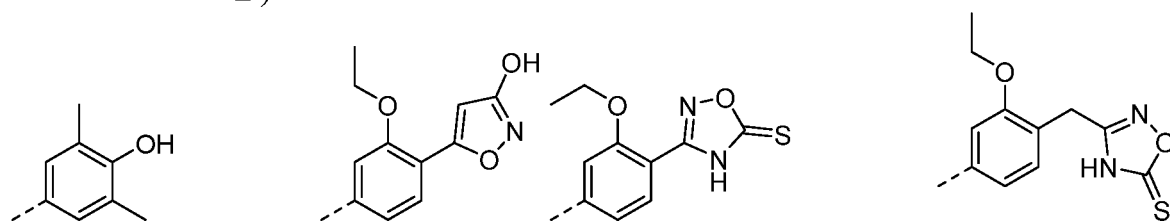


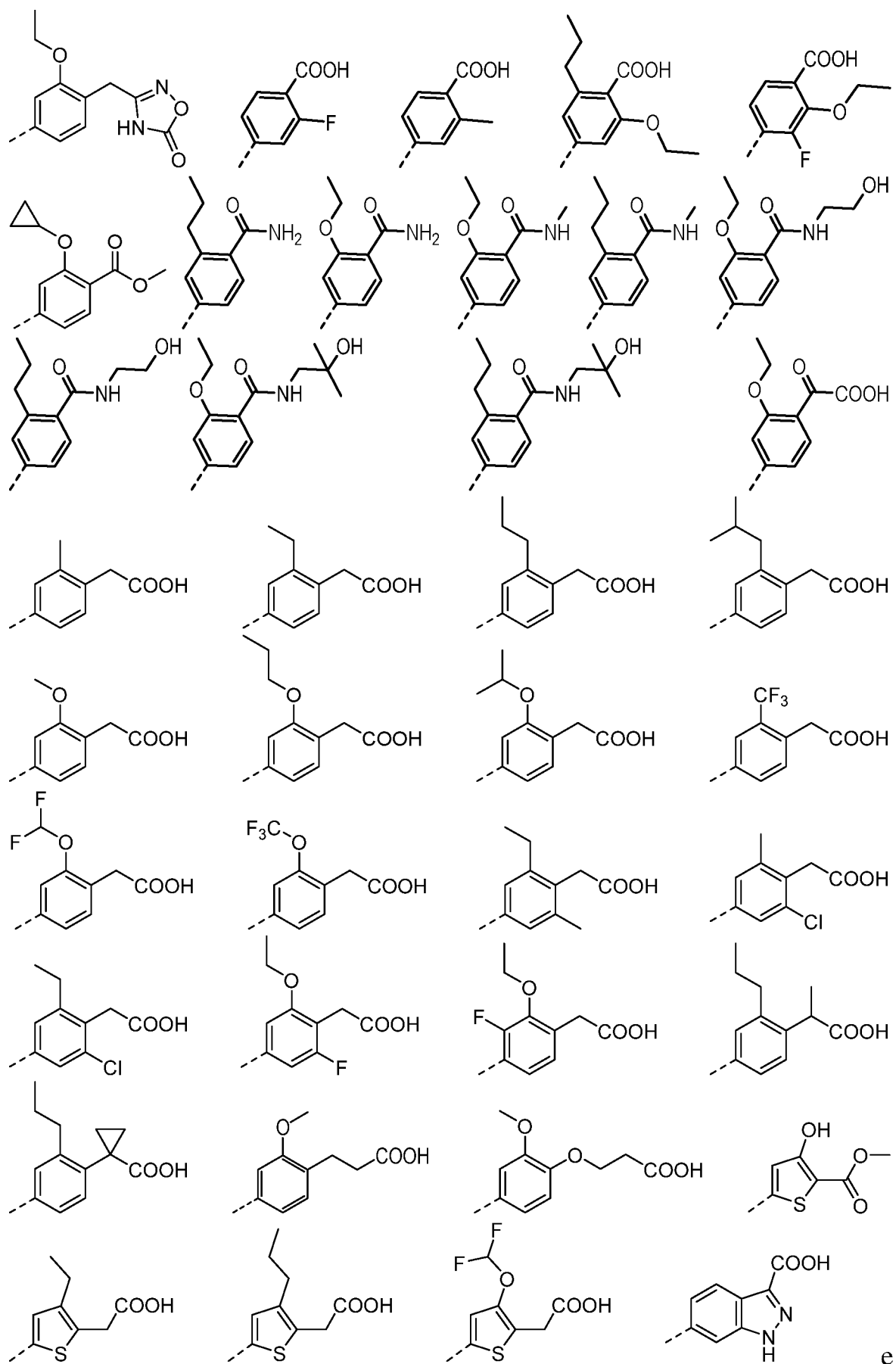


ou, além disso, **Ar¹** representa um grupo selecionado a partir

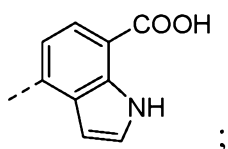
de:

B)





e

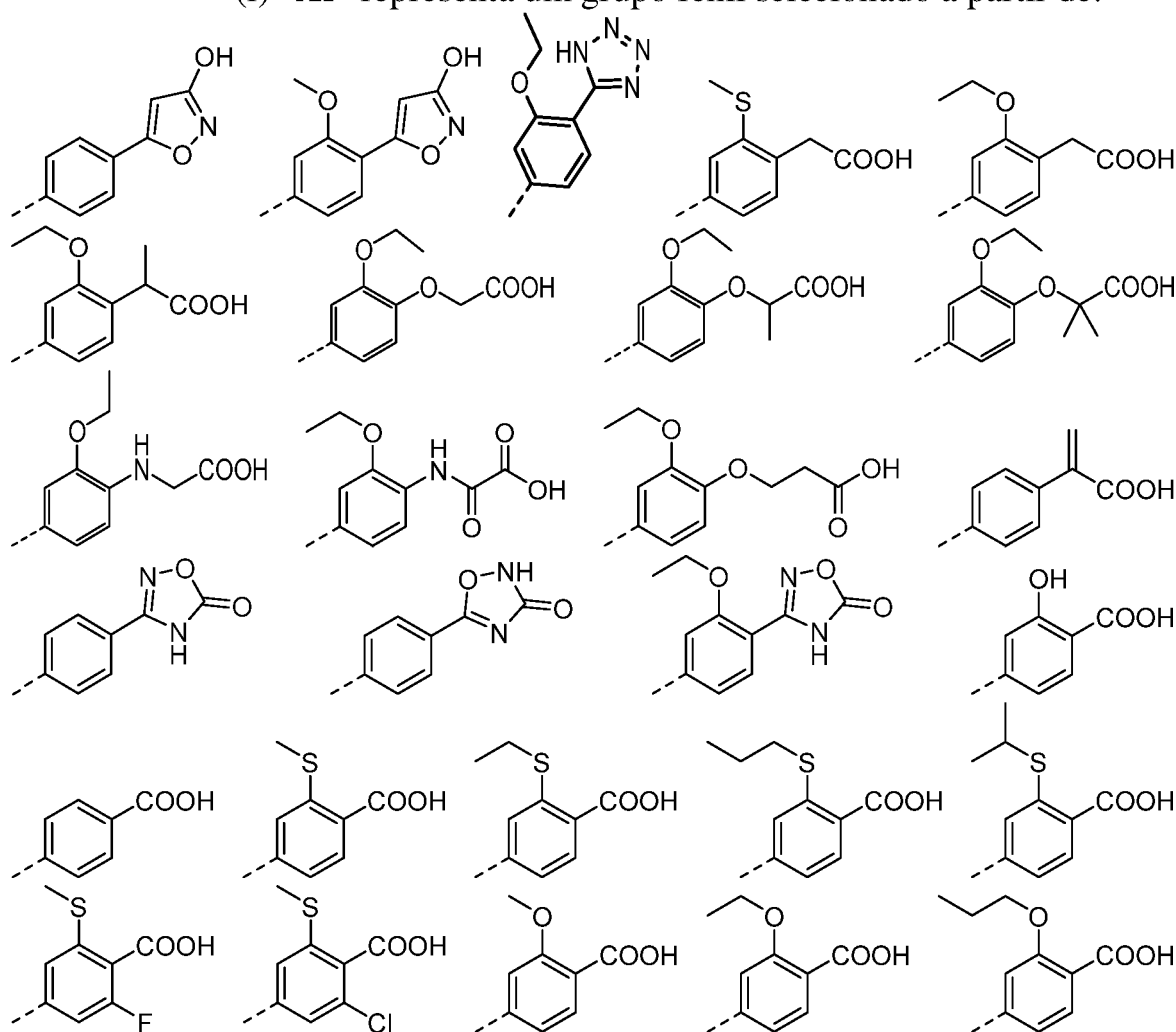


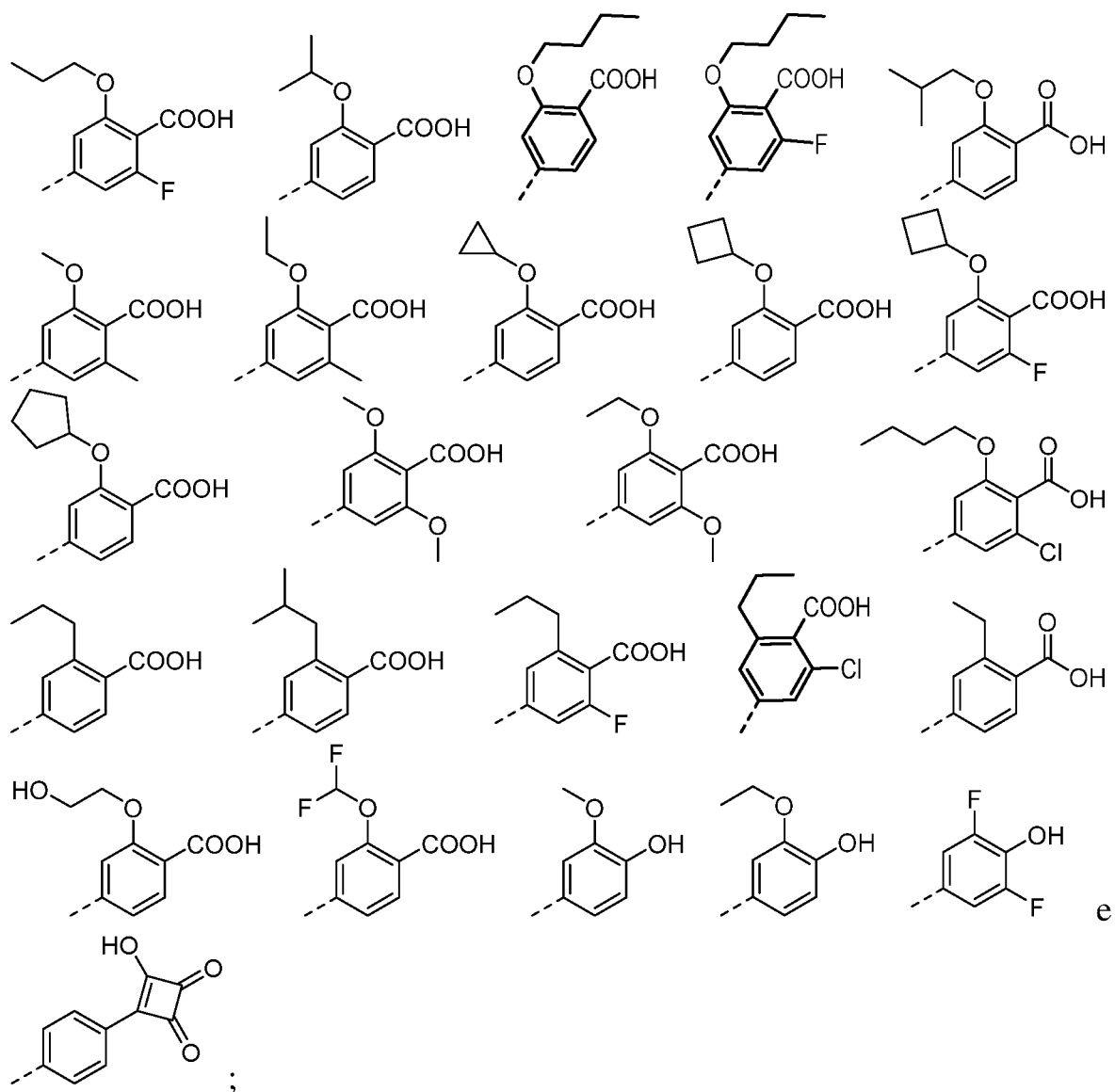
em que os grupos A) e B) acima formam, cada um, uma submodalidade particular;

em que em uma submodalidade adicional, **Ar¹** é especialmente um grupo fenila (em particular um grupo fenila dissustituído), ou um grupo tiofenila, ou um grupo tiazolila, como definido nos grupos A) e/ou B) aqui acima.

14) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 10), em que

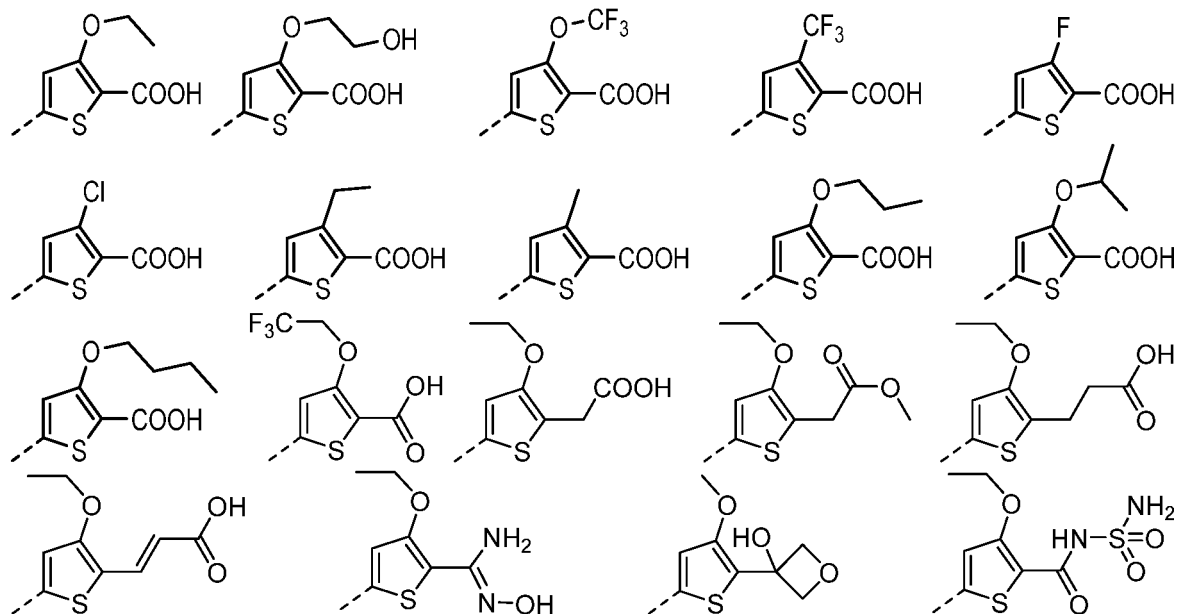
(i) **Ar¹** representa um grupo fenil selecionado a partir de:

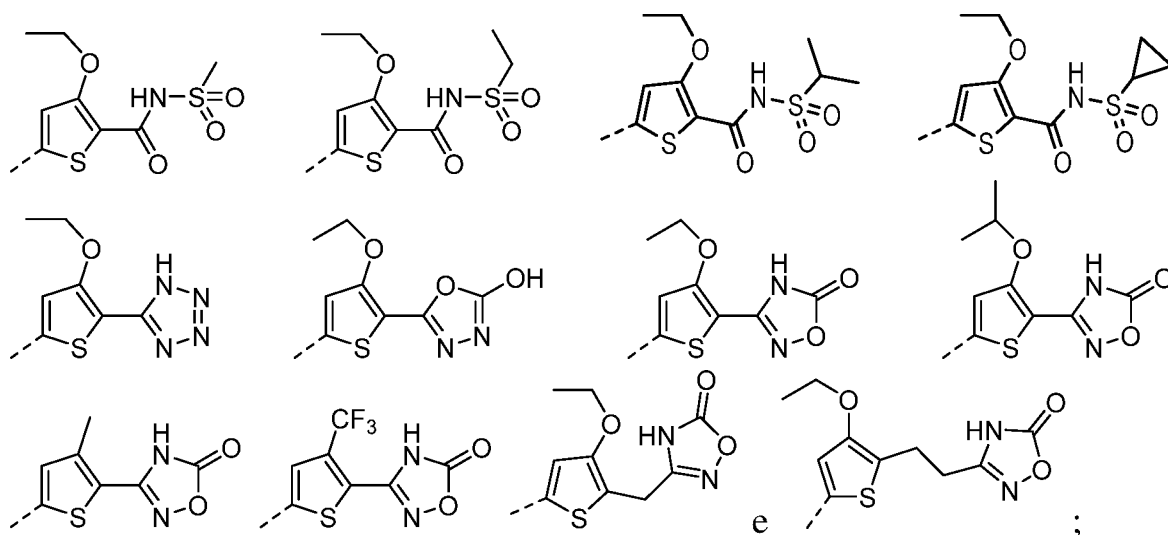




(ii) ou Ar^1 representa um grupo tiofenil selecionado a partir

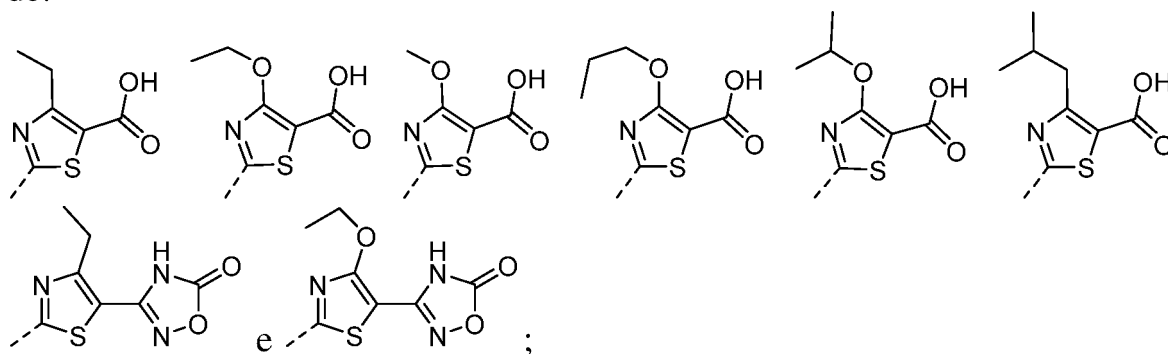
de:





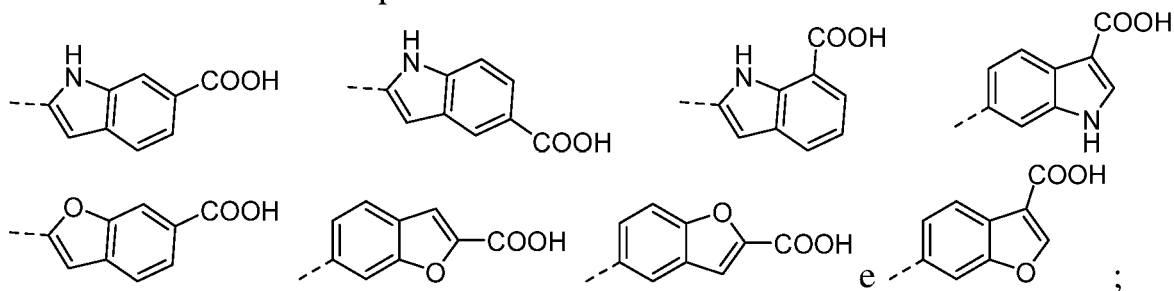
(iii) ou Ar^1 representa um grupo tiazolil selecionado a partir

de:

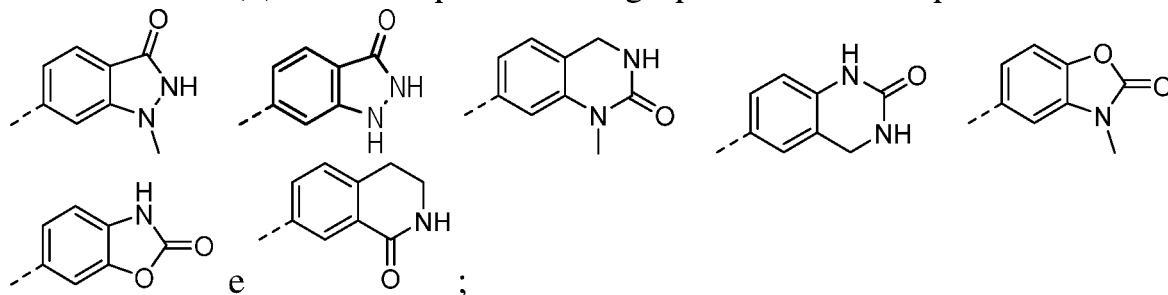


(iv) ou Ar^1 representa heteroarila bicíclico de 9 ou 10

elementos selecionado a partir de



(v) ou Ar^1 representa um grupo selecionado a partir de:



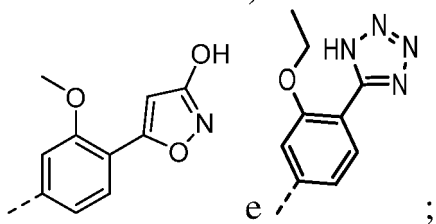
em que em uma submodalidade, Ar^1 é especialmente um

grupo fenila (em particular um grupo fenila dissustituído), ou um grupo tiofenila, ou um grupo tiazolila, como definido aqui acima.

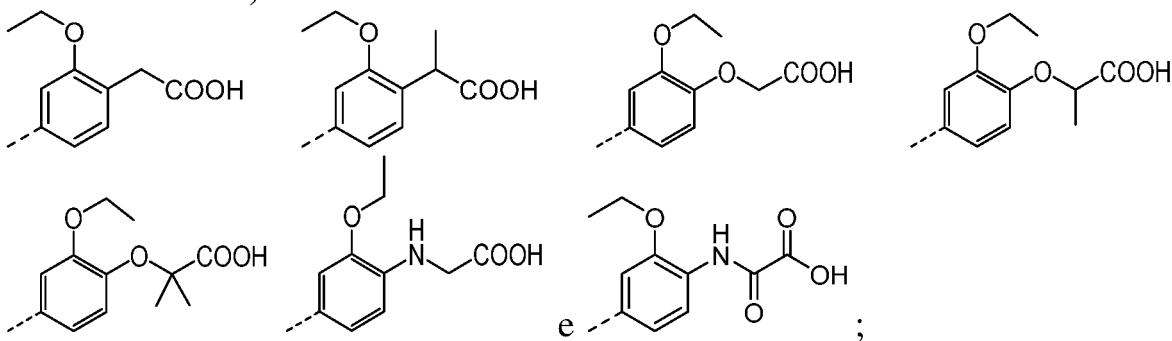
15) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 10), em que

(i) **Ar¹** representa um grupo fenil selecionado a partir de:

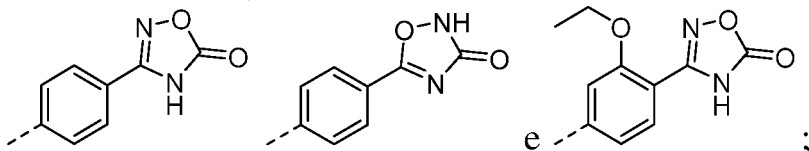
a)



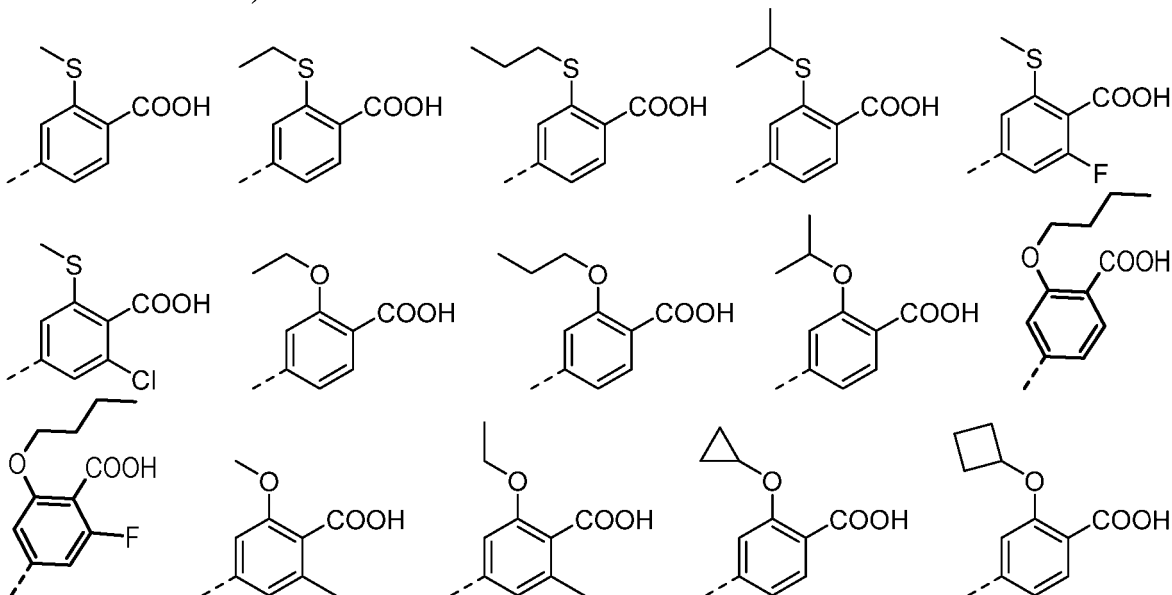
b)

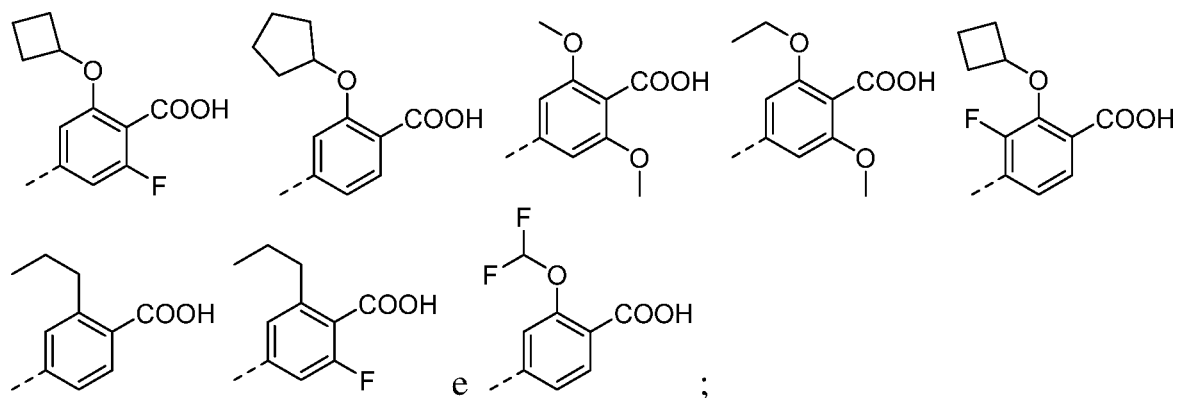


c)

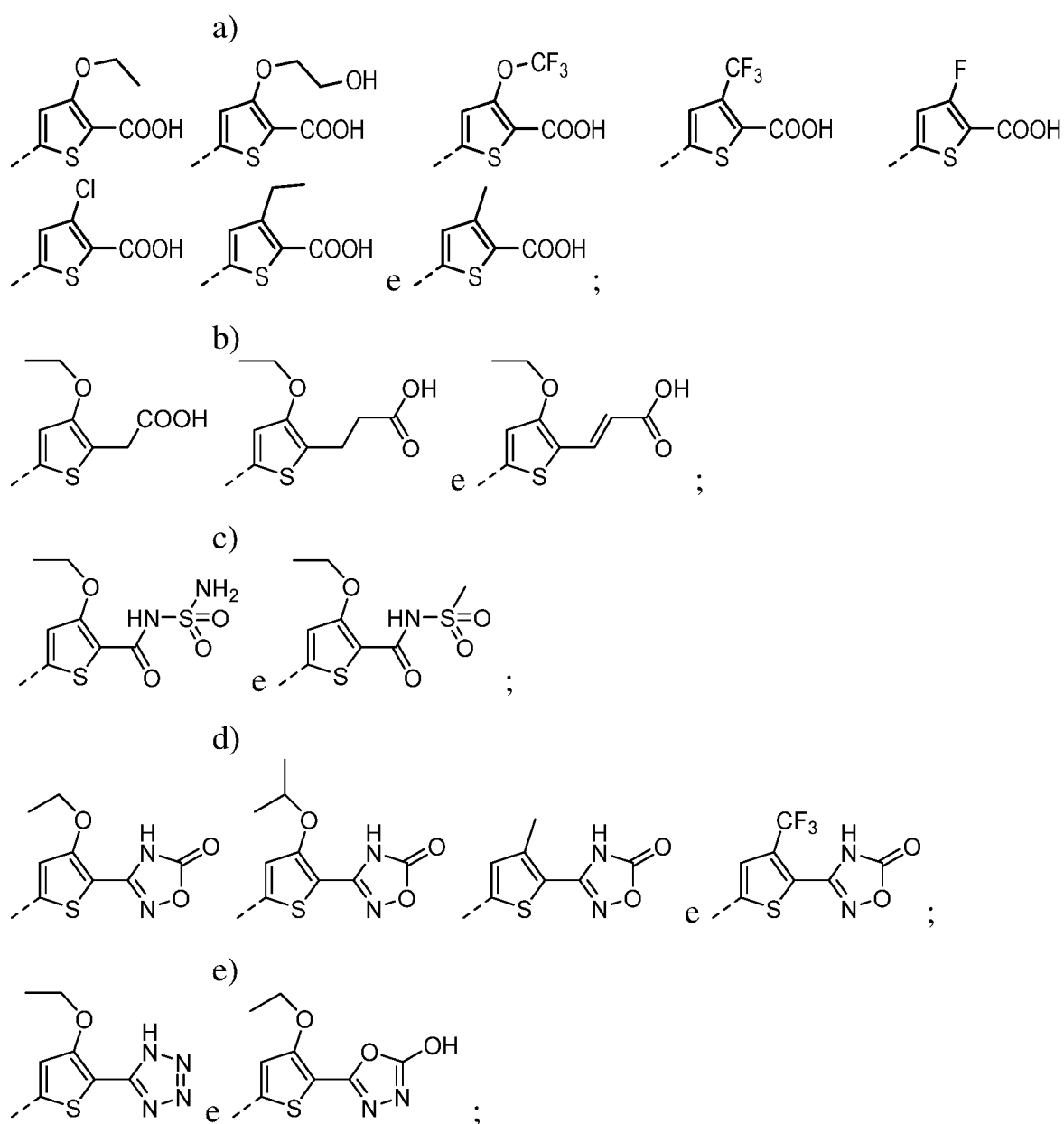


d)



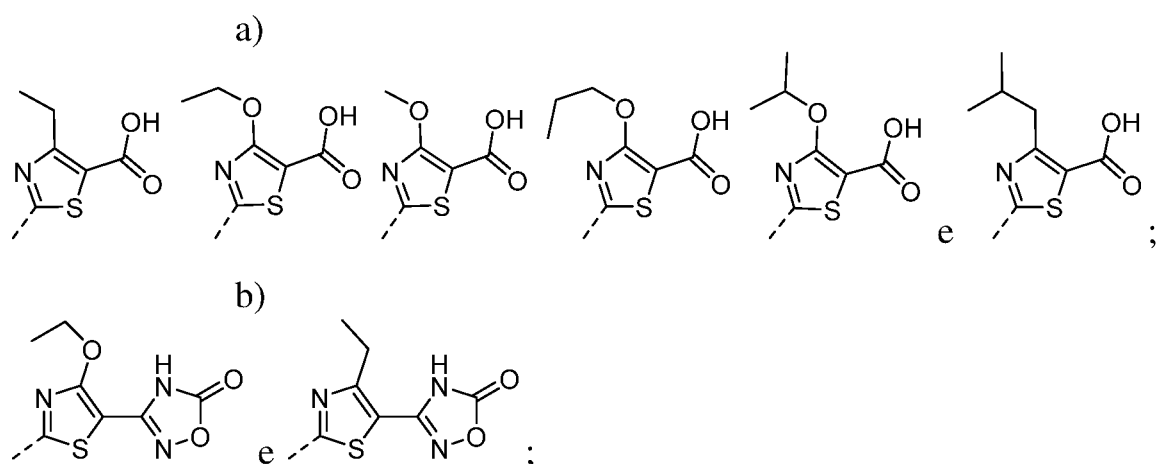


(ii) ou Ar^1 representa um grupo tiofenil selecionado a partir de:

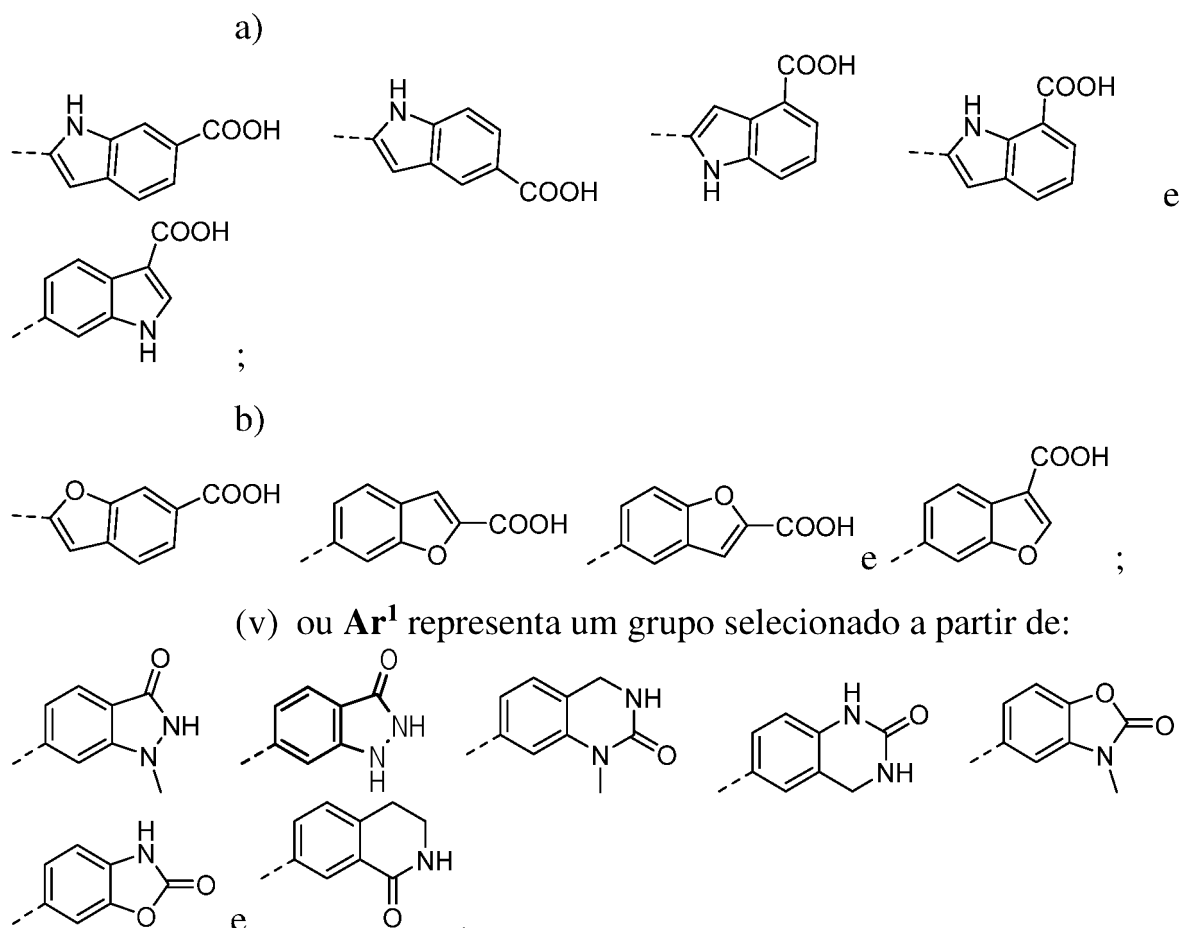


(iii) ou Ar^1 representa um grupo tiazolil selecionado a partir

de:



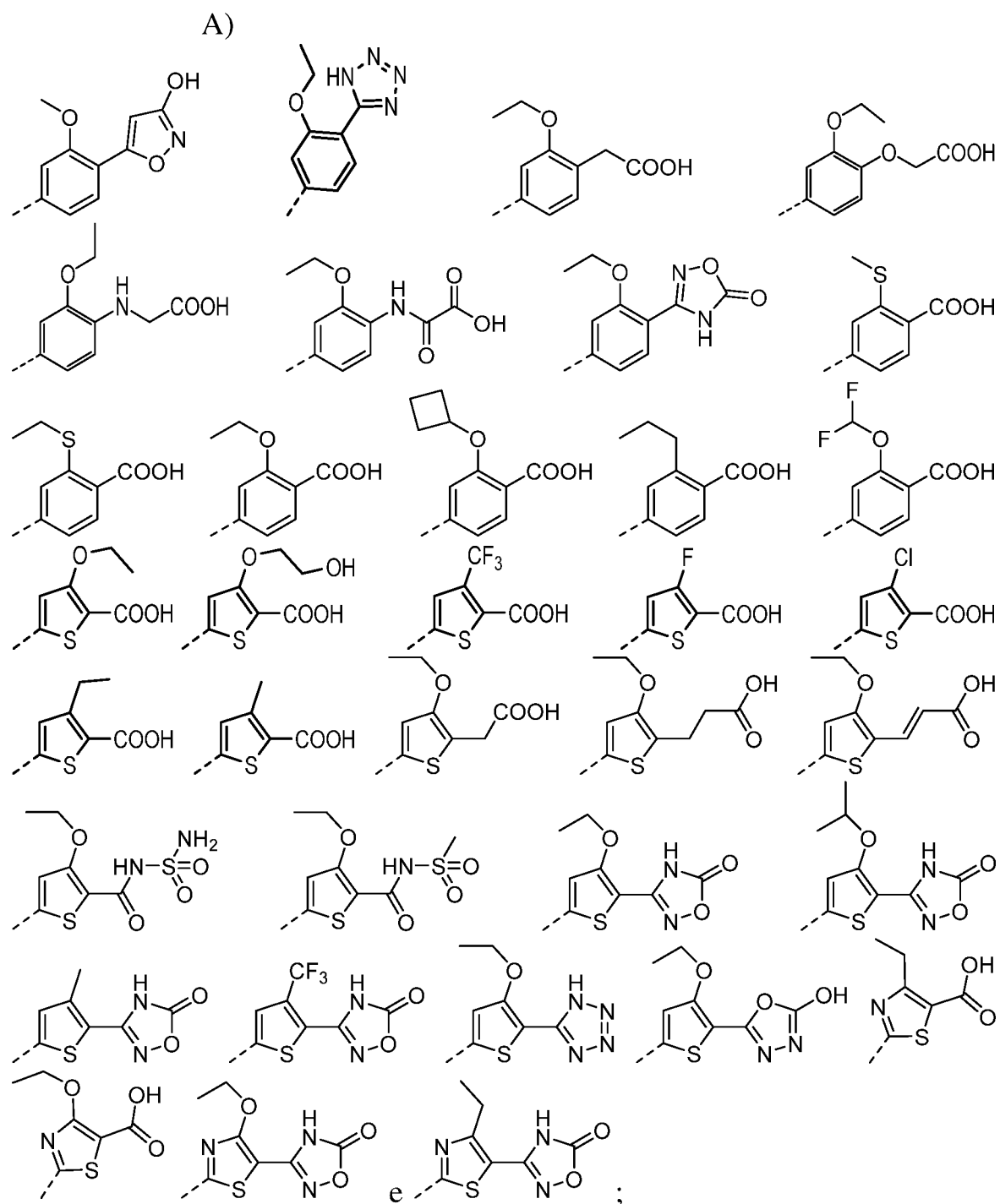
(iv) ou Ar^1 representa heteroarila bicíclico de 9 ou 10 elementos selecionado a partir de



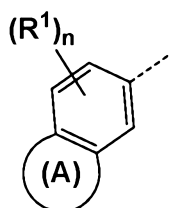
em que em uma submodalidade, Ar^1 é especialmente um grupo fenila (em particular um grupo fenila dissustituído), ou um grupo tiofenila, ou um grupo tiazolila, como definido aqui acima.

16) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo

com qualquer uma das concretizações 8) a 10), em que Ar^1 representa um grupo selecionado de



17) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 16), em que no fragmento

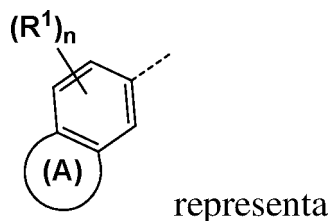


▪ anel (**A**) representa um anel de 5 ou 6 membros aromático fundido ao grupo fenila, em que o dito anel (**A**) contém opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre (notavelmente tal grupo fundido é benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, isoquinolinila; em que o dito fragmento é opcionalmente substituído com (**R**¹)_n; em que (**R**¹)_n representa um, dois, três ou quatro substituintes opcionais (ou seja, o dito fragmento é não substituído, ou substituído com um, dois, três ou quatro **R**¹), em que os ditos substituintes **R**¹ são independentemente selecionados de (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), (C₂₋₃)alquenila (especialmente vinila), (C₂₋₃)alquinila (especialmente etinila), (C₁₋₃)alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), (C₁₋₃)fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C₁₋₃)fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, ou -**NR**^{N7}**R**^{N8} em que **R**^{N7} e **R**^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila (especialmente metila);

▪ ou anel (**A**) representa um anel de 5 a 7 membros não aromático fundido ao grupo fenila, em que o dito anel (**A**) contém opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre (notavelmente tal grupo fundido é 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila); em que o dito fragmento é opcionalmente substituído com (**R**¹)_n; em que (**R**¹)_n representa um, dois, três ou quatro substituintes opcionais (ou seja, o dito fragmento é não substituído, ou substituído com um, dois, três ou quatro **R**¹), em que os ditos substituintes **R**¹ são independentemente selecionados de (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), (C₁₋₃)alcóxi (especialmente metóxi,

etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), -S-(C₁₋₃)alquila (especialmente metilsulfanila), (C₁₋₃)fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C₁₋₃)fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano ou oxo.

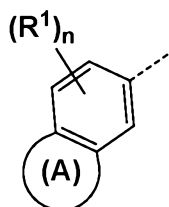
18) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 16), em que o fragmento



▪ um grupo selecionado de benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, e isoquinolinila; cujo grupo é independentemente não substituído ou substituído com (R¹)_n; em que (R¹)_n representa um, dois, três ou quatro substituintes, em que os ditos substituintes R¹ são independentemente selecionados de (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), (C₂₋₃)alquenila (especialmente vinila), (C₂₋₃)alquinila (especialmente etinila), (C₁₋₃)alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), -S-(C₁₋₃)alquila (especialmente metilsulfanila), (C₁₋₃)fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C₁₋₃)fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, ou -NR^{N7}R^{N8} em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila (especialmente metila); [notavelmente os ditos substituintes R¹ são independentemente selecionados de (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), (C₂₋₃)alquenila (especialmente vinila), (C₂₋₃)alquinila (especialmente etinila), (C₁₋₃)alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), (C₁₋₃)fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C₁₋₃)fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, ou -NR^{N7}R^{N8} em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila (especialmente metila)]; ou

▪ um grupo selecionado de 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, e 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila; cujo grupo é independentemente não substituído, ou substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois ou três substituintes, em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), (C_{2-3}) alquenila (especialmente vinila), (C_{2-3}) alquinila (especialmente etinila), (C_{1-3}) alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), $-S-(C_{1-3})$ alquila (especialmente metilsulfanila), (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C_{1-3}) fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, oxo, ou $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metila); [notavelmente os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), (C_{1-3}) alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), $-S-(C_{1-3})$ alquila (especialmente metilsulfanila), (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C_{1-3}) fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano ou oxo].

19) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 16), em que o fragmento



representa um grupo selecionado a partir dos seguintes grupos

a), b), c), e d):

a) benzotiofen-5-ila, benzotiofen-6-ila, 6-metil-benzotiofen-

5-ila, 3-metil-benzotiofen-5-ila, 4-metil-benzotiofen-5-ila, 6-metoxi-benzotiofen-5-ila, 5-metoxi-benzotiofen-6-ila, 6-ciano-benzotiofen-5-ila, 3-ciano-benzotiofen-5-ila, 6-etoxi-benzotiofen-5-ila, 4-fluoro-7-metoxi-2-metil-benzotiofen-6-ila, benzoisotiazol-5-ila, benzotiazol-5-ila, benzotiazol-6-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, 6-fluoro-benzofuran-5-ila, 6-metoxi-benzofuran-5-ila, 5-metoxi-benzofuran-6-ila, 2-fluoro-5-metoxi-benzofuran-6-ila, 6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-ila, 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-ila, benzo-oxazol-6-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-6-ila, 1-metil-1H-indol-6-ila, 1-metil-1H-indol-5-ila, 6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-ila, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ila, 1-etil-1H-indol-6-ila, ou 5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-ila;

b) naftalen-2-ila, 3-cloro-naftalen-2-ila, 1-cloro-naftalen-2-ila, 8-fluoro-naftalen-2-ila, 1-fluoro-naftalen-2-ila, 3-metil-naftalen-2-ila, 1-metil-naftalen-2-ila, 1-amino-naftalen-2-ila, 3-etinil-naftalen-2-ila, 1-etinil-naftalen-2-ila, 1-vinil-naftalen-2-ila, 1,3-difluoro-naftalen-2-ila, 3-metoxi-naftalen-2-ila, 3-ciano-naftalen-2-ila, 1-ciano-naftalen-2-ila, 3-metilamino-naftalen-2-ila, 1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 4-cloro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 4-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 3-etoxi-naftalen-2-ila, 3-metoxi-1-metil-naftalen-2-ila, 3-ciano-1-fluoro-naftalen-2-ila, 3-ciano-1-metil-naftalen-2-ila, 3-isopropoxi-naftalen-2-ila, ou 3-difluorometoxi-naftalen-2-ila;

c) quinolin-6-ila, 6-fluoro-isoquinolin-7-ila, 7-fluoro-isoquinolin-6-ila, 5-fluoro-quinolin-6-ila, 7-metil-quinolin-6-ila, 8-metil-quinolin-7-ila, 4-cloro-7-metil-quinolin-6-ila, 7-cloro-8-metil-quinolin-6-ila, 5,8-difluoro-quinolin-6-ila, ou 7-cloro-8-fluoro-quinolin-6-ila, 5,7-difluoro-quinolin-6-ila; e

d) 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-ila, 2,3-di-hidro-benzofuran-5-ila, 2,3-di-hidro-

benzofuran-6-ila, indan-5-ila, 3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 8-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 8-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, croman-7-ila, croman-6-ila, 6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ila, 7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila, 7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-ila, 7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-ila, 7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-ila, ou 8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ila;

ou o dito fragmento representa um grupo selecionado dos seguintes grupos e), f) e g):

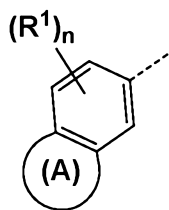
e) 7-metil-benzotiofen-5-ila, 7-metil-benzotiofen-6-ila, 4-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-cloro-benzotiofen-5-ila, 3-cloro-benzotiofen-5-ila, 3-cloro-7-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-fluoro-6-metoxi-benzotiofen-5-ila, 7-trifluorometil-benzotiofen-5-ila;

f) 3-etoxi-1-fluoro-naftalen-2-ila, 3-etoxi-1-metil-naftalen-2-ila; e

g) 7-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila;

em que os grupos acima a) a d), e, respectivamente, os grupos acima e) a g) formam uma submodalidade particular.

20) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 8) a 16), em que o fragmento



representa

representa um grupo selecionado a partir dos seguintes grupos

a), b), c), e d):

a) benzotiofen-5-ila, 6-metil-benzotiofen-5-ila, 4-metil-benzotiofen-5-ila, 6-metoxi-benzotiofen-5-ila, 5-metoxi-benzotiofen-6-ila, 3-ciano-benzotiofen-5-ila, 6-etoxi-benzotiofen-5-ila, benzotiazol-5-ila, benzofuran-5-ila, 6-fluoro-benzofuran-5-ila, 6-metoxi-benzofuran-5-ila, 5-metoxi-benzofuran-6-ila, 6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-ila, 1H-indol-5-ila, ou 1H-indol-6-ila;

b) 1-metil-naftalen-2-ila, 1-etinil-naftalen-2-ila, 3-metoxi-naftalen-2-ila, 1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 3-etoxi-naftalen-2-ila, 3-metoxi-1-metil-naftalen-2-ila, ou 3-ciano-1-metil-naftalen-2-ila;

c) 7-cloro-8-fluoro-quinolin-6-ila, ou 5,7-difluoro-quinolin-6-ila; e

d) 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, ou 7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila.

ou o dito fragmento representa um grupo selecionado dos seguintes grupos e) e f):

e) 7-metil-benzotiofen-6-ila, 4-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-cloro-benzotiofen-5-ila, ou 7-fluoro-6-metoxi-benzotiofen-5-ila; e

f) 7-etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, ou 7-difluorometoxi-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-ila;

em que os grupos acima a) a d), e, respectivamente, os grupos acima e) e f) formam uma submodalidade particular.

21) A invenção, portanto, refere-se a compostos da fórmula (I) como definidos na modalidade 1) para uso de acordo com a modalidade 1), ou a tais compostos adicionalmente limitados pelas características de qualquer uma das modalidades 2) a 20), sob consideração de suas respectivas dependências; aos sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; e ao uso de tais compostos de acordo com a modalidade 1), e como adicionalmente descritos aqui abaixo. Para evitar qualquer dúvida, especialmente as seguintes concretizações relacionadas com os compostos da fórmula (I) são assim possíveis e especificamente descritas neste contexto de forma individualizada: 1, 2+1, 12+1, 12+2+1, 15+1, 15+2+1, 16+1, 16+2+1, 19+1, 19+2+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 20+1, 20+2+1, 20+15+1, 20+15+2+1, 20+16+1, 20+16+2+1

[0083] Na lista exposta anteriormente, os números referem-se às concretizações de acordo com a sua numeração fornecida acima, enquanto “+” indica a dependência a partir da outra concretização. As diferentes concretizações individualizadas são separadas por vírgulas. Em outras palavras, “20+16+2+1”, por exemplo, refere-se a uma modalidade 20, dependendo da modalidade 16), dependendo da modalidade 2), dependendo da modalidade 1), ou seja, a modalidade “20+16+2+1” corresponde aos compostos da fórmula (I) como definidos na modalidade 1) para uso de acordo com a modalidade 1) ainda limitada por todas as características estruturais das modalidades 2), 16), e 20).

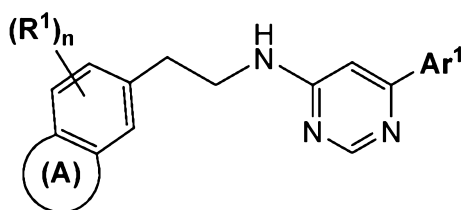
22) Deste modo, a invenção refere-se adicionalmente aos compostos da fórmula (II) tais como definidos na concretização 8), ou aos compostos que são ainda limitados pelas características de qualquer uma das concretizações 9) a 20), sob consideração de suas respectivas dependências;

aos seus sais farmacologicamente aceitáveis; e ao uso de tais compostos como medicamentos especialmente na prevenção / profilaxia ou tratamento de enfermidades que respondem ao bloqueio dos receptores de EP2 e/ou os receptores de EP4 tais como descritos mais adiante neste contexto. Para evitar qualquer dúvida, especialmente as seguintes concretizações relacionadas com os compostos da fórmula (II) são assim possíveis e especificamente descritas neste contexto de forma individualizada:

8, 9+8, 11+8, 11+9+8, 12+8, 12+9+8, 13+8, 13+9+8, 14+8, 14+9+8, 15+8, 15+9+8, 16+8, 16+9+8, 17+8, 17+9+8, 17+11+8, 17+11+9+8, 17+12+8, 17+12+9+8, 17+13+8, 17+13+9+8, 17+14+8, 17+14+9+8, 18+8, 18+9+8, 18+11+8, 18+11+9+8, 18+12+8, 18+12+9+8, 18+13+8, 18+13+9+8, 18+14+8, 18+14+9+8, 19+8, 19+9+8, 19+15+8, 19+15+9+8, 19+16+8, 19+16+9+8, 20+8, 20+9+8, 20+15+8, 20+15+9+8, 20+16+8, 20+16+9+8.

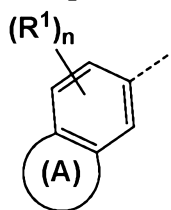
[0084] Na lista exposta anteriormente, os números referem-se às concretizações de acordo com a sua numeração fornecida acima, enquanto “+” indica a dependência a partir da outra concretização. As diferentes concretizações individualizadas são separadas por vírgulas. Em outras palavras, “20+16+9+8”, por exemplo, refere-se a uma concretização 20, dependendo da concretização 16), dependendo da concretização 9), dependendo da concretização 8), ou seja, a concretização “20+16+9+8” corresponde aos compostos da fórmula (II) de acordo com a concretização 8) ainda limitada por todas as características das concretizações 9), 16), e 20).

23) Um terceiro aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (III)



Fórmula (III)

em que nos compostos da Fórmula (III) o fragmento



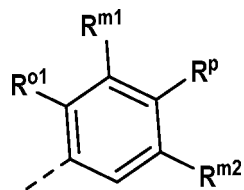
representa

- um grupo selecionado de benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, e isoquinolinila; cujo grupo é independentemente não substituído ou substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois, três, ou quatro substituintes, em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), (C_{2-3}) alquenila (especialmente vinila), (C_{2-3}) alquinila (especialmente etinila), (C_{1-3}) alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C_{1-3}) fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, ou $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metila); ou

- um grupo selecionado de 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, e 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila; cujo grupo é independentemente não substituído ou substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois ou três substituintes, em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila (especialmente metila), (C_{1-3}) alcóxi (especialmente metóxi, etóxi, isopropóxi), halogênio (especialmente flúor, ou cloro), $-S-(C_{1-3})$ alquila (especialmente metilsulfanila), (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometila), (C_{1-3}) fluoroalcóxi (especialmente trifluorometóxi, difluorometóxi), ciano, ou oxo;

e Ar^1 representa

- um grupo fenil da estrutura (Ar-I):



(Ar-I)

em que

- R^{p} representa

➤ $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{o}1}$, em que

➤ X^1 representa uma ligação direta, (C_{1-3}) alquilenos (especialmente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-\text{O}-$ (C_{1-3}) alquilenos* (especialmente $-\text{O}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ *, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ *), $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) alquilenos* (especialmente $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ *, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ *), $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$ *, ou (C_{3-5}) cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo $-\text{CO}-\text{R}^{\text{o}1}$; e

➤ $\text{R}^{\text{o}1}$ representa

- $-\text{OH}$;

- $-\text{O}-$ (C_{1-4}) alquila (especialmente etoxi, metoxi);

- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$ em que $\text{R}^{\text{S}3}$ representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquilenos em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{1-3}) fluoroalquila, ou $-\text{NH}_2$;

[em que em particular tal grupo $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{o}1}$ representa $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -ciclopropila, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{CH}-$

COOH, -NH-CO-COOH, 1-carboxi-ciclopropan-1-ila];

➤ **HET¹**, em que **HET¹** representa 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il (abrangendo a sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-3-il), ou 3-oxo-2,3-diidro-[1,2,4] oxadiazol-5-il (abrangendo a sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-5-il); ou

➤ **HET**, em que **HET** representa uma heteroarila de 5 membros selecionada de oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, ou tetrazolila; em particular isoxazolila, oxadiazolila e tetrazolila, em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída, ou monossubstituída com -COOH, hidróxi, hidroxi-(C₁₋₃)alquila (especialmente hidroximetila), ou -NR^{N9}R^{N10} em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₃)alquila (especialmente metila), ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); [em particular **HET** é não substituído ou monossubstituído com hidróxi; especialmente **HET** é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, ou 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila];

▪ **R^{m1}** representa

➤ (C₁₋₆)alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);

➤ (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi);

➤ (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);

➤ (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);

➤ halogênio (especialmente fluoro ou cloro);

➤ (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil);

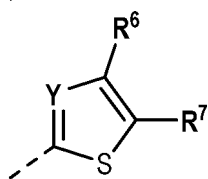
➤ (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);

➤ hidroxi-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxi-etoxi); ou

➤ $-S-R^{S2}$ em que R^{S2} representa (C_{1-4}) alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila);

- R^{m2} representa hidrogênio, metila, fluoro, ou cloro; e
- R^{o1} representa hidrogênio;
- ou Ar^1 representa um grupo heteroaril de 5 elementos da

estrutura (Ar-II):



(Ar-II)

em que

- Y representa CH ou N;
- R^7 representa

➤ $-X^1-CO-R^{O1}$, em que

➤ X^1 representa uma ligação direta, (C_{1-3}) alquilenos (especialmente $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ alquilenos* (especialmente $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-C(CH_3)_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ alquilenos* (especialmente $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, ou (C_{3-5}) cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que está ligada ao grupo $-CO-R^{O1}$; e

➤ R^{O1} representa

- $-OH$;
- $-O-(C_{1-4})$ alquila (especialmente etoxi, metoxi);
- $-NH-SO_2-R^{S3}$ em que R^{S3} representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6})

cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquilenos em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, (C_{1-3})

fluoroalquila, ou $-\text{NH}_2$;

[em que em particular tal grupo $-\text{X}^1\text{-CO-R}^{01}$ representa $-\text{COOH}$, $-\text{CO-O-CH}_3$, $-\text{CO-O-C}_2\text{H}_5$, $-\text{O-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{O-CH(CH}_3\text{)-COOH}$, $-\text{O-C(CH}_3\text{)}_2\text{-COOH}$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CO-O-CH}_3$, $-\text{NH-CH(CH}_3\text{)-COOH}$, $-\text{CO-NH-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CO-NH-SO}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{CO-NH-SO}_2\text{-ciclopropila}$, $-\text{CO-NH-SO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO-NH-SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH}_2\text{-CO-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CO-O-C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CH=CH-COOH}$, $-\text{NH-CO-COOH}$, 1-carboxi-ciclopropan-1-ila];

➤ **HET¹**, em que **HET¹** representa 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4] oxadiazol-3-il (abrangendo a sua forma tautomérica 5-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-3-il), ou 3-oxo-2,3-diidro-[1,2,4] oxadiazol-5-il (abrangendo a sua forma tautomérica 3-hidroxi-[1,2,4] oxadiazol-5-il); ou

➤ **HET**, em que **HET** representa uma heteroarila de 5 membros selecionada de oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, ou tetrazolila; em particular isoxazolila, oxadiazolila e tetrazolila, em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída, ou monossubstituída com $-\text{COOH}$, hidróxi, hidróxi-(C_{1-3})alquila (especialmente hidroximetila), ou $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ em que **R^{N9}** e **R^{N10}** representam independentemente hidrogênio, (C_{1-3})alquila (especialmente metila), ou hidróxi-(C_{2-4})alquila (especialmente 2-hidroxi-etila); [em particular **HET** é não substituído ou monossubstituído com hidróxi; especialmente **HET** é 1H-tetrazol-5-ila, 3-hidroxi-isoxazol-5-ila, ou 2-hidroxi-[1,3,4]oxadiazol-4-ila];

▪ **R⁶** representa

➤ (C_{1-6})alquila (especialmente metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil);

➤ (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi);

➤ (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil);

- (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi);
- halogênio (especialmente fluoro ou cloro);
- (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil);
- (C₃₋₆) cicloalquila-oxi (especialmente ciclopropil-oxi, ciclobutil-oxi, ciclopentil-oxi);
- hidroxí-(C₂₋₄) alcoxi (especialmente 2-hidroxí-etoxi); ou
- -S-**R**^{S2} em que **R**^{S2} representa (C₁₋₄)alquila (especialmente metila, etila, n-propila, isopropila, isobutila), ou (C₃₋₆)cicloalquila opcionalmente contendo um átomo de oxigênio do anel (especialmente ciclobutila, oxetan-3-ila).

24) Uma outra modalidade refere-se a compostos da fórmula (I) como definidos na modalidade 1) para uso de acordo com a modalidade 1) que são selecionados dos seguintes compostos:

[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina;

[2-(1H-Indol-6-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina;

[2-(1H-Indol-6-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina;

amida de ácido 5-{6-[2-(1H-Indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etil]-(6-isoquinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina; e

[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina.

25) Uma outra modalidade refere-se a compostos da fórmula (II) de acordo com a modalidade 8), que são selecionados dos seguintes compostos:

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(3-ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(5-metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-
il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-
benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(3-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-
il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-
6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-
il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(8-fluoro-2,3-di-hidro-
benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-
benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(3-difluorometoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-[6-(2-croman-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-(3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico;

Ácido 4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 2-difluorometoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 6-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-8-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-[6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-8-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(6-Difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-4-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 5-[6-(2-Benzo[d]isotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2,3-Di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-[6-(2-Benzo-oxazol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(5-Metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(1,3-Di-hidro-isobenzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(4-cloro-7-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(1H-indol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-{5-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(benzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(1H-indol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-{5-[6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-

(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

{6-[4-Etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-amina;

Ácido 4-Etoxi-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico;

3-(4-Etoxi-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(4-etoxi-2-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-(4-Etil-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(4-etil-2-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

3-Etoxi-5-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-N-sulfamoiltiofeno-2-carboxamida; e

N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbonil)-metanossulfonamida.

26) Além dos compostos listados na modalidade 25), compostos adicionais da fórmula (II) de acordo com a modalidade 8) são selecionados dos seguintes compostos:

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-3-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(4-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-

6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico; e

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico.

27) Além dos compostos listados nas modalidades 25) e 26), compostos adicionais da fórmula (II) de acordo com a modalidade 8) são selecionados dos seguintes compostos:

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-metil-quinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(1-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-[6-(2-indan-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(8-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(4,5-Difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(3-Cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(1-Amino-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(1-vinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Isobutil-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(6-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(5,8-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(1-Cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzotiazol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(8-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-isoquinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-isoquinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(1-Fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético;

Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

3-{3-Etoxi-5-[6-(2-quinolin-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-Etoxi-5-(6-

((2-(quinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;
e

3-{3-Etoxi-5-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(naftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol].

27) Além dos compostos listados nas modalidades 25) e 26), compostos adicionais da fórmula (II) de acordo com a modalidade 8) são selecionados dos seguintes compostos:

Ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-

benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(5-Fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético;

Ácido (2-Isobutil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-fenil)-acético;

Ácido (2-Isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-Isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(7-Difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-(4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-

hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol];

{6-[3-Etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etil]-amina;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;

Ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzamida;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido 2-(4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propiónico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(5-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (3-Difluorometoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético; e

3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-tiona [forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-tiol].

28) Além dos compostos listados na modalidade 25), 26) e 27), compostos adicionais da fórmula (II) de acordo com a modalidade 8) são selecionados dos seguintes compostos:

Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(5-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-fenil)-acético;

Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico; e

Ácido (4-{6-[2-(7-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético.

29) Além dos compostos listados nas modalidades 25), 26), 27) e 28), compostos adicionais da fórmula (II) de acordo com a modalidade 8) são selecionados dos seguintes compostos:

Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 2-Isobutil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-fenil)-acético;

Ácido 3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenoxi)-propionico;

Ácido 3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-{4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-
il]-2-propil-fenil}-propionico;

Ácido 2-(4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propionico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-5-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

3-(4-(6-((2-(7-Fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-
4-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(4-{6-[2-(7-
fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-
5-ol];

7-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-
il}-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinazolin-2-ona;

4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-
il}-2,6-dimetil-fenol;

Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-
etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propionico;

3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-
pirimidin-4-il}-fenil)-4-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-oxo-acético;

Éster metílico de ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-Cloro-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-metil-fenil)-acético;

Ácido (3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

5-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-isoxazol-3-ol [forma tautomérica: 5-(2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-3(2H)-ona];

5-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ol [forma tautomérica: 5-(4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-2-metoxifenil)isoxazol-3(2H)-ona]; e

(5-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-propil-tiofen-2-il)-acético.

[0085] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com as concretizações 1) a 29) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de composições farmacêuticas para administração entérica (tal como especialmente oral, por exemplo, na forma de um comprimido ou uma cápsula) ou parenteral (incluindo aplicação tópica ou inalação).

[0086] A produção das composições farmacêuticas pode ser realizada de uma maneira que será familiar para qualquer pessoa versada na técnica (vide, por exemplo, Remington, *The Science e Practice of Pharmacy*, 21st

Edition (2005), Part 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicado pela Lippincott Williams & Wilkins]) trazendo o composto da fórmula (I) / fórmula (II) descrito ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos adequados, não tóxicos, inertes, terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

[0087] A presente invenção também se refere a um método para a prevenção / profilaxia ou tratamento de uma enfermidade ou distúrbio mencionado no presente caso que compreende administrar a um paciente uma quantidade farmaceuticamente ativa de um composto da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com as concretizações 1) a 29).

[0088] De acordo com uma concretização preferida da invenção, a quantidade administrada está compreendida entre 1 mg e 2000 mg por dia, com particularidade entre 5 mg e 1000 mg por dia, com maior particularidade entre 25 mg e 500 mg por dia, especialmente entre 50 mg e 200 mg por dia.

[0089] Sempre que a palavra “entre” é usada para descrever uma faixa numérica, deve ser entendido que os pontos finais da faixa indicada estão explicitamente incluídos na faixa. Por exemplo: se uma faixa de temperaturas estiver descrita como entre 40°C e 80°C, isto significa que os pontos finais 40°C e 80°C estão incluídos na faixa; ou se uma variável é definida como sendo um número inteiro entre 1 e 4, isso significa que a variável é o número inteiro 1, 2, 3, ou 4.

[0090] A não ser que seja usado em relação a temperaturas, o termo “cerca de” colocado antes de um valor numérico “X” se refere no pedido de patente atual a um intervalo que se estende a partir de X menos 10% de X até X mais 10% de X, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de X menos 5% de X até X mais 5% de X. No caso particular de temperaturas, o termo “cerca de” colocado antes de uma temperatura “Y” refere-se no

presente pedido de patente a um intervalo que se estende a partir da temperatura Y menos 10°C até Y mais 10°C, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de Y menos 5°C até Y mais 5°C.

[0091] Para ser evitada qualquer dúvida, se os compostos são descritos como sendo úteis para a prevenção / profilaxia ou tratamento de determinadas enfermidades, de forma assemelhada esses compostos são adequados para o uso na preparação de um medicamento para a prevenção / profilaxia ou tratamento das ditas enfermidades. De forma assemelhada, esses compostos também são adequados em um método para a prevenção / profilaxia ou tratamento dessas enfermidades, que compreende administrar a um paciente (mamífero, especialmente ser humano) com necessidade do mesmo, uma quantidade efetiva desse composto.

[0092] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com as concretizações 1) a 29) são de utilidade para a prevenção / profilaxia ou tratamento de distúrbios relacionados com os receptores de EP2 e/ou EP4.

[0093] Determinados compostos da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com as concretizações 1) a 29) exibem a sua atividade biológica como moduladores dos receptores EP2 e/ou EP4 de prostaglandins 2 em um ambiente biológico, (ou seja, na presença de uma ou mais enzimas capazes de romperem uma ligação covalente vinculada a um grupo carbonila tais como uma amidase, uma esterase ou qualquer equivalente adequado da mesma capaz de remover um grupo de pró-fármaco a partir de um grupo de ácido carboxílico.

[0094] As enfermidades ou distúrbios relacionados com os receptores de EP2 e/ou EP4 são compreendidos especialmente por

- câncer (notadamente melanoma incluindo melanoma metastático; câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de células não pequenas; câncer de bexiga incluindo câncer de bexiga urinária, carcinoma de células uroteliais; carcinoma renal incluindo carcinoma de células renais,

carcinoma de células renais metastático, carcinoma de células claras renal metastático; cânceres intestinais incluindo câncer colorretal, câncer colorretal metastático, polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer esofágico, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e câncer pancreático tal como adenocarcinoma pancreático ou carcinoma ductal pancreático; câncer endometrial; câncer do ovário; câncer de próstata incluindo câncer de próstata resistente a castração, tumores cerebrais incluindo metástases cerebrais, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas, câncer de mama incluindo carcinoma de mama triplo negativo, tumores orais, tumores nasofaríngeos, câncer torácico, câncer de cabeça e pescoço Leucemias incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia de células T adultas; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma da tireoide incluindo carcinoma papilar da tireoide; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; osteossarcoma; rabdomiossarcoma; Sarcoma de Kaposi; linfoma incluindo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; mielomas múltiplos; tumores induzidos por vírus; especialmente melanoma; câncer de pulmão; Câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; Câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; e neuroblastoma);

bem como outras enfermidades ou distúrbios relacionados aos receptores EP2 e/ou EP4, tais como:

- dor (principalmente dor inflamatória e menstruação dolorosa);
- endometriose;
- enfermidade renal policística autossômica dominante;
- síndromes isquêmicas agudas em pacientes com aterosclerose;
- pneumonia; e
- enfermidades neurodegenerativas, incluindo esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral; Doença de Parkinson, doença

de Alzheimer e demência associada ao HIV;

- e os antagonistas de EP2 e/ou EP4 podem ainda ser utilizados para controlar a fertilidade feminina.

[0095] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 29) são de utilidade em particular como agentes terapêuticos para a prevenção / profilaxia ou tratamento de um câncer. Eles podem ser usados como agentes terapêuticos simples ou em combinação com um ou mais agentes de quimioterapia e/ou radioterapia e/ou terapia direcionada. Esse tratamento direcionado pode ser realizado simultaneamente, separadamente, ou durante um período de tempo.

[0096] Deste modo, a invenção também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um material carreador farmacêuticamente aceitável, e:

- um composto da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 29);

- e um ou mais agentes de quimioterapia citotóxicos.

[0097] Deste modo, a invenção refere-se ainda a um kit que compreende

- uma composição farmacêutica, sendo que a dita composição compreende um material carreador farmacêuticamente aceitável, e:

- um composto da fórmula (I) / fórmula (II) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 29);

- e instruções de como utilizar a dita composição farmacêutica para a prevenção / profilaxia ou o tratamento de um câncer, em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia e/ou terapia direcionada.

[0098] Os termos “radioterapia” ou “terapia de radiação” ou “Oncologia de Radiação”, refere-se ao uso medicinal de radiação de ionização na prevenção / profilaxia (terapia adjuvante) e/ou tratamento de câncer;

incluindo a radioterapia externa e interna.

[0099] O termo “terapia direcionada” refere-se à prevenção / profilaxia (terapia de adjuvante) e/ou tratamento de câncer com um ou mais agentes anti-neoplásticos tais como pequenas moléculas ou anticorpos que atuam em tipos específicos de células cancerosas ou células estromais. Algumas terapias direcionadas bloqueiam a ação de determinadas enzimas, proteínas, ou outras moléculas envolvidas no crescimento e propagação de células cancerígenas. Outros tipos de terapias direcionadas ajudam o sistema imunológico a matar as células cancerosas (imunoterapias); inibir a angiogênese, o crescimento e a formação de novos vasos sanguíneos no tumor; ou entregar substâncias tóxicas diretamente às células cancerosas e matá-las. Um exemplo de uma terapia direcionada que é particularmente adequada para ser combinada com os compostos da presente invenção é imunoterapêutica, especialmente imunoterapia direcionada ao receptor de morte celular programado 1 (receptor PD-1) ou seu ligante PD-L1 (Zelenay et al., **2015**, *Cell* 162, 1-14; Yongkui Li et al., *Oncoimmunology* 2016, 5(2):e1074374).

[00100] Quando usado em combinação com os compostos da fórmula (I) / fórmula (II), o termo “terapia direcionada” refere-se especialmente a agentes tais como:

a) Inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou anticorpos bloqueadores (por exemplo, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab e Cetuximab);

b) Inibidores da via RAS / RAF / MEK (por exemplo, Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Trametinib (GSK1120212), Cobimetinib (GDC-0973/XL518), Binimetinib (MEK162, ARRY-162), Selumetinib (AZD6244));

c) Inibidores de aromatase (por exemplo, Exemestane,

Letrozol, Anastrozol, Vorozol, Formestane, Fadrozol);

d) Inibidores de angiogênese, especialmente inibidores de sinalização de VEGF, tais como Bevacuzimab (Avastin), Ramucirumab , Sorafenib ou Axitinib;

e) Inibidores do ponto de verificação imunológico (por exemplo: anticorpos anti-PD1 tais como Pembrolizumab (Lambrolizumab, MK-3475), Nivolumab, Pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; proteínas de fusão visando PD-1 tais como AMP-224; agentes anti-PD1 de pequena molécula tais como, por exemplo, os compostos expostos nos documentos WO2015/033299, WO2015/044900 e WO2015/034820; anticorpos anti-PD1L, tais como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, avelumab (MSB0010718C), durvalumab (MEDI4736); anticorpos anti-PDL2, tais como AMP224; anticorpos anti-CTLA-4, tais como ipilimumab, tremilumab; anticorpos do gene 3 de ativação anti-Linfocítico (LAG-3), tais como BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; anticorpos anti-imunoglobulina M-3 (TIM-3) anti-célula T, tais como MBG453; anticorpos anti-CD137/4-1BB, tais como BMS-663513 / urelumab, PF-05082566; imunoreceptor anti células T com Ig e anticorpos ITIM domínios (TIGIT), tais como RG6058 (anti-TIGIT, MTIG7192A);

f) Abordagens de vacinação (por exemplo, vacinação com células dendríticas, vacinação com peptídeo ou proteína (por exemplo, com peptídeo gp100 ou peptídeo MAGE-A3);

g) Re-introdução de células cancerígenas derivadas de pacientes ou alogênicas (não-próprias) geneticamente modificadas para secretar fatores imunomoduladores, tais como a vacina contra células tumorais transfectadas (GVAX) com o gene do fator estimulador de colônia de monócitos de granulócitos (GVAX), ou a vacina de células tumorais transfectadas com o gene do ligando (FVAX) de tirosina quinase 3 (Fit 3)

relacionada ao Fms, ou a vacina com base no tumor GM-CSF reforçada pelo receptor semelhante a Toll (TEGVAX);

h) Imunoterapias adotivas baseadas em células T, incluindo células T projetadas pelo receptor de antígeno quimérico (CAR) (por exemplo, CTL019);

i) Terapia baseada em citocinas ou imunocitocinas (por exemplo, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interleucina 2, interleucina 15);

j) Agonistas do receptor do tipo Toll (TLR) (por exemplo, resiquimod, imiquimod, glucopiranosil lípido A, oligodesoxi nucleotídeos CpG);

k) Análogos de talidomida (por exemplo, Lenalidomide, Pomalidomide);

l) Inibidores de Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) e/ou Tryptophane-2,3-Dioxygenase (TDO) (por exemplo, RG6078 / NLG919 / GDC-0919; Indoximod / 1MT (1-metiltryptophan), INCB024360 / Epacadostat, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

m) Ativadores de receptores co-estimuladores de células T (por exemplo, anti-OX40 / CD134 (superfamília de receptores do fator de necrose tumoral, membro 4, tal como RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), anti-ligando OX40 / CD252; genes relacionados com a família TNFR induzida por anti-glicocorticoides (GITR) (tais como TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), anticorpos anti-CD40 (membro da superfamília do receptor TNF 5) (tais como Dacetuzumab (SGN-40), HCD122 , CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); anticorpos anti-CD40-ligando (tais como BG9588); anticorpos anti-CD27 tais como Varlilumab);

n) Moléculas que se ligam a um antígeno tumoral específico, assim como um marcador de superfície de células T como anticorpos

biespecíficos (por exemplo RG7802 visando CEA e CD3) ou fragmentos de anticorpos, proteínas miméticas de anticorpos tais como proteínas de repetição de anquirina projetadas (DARPINS), engajador de célula T biespecífica (BITE, por exemplo, AMG103, AMG330);

o) Anticorpos ou inibidores de baixo peso molecular direcionados ao receptor do fator 1 estimulador de colônia (CSF-1R) (por exemplo, Emactuzumab (RG7155), Cabiralizumab (FPA-008), PLX3397);

p) Agentes que têm como alvo pontos de verificação de células imunitárias em células assassinas naturais, tais como anticorpos contra receptores do tipo imunoglobulina de células assassinas (KIR), por exemplo, Lirilumab (IPH2102 / BMS-986015);

q) Agentes que têm como alvo os receptores de adenosina ou as ectonucleases CD39 e CD73 que convertem ATP em adenosina, tais como MEDI9447 (anticorpo anti-CD73), PBF-509; CPI-444 (antagonista do receptor de adenosina A2a).

[00101] Quando utilizados em combinação com os compostos da fórmula (I) / fórmula (II), os inibidores do ponto de verificação imunológico tais como os listados em d), especialmente os que são direcionados ao receptor de morte celular programado 1 (receptor PD-1) ou seu ligante PD-L1, são os preferidos.

[00102] O termo “quimioterapia” refere-se ao tratamento do câncer com um ou mais agentes anti-neoplásicos citotóxicos (“agentes de quimioterapia citotóxicos”). A quimioterapia é usada muitas vezes em conjunto com outros tratamentos contra o câncer, tais como a terapia por radiação ou cirurgia. O termo refere-se especialmente aos agentes quimioterapêuticos citotóxicos convencionais que atuam matando células que se dividem rapidamente, uma das propriedades principais da maioria das células cancerígenas. A quimioterapia pode usar um fármaco de cada vez (quimioterapia de agente único) ou vários medicamentos ao mesmo tempo

(combinação quimioterápica ou poliquimioterapia). A quimioterapia que utiliza fármacos que se convertem em atividade citotóxica somente após a exposição à luz é chamado de fotoquimioterapia ou terapia fotodinâmica.

[00103] Da forma que é utilizado no presente caso, o termo “agente de quimioterapia citotóxica” ou “agente de quimioterapia” refere-se a um agente ativo anti-neoplástico que induz apoptose ou morte celular por necrose. Quando usado em combinação com os compostos da fórmula (I) / fórmula (II), o termo especialmente refere-se a agentes de quimioterapia citotóxica convencionais tais como:

a) Agentes de alquilação (por exemplo, mechlorethamina, chlorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, streptozocin, carmustine, lomustine, melphalan, dacarbazine, temozolomide, fotemustine, thiotepa ou altretamina; especialmente ciclofosfamida, carmustine, melphalan, dacarbazine, ou temozolomida);

b) Fármacos de platina (especialmente cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina);

c) fármacos de antimetabolito (por exemplo, 5-fluorouracil, ácido fólico / leucovorin, capecitabine, 6-mercaptopurine, metotrexate, gemcitabine, citarabine, fludarabine ou pemetrexed; especialmente 5-fluorouracil, folic acid/leucovorin, capecitabine, methotrexate, gemcitabine ou pemetrexed);

d) antibióticos anti-tumor (por exemplo, daunorubicin, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C ou mitoxantrona; especialmente doxorubicina);

e) inibidores mitóticos (por exemplo, paclitaxel, docetaxel, ixabepilone, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vindesine ou estramustine; especialmente paclitaxel, docetaxel, ixabepilone ou, vincristine); ou

f) inibidores de topoisomerase (por exemplo, etoposide, teniposide, topotecan, irinotecan, diflomotecan ou elomotecan; especialmente

etoposide ou irinotecan).

[00104] Quando utilizados em combinação com os compostos da fórmula (I) / fórmula (II), os agentes quimioterápicos citotóxicos preferidos são compreendidos pelos agentes de alquilação anteriormente mencionados (com particularidade fotemustina, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, dacarbazina e seus pró-fármacos tais como a temozolomida em particular ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos; em particular temozolomida); inibidores mitóticos (com particularidade paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos; em particular paclitaxel); fármacos de platina (com particularidade cisplatina, oxaliplatina e carboplatina); bem como etoposide e gemcitabine.

[00105] A quimioterapia pode ser aplicada com uma intenção curativa ou ela pode ajudar a prolongar a vida ou aliviar sintomas.

- Quimioterapia de modalidade combinada é o uso de fármacos com outros tratamentos de câncer, tais como radioterapia ou cirurgia.

- A quimioterapia de indução é o tratamento de primeira linha do câncer com um medicamento quimioterápico. Este tipo de quimioterapia é usado com a intenção curativa.

- A quimioterapia de consolidação é aplicada após a remissão, a fim de prolongar o tempo livre da enfermidade e melhorar a sobrevida global. O fármaco administrado é o mesmo fármaco que proporcionou a remissão.

- A quimioterapia de intensificação é idêntica à quimioterapia de consolidação, mas é usado um fármaco diferente daquele usado na quimioterapia de indução.

- A quimioterapia de combinação envolve tratar um paciente com vários fármacos diferentes simultaneamente. Os fármacos

diferem em seus mecanismos e efeitos colaterais. A maior vantagem consiste em reduzir ao mínimo as possibilidades de desenvolvimento de resistência a qualquer agente. Além disso, os fármacos podem ser usados em doses menores, reduzindo a toxicidade.

- A quimioterapia neoadjuvante é aplicada antes de um tratamento local, como cirurgia, e é projetada para encolher o tumor primário. É também administrada a cânceres com um alto risco de enfermidade micrometastática.

- A quimioterapia adjuvante é administrada após um tratamento local (radioterapia ou cirurgia). Pode ser usada quando há pouca evidência de câncer presente, mas há o risco de recidiva. Também é útil para matar as células cancerígenas que se espalharam para outras partes do corpo. Essas micrometástases podem ser tratadas quimicamente com adjuvante e podem reduzir as taxas de recidiva causadas por essas células disseminadas.

- A quimioterapia de manutenção é um tratamento repetido de baixa dose para prolongar a remissão.

- A quimioterapia de resgate ou quimioterapia paliativa é aplicada sem intenção curativa, mas simplesmente para diminuir a carga tumoral e aumentar a expectativa de vida. Para estes esquemas, espera-se de um modo geral um perfil de toxicidade melhor.

[00106] “Simultaneamente”, quando se refere a um tipo de administração, significa na presente aplicação que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes e/ou tratamentos ativos aproximadamente ao mesmo tempo; entendendo-se que uma administração simultânea levará à exposição do paciente aos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos ao mesmo tempo. Quando administrados simultaneamente, os referidos dois ou mais ingredientes ativos podem ser administrados em uma combinação de dose fixa, ou em uma combinação de dose não fixa equivalente (por exemplo, utilizando-se duas ou

mais composições farmacêuticas diferentes a serem administradas pela mesma via de administração aproximadamente ao mesmo tempo), ou por uma combinação de dose não fixa usando-se duas ou mais vias diferentes de administração; a administração que conduz à exposição essencialmente simultânea do paciente aos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos. Por exemplo, quando utilizados em combinação com quimioterapia e/ou terapias direcionadas adequadas, os presentes antagonistas EP2 / EP4 possivelmente seriam utilizados “simultaneamente”.

[00107] “Combinação de dose fixa”, quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de uma única composição farmacêutica que compreende os dois ou mais ingredientes ativos.

[00108] “Separadamente”, quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos em diferentes momentos no tempo; entendendo-se que uma administração separada conduzirá a uma fase de tratamento (por exemplo, pelo menos 1 hora, com particularidade pelo menos 6 horas, especialmente pelo menos 12 horas) onde o paciente está exposto aos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos ao mesmo tempo; mas uma administração separada também pode conduzir a uma fase de tratamento onde, durante um certo período de tempo (por exemplo, pelo menos 12 horas, especialmente pelo menos um dia) o paciente fica exposto a apenas um dos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos. A administração separada, refere-se especialmente a situações em que pelo menos um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos é aplicado com uma periodicidade substancialmente diferente da administração diária (por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia) ou o tratamento é aplicado, por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia, e outro é aplicado, por exemplo, em dias alternados, uma vez por semana ou em espaços de tempo

ainda maiores). Por exemplo, quando utilizado em combinação com radioterapia, os presentes antagonistas EP2 / EP4 possivelmente seriam usados “separadamente”.

[00109] Por administração “ao longo de um período de tempo” entende-se no presente pedido a administração subsequente de dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos em diferentes espaços de tempo. O termo em particular refere-se a um método de administração de acordo com o qual toda a administração de um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos é completada antes que tenha início a administração do outro / os outros. Deste modo, é possível administrar um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos durante vários meses antes de se administrar o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s) e/ou tratamento(s).

[00110] A administração “durante um período de tempo” também abrange situações em que o composto da fórmula (I) / fórmula (II) seria usado em um tratamento iniciado após o término de uma quimioterapia inicial (por exemplo, uma quimioterapia de indução) e/ou tratamento radioterápico e/ou tratamento terapêutico direcionado, em que o referido tratamento seria opcionalmente em combinação com tratamento quimioterapêutico adicional e/ou contínuo e/ou tratamento terapêutico direcionado (por exemplo, em combinação com uma quimioterapia de consolidação, uma quimioterapia de intensificação, uma quimioterapia adjuvante, ou uma quimioterapia de manutenção ou seus equivalentes radioterapêuticos); em que tal tratamento quimioterapêutico e/ou radioterapêutico adicional / contínuo e/ou tratamento terapêutico direcionado seria simultaneamente, separadamente ou ao longo de um período de tempo no sentido de “não aplicado com a mesma periodicidade”.

[00111] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) tais como definidos nas concretizações 1) a 29) também são de utilidade em um método de modulação de uma resposta imune em um paciente que tem um tumor, que

que compreende a administração de uma quantidade efetiva do composto da fórmula (I) / fórmula (II) [em que notavelmente a dita administração da dita quantidade eficaz resulta no bloqueio farmacologicamente ativo dos receptores EP2, ou dos receptores EP4, de ambos os receptores EP2 e EP4] ; em que a dita quantidade efetiva reativa o sistema imune no tumor do dito paciente; em que especialmente a dita quantidade efetiva:

- neutraliza a polarização de macrófagos associados a tumor no sentido de macrófagos M2 promotores de tumor; e/ou
- regula negativamente a ativação, expansão e/ou a função efetora de células imunossupressoras que se acumularam em um tumor (especialmente de células T reguladoras (Tregs) e/ou células supressoras derivadas de mieloides (MDSC)); e/ou
- regula positivamente a expressão de IFN-e/ou TNF- α e/ou IL-12 e/ou IL-2 em células imunes, tais como células assassinas naturais, células T, células dendríticas e macrófagos (levando à indução de apoptose e/ou tumorigênese restringida de células tumorais); e/ou
- neutraliza direta ou indiretamente a ativação suprimida, a responsividade da IL-2 e a expansão das células T citotóxicas (diminuindo assim a imunossupressão local).

[00112] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) tais como definidos nas concretizações 1) a 29) também são de utilidade em um método de diminuição de crescimento de tumor e/ou redução de dimensão de tumor em um paciente portador de um tumor, que compreende a administração de uma quantidade efetiva do composto da fórmula (I) / fórmula (II) [em que notavelmente a dita administração da dita quantidade eficaz resulta no bloqueio farmacologicamente ativo dos receptores EP2, ou dos receptores EP4, de ambos os receptores EP2 e EP4] ; em que a dita quantidade efetiva regula negativamente a angiogênese tumoral (especialmente por meio da diminuição da motilidade e/ou sobrevivência das células endoteliais, e/ou pelo

decréscimo da expressão do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)); e/ou em que a dita quantidade efetiva diminui a sobrevivência das células tumorais e/ou induz a apoptose de células tumorais (especialmente por intermédio da inibição de sinalização de PI3K/AKT e MAPK).

[00113] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) tais como definidos nas concretizações 1) a 29) também são de utilidade em um método de modulação de uma resposta imune em um paciente que tem um tumor, que compreende a administração de uma quantidade efetiva do composto da fórmula (I) / fórmula (II) [em que notavelmente a dita administração da dita quantidade eficaz resulta no bloqueio farmacologicamente ativo dos receptores EP2, ou dos receptores EP4, de ambos os receptores EP2 e EP4] ; em que a dita quantidade efetiva reativa o sistema imune no tumor do dito paciente; em que a dita quantidade efetiva ativa a citotoxicidade e a produção de citocina das células exterminadoras naturais e/ou células T citotóxicas.

[00114] Além disso, quaisquer preferências e (sub-) concretizações indicadas para os compostos da fórmula (II) (seja para os próprios compostos, sais dos mesmos, composições que os contêm ou sais dos mesmos, ou usos de seus compostos ou sais, e outros assemelhados) aplicam-se *mutatis mutandis* aos compostos da fórmula (I).

Preparação dos compostos da fórmula (I) / fórmula (II):

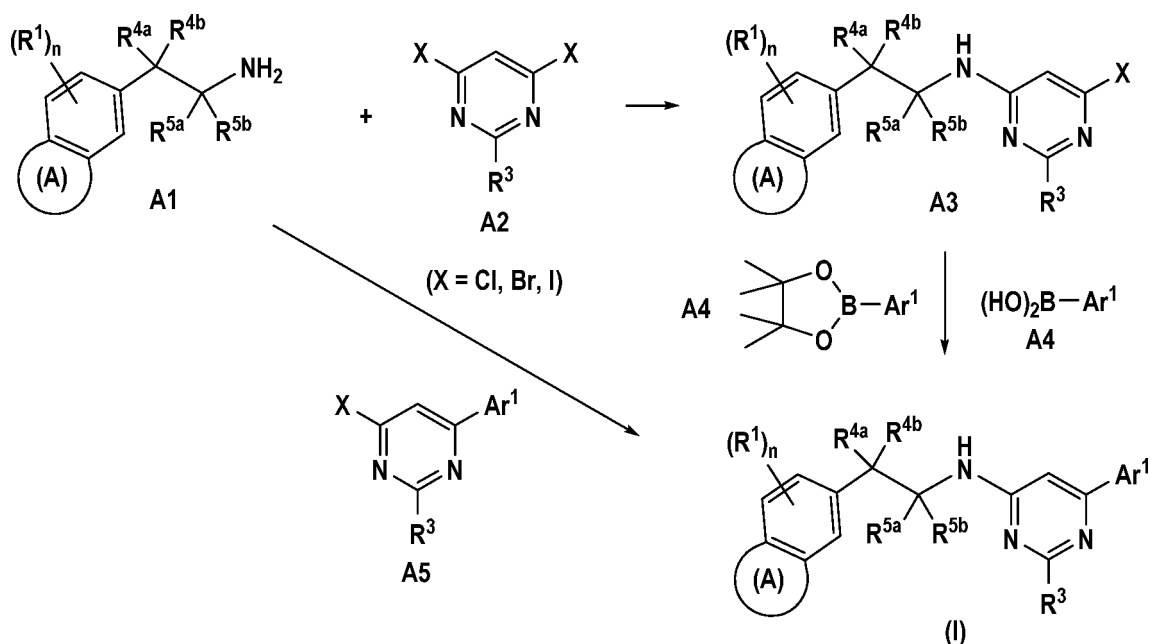
[00115] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos na literatura, por meio dos métodos apresentados adiante, por meio dos métodos expostos na parte experimental apresentada mais adiante ou por meio de métodos análogos. As condições de reação ótimas podem variar de acordo com os reagentes ou solventes particulares utilizados, mas tais condições podem ser determinadas por uma pessoa versada na técnica através de procedimentos de otimização de rotina. Em alguns casos, a ordem de executar os seguintes esquemas de reação, e/ou etapas de reação, pode variar a fim de facilitar a

reação ou para evitar produtos de reação indesejados. Na sequência geral das reações descritas mais adiante, os grupos **R¹**, **R³**, **R^{4a}**, **R^{4b}**, **R^{5a}**, **R^{5b}** e **Ar¹** são tais como definidos para a fórmula (I) / fórmula (II). Outras abreviaturas usadas no presente caso são explicitamente definidas, ou são tais como definidas na seção experimental. De acordo com alguns casos os grupos genéricos **R¹**, **R³**, **R^{4a}**, **R^{4b}**, **R^{5a}**, **R^{5b}** e **Ar¹** poderão ser incompatíveis com o conjunto ilustrado nos esquemas mais adiante e deste modo irão requerer o uso de grupos de proteção (PG). O uso de grupos de proteção é amplamente conhecido na técnica (vide, por exemplo, “Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para os propósitos desta exposição, presumir-se-á que os grupos de proteção conforma necessários estão na posição. De acordo com alguns casos, o produto final pode ser ainda modificado, por exemplo, por manipulação de substituintes para proporcionar um novo produto final. Estas manipulações podem incluir, sendo que não se fica limitado às mesmas, reações de redução, oxidação, alquilação, acilação, hidrólise e acoplamento transversal catalisado por metal de transição que são comumente conhecidas de uma pessoa versada na técnica. Os compostos obtidos podem também ser convertidos em sais, especialmente sais farmacologicamente aceitáveis, de um modo em si conhecido.

[00116] Os compostos da fórmula (I) / fórmula (II) da presente invenção podem ser preparados de acordo com as sequências de reação gerais que se encontram expostas em seguida.

[00117] Uma via sintética geral que permite a preparação de compostos de fórmula (I) / fórmula (II) é apresentada no *esquema 1*. Assim, os precursores **A3** podem ser obtidos por substituições aromáticas nucleofílicas entre aminas primárias **A1** e pirimidinas **A2** (em que **X** é um cloro, um bromo ou um iodo), na presença de uma base como TEA, DIPEA ou K₂CO₃, em um solvente como isopropanol, butanol, DMF ou THF, em temperatura

ambiente ou temperatura elevada. Os compostos de fórmula (I) podem ser produzidos através de reações de acoplamento cruzado de Suzuki dos derivados de haleto de pirimidina **A3** com ácidos borônicos ou ésteres de boronato **A4**. As reações de acoplamento cruzado de Suzuki típicas podem ser realizadas na presença de uma base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 , ou CsF e um catalisador como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$ ou $Pd(OAc)_2$, em um solvente como etanol, THF, água, ou misturas dos mesmos, tipicamente em temperaturas elevadas. Os ácidos borônicos ou ésteres de boronato **A4** podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, ou sintetizados por meio de métodos descritos na literatura, ou por meio de métodos conhecidos de uma pessoa versada na técnica. Um derivado de ácido borônico pode ser formado por meio da reação de borilação de Miyaura, por meio de acoplamento transversal de bis(pinacolato) diboro com halogenetos ou triflatos de aril, na presença de uma base tal como acetato de potássio e um catalisador tal como $Pd(dppf)Cl_2$. De uma forma alternativa, um derivado de ácido borônico pode ser formado por meio de uma sequência de litiação / borilação, tipicamente sob baixas temperaturas, utilizando-se *n*-butil-lítio ou di-isopropilamida de lítio como a base, e tri-isopropilborato ou éster de pinacol de ácido isopropoxi borônico, em um solvente, tais como dietil éter ou THF. Em uma variante, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados através de substituições aromáticas nucleofílicas entre aminas primárias **A1** e haletos de pirimidina substituídos **A5**, em que **X** é um cloro, um bromo ou um iodo (*esquema 1*).

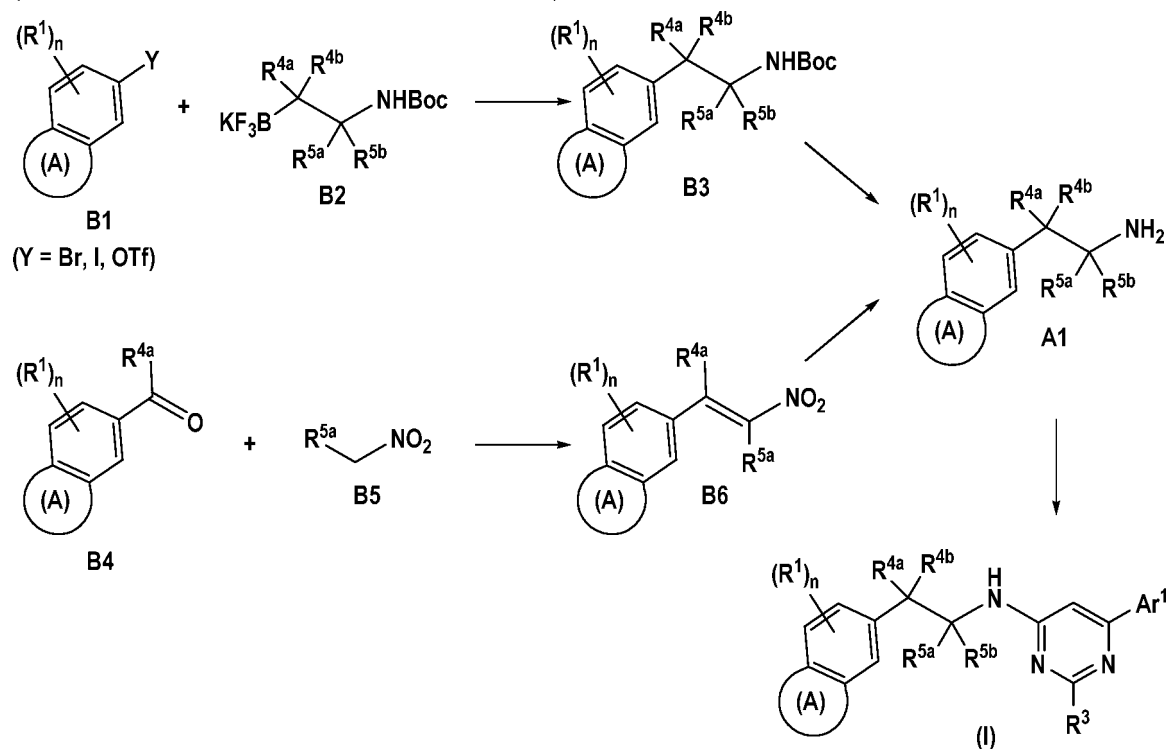


Esquema 1. Preparações gerais de compostos da fórmula (I); no *esquema 1*, X representa Cl, Br ou I.

[00118] De uma forma alternativa, os compostos da fórmula (I) podem ser sintetizados pela reação de um composto da fórmula **A1** com um composto da fórmula **A5** em que X representa OH, na presença de um agente de acoplamento tal como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)-fosfônio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfônio (PiBOP) ou hexaclorociclotrifosfazeno, na presença de uma base tal como DBU, DIPEA ou TEA em um solvente tal como THF, MeCN ou DMF, sob baixas temperaturas, ou sob a RT, ou sob temperaturas elevadas.

[00119] As preparações das aminas primárias **A1** necessárias são descritas no *esquema 2*. Os aromáticos aminoetilados ou heteroaromáticos **B3** podem ser produzidos através de reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura dos eletrófilos aromáticos ou heteroaromáticos correspondentes **B1** (brometos, iodetos ou triflatos) com β -aminoetiltrifluoroboratos de potássio protegidos por Boc **B2**. Tais reações de acoplamento cruzado podem ser realizadas usando as condições descritas [Pd(dppf)Cl₂ ou combinação de Pd(OAc)₂ e RuPhos como sistema catalítico, Cs₂CO₃ como base, em uma

mistura de tolueno/H₂O, a temperaturas elevadas]. As amins primárias correspondentes **A1** podem ser obtidas após a desproteção de Boc dos derivados **B3**, em condições ácidas, e podem ser convertidas em compostos da fórmula (I) com as seqüências sintéticas descritas no *esquema 1*. Em uma variante apresentada no *esquema 2*, as amins primárias **A1** podem ser preparadas a partir dos precursores de carbonila **B4** e compostos nitro **B5** por meio da reação de Henry (butilamina/ácido acético/peneiras moleculares/90°C) e subsequente redução dos nitroalcenos **B6** produzidos (hidreto de lítio alumínio/THF/80°C).

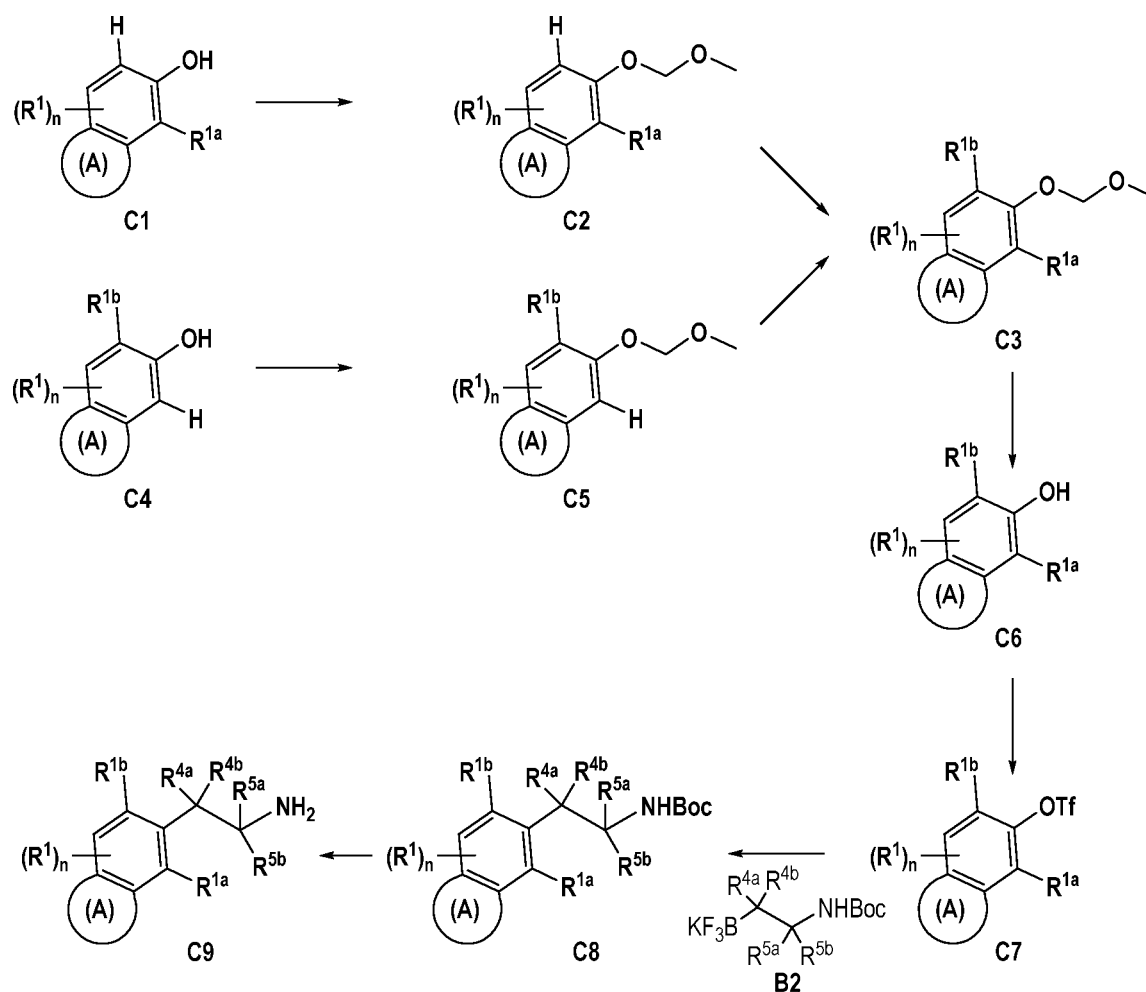


Esquema 2. Preparações de aromáticos de β-aminoetila substituídos e heteroaromáticos **A1**; no *esquema 2*, Y representa Br, I ou OTf.

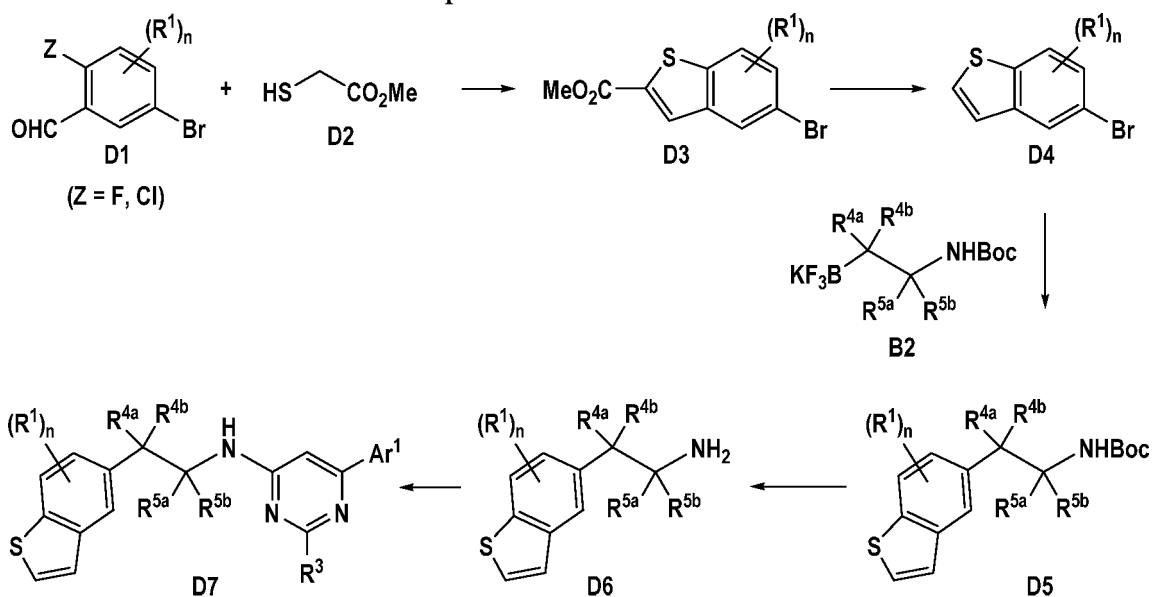
[00120] A preparação específica de β-aminoetila/heteroaromáticos **C9** com dois substituintes orto (R^{1a} e R^{1b}) é descrita no *esquema 3*. Os derivados **C9** podem ser sintetizados com uma abordagem baseada em metalação direta usando a fração metoximetila (MOM) como um grupo orto-direcionador. Os derivados protegidos por MOM (**C2/C5**) podem ser acessados a partir dos correspondentes hidróxi-aromáticos/heteroaromáticos **C1** e **C4** (NaH/MeOCH₂Cl/DMF) e podem ser convertidos regioseletivamente nos

derivados correspondentes **C3** via orto-litiação (n-BuLi/THF/-78°C) e subsequente resfriamento brusco com o reagente eletrofílico apropriado. O grupo metoximetila em **C3** pode ser removido sob condições ácidas suaves para dar os derivados **C6** que podem ser convertidos nos triflatos **C7** correspondentes para acoplamento subsequente com β -aminometiltrifluoroboratos de potássio protegidos por Boc **B2**. A desproteção de Boc dos produtos resultantes **C8** pode fornecer as aminas primárias correspondentes **C9** que podem ser convertidas em compostos da fórmula (I) de acordo com as sequências descritas no *esquema 1*.

[00121] Os benzotiofenos substituídos correspondentes aos compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com a via sintética descrita no *esquema 4*. Os orto-fluorobenzaldeídos ou os orto-clorobenzaldeídos **D1** podem sofrer substituição nucleofílica aromática por tratamento com tioglicolato de metila **D2** na presença de uma base (K_2CO_3 / DMF), e os derivados de benzotiofeno **D3** podem resultar de um fechamento subsequente do anel a temperaturas elevadas. A hidrólise alcalina da funcionalidade éster em **D3** seguida por descarboxilação mediada por cobre dos ácidos benzotiofeno-2-carboxílicos resultantes ($CuO/DMF/140^\circ C$) pode prover derivados **D4**. Uma subsequente aminoetilação Suzuki-Miyaura de bromobenzotiofenos **D4** usando β -aminoetiltrifluoroboratos de potássio **B2** protegidos com Boc pode fornecer derivados **D5** que podem ser convertidos em aminas primárias **D6** após a desproteção de Boc sob condições ácidas. Finalmente, os produtos alvo **D7** correspondentes aos compostos da fórmula (I) podem ser obtidos com as sequências descritas no *esquema 1*.



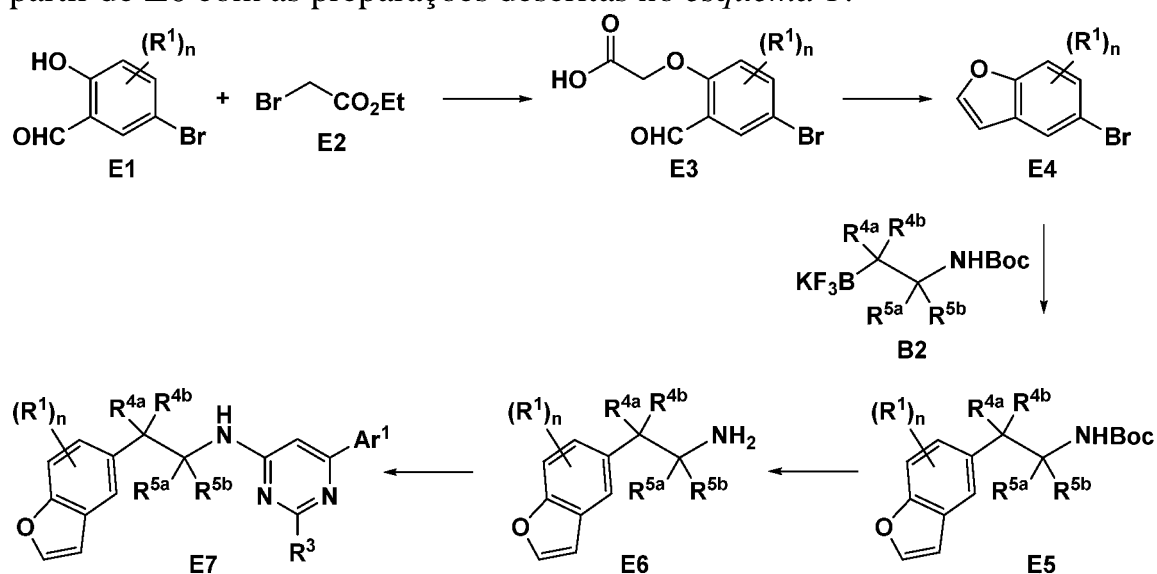
Esquema 3. A preparação de β-aminoetil aromáticos/heteroaromáticos **C9** substituídos com orto-substituintes R^{1a} e R^{1b} ; no *esquema 3*, os substituintes R^{1a} e R^{1b} são como definidos para o substituinte R^1 .



Esquema 4. A preparação de benzotiofenos substituídos **D7** correspondentes

aos compostos da fórmula (I); no *esquema 4*, Z representa F ou Cl.

[00122] Os benzofuranos substituídos correspondentes aos compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com a via sintética mostrada no *esquema 5*. Os orto-hidroxibenzaldeídos **E1** podem ser convertidos nos ácidos fenoxiacéticos **E3** correspondentes por alquilação *O* com bromoacetato de etila **E2** seguido por saponificação da funcionalidade éster. O aquecimento subsequente dos ácidos carboxílicos **E3** resultantes com acetato de sódio em anidrido acético pode fornecer os benzofuranos **E4** substituídos. Uma aminoetilação Suzuki-Miyaura de bromobenzofuranos **E4** usando β -aminoetiltrifluoroboratos de potássio **B2** protegidos com Boc pode então fornecer derivados **E5** que podem ser convertidos em aminas primárias **E6** após a desproteção de Boc sob condições ácidas. Os produtos alvo **E7** correspondentes aos compostos da fórmula (I) podem ser finalmente obtidos a partir de **E6** com as preparações descritas no *esquema 1*.



Esquema 5. Preparação de benzofuranos **E7** substituídos correspondentes a compostos da fórmula (I).

[00123] Os exemplos expostos em seguida são proporcionados com a finalidade de ilustrar a invenção. Estes exemplos são apenas ilustrativos e não deverão ser considerados como limitativos da invenção em hipótese alguma.

Parte Experimental

I. Química

[00124] Todas as temperaturas são estabelecidas em °C. Os materiais de partida disponíveis comercialmente foram usados da forma recebida sem qualquer outra purificação. A não ser que de outro modo especificado, todas as reações foram realizadas em material de vidro submetido a secagem em estufa sob atmosfera de nitrogênio. Os compostos foram purificados por meio de cromatografia de coluna flash em sílica gel ou por meio de HPLC de preparação. Os compostos descritos na invenção são caracterizados por meio de dados de LC-MS (o tempo de retenção t_R é dado em min.; peso molecular obtido a partir do espectro de massa é dado em g/mol) utilizando-se a condição listada adiante. Nos casos onde os compostos da presente invenção aparecem na forma de uma mistura de isômeros conformacionais, com particularidade visíveis nos seus espectros de LC-MS, é dado o tempo de retenção do conformador mais abundante. De acordo com alguns casos os compostos são isolados depois de purificação na forma do correspondente sal de amônio (*1), ou do respectivo sal de ácido fórmico (*2); esses compostos são marcados correspondentemente.

Equipamento analítico LC-MS:

Bomba de HPLC: Bomba de gradientee binário, Agilent G4220A ou equivalente

Amostrador Automático: Gilson LH215 (with Gilson 845z injector) ou equivalente

Compartimento de coluna: Dionex TCC-3000RS ou equivalente

Desgasificador: Dionex SRD-3200 ou equivalente

Bomba de preparo: Dionex HPG-3200SD ou equivalente

Detector de DAD: Agilent G4212A ou equivalente

Detector de MS: Analisador de massa quadrupolo único, Thermo Finnigan MSQPlus ou equivalente

Detector de ELS: Sedere SEDEX 90 ou equivalente

LC-MS com condições ácidas

Método A: Coluna: Zorbax SB-aq (3,5 µm, 4,6 x 50 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; watere + 0,04% TFA [eluente B]. Gradiente: 95% B → 5% B durante 1,5 min. (flyxo: 4,5 mL/min). Detecção: UV/Vis + MS.

Método B: Coluna: Zorbax RRHD SB-aq (1,8 µm, 2,1 x 50 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; watere + 0,04% TFA [eluente B]. Gradiente: 95% B → 5% B durante 2,0 min. (flyxo: 0,8 mL/min). Detecção: UV/Vis + MS.

Método C: Coluna: Waters XBridge C18 (2,5 µm, 4,6 x 30 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; watere + 0,04% TFA [eluente B]. Gradiente: 95% B → 5% B durante 1,5 min. (flyxo: 4,5 mL/min). Detecção: UV/Vis + MS.

Método D: Waters Acquity Binary, Gerenciador de Solvente, MS: Waters SQ Detector, DAD: Detector de Acuidade de UPLC PDA, ELSD: Acuidade de UPLC ELSD Column ACQUITY UPLC CSH C18 1,7µm 2,1x50 mm a partir de Waters, termostatizado no Gerenciador de Coluna de Acuidade de UPLC sob 60°C. Eluentes: A: H₂O + 0,05% ácido fórmico; B: MeCN + 0,045% ácido fórmico. Método: Gradiente: 2% B 98% B durante 2,0 min. Fluxo: 1,0 mL/min. Detecção: UV 214 nm e ELSD, e MS, t_R é dado em min.

LC-MS com condições básicas

Método E: Coluna: Waters BEH C₁₈, 3,0 x 50mm, 2,5µm). Eluentes: A: água / NH₃ [c(NH₃) = 13 mmol/l] , B: MeCN, método: 5%B até 95%B em 2min., Fluxo 1,6 ml / min., Detecção UV: 214 nm.

Equipamento de HPLC de preparação:

Bomba de HPLC Gilson 333/334 equipada com Gilson LH215, degaseificador Dionex SRD-3200,

Bomba de preparação Dionex ISO-3100A, detector Dionex DAD-3000 DAD, Analisador monocanal de massa quadrupolo MS, Thermo Finnigan MSQ Plus, divisor de fluxo MRA100-000, detector PL-ELS1000 ELS Polymer Laboratories.

HPLC de preparação com condições básicas

Coluna: Waters XBridge (10 μ m, 75 x 30 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; água + 0,5% NH₄OH (25% aq.) [eluente B] ; Gradientee vide **Tabela 1** (fluxo: 75 mL/min.), a percentagem de partida de luente A (x) é determinada na dependência da polaridade do composto a ser purificado. Detecção: UV/Vis + MS

Tabela 1

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Preparative HPLC with acidic conditions

Coluna: Waters Atlantis T3 (10 μ m, 75 x 30 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; água + 0,5% HCO₂H [eluente B] ; por meio de cromatografia flash em sílica, eluição com um gradientee vide **Tabela 2** (fluxo: 75 mL/min.), a percentagem de partida de luente A (x) é determinada na dependência da polaridade do composto a ser purificado. Detecção: UV/Vis + MS

Tabela 2

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Abreviaturas (tais como usadas anteriormente ou mais adiante no presente caso):

AcOH	ácido acético
anh.	anidro
aq.	aquoso
atm	atmosfera
boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonila

BOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)- tris(dimetilamino)-fosfônio
BuLi	n-butilítio
d	dias
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DIBAL/DIBAL-H	hidreto de di-isobutilalumínio
DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etil
Et ₂ O	dietileter
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
Ex.	exemplo
FC	Cromatografia flash em silica gel
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de (1- [Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5- b]piridínio)
hept	heptano(s)
HCl	ácido clorídrico ou cloreto de hidrogênio
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
HV	condições de alto vácuo

ⁱ Bu	isobutil
ⁱ Pr	isopropil
LAH	hidreto de lítio alumínio
LC-MS	cromatografia de líquido – espectrometria de massa
Lit.	Literatura
M	mol/l
Me	metil
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnésio
mL	mililitro
min.	minuto(s)
MOM	metoximetila
MW	microondas
NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
NMP	N-metil-2-pirrolidona
ⁿ Pr	n-propil
OAc	acetato
Pd(OAc) ₂	acetato de paládio(II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilideno acetona) di-paládio (0)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	complexo [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II) com diclorometano
Pd(PPh ₃) ₄	tetracis(trifenilfosfino)paládio(0)
Ph	fenil
PPh ₃	trifenil fosfina
prep.	Preparativa

PTFE	politetrafluoroetileno
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxi)-tripirrolidino-fosfônio
rac	racêmico
RM	mistura de reação
RT	temperatura ambiente
RuPhos	2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-isopropoxibifenila
s	segundo(s)
sat.	saturado (se não for indicado de outro modo: sat. aq.)
Selectfluor	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
<i>t</i> Bu	terc-butil = butil terciário
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometanossulfonila
TFA	ácido trifluoro acético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
tosil	p-tolueno-sulfonil
<i>t</i> _R	tempo de retenção
triflato	<i>sulfonato de trifluorometano</i>
<i>Xantphos</i>	<i>4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno</i>

A- Preparação de precursores e intermediários

A.1. Síntese de derivados de halogeneto de pirimidina da fórmula (A3)

A.1.1.6-Cloro-N-(2-(3-etoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00125] A uma solução de cloridrato de 2-(3-etoxinaftalen-2-il)etan-1-amina (560 mg, 2,16 mmol) em 2-propanol (22 mL) à RT adiciona-se TEA (1,05 mL, 7,54 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (398 mg, 2,67 mmol). A RM é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 1,5 h e é então deixada

resfriar até a RT. DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(3-etoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido esbranquiçado (570 mg, 80%). LC-MS A: $t_R = 0,99$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328,09$.

A.1.1.1. Cloridrato de 2-(3-etoxinaftalen-2-il)etan-1-amina

[00126] A uma solução de (2-(3-etoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila (680 mg, 2,16 mmol) em DCM (20 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (4,30 mL, 17,20 mmol) e a RM é agitada durante a noite à RT. A RM é então concentrada sob pressão reduzida produzindo cloridrato de 2-(3-etoxinaftalen-2-il)etan-1-amina como um sólido amarelo pálido (560 mg, quantitativo). LC-MS A: $t_R = 0,62$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 216,16$.

A.1.1.2. (2-(3-etoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00127] Uma mistura de 2-bromo-3-etoxinaftaleno (682 mg, 2,66 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (751 mg, 2,99 mmol) e carbonato de cério (2,665 g, 8,15 mmol) em tolueno (15 mL) e água (5 mL) é desgaseificada três vezes. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (30,6 mg, 0,13 mmol) e RuPhos (134 mg, 0,27 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT. Água é adicionada e a RM é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (2-(3-etoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido esbranquiçado (680 mg, 81%). LC-MS A: $t_R = 0,99$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316,19$.

A.1.1.3. 2-Bromo-3-etoxinaftaleno

[00128] Uma solução de 3-bromonaftalen-2-ol (600 mg, 2,66 mmol)

em DMF anidro (14 mL) é tratada à RT com carbonato de cézio (868 mg, 2,66 mmol) e iodoetano (0,235 mL, 2,92 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1,25 h. Água é adicionada e a mistura é extraída três vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas duas vezes com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 2-bromo-3-etoxinaftaleno como um sólido incolor (682 mg, quantitativo). LC-MS A: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.1.2. 6-Cloro-N-(2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00129] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,94 min.; [M+H]⁺ = 298,08.

A.1.2.1. Cloridrato de 2-(1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina

[00130] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: t_R = 0,58 min.; [M+H]⁺ = 186,21.

A.1.2.2. (2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00131] Uma mistura de 2-bromo-1-metilnaftaleno (1,000 g, 4,52 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,147 g, 4,56 mmol) e carbonato de cézio (4,421 g, 13,56 mmol) em tolueno (30 mL) e água (10 mL) é desgaseificada três vezes. Adiciona-se então Pd(dppf)Cl₂ (185 mg, 0,22 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT. Água é adicionada e a RM é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/EtOAc = 7/3) produz (2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo pálido (933 mg, 72%). LC-MS A: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.1.3. 6-Cloro-N-(2-(8-fluoronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00132] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(8-fluoronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,03$ min.; $[M+H]^+ = 302,23$.

A.1.3.1. Cloridrato de 2-(8-fluoronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00133] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(8-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 190,22$.

A.1.3.2. (2-(8-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00134] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 8-fluoronaftalen-2-ila. LC-MS B: $t_R = 1,05$ min; sem ionização.

A.1.3.3. Trifluorometanossulfonato de 8-fluoronaftalen-2-ila

[00135] Uma solução de 8-fluoronaftalen-2-ol (640 mg, 3,87 mmol) e TEA (1,40 mL, 10,04 mmol) em DCM anidro (38 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (1,678 g, 4,65 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz trifluorometanossulfonato de 8-fluoronaftalen-2-ila como um óleo amarelo (1,33 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 1,09$ min; sem ionização.

A.1.4. 6-Cloro-N-(2-(3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00136] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(3-metoxinaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 314,08$.

A.1.4.1. 2-(3-metoxinaftalen-2-il)etan-1-amina

[00137] A uma solução de 3-metoxi-2-naftaldeído (2,00 g, 10,74 mmol) em nitrometano (20 mL) são adicionados sucessivamente peneiras moleculares de 4Å (100 mg), butilamina (0,126 mL, 1,27 mmol) e ácido acético (0,125 mL, 2,18 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por

30 min. A RM é então filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/DCM = 1/1) produz 2-metoxi-3-(2-nitrovinil)naftaleno como um sólido amarelo (1,49 g, 61%). LC-MS A: t_R = 0,95 min; sem ionização.

[00138] A uma solução resfriada (0°C) de 2-metoxi-3-(2-nitrovinil)naftaleno (1,49 g, 6,49 mmol) em THF anidro (10 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de alumínio e lítio (2 M em THF, 11,4 mL, 22,8 mmol). A mistura é então aquecida ao refluxo (80°C), sob nitrogênio, por 15 min. A RM resfriada (0°C) é tratada sucessivamente com água (0,9 mL), 15% de NaOH aq. (0,9 mL) e água (2,6 mL). A mistura heterogênea resultante é então filtrada e o sólido separado é lavado com Et₂O. As camadas do filtrado são separadas e a camada aquosa é extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 2-(3-metoxinaftalen-2-il)etan-1-amina como um óleo amarelo (1,30 g, 99%). LC-MS A: t_R = 0,58 min.; $[M+H]^+$ = 202,20.

A.1.5. 6-Cloro-N-(2-(naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00139] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(naftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 283,93.

A.1.5.1. 2-(naftalen-2-il)etan-1-amina

[00140] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 2-naftaldeído. LC-MS A: t_R = 0,55 min.; $[M+H]^+$ = 172,12.

A.1.6. 6-Cloro-N-(2-(3-metilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00141] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(3-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 298,11.

A.1.6.1. 2-(3-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina

[00142] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 3-metil-2-naftaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 186,28$.

A.1.6.2. 3-metil-2-naftaldeído

[00143] A uma solução resfriada (-78°C) de 2-bromo-3-metilnaftaleno (733 mg, 3,31 mmol) em THF anidro (44 mL) é adicionada uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 2,10 mL, 3,36 mmol) e a RM é adicionalmente agitada a -78°C , sob nitrogênio, por 2 min. Uma solução de DMF anidro (363 mg, 4,97 mmol) em THF anidro (3 mL) é então adicionada à mistura anterior e a agitação a -78°C é continuada por 45 min. A RM é então tratada gota a gota com NH_4Cl sat. aq. (10 mL) e é deixada aquecer até a RT. Água (40 mL) e Et_2O (100 mL) são então adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é adicionalmente extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/DCM = 1/1) produz 3-metil-2-naftaldeído como um sólido incolor (0,42 g, 74%). LC-MS A: $t_R = 0,87$ min; sem ionização.

A.1.7. 6-Cloro-N-(2-(1-fluoronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00144] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1-fluoronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 302,04$.

A.1.7.1. Cloridrato de 2-(1-fluoronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00145] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 190,16$.

A.1.7.2. (2-(1-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00146] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 2-bromo-1-fluoronaftaleno. LC-MS A: $t_R = 0,95$ min; sem ionização.

A.1.8. 6-Cloro-N-(2-(3-(difluorometoxi)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00147] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-(difluorometoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 350,11$.

A.1.8.1. Cloridrato de 2-(3-(Difluorometoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina

[00148] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-(difluorometoxi)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 238,17$.

A.1.8.2. (2-(3-(difluorometoxi)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00149] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 2-bromo-3-(difluorometoxi)naftaleno. LC-MS A: $t_R = 0,97$ min; sem ionização.

A.1.8.3. 2-Bromo-3-(difluorometoxi)naftaleno

[00150] A uma solução resfriada (0°C) de 3-bromonaftalen-2-ol (515 mg, 2,29 mmol) em MeCN (13 mL) e água (13 mL) é adicionado hidróxido de potássio (2,56 g, 45,62 mmol). A mistura é agitada à RT durante 30 min e é então resfriada até -78°C. Adiciona-se (bromodifluorometil)fosfonato de dietila (1,24 g, 4,57 mmol) em uma porção à mistura resfriada e a agitação é então continuada à RT durante a noite. É adicionado Et₂O, as camadas são separadas e a camada aquosa é adicionalmente extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com NaOH aq. 1 M, água e salmoura e são então secos com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/7) produz 2-bromo-3-(difluorometoxi)naftaleno como um óleo amarelo pálido (432 mg, 69%). LC-MS A: $t_R = 0,95$ min; sem ionização.

A.1.9. 6-Cloro-N-(2-(3-cloronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00151] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(3-cloronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 317,99$.

A.1.9.1. 2-(3-Cloronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00152] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 3-cloro-2-naftaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 206,27$.

A.1.9.2. 3-Cloro-2-naftaldeído

[00153] A uma suspensão resfriada (0°C) de clorocromato de piridínio (906 mg, 4,20 mmol) em DCM (10 mL) é adicionada uma solução de (3-cloronaftalen-2-il)metanol (540 mg, 2,80 mmol) em DCM (25 mL). A suspensão preta resultante é adicionalmente agitada a 0°C , sob nitrogênio, por 15 min e depois à RT durante a noite. A RM é então filtrada sobre celite e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (DCM) produz 3-cloro-2-naftaldeído como um sólido amarelo pálido (504 mg, 94%). LC-MS A: $t_R = 0,89$ min; sem ionização.

A.1.9.3. (3-Cloronaftalen-2-il)metanol

[00154] A uma solução resfriada (-78°C) de 3-cloro-2-naftoato de metila (660 mg, 2,99 mmol) em tolueno anidro (20 mL) é adicionada gota a gota tolueno uma solução de DIBAL-H (1 M em tolueno, 9,0 mL, 9,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C , sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C . A agitação a 0°C é continuada por 30 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (8 mL) e com NaOH aq. 1 N (16 mL). A mistura é então deixada aquecer até a RT, é adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo (3-cloronaftalen-2-il)metanol como um sólido rosa pálido (540 mg, 94%). LC-MS A: $t_R = 0,79$ min; sem ionização.

A.1.9.4. 3-cloro-2-naftoato de metila

[00155] A uma solução de ácido 3-cloro-2-naftoico (770 mg, 3,18 mmol) em DMF anidro (18 mL) à RT são adicionados carbonato de cério (1,457 g, 4,47 mmol) e iodometano (0,469 mL, 7,46 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 30 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 3-cloro-2-naftoato de metila como um sólido laranja (660 mg, 94%). LC-MS A: t_R = 0,90 min.; [M+H]⁺ = 221,20.

A.1.9.5. Ácido 3-cloro-2-naftoico

[00156] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 3-amino-2-naftoico (700 mg, 3,18 mmol) em MeCN (13 mL), água (8 mL) e HCl aq. 12 M (2,15 mL) é adicionada gota a gota uma solução de nitrito de sódio (241 mg, 3,50 mmol) em água (2,5 mL). A RM é adicionalmente agitada a 0°C por 1 h e uma solução de cloreto de cobre(I) (1,888 g, 19,10 mmol) em HCl aq. 2 M (5 mL) é então adicionada gota a gota à mistura resfriada. A agitação a 0°C é continuada por 10 min e a mistura é então aquecida a 50°C por 45 min. A RM resultante é então deixada resfriar até a RT e é despejada em gelo/água. A mistura é extraída três vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo ácido 3-cloro-2-naftoico como um sólido marrom (770 mg, quantitativo). LC-MS A: t_R = 0,77 min; sem ionização.

A.1.10. 6-Cloro-N-(2-(3-isopropoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00157] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-isopropoxinaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 1,01 min.; [M+H]⁺ = 342,16.

A.1.10.1. Cloridrato de 2-(3-isopropoxinaftalen-2-il)etan-1-amina

[00158] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-isopropoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 230,20$.

A.1.10.2. (2-(3-isopropoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00159] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 2-bromo-3-isopropoxinaftaleno. LC-MS A: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 330,19$.

A.1.10.3. 2-Bromo-3-isopropoxinaftaleno

[00160] A uma solução de 3-bromonaftalen-2-ol (600 mg, 2,66 mmol) em DMF anidro (14 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (954 mg, 2,93 mmol) e 2-iodopropano (0,292 mL, 2,93 mmol) e a RM é aquecida a 60°C por 6 h. A RM é deixada resfriar até a RT, água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 2-bromo-3-isopropoxinaftaleno como um óleo laranja (749 mg, quantitativo). LC-MS A: $t_R = 1,00$ min; sem ionização.

A.1.11. 6-Cloro-N-(2-(3-(metilamino)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00161] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 3-(2-aminoetil)-N-metilnaftalen-2-amina. LC-MS B: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 313,18$.

A.1.11.1. Cloridrato de 3-(2-aminoetil)-N-metilnaftalen-2-amina

[00162] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-(metilamino)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 201,17$.

A.1.11.2. (2-(3-(metilamino)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00163] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 3-iodo-N-metilnaftalen-2-amina. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 301,22$.

A.1.11.3. 3-iodo-N-metilnaftalen-2-amina

[00164] A uma solução de 3-iodonaftalen-2-amina (800 mg, 2,97 mmol) em DMF anidro (4 mL) à RT adiciona-se carbonato de potássio (616 mg, 4,46 mmol) e iodometano (0,374 mL, 5,95 mmol) e a RM é agitada à RT por 5,5 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 3-iodo-N-metilnaftalen-2-amina como um óleo amarelo. LC-MS B: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 284,05$.

A.1.12. 6-Cloro-N-(2-(1-cloronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00165] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1-cloronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 317,99$.

A.1.12.1. Cloridrato de 2-(1-cloronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00166] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-cloronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 206,13$.

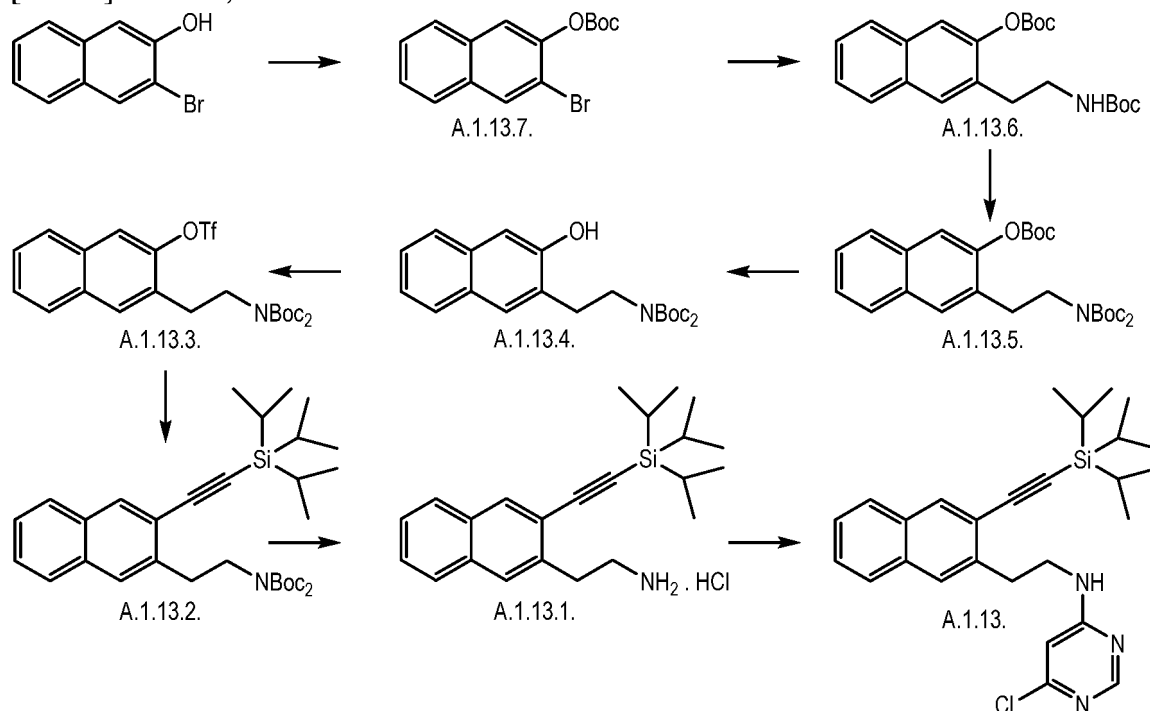
A.1.12.2. (2-(1-cloronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00167] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 2-bromo-1-cloronaftaleno. LC-MS A: $t_R = 0,98$ min; sem ionização.

A.1.13. 6-Cloro-N-(2-(3-((tri-isopropilsilil)etinil)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00168] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-((tri-

isopropilsilil)etnil)naftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 1,20$ min.; $[M+H]^+ = 464,16$.



A.1.13.1. Cloridrato de 2-(3-((tri-isopropilsilil)etnil)naftalen-2-il)etan-1-amina

[00169] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1. usando o intermediário A.1.13.2. LC-MS A: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 352,17$.

A.1.13.2. Preparação do intermediário A.1.13.2.

[00170] A uma solução do intermediário A.1.13.3. (412 mg, 0,79 mmol) em TEA (7 mL) são adicionados sucessivamente iodeto de cobre(I) (21 mg, 0,11 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 mg, 0,039 mmol). A mistura é então desgaseificada com nitrogênio e (tri-isopropilsilil)acetileno (0,356 mL, 1,59 mmol) é adicionado. A RM é aquecida a 50°C , sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então filtrada sobre celite e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz o intermediário A.1.13.2. como um óleo marrom (361 mg, 83%). LC-MS A: $t_R = 1,27$ min; sem ionização.

A.1.13.3. Preparação do intermediário A.1.13.3.

[00171] Uma solução do intermediário A.1.13.4. (390 mg, 1,01 mmol) e TEA (0,365 mL, 2,62 mmol) em DCM anidro (10 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (617 mg, 1,71 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz o intermediário A.1.13.3. como um sólido incolor (411 mg, 79%). LC-MS A: t_R = 1,12 min; sem ionização.

A.1.13.4. Preparação do intermediário A.1.13.4.

[00172] Uma suspensão do intermediário A.1.13.5. (528 mg, 1,08 mmol) em MeOH (11 mL) é tratada à RT com NaOH aq. 2,8 M (3,85 mL, 10,78 mmol) e a RM é aquecida a 55°C por 20 min. A RM é então deixada resfriar até a RT e MeOH é removido sob pressão reduzida. É adicionado NH_4Cl sat. aq., as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo o intermediário A.1.13.4. como um sólido esbranquiçado (390 mg, 93%). LC-MS A: t_R = 0,99 min; sem ionização.

A.1.13.5. Preparação do intermediário A.1.13.5.

[00173] Uma solução do intermediário A.1.13.6. (456 mg, 1,18 mmol) em MeCN (12 mL) é tratada à RT com dicarbonato de di-terc-butila (337 mg, 1,53 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (14 mg, 0,11 mmol), e a RM é aquecida a 60°C por 1,5h. Uma segunda adição de dicarbonato de di-terc-butila (128 mg, 0,58 mmol) é então realizada e o aquecimento a 60°C é continuado por 30 min. A RM é deixada resfriar até a RT, NH_4Cl sat. aq. é adicionado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz o intermediário A.1.13.5.

como um óleo incolor (528 mg, 92%). LC-MS A: $t_R = 1,11$ min; sem ionização.

A.1.13.6. (2-(3-((terc-butoxicarbonil)oxi)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00174] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando carbonato de 3-bromonaftalen-2-il terc-butila. LC-MS A: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 388,30$.

A.1.13.7. Carbonato de 3-bromonaftalen-2-il terc-butila

[00175] Uma solução de 3-bromonaftalen-2-ol (410 mg, 1,82 mmol) em MeCN (18 mL) é tratada à RT com dicarbonato de di-terc-butila (521 mg, 2,37 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,18 mmol). A RM é então aquecida a 50°C por 45 min. A RM é deixada resfriar até a RT, NH_4Cl sat. aq. é adicionado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz carbonato de 3-bromonaftalen-2-il terc-butila como um sólido incolor (643 mg, quantitativo). LC-MS A: $t_R = 1,00$ min; sem ionização.

A.1.14. 3-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-2-naftonitrila

[00176] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 3-(2-aminoetil)-2-naftonitrila. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 309,06$.

[00177] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1. usando o intermediário A.1.14.2. (com R = H, Boc). LC-MS A: t_R = 0,56 min.; $[M+H]^+ = 197,22$.

[00178] A uma solução do intermediário A.1.14.3. (500 mg, 1,11 mmol) em DMF anidro (6 mL) são adicionados sucessivamente cianeto de zinco (160 mg, 1,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (52 mg, 0,055 mmol), Xantphos (66 mg, 0,11 mmol) e TMEDA (33 µL, 0,22 mmol). A RM é aquecida a 140°C por 20 min. A RM é deixada resfriar até a RT e é então filtrada sobre celite. Água e Et₂O são adicionados, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 85/15) produz o intermediário A.1.14.2. (R = Boc) como um sólido amarelo pálido (211 mg, 48%). LC-MS A: t_R = 1,05 min; sem ionização. O intermediário A.1.14.2. (R = H) também é isolado como um sólido incolor (81 mg). LC-MS A: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.1.14.3. Preparação do intermediário A.1.14.3.

[00179] Uma solução de (2-(3-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila (1,52 g, 4,34 mmol) em MeCN (20 mL) é tratada à RT com dicarbonato de di-terc-butila (1,24 g, 5,64 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (54 mg, 0,43 mmol). A RM é então aquecida até 50°C por 15 h. A RM é deixada resfriar até a RT, NH₄Cl sat. aq. é adicionado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz o intermediário A.1.14.3. como um óleo laranja (1,64 g, 84%). LC-MS A: t_R = 1,11 min; sem ionização.

A.1.14.4. (2-(3-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00180] Uma solução resfriada (0°C) de 2-(3-bromonaftalen-2-il)etan-1-amina (1,85 g, 7,41 mmol) e DIPEA (2,54 mL, 14,80 mmol) em DCM (25 mL) é tratada com uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (1,94 g, 8,89 mmol) em DCM (10 mL). A RM é adicionalmente agitada a 0°C por 15 min e depois à RT por 15 h. É adicionada água e as camadas são separadas. A camada orgânica é então lavada com salmoura, seca com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/2) produz (2-(3-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido laranja (1,72 g, 66%). LC-MS A: t_R = 0,99 min; sem ionização.

A.1.14.5. 2-(3-bromonaftalen-2-il)etan-1-amina

[00181] 95% de H₂SO₄ (0,47 mL) é adicionado gota a gota a uma solução resfriada (-10°C) de LAH (2 M em THF, 17,20 mL, 34,40 mmol) e a mistura é agitada a -10°C por 20 min. Uma solução de 2-bromo-3-(2-nitrovinil)naftaleno (2,14 g, 7,69 mmol) em THF (25 mL) é então adicionada e a agitação é continuada a -10°C por 25 min e então à RT por 30 min. A RM é resfriada até 0°C e tratada sucessivamente com 2-propanol (17 mL) e com

NaOH aq. 2,8 M (3,4 mL). A suspensão resultante é então filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida produzindo 2-(3-bromonaftalen-2-il)etan-1-amina como um gel marrom (1,73 g, 90%). LC-MS A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 250,11$.

A.1.14.6. 2-bromo-3-(2-nitrovinil)naftaleno

[00182] A uma solução de 3-bromo-2-naftaldeído (1,95 g, 6,91 mmol) em nitrometano (14 mL) são adicionados sucessivamente peneiras moleculares de 4Å (266 mg), butilamina (81 µL, 0,81 mmol) e ácido acético (80 µL, 1,41 mmol). A RM é aquecida a 90°C por 20 min. A RM é então filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida produzindo 2-bromo-3-(2-nitrovinil)naftaleno como um sólido amarelo (2,14 g, quantitativo). LC-MS A: $t_R = 0,98$ min; sem ionização.

A.1.14.7. 3-Bromo-2-naftaldeído

[00183] A uma solução resfriada (-20°C) de 2,3-dibromonaftaleno (3,12 g, 10,70 mmol) em THF anidro (45 mL) é adicionada gota a gota uma solução de complexo de cloreto de isopropilmagnésio e cloreto de lítio (1,3 M em THF, 12,40 mL, 16,12 mmol) e a RM é adicionalmente agitada a -20°C, sob nitrogênio, por 30 min. DMF anidro (4,12 mL, 53,57 mmol) é então adicionado gota a gota e a agitação a -20°C é continuada por 30 min. A RM é sucessivamente tratada com água (35 mL) e HCl sat. aq. 12 M (4,7 mL) e é deixada aquecer até a RT. É adicionado Et₂O, as camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 3-bromo-2-naftaldeído como um sólido amarelo pálido (1,50 g, 60%). LC-MS A: $t_R = 0,90$ min; sem ionização.

A.1.15. 6-Cloro-N-(2-(1-((tri-isopropilsilil)etinil)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00184] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1-(((tri-isopropilsilil)etnil)naftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 1,21$ min.; $[M+H]^+ = 464,16$.

A.1.15.1. Cloridrato de 2-(1-(((tri-isopropilsilil)etnil)naftalen-2-il)etan-1-amina

[00185] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando 2-(1-(((tri-isopropilsilil)etnil)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 352,16$.

A.1.15.2. (2-(1-(((tri-isopropilsilil)etnil)naftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00186] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.13.2 usando 2-(1-iodonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 1,20$ min.; $[M+H]^+ = 452,23$.

A.1.15.3. (2-(1-iodonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00187] A uma mistura de 2-(1-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila (500 mg, 1,43 mmol) e trans-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (22 μ L, 0,14 mmol) em dioxano (2 mL) à RT são adicionados iodeto de cobre(I) (14 mg, 0,07 mmol) e iodeto de sódio (432 mg, 2,86 mmol). A RM é submetida a refluxo (110°C) por 3 dias. A RM é então resfriada até a RT, água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 2-(1-iodonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (330 mg, 58%). LC-MS A: $t_R = 1,00$ min; sem ionização.

A.1.15.4. (2-(1-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00188] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.14.4. usando 2-(1-bromonaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,99$ min; sem ionização.

A.1.15.5. 2-(1-bromonaftalen-2-il)etan-1-amina

[00189] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.14.5. usando 1-bromo-2-(2-nitrovinil)naftaleno. LC-MS A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 250,14$.

A.1.15.6. 1-bromo-2-(2-nitrovinil)naftaleno

[00190] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.14.6. usando 1-bromo-2-naftaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,98$ min; sem ionização.

A.1.16. 2-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-1-naftonitrila

[00191] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2-aminoetil)-1-naftonitrila. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 309,06$.

A.1.16.1. Cloridrato de 2-(2-aminoetil)-1-naftonitrila

[00192] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-cianonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 197,20$.

A.1.16.2. (2-(1-cianonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00193] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.14.2 usando (2-(1-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila (preparação descrita em A.1.15.4.). LC-MS A: $t_R = 0,92$ min; sem ionização.

A.1.17. N-(2-(1-Aminonaftalen-2-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00194] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2-aminoetil)naftalen-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 299,08$.

A.1.17.1. Cloridrato de 2-(2-aminoetil)naftalen-1-amina

[00195] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-aminonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 187,29$.

A.1.17.2. (2-(1-aminonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00196] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 2-bromonaftalen-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 287,18$.

A.1.18. 6-Cloro-N-(2-(1-vinilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00197] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1-vinilnaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 310,09$.

A.1.18.1. Cloridrato de 2-(1-vinilnaftalen-2-il)etan-1-amina

[00198] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-vinilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 198,22$.

A.1.18.2. (2-(1-vinilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00199] Uma suspensão de (2-(1-bromonaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila (800 mg, 2,28 mmol; preparação descrita em A.1.15.4.), complexo de 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano piridina (289 mg, 1,14 mmol) e K_2CO_3 aq. 2 M (2,28 mL, 4,56 mmol) em dioxano (22 mL) é desgaseificada com nitrogênio. É adicionado $Pd(PPh_3)_4$ (135 mg, 0,11 mmol) e a mistura é desgaseificada novamente com nitrogênio. A RM é então aquecida a $90^\circ C$, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT, diluído com DCM e $NaHCO_3$ sat. aq. é adicionado. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz (2-(1-vinilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila como um óleo amarelo (582 mg, 86%). LC-MS A: $t_R = 0,99$ min; sem ionização.

A.1.19. 6-Cloro-N-(2-(3-metoxi-1-metilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00200] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-metoxi-1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,09$ min.; $[M+H]^+ = 328,17$.

A.1.19.1. Cloridrato de 2-(3-metoxi-1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina

[00201] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-metoxi-1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 216,30$.

A.1.19.2. (2-(3-metoxi-1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00202] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 3-metoxi-1-metilnaftalen-2-ila. LC-MS B: $t_R = 1,10$ min.; $[M+H]^+ = 316,26$.

A.1.19.3. Trifluorometanossulfonato de 3-metoxi-1-metilnaftalen-2-ila

[00203] Uma solução de 3-metoxi-1-metilnaftalen-2-ol (802 mg, 4,26 mmol) e TEA (1,54 mL, 11,10 mmol) em DCM anidro (42 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (2,587 g, 7,24 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz trifluorometanossulfonato de 3-metoxi-1-metilnaftalen-2-ila como um óleo incolor (1,09 g, 80%). LC-MS B: $t_R = 1,13$ min; sem ionização.

A.1.19.4. 3-metoxi-1-metilnaftalen-2-ol

[00204] Uma mistura de 3-metoxi-2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno (1,127 g, 4,85 mmol) em MeOH (9 mL) e DCM (9 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (0,80 mL; 9,60 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas

são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/7) produz 3-metoxi-1-metilnaftalen-2-ol como um sólido incolor (802 mg, 88%). LC-MS B: t_R = 0,91 min; sem ionização.

A.1.19.5. 3-metoxi-2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno

[00205] Uma mistura de 1-bromo-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno (1,50 g, 5,05 mmol) e Cs_2CO_3 (4,984 g, 15,10 mmol) em DMF (20 mL) é degaseificada com nitrogênio. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (583 mg, 0,50 mmol) e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (659 mg, 5,25 mmol) são então adicionados e a mistura é degaseificada novamente com nitrogênio. A RM é então aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e diluída com Et_2O e água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 3-metoxi-2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno como um óleo incolor (950 mg, 81%). LC-MS B: t_R = 0,99 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,31$.

A.1.19.6. 1-bromo-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00206] Uma solução resfriada (0°C) de 1-bromo-3-metoxinaftalen-2-ol (3,00 g, 11,30 mmol) em DMF anidro (50 mL) é tratada em porções com hidreto de sódio (dispensão a 60% em óleo mineral, 540 mg, 13,50 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. À mistura resfriada resultante (0°C) é então adicionado éter clorometilmetílico (1,71 mL, 22,50 mmol) e a agitação à RT é continuada por 1,5 h. Água e Et_2O são adicionados e as camadas são separadas. A camada orgânica é sucessivamente lavada com água e salmoura, seca com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 1-bromo-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno como um óleo

incolor (3,29 g, 98%). LC-MS B: $t_R = 1,03$ min; sem ionização.

A.1.20. 6-Cloro-N-(2-(1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00207] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,07$ min.; $[M+H]^+ = 332,16$.

A.1.20.1. Cloridrato de 2-(1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etan-1-amina

[00208] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 220,28$.

A.1.20.2. (2-(1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00209] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-ila. LC-MS B: $t_R = 1,09$ min.; $[M+H]^+ = 320,18$.

A.1.20.3. Trifluorometanossulfonato de 1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-ila

[00210] Uma solução de 1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-ol (740 mg, 3,85 mmol) e TEA (1,40 mL, 10,00 mmol) em DCM anidro (38 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (1,667 g, 4,62 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz trifluorometanossulfonato de 1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-ila como um óleo incolor (1,02 g, 82%). LC-MS B: $t_R = 1,13$ min; sem ionização.

A.1.20.4. 1-fluoro-3-metoxinaftalen-2-ol

[00211] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.4. usando 1-fluoro-3-metoxi-2-

(metoximetoxi)naftaleno. LC-MS B: $t_R = 0,84$ min; sem ionização.

A.1.20.5. 1-Fluoro-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00212] A uma solução resfriada (-78°C) de 1-bromo-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno (1,78 g, 5,99 mmol) em Et_2O anidro (60 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 11,30 mL, 18,08 mmol) e a RM é deixada aquecer até 0°C e é então adicionalmente agitada a 0°C , sob nitrogênio, por 1 h. Uma solução de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benzenossulfonamida (5,842 g, 18,00 mmol) em THF anidro (60 mL) é adicionada gota a gota à mistura anterior e a agitação é então continuada à RT por 1 h. A RM resfriada (0°C) é então tratada gota a gota com água e deixada aquecer até a RT. É adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 1-fluoro-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno como um sólido amarelo (1,23 g, 87%). LC-MS B: $t_R = 0,96$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237,11$.

A.1.20.6. 1-bromo-3-metoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00213] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.6. usando 1-bromo-3-metoxinaftalen-2-ol. LC-MS B: $t_R = 1,03$ min; sem ionização.

A.1.21. 3-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-4-metil-2-naftonitrila

[00214] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 3-(2-aminoetil)-4-metil-2-naftonitrila. LC-MS B: $t_R = 1,03$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323,12$.

A.1.21.1. Cloridrato de 3-(2-aminoetil)-4-metil-2-naftonitrila

[00215] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-ciano-1-metilnaftalen-2-il)etil)

carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 211,28$.

A.1.21.2. (2-(3-ciano-1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00216] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 3-ciano-1-metilnaftalen-2-ila. LC-MS B: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 311,28$.

A.1.21.3. Trifluorometanossulfonato de 3-ciano-1-metilnaftalen-2-ila

[00217] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.20.3. usando 3-hidroxi-4-metil-2-naftonitrila. LC-MS B: $t_R = 1,10$ min; sem ionização.

A.1.21.4. 3-hidroxi-4-metil-2-naftonitrila

[00218] A uma solução de 3-bromo-1-metilnaftalen-2-ol (2,28 g, 9,62 mmol) em DMF anidro (60 mL) são adicionados sucessivamente cianeto de zinco (1,383 g, 11,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (454 mg, 0,48 mmol), Xantphos (574 mg, 0,96 mmol) e TMEDA (291 μ L, 1,92 mmol). A RM é aquecida a $140^\circ C$ por 20 min. A RM é deixada resfriar até a RT e é então filtrada sobre celite. Água e Et_2O são adicionados, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/ $EtOAc = 1/1$) produz 3-hidroxi-4-metil-2-naftonitrila como um sólido amarelo (1,54 g, 87%). LC-MS B: $t_R = 0,87$ min; sem ionização.

A.1.21.5. 3-bromo-2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno

[00219] A uma solução resfriada ($0^\circ C$) de 2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno (3,06 g, 15,10 mmol) em Et_2O anidro (168 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 18,90 mL, 30,24 mmol) e a RM é deixada aquecer até a RT e é então adicionalmente agitada a a RT, sob nitrogênio, por 2 h. 1,2-dibromoetano disponível para comercialização (5,27 mL, 60,50 mmol) é adicionada gota a gota à mistura anterior e a

agitação é então continuada à RT por 1,5 h. A RM resfriada (0°C) é então tratada gota a gota com NH₄Cl sat. aq. e é deixada aquecer até a RT. É adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 3-bromo-2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno como um óleo amarelo (3,36 g, 79%). LC-MS B: t_R = 1,05 min.; [M+H]⁺ = 281,03.

A.1.21.6. 2-(metoximetoxi)-1-metilnaftaleno

[00220] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.6. usando 1-metilnaftalen-2-ol. LC-MS B: t_R = 0,99 min.; [M+H]⁺ = 203,18.

A.1.22. 3-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-4-fluoro-2-naftonitrila

[00221] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 3-(2-aminoetil)-4-fluoro-2-naftonitrila. LC-MS B: t_R = 0,99 min.; [M+H]⁺ = 327,09.

A.1.22.1. Cloridrato de 3-(2-aminoetil)-4-fluoro-2-naftonitrila

[00222] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-ciano-1-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 0,58 min.; [M+H]⁺ = 215,27.

A.1.22.2. (2-(3-ciano-1-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00223] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 3-ciano-1-fluoronaftalen-2-ila. LC-MS B: t_R = 1,04 min.; [M+H]⁺ = 315,22.

A.1.22.3. Trifluorometanossulfonato de 3-ciano-1-fluoronaftalen-2-ila

[00224] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.19.3. usando 4-fluoro-3-hidroxi-2-naftonitrila. LC-MS B: t_R = 1,09 min; sem ionização.

A.1.22.4. 4-fluoro-3-hidroxi-2-naftonitrila

[00225] A uma solução de 4-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído (1,15 g, 4,91 mmol) em piridina anidra (1,66 mL, 20,50 mmol) é adicionado cloridrato de hidroxilamina (383 mg, 5,45 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h. A RM é aquecida a 80°C e anidrido acético (0,89 mL, 9,42 mmol) é então adicionado gota a gota. Após a conclusão da adição, a mistura é aquecida a 100°C por 20 min. A RM é então deixada resfriada até a RT, diluída com EtOAc e lavada sucessivamente com HCl aq. 1 M e NaHCO₃ sat. aq.. A camada orgânica é seca com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 4-fluoro-3-hidroxi-2-naftonitrila como um sólido amarelo pálido (630 mg, 69%). LC-MS B: t_R = 0,84 min; sem ionização.

A.1.22.5. 4-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído

[00226] A uma solução resfriada (-78°C) de 1-fluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno (2,533 g, 12,30 mmol) em THF anidro (100 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 19,20 mL, 30,72 mmol) e a RM é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 1 h. DMF anidro (1,90 mL, 24,60 mmol) é então adicionado gota a gota à mistura anterior e a agitação a -78°C é continuada por 15 min. A RM resfriada é então tratada gota a gota com NH₄Cl sat. aq. e é deixada aquecer até a RT. EtOAc é adicionado, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 4-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído como um óleo amarelo (2,90 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,95 min.; $[M+H]^+$ = 235,27.

A.1.22.6. 1-Fluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00227] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.6. usando 1-fluoronaftalen-2-ol. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 207,25$.

A.1.23. 6-Cloro-N-(2-(1,3-difluoronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00228] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1,3-difluoronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 320,13$.

A.1.23.1. Cloridrato de 2-(1,3-difluoronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00229] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1,3-difluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 208,26$.

A.1.23.2. (2-(1,3-difluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00230] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 1,3-difluoronaftalen-2-ila. LC-MS B: $t_R = 1,08$ min; sem ionização.

A.1.23.3. Trifluorometanossulfonato de 1,3-difluoronaftalen-2-ila

[00231] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.20.3. usando 1,3-difluoronaftalen-2-ol. LC-MS B: $t_R = 1,12$ min; sem ionização.

A.1.23.4. 1,3-difluoronaftalen-2-ol

[00232] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.4. usando 1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno. LC-MS B: $t_R = 0,85$ min; sem ionização.

A.1.23.5. 1,3-Difluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00233] A uma solução resfriada (-78°C) de 1-fluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno (1,50 g, 7,27 mmol; preparação descrita em A.1.22.6.) em THF anidro (35 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 9,06 mL, 14,49 mmol) e a mistura é adicionalmente

agitada a -78°C , sob nitrogênio, por 1 h. Uma solução de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benzenossulfonamida (5,202 g, 16,00 mmol) em THF anidro (10 mL) é adicionada gota a gota à mistura anterior e a agitação é então continuada a 0°C por 15 min. A RM é tratada gota a gota com NH_4Cl sat. aq. e é então deixada aquecer até a RT. É adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 1,3-difluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno como um óleo amarelo (1,30 g, 80%). LC-MS B: t_{R} = 1,00 min; sem ionização.

A.1.24. 6-Cloro-N-(2-(4-cloro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00234] Uma solução de 1-cloro-3-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)naftalen-2-ol (100 mg, 0,29 mmol) em DMF anidro (3 mL) é tratada à RT com carbonato de cério (117 mg, 0,35 mmol) e iodometano (38 μL , 0,61 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 3 h. Água é adicionada e a mistura é extraída três vezes com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas são então lavadas duas vezes com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6-cloro-N-(2-(4-cloro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido esbranquiçado (98 mg, 94%). LC-MS B: t_{R} = 1,08 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348,13$.

A.1.24.1. 1-Cloro-3-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)naftalen-2-ol

[00235] Uma mistura de 6-cloro-N-(2-(4-cloro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina (390 mg, 1,03 mmol) em MeOH (2 mL) e DCM (2 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (0,17 mL; 2,04 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. Água e DCM são então adicionados e o precipitado resultante é filtrado. O sólido isolado é adicionalmente seco

sob alto vácuo, proporcionando 1-cloro-3-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)naftalen-2-ol como um sólido incolor (304 mg, 88%). LC-MS B: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 334,12$.

A.1.24.2. 6-Cloro-N-(2-(4-cloro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00236] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(4-cloro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+ = 378,17$.

A.1.24.3. 2-(4-Cloro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina

[00237] 95% de H_2SO_4 (88 μ L) é adicionado gota a gota a uma solução resfriada ($-10^\circ C$) de LAH (2 M em THF, 2,51 mL, 5,02 mmol) e a mistura é agitada a $-10^\circ C$ por 20 min. Uma solução de 1-cloro-2-(metoximetoxi)-3-(2-nitrovinil)naftaleno (420 mg, 1,43 mmol) em THF anidro (10 mL) é então adicionada gota a gota e a agitação é continuada a $-10^\circ C$ por 30 min, e depois a $0^\circ C$ por 1 h. A RM é tratada sucessivamente com 2-propanol (23 mL) e com NaOH aq. 2,8 M (0,6 mL) e, em seguida, é deixada aquecer até a RT. A suspensão resultante é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida proporcionando 2-(4-cloro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina como um óleo laranja (384 mg, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 266,25$.

A.1.24.4. 1-cloro-2-(metoximetoxi)-3-(2-nitrovinil)naftaleno

[00238] A uma solução de 4-cloro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído (910 mg, 3,63 mmol) em nitrometano (7 mL) são adicionados sucessivamente peneiras moleculares ($4\text{\AA}$, 95 mg), butilamina (42 μ L, 0,42 mmol) e ácido acético (42 μ L, 0,74 mmol). A RM é aquecida a $90^\circ C$ por 25 min. A RM é então filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 1-cloro-2-(metoximetoxi)-3-(2-nitrovinil)naftaleno como um sólido laranja (420 mg, 39%). LC-MS B: $t_R = 1,08$ min; sem ionização.

A.1.24.5. 4-cloro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído

[00239] A uma solução resfriada (-78°C) de 1-cloro-2-(metoximetoxi)naftaleno (810 mg, 3,64 mmol) em THF anidro (30 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 5,70 mL, 9,12 mmol) e a RM é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 1 h. DMF anidro (0,563 mL, 7,28 mmol) é então adicionado gota a gota à mistura anterior e a agitação a -78°C é continuada por 15 min. A RM resfriada é então tratada gota a gota com NH₄Cl sat. aq. e é deixada aquecer até a RT. EtOAc é adicionado, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 4-cloro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído como um sólido amarelo pálido (910 mg, 99%). LC-MS B: t_R = 0,99 min.; [M+H]⁺ = 251,24.

A.1.24.6. 1-cloro-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00240] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.6. usando 1-cloronaftalen-2-ol. LC-MS B: t_R = 1,01 min.; [M+H]⁺ = 223,18.

A.1.25. 6-Cloro-N-(2-(4-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00241] Uma solução de 3-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-1-fluoronaftalen-2-ol (149 mg, 0,46 mmol) em DMF anidro (6 mL) é tratada à RT com carbonato de cézio (183 mg, 0,56 mmol) e iodometano (59 µL, 0,93 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1,5 h. Água é adicionada e a mistura é extraída três vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas duas vezes com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(4-fluoro-3-metoxinaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (89 mg, 57%). LC-MS B: t_R = 1,06 min.; [M+H]⁺ = 332,20.

A.1.25.1. 3-(2-(((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-1-fluoronaftalen-2-ol

[00242] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.4. usando 6-cloro-N-(2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina. LC-MS B: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 318,16$.

A.1.25.2. 6-Cloro-N-(2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00243] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,05$ min.; $[M+H]^+ = 362,20$.

A.1.25.3. 2-(4-fluoro-3-(metoximetoxi)naftalen-2-il)etan-1-amina

[00244] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.24.3. usando 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-3-(2-nitrovinil)naftaleno. LC-MS B: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 250,31$.

A.1.25.4. 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-3-(2-nitrovinil)naftaleno

[00245] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.24.4. usando 4-fluoro-3-(metoximetoxi)-2-naftaldeído (preparação descrita em A.1.22.5.). LC-MS B: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 278,40$.

A.1.26. N-(2-(Benzo[b]tiofen-5-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00246] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 289,95$.

A.1.26.1. Cloridrato de 2-(benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00247] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 178,12$.

A.1.26.2. (2-(benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00248] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromobenzo[b]tiofeno. LC-MS B: $t_R = 1,03$ min.; $[M+H]^+ = 278,03$.

A.1.27. N-(2-(Benzo[b]tiofen-6-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00249] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(benzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 290,05$.

A.1.27.1. 2-(benzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina

[00250] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando benzo[b]tiofeno-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 178,27$.

A.1.28. N-(2-(Benzo[b]tiofen-5-il)etil)-6-cloro-2-metilpirimidin-4-amina

[00251] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (preparação descrita em A.1.26.1.) e 4,6-dicloro-2-metilpirimidina. LC-MS B: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 303,99$.

A.1.29. 6-Cloro-N-(2-(3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00252] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,03$ min.; $[M+H]^+ = 304,04$.

A.1.29.1. Cloridrato de 2-(3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00253] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 192,18$.

A.1.29.2. (2-(3-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00254] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno. LC-MS

B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.30. 5-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)benzo[b]tiofeno-3-carbonitrila

[00255] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 5-(2-aminoetil)benzo[b]tiofeno-3-carbonitrila. LC-MS B: t_R = 0,96 min.; $[M+H]^+$ = 315,01.

A.1.30.1. Cloridrato de 5-(2-aminoetil)benzo[b]tiofeno-3-carbonitrila

[00256] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-cianobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 0,55 min.; $[M+H]^+$ = 203,04.

A.1.30.2. (2-(3-cianobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00257] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila. LC-MS B: t_R = 0,99 min.; $[M+H]^+$ = 303,08.

A.1.30.3. 5-bromobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila

[00258] Uma suspensão bem agitada de 5-bromobenzo[b]tiofeno-3-carbaldeído (1,00 g, 4,02 mmol) e azida de sódio (392 mg, 6,03 mmol) em MeCN anidro (4 mL) é tratada à RT com uma solução de ácido trifluorometanossulfônico (1,09 mL, 12,10 mmol) em MeCN anidro (10 mL). A RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, durante 0,5 h. Adiciona-se água e a mistura é filtrada. O sólido coletado é lavado com água e é então dissolvido em EtOAc. A camada orgânica é seca com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-bromobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila como um sólido vermelho (694 mg, 72%). LC-MS B: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.1.31. 6-Cloro-N-(2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-

amina

[00259] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 320,09$.

A.1.31.1. Cloridrato de 2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00260] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 208,19$.

A.1.31.2. (2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00261] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno. LC-MS B: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 308,12$.

A.1.31.3. 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno

[00262] Uma mistura de ácido 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2,260 g, 7,87 mmol) e óxido de cobre(I) (4,393 g, 30,70 mmol) em DMF (42 mL) é aquecida a 140°C por 21h. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno como um sólido laranja pálido (1,580 g, 87%). LC-MS B: $t_R = 0,99$ min; sem ionização.

A.1.31.4. Ácido 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00263] Uma mistura de 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (2,970 g, 9,86 mmol) em THF (80 mL), MeOH (9 mL) e água (27 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (709 mg, 29,60 mmol). A RM é agitada à RT durante a noite. A RM é então acidificada por

adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido separado é então lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido incolor (2.260 g, 80%). LC-MS B: t_R = 0,87 min; sem ionização.

A.1.31.5. 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00264] A uma mistura resfriada (0°C) de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldeído (2,500 g, 10,50 mmol) e carbonato de potássio (2,224 g, 15,80 mmol) em DMF (15 mL) é adicionado gota a gota 2- mercaptoacetato de metila (0,99 mL, 10,50 mmol). A RM é agitada à RT por 1 h e depois aquecida a 60°C durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e a água é adicionada. A suspensão resultante é filtrada e o sólido separado é então lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido amarelo (2,970 g, 94%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.32. 6-Cloro-N-(2-(6-etoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00265] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-etoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: t_R = 1,07 min.; $[M+H]^+$ = 334,07.

A.1.32.1. Cloridrato de 2-(6-etoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00266] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-etoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 0,65 min.; $[M+H]^+$ = 222,10.

A.1.32.2. (2-(6-etoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00267] O composto título é sintetizado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-etoxibenzo[b]tiofeno. LC-MS B: t_R = 1,08 min.; $[M+H]^+$ = 322,02.

A.1.32.3. 5-bromo-6-etoxibenzo[b]tiofeno

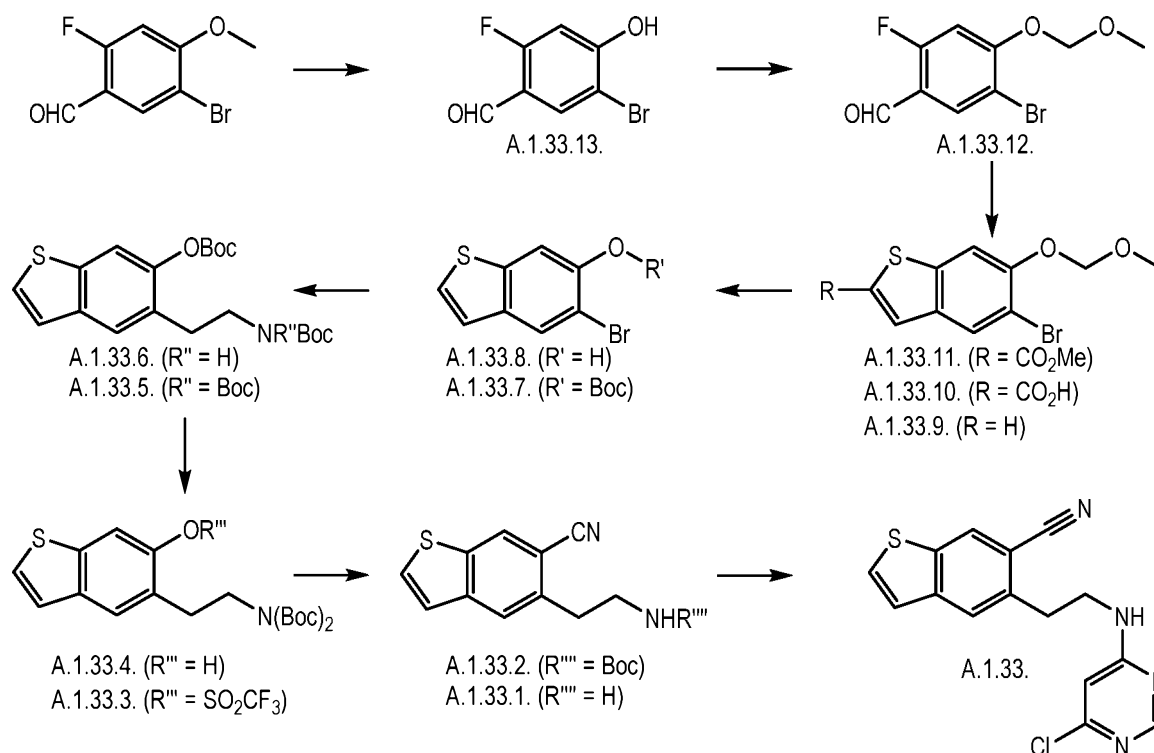
[00268] A uma solução de 5-bromobenzo[b]tiofen-6-ol (190 mg, 0,82 mmol) em DMF anidro (8 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (270 mg, 0,82 mmol) e iodoetano (73 µL, 0,91 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 5-bromo-6-etoxibenzo[b]tiofeno como um óleo amarelo (241 mg, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.1.32.4. 5-bromobenzo[b]tiofen-6-ol

[00269] A uma solução resfriada (-78°C) de 5-bromo-6-metoxibenzo[b]tiofeno (710 mg, 2,92 mmol; preparação descrita em A.1.31.3.) em DCM anidro (10 mL) é adicionada gota a gota uma solução de tribrometo de boro (1 M em DCM, 5,84 mL, 5,84 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então despejada sobre água gelada e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 5-bromobenzo[b]tiofen-6-ol como um sólido laranja pálido (190 mg, 28%). LC-MS B: t_R = 0,86 min; sem ionização.

A.1.33. 5-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)benzo[b]tiofeno-6-carbonitrila

[00270] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 5-(2-aminoetil)benzo[b]tiofeno-6-carbonitrila. LC-MS B: t_R = 0,94 min.; [M+H]⁺ = 315,03.



A.1.33.1. Cloridrato de 5-(2-aminoetil)benzo[b]tiofeno-6-carbonitrila

[00271] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-cianobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 203,15$.

A.1.33.2. (2-(6-cianobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00272] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.14.2. usando o intermediário A.1.33.3. LC-MS B: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 303,07$.

A.1.33.3. Preparação do intermediário A.1.33.3.

[00273] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.13.3. usando o intermediário A.1.33.4. LC-MS B: $t_R = 1,26$ min; sem ionização.

A.1.33.4. Preparação do intermediário A.1.33.4.

[00274] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.13.4. usando o intermediário A.1.33.5. LC-MS B: $t_R = 1,10$ min.; $[M+H]^+ = 394,16$.

A.1.33.5. Preparação do intermediário A.1.33.5.

[00275] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.13.5. usando (2-(6-((terc-butoxicarbonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 1,24 min; sem ionização.

A.1.33.6. (2-(6-((terc-butoxicarbonil)oxi)benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00276] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando carbonato de 5-bromobenzo[b]tiofen-6-il terc-butila. LC-MS B: t_R = 1,12 min.; $[M+H]^+ = 394,17$.

A.1.33.7. Carbonato de 5-bromobenzo[b]tiofen-6-il terc-butila

[00277] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.13.7. usando 5-bromobenzo[b]tiofen-6-ol. LC-MS B: t_R = 1,09 min; sem ionização.

A.1.33.8. 5-bromobenzo[b]tiofen-6-ol

[00278] Uma mistura de 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno (1,55 g, 5,67 mmol) em MeOH (11 mL) e DCM (11 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (0,94 mL; 11,28 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. A RM é então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é adicionalmente seco sob alto vácuo, produzindo 5-bromobenzo[b]tiofen-6-ol como um sólido amarelo. LC-MS B: t_R = 0,85 min; sem ionização.

A.1.33.9. 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno

[00279] Uma mistura de ácido 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2,30 g, 7,25 mmol) e óxido de cobre(I) (259 mg, 1,81 mmol) em DMF (36 mL) é aquecida a 140°C por 15 h. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de

heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno como um óleo amarelo (1,550 g, 78%). LC-MS B: t_R = 1,02 min; sem ionização.

A.1.33.10. Ácido 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00280] Uma mistura de 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (2,380 g, 7,19 mmol) em THF (85 mL), MeOH (17 mL) e água (17 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (516 mg, 21,60 mmol). A RM é agitada à RT por 3 h. Os solventes orgânicos são então removidos sob pressão reduzida e a camada aquosa é acidificada por adição de HCl aq. 1 M. A suspensão resultante é filtrada e o sólido separado é então lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido incolor (2,30 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,88 min; sem ionização.

A.1.33.11. 5-bromo-6-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00281] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.5. usando 5-bromo-2-fluoro-4-(metoximetoxi)benzaldeído e 2-mercaptoacetato de metila. LC-MS B: t_R = 1,04 min; sem ionização.

A.1.33.12. 5-bromo-2-fluoro-4-(metoximetoxi)benzaldeído

[00282] Uma solução resfriada (0°C) de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído (1,90 g, 8,68 mmol) em DMF anidro (40 mL) é tratada em porções com hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 347 mg, 8,68 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. À mistura resfriada resultante (0°C) é então adicionado éter clorometilmetílico (1,32 mL, 17,40 mmol) e a agitação à RT é continuada durante a noite. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada orgânica é sucessivamente lavada com água e salmoura, seca com MgSO₄ anidro,

filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar 5-bromo-2-fluoro-4-(metoximetoxi)benzaldeído como um sólido amarelo pálido (2,33 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0,90$ min; sem ionização.

A.1.33.13. 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído

[00283] Uma mistura de 5-bromo-2-fluoro-4-metoxibenzaldeído (3,311 g, 13,90 mmol) e cloreto de lítio (2,385 g, 55,70 mmol) em DMF anidro (60 mL) é aquecida a 140°C durante a noite. A RM é deixada resfriar à RT, despejada em água gelada e depois acidificada pela adição de HCl aq. 12 M. A solução resultante é extraída três vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzaldeído como um sólido amarelo pálido (1,90 g, 62%). LC-MS B: $t_R = 0,76$ min; sem ionização.

A.1.34. N-(2-(Benzofuran-6-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00284] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzofuran-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 273,99$.

A.1.34.1. Cloridrato de 2-(benzofuran-6-il)etan-1-amina

[00285] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(benzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 162,14$.

A.1.34.2. (2-(benzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00286] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 6-bromobenzofurano. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min; sem ionização.

A.1.35. N-(2-(Benzofuran-5-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00287] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(benzofuran-5-il)etan-1-amina. LC-MS A:

$t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 273,96$.

A.1.35.1. 2-(benzofuran-5-il)etan-1-amina

[00288] A uma solução de benzofuran-5-carbaldeído (600 mg, 4,02 mmol) em nitrometano (4 mL) são adicionados sucessivamente peneiras moleculares de 4Å (47 mg), butilamina (47 µL, 0,47 mmol) e ácido acético (47 µL, 0,82 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano/DCM = 4/1 para heptano/DCM = 2/3) produz 5-(2-nitrovinil)benzofurano como um sólido amarelo pálido (451 mg, 59%). LC-MS A: $t_R = 0,86$ min; sem ionização.

[00289] A uma solução resfriada (0°C) de 5-(2-nitrovinil)benzofurano (451 mg, 2,39 mmol) em THF anidro (19 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de alumínio e lítio (2 M em THF, 4,17 mL, 8,34 mmol). A mistura é então agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM resfriada (0°C) é tratada sucessivamente com água (0,3 mL), 15% de NaOH aq. (0,3 mL) e água (1 mL). A mistura heterogênea resultante é então filtrada e o sólido separado é lavado com Et₂O. As camadas do filtrado são separadas e a camada aquosa é extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de DCM a DCM/MeOH/25% NH₄OH aq. = 10/1/0,2) produz 2-(benzofuran-5-il)etan-1-amina como um óleo amarelo pálido (182 mg, 47%). LC-MS A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 162,09$.

A.1.36. 6-Cloro-N-(2-(6-metoxibenzofuran-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00290] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-metoxibenzofuran-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 304,07$.

A.1.36.1. Cloridrato de 2-(6-metoxibenzofuran-5-il)etan-1-amina

[00291] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-metoxibenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 192,24$.

A.1.36.2. (2-(6-metoxibenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00292] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-metoxibenzofurano. LC-MS A: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 292,16$.

A.1.36.3. 5-Bromo-6-metoxibenzofurano

[00293] A uma solução de 5-bromo-2-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (5,00 g, 20,60 mmol) em DMF anidro (40 mL) à RT adicionou-se sucessivamente 2-bromoacetato de etila (2,44 mL, 21,56 mmol), carbonato de potássio (2,98 g, 21,56 mmol) e iodeto de potássio (171 mg, 1,03 mmol). A RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 80 min. A RM é então deixada resfriar até a RT. É adicionada água e o precipitado resultante é filtrado e lavado com água. O sólido obtido é então dissolvido em EtOAc e essa solução é seca com $MgSO_4$ 20,60 mmol anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, produzindo 2-(4-bromo-2-formil-5-metoxifenoxi)acetato de etila como um sólido incolor (6,68 g, quantitativo). LC-MS A: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 316,95$.

[00294] A uma solução de 2-(4-bromo-2-formil-5-metoxifenoxi)acetato de etila (6,68 g, 20,60 mmol) em EtOH (27 mL) à RT é adicionado NaOH aq. 1 M (27,40 mL, 27,40 mmol) e a RM é aquecida a 50°C, sob nitrogênio, por 20 min. A RM é então deixada resfriar à RT e é tratada com HCl aq. 1 M (27,40 mL). O EtOH é removido sob pressão reduzida e a mistura aquosa residual é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-formil-5-metoxifenoxi)acético como um sólido amarelo pálido (6,01 g, 100%). LC-MS A: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 288,99$.

[00295] Uma mistura de ácido 2-(4-bromo-2-formil-5-metoxifenoxi)

acético (1,50 g, 5,19 mmol) em anidrido acético (6,13 mL, 64,84 mmol) à RT é tratada com acetato de sódio (1,27 g, 15,48 mmol) e depois é aquecida ao refluxo (150°C), sob nitrogênio, por 15 h. A RM é deixada resfriar até a RT, diluída com tolueno (20 mL) e tratada com NaOH aq. 1 M (40 mL). Após agitação à RT por 1 h, a RM é diluída com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 5-bromo-6-metoxibenzofurano como um óleo incolor (0,74 g, 63%). LC-MS A: t_R = 0,87 min; sem ionização.

A.1.37. 6-Cloro-N-(2-(6-fluorobenzofuran-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00296] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-fluorobenzofuran-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,88 min.; $[M+H]^+$ = 292,07.

A.1.37.1. Cloridrato de 2-(6-fluorobenzofuran-5-il)etan-1-amina

[00297] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-fluorobenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: t_R = 0,51 min.; $[M+H]^+$ = 180,27.

A.1.37.2. (2-(6-fluorobenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00298] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-fluorobenzofurano. LC-MS A: t_R = 0,91 min; sem ionização.

A.1.37.3. 5-Bromo-6-fluorobenzofurano

[00299] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.36.3. usando 5-bromo-4-fluoro-2-hidroxibenzaldeído. LC-MS A: t_R = 0,88 min; sem ionização.

A.1.38. 6-Cloro-N-(2-(5-metoxibenzofuran-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00300] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(5-metoxibenzofuran-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 304,06$.

A.1.38.1. Cloridrato de 2-(5-metoxibenzofuran-6-il)etan-1-amina

[00301] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(5-metoxibenzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,53$ min.; $[M+H]^+ = 192,22$.

A.1.38.2. (2-(5-metoxibenzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00302] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 6-bromo-5-metoxibenzofurano. LC-MS A: $t_R = 0,91$ min; sem ionização.

A.1.38.3. 6-Bromo-5-metoxibenzofurano e ácido 6-bromo-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico

[00303] A uma solução de 4-bromo-2-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (3,00 g, 12,60 mmol) em DMF anidro (25 mL) à RT adicionou-se sucessivamente 2-bromoacetato de etila (1,50 mL, 13,20 mmol), carbonato de potássio (1,828 g, 13,20 mmol) e iodeto de potássio (105 mg, 0,63 mmol). A RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 30 min. A RM é então deixada resfriar até a RT. É adicionada água e o precipitado resultante é filtrado e lavado com água. O sólido obtido é então dissolvido em EtOAc e essa solução é seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, produzindo 2-(5-bromo-2-formil-4-metoxifenoxi)acetato de etila como um sólido incolor (4,027 g, 100%). LC-MS A: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 316,95$.

[00304] A uma solução de 2-(5-bromo-2-formil-4-metoxifenoxi)acetato de etila (4,027 g, 12,60 mmol) em EtOH (16 mL) à RT é adicionado NaOH aq. 1 M (16,5 mL, 16,5 mmol) e a RM é aquecida a 50°C, sob nitrogênio, por 30 min. A RM é então deixada resfriar à RT e é tratada com HCl aq. 1 M (16,5 mL). O EtOH é removido sob pressão reduzida e a mistura aquosa residual é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas

combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(5-bromo-2-formil-4-metoxifenoxi)acético como um sólido amarelo (3,447 g, 94%). LC-MS A: $t_R = 0,70$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288,98$.

[00305] Uma mistura de ácido 2-(5-bromo-2-formil-4-metoxifenoxi)acético (3,447 g, 11,90 mmol) em anidrido acético (14,1 mL, 149,0 mmol) à RT é tratada com acetato de sódio (2,935 g, 35,80 mmol) e depois é aquecida ao refluxo (150°C), sob nitrogênio, por 15 h. A RM é deixada resfriar até a RT, diluída com tolueno (50 mL) e tratada com NaOH aq. 1 M (100 mL). Após agitação à RT por 1 h, a RM é adicionalmente diluída com água e EtOAc. Uma filtração subsequente produz ácido 6-bromo-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico como um sólido cinzento que é adicionalmente seco sob alto vácuo (2,09 g). LC-MS A: $t_R = 0,75$ min; sem ionização. As camadas do filtrado são então separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 6-bromo-5-metoxibenzofurano como um sólido incolor (838 mg, 31%). LC-MS A: $t_R = 0,87$ min; sem ionização.

A.1.39. 6-Cloro-N-(2-(2-fluoro-5-metoxibenzofuran-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00306] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2-fluoro-5-metoxibenzofuran-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,92$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322,04$.

A.1.39.1. Cloridrato de 2-(2-fluoro-5-metoxibenzofuran-6-il)etan-1-amina

[00307] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(2-fluoro-5-metoxibenzofuran-6-

il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 210,13$.

A.1.39.2. (2-(2-fluoro-5-metoxibenzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00308] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzofurano. LC-MS A: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 310,09$.

A.1.39.3. 6-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzofurano

[00309] Uma mistura bem agitada de ácido 6-bromo-5-metoxibenzofuran-2-carboxílico (1,60 g, 5,90 mmol, preparação descrita em A.1.38.3.), bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2]octano (3,30 g, 8,85 mmol) e hidrogenocarbonato de sódio (1,438 g, 17,10 mmol) em EtOAc (18 mL) e água (18 mL) é aquecida a 50°C por 3 h. Uma segunda adição de Selectfluor (3,30 g, 8,85 mmol) é então realizada e a RM é adicionalmente agitada a 50°C por 2,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, diluída com EtOAc e tratada com NaOH aq. 1 M. Após filtração sobre celite e separação das camadas, a camada orgânica é lavada com salmoura, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 6-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzofurano como um óleo amarelo (240 mg, 17%). LC-MS A: $t_R = 0,91$ min; sem ionização.

A.1.40. 6-Cloro-N-(2-(6-metoxi-4-metilbenzofuran-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00310] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-metoxi-4-metilbenzofuran-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 318,06$.

A.1.40.1. Cloridrato de 2-(6-metoxi-4-metilbenzofuran-5-il)etan-1-amina

[00311] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-metoxi-4-metilbenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 206,13$.

A.1.40.2. (2-(6-metoxi-4-metilbenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00312] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-metoxi-4-metilbenzofurano. LC-MS B: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+ = 305,98$.

A.1.40.3. 5-bromo-6-metoxi-4-metilbenzofurano

[00313] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.36.3. usando 3-bromo-6-hidroxi-4-metoxi-2-metilbenzaldeído. LC-MS B: $t_R = 1,02$ min; sem ionização.

A.1.40.4. 3-bromo-6-hidroxi-4-metoxi-2-metilbenzaldeído

[00314] Uma solução de 2-hidroxi-4-metoxi-2-metilbenzaldeído (3,90 g, 23,50 mmol) em MeCN anidro (75 mL) é tratada com ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado (228 mg, 1,18 mmol) e a mistura é agitada à RT por 15 min. N-bromossuccinimida (4,18 g, 23,50 mmol) é então adicionada em porções e a RM é agitada à RT por 15 h. Et₂O e 10% de tiosulfato de sódio aq. são adicionados à RM e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada sucessivamente com 10% de tiosulfato de sódio aq. e água, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 3-bromo-6-hidroxi-4-metoxi-2-metilbenzaldeído como um sólido incolor (4,10 g, 71%). LC-MS B: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 245,07$.

A.1.40.5. 2-hidroxi-4-metoxi-6-metilbenzaldeído

[00315] Uma solução de 2,4-di-hidroxi-6-metilbenzaldeído (4,01 g, 25,80 mmol) em acetona anidra (180 mL) é tratada com carbonato de potássio (3,57 g, 25,80 mmol) e iodometano (24,2 mL, 387,0 mmol), e a RM é agitada à RT por 15 h. Água e EtOAc são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é adicionalmente extraída com EtOAc e as camadas orgânicas

combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/EtOAc = 9/1) produz 2-hidroxi-4-metoxi-6-metilbenzaldeído como um sólido incolor (3,90 g, 91%). LC-MS B: $t_R = 0,86$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167,03$.

A.1.41. N-(2-(1H-Indol-6-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00316] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(1H-indol-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,81$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273,09$.

A.1.41.1. 2-(1H-indol-6-il)etan-1-amina

[00317] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 1H-indol-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,46$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161,19$.

A.1.42. N-(2-(1H-Indol-5-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00318] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(1H-indol-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,81$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273,05$.

A.1.42.1. 2-(1H-indol-5-il)etan-1-amina

[00319] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 1H-indol-5-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,40$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 161,46$.

A.1.43. 6-Cloro-N-(2-(1-metil-1H-indol-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00320] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(1-metil-1H-indol-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,87$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,08$.

A.1.43.1. 2-(1-Metil-1H-indol-6-il)etan-1-amina

[00321] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 1-metil-1H-indol-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,51$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 175,35$.

A.1.44. 6-Cloro-N-(2-(1-metil-1H-indol-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00322] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(1-metil-1H-indol-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 287,14$.

A.1.44.1. 2-(1-Metil-1H-indol-5-il)etan-1-amina

[00323] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 1-metil-1H-indol-5-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 175,36$.

A.1.45. 6-Cloro-N-(2-(1-etil-1H-indol-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00324] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(1-etil-1H-indol-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 301,10$.

A.1.45.1. 2-(1-etil-1H-indol-6-il)etan-1-amina

[00325] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 1-etil-1H-indol-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 189,27$.

A.1.46. 6-Cloro-N-(2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00326] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 301,08$.

A.1.46.1. 2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)etan-1-amina

[00327] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 1,3-dimetil-1H-indol-5-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 189,20$.

A.1.46.2. 1,3-dimetil-1H-indol-5-carbaldeído

[00328] A uma solução resfriada (-78°C) de 5-bromo-1,3-dimetil-1H-indol (1,31 g, 5,85 mmol) em THF anidro (60 mL) é adicionada uma solução de BuLi (2,5 M em hexanos, 2,45 mL, 6,12 mmol) e a RM é adicionalmente agitada a -78°C , sob nitrogênio, por 4 min. DMF anidra (641 mg, 8,77 mmol)

é então adicionada à mistura anterior e a agitação a -50°C é continuada por 20 min. A RM é tratada com NH_4Cl sat. aq. e é deixada aquecer até a RT. Água e Et_2O são então adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é adicionalmente extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/ EtOAc = 4/1) produz 1,3-dimetil-1H-indol-5-carbaldeído como um óleo amarelo (0,56 g, 55%). LC-MS A: t_{R} = 0,81 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 174,27$.

A.1.46.3. 5-bromo-1,3-dimetil-1H-indol

[00329] A uma solução de 5-bromo-3-metil-1H-indol (2,00 g, 9,52 mmol) em DMF anidra (15 mL) é adicionado em porções hidreto de sódio (dispensão a 60% em óleo mineral, 419 mg, 10,47 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, por 30 min. Iodometano (1,2 mL, 19,27 mmol) é então adicionado gota a gota à mistura anterior e a agitação à RT é continuada por 1,5 h. A RM resfriada (0°C) é tratada com água e deixada aquecer até a RT. A RM é então extraída três vezes com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/DCM = 1/1) produz 5-bromo-1,3-dimetil-1H-indol como um óleo amarelo pálido (1,86 g, 87%). LC-MS A: t_{R} = 0,94 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224,07$.

A.1.47. 6-cloro-N-(2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00330] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_{R} = 0,90 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305,01$.

A.1.47.1. Cloridrato de 2-(6-Fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)etan-1-amina

[00331] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-

il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 193,21$.

A.1.47.2. (2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00332] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-indol. LC-MS A: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 293,15$.

A.1.47.3. 5-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-indol

[00333] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.46.3. usando 5-bromo-6-fluoro-1H-indol. LC-MS A: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 227,93$.

A.1.48. N-(2-(Benzo[d]tiazol-6-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00334] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzo[d]tiazol-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 291,01$.

A.1.48.1. Cloridrato de 2-(benzo[d]tiazol-6-il)etan-1-amina

[00335] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(benzo[d]tiazol-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 179,24$.

A.1.48.2. (2-(2-(benzo[d]tiazol-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00336] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 6-bromobenzo[d]tiazol. LC-MS A: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 279,16$.

A.1.49. N-(2-(Benzo[d]tiazol-5-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00337] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzo[d]tiazol-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 290,97$.

A.1.49.1. Cloridrato de 2-(benzo[d]tiazol-5-il)etan-1-amina

[00338] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(benzo[d]tiazol-5-il)etil)carbamato de

terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,44$ min.; $[M+H]^+ = 179,22$.

A.1.49.2. (2-(2-(benzo[d]tiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00339] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 5-bromobenzo[d]tiazol. LC-MS B: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 279,08$.

A.1.50. N-(2-(Benzo[d]oxazol-6-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00340] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzo[d]oxazol-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,76$ min.; $[M+H]^+ = 275,06$.

A.1.50.1. Cloridrato de 2-(benzo[d]oxazol-6-il)etan-1-amina

[00341] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(benzo[d]oxazol-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,39$ min.; $[M+H]^+ = 163,51$.

A.1.50.2. (2-(2-(benzo[d]oxazol-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00342] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 6-bromobenzo[d]oxazol. LC-MS A: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 263,19$.

A.1.51. N-(2-(Benzo[d]isotiazol-5-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00343] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(benzo[d]isotiazol-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 290,96$.

A.1.51.1. Cloridrato de 2-(benzo[d]isotiazol-5-il)etan-1-amina

[00344] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(benzo[d]isotiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+ = 179,21$.

A.1.51.2. (2-(2-(benzo[d]isotiazol-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00345] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 5-bromobenzo[d]isotiazol. LC-MS B: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 279,08$.

A.1.52. 6-Cloro-N-(2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00346] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 318,03$.

A.1.52.1. Cloridrato de 2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etan-1-amina

[00347] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 206,16$.

A.1.52.2. (2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00348] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-indazol. LC-MS A: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 306,02$.

A.1.52.3. 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-indazol

[00349] A uma solução de 6-bromo-1-metil-1H-indazol-5-ol (1,00 g, 4,27 mmol) em DMF anidra (21 mL) à RT são adicionados carbonato de cério (1,67 g, 5,13 mmol) e iodometano (0,537 mL, 8,54 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 45 min. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 6-bromo-5-metoxi-1-metil-1H-indazol como um sólido rosa (1,00 g, 98%). LC-MS A: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 241,04$.

A.1.53. 6-Cloro-N-(2-(5-fluoroquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00350] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(5-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 303,02$.

A.1.53.1. Cloridrato de 2-(5-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00351] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(5-fluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,35$ min.; $[M+H]^+ = 191,23$.

A.1.53.2. (2-(5-fluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00352] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-5-fluoroquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 291,10$.

A.1.54. 6-Cloro-N-(2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00353] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 303,02$.

A.1.54.1. Cloridrato de 2-(7-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00354] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,28$ min.; $[M+H]^+ = 191,22$.

A.1.54.2. (2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00355] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-fluoroquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 291,10$.

A.1.55. 6-Cloro-N-(2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00356] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 321,01$.

A.1.55.1. Cloridrato de 2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00357] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 209,11$.

A.1.55.2. (2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00358] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-5,7-difluoroquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 309,08$.

A.1.56. 6-Cloro-N-(2-(5,8-difluoroquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00359] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(5,8-difluoroquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 321,02$.

A.1.56.1. Cloridrato de 2-(5,8-difluoroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00360] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(5,8-difluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 209,13$.

A.1.56.2. (2-(5,8-difluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00361] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-5,8-difluoroquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 309,11$.

A.1.57. 6-Cloro-N-(2-(7-metilquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00362] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-metilquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 299,04$.

A.1.57.1. Cloridrato de 2-(7-metilquinolin-6-il)etan-1-amina

[00363] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-metilquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,26$ min.; $[M+H]^+ = 187,19$.

A.1.57.2. (2-(7-metilquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00364] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-metilquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 287,16$.

A.1.58. 6-Cloro-N-(2-(4-cloro-7-metilquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00365] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(4-cloro-7-metilquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 332,99$.

A.1.58.1. Cloridrato de 2-(4-cloro-7-metilquinolin-6-il)etan-1-amina

[00366] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(4-cloro-7-metilquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 221,04$.

A.1.58.2. (2-(4-cloro-7-metilquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00367] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-4-cloro-7-metilquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 321,05$.

A.1.59. 6-Cloro-N-(2-(7-cloro-8-metilquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00368] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-cloro-8-metilquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,76$ min.; $[M+H]^+ = 333,01$.

A.1.59.1. Cloridrato de 2-(7-cloro-8-metilquinolin-6-il)etan-1-amina

[00369] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-cloro-8-metilquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,44$ min.; $[M+H]^+ = 221,06$.

A.1.59.2. (2-(7-cloro-8-metilquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00370] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-cloro-8-metilquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 321,05$.

A.1.60. 6-Cloro-N-(2-(7-cloro-8-fluoroquinolin-6-il)etil)pirimidin-

4-amina

[00371] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-cloro-8-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 336,96$.

A.1.60.1. Cloridrato de 2-(7-cloro-8-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00372] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-cloro-8-fluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 225,13$.

A.1.60.2. (2-(7-cloro-8-fluoroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00373] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-cloro-8-fluoroquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 325,08$.

A.1.61. 6-Cloro-N-(2-(7-fluoroisoquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00374] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-fluoroisoquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 303,03$.

A.1.61.1. Cloridrato de 2-(7-fluoroisoquinolin-6-il)etan-1-amina

[00375] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-fluoroisoquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,23$ min.; $[M+H]^+ = 191,22$.

A.1.61.2. (2-(7-fluoroisoquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00376] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-fluoroisoquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 291,15$.

A.1.62. 6-Cloro-N-(2-(6-fluoroisoquinolin-7-il)etil)pirimidin-4-amina

[00377] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-fluoroisoquinolin-7-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 303,04$.

A.1.62.1. Cloridrato de 2-(6-fluoroisoquinolin-7-il)etan-1-amina

[00378] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-fluoroisoquinolin-7-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,21$ min.; $[M+H]^+ = 191,18$.

A.1.62.2. (2-(6-fluoroisoquinolin-7-il)etil)carbamato de terc-butila

[00379] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 7-bromo-6-fluoroisoquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 291,12$.

A.1.63. 6-Cloro-N-(2-(8-metilquinolin-7-il)etil)pirimidin-4-amina

[00380] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(8-metilquinolin-7-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 299,08$.

A.1.63.1. Cloridrato de 2-(8-metilquinolin-7-il)etan-1-amina

[00381] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(8-metilquinolin-7-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,28$ min.; $[M+H]^+ = 187,27$.

A.1.63.2. (2-(8-metilquinolin-7-il)etil)carbamato de terc-butila

[00382] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 7-bromo-8-metilquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 287,17$.

A.1.64. 6-Cloro-N-(2-(4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00383] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 353,95$.

A.1.64.1. 2-(4,5-Difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-il)etan-1-amina

[00384] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. Usando 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 242,02$.

A.1.64.2. 4,5-Difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-carbaldeído

[00385] A uma solução resfriada (0°C) de 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofurano (1,482 g, 7,48 mmol) em DCM anidro (15 mL) é adicionado gota a gota cloreto de estanho(IV) (1,75 mL, 15,00 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a 0°C, sob nitrogênio, por 15 min. Éter diclorometilmetílico (0,828 mL, 8,97 mmol) é então adicionado e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 3 h. Essa formulação levou à formação de 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-carbaldeído alvo e 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-3-carbaldeído isomérico. A RM resultante é então despejada em água gelada (50 mL) e HCl aq. 1 M (20 mL) é adicionado. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano/DCM = 7/3 para heptano/DCM = 3/7) produz 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofuran-6-carbaldeído como um sólido incolor. LC-MS A: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 227,06$.

A.1.64.3. 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofurano

[00386] A uma solução de 2,3-difluoro-6-hidroxi-5-metoxibenzaldeído (5,35 g, 28,40 mmol) em DMF anidra (25 mL) à RT são adicionados sucessivamente 2-bromopropanoato de etila (3,69 mL, 28,40 mmol), carbonato de potássio (4,127 g, 29,90 mmol) e iodeto de potássio (236 mg, 1,42 mmol). A RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então deixada resfriar até a RT. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo 2-(3,4-difluoro-2-

formil-6-metoxifenoxi)propanoato de etila como um sólido amarelo (5,66 g, 69%). LC-MS A: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 289,13$.

[00387] A uma solução de 2-(3,4-difluoro-2-formil-6-metoxifenoxi)propanoato de etila (5,66 g, 17,30 mmol) em MeOH (90 mL) e água (23 mL) à RT é adicionado NaOH aq. 1 M (19,0 mL, 19,0 mmol) e a RM é aquecida a 50°C, sob nitrogênio, por 3 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é tratada com HCl aq. 1 M (19,0 mL). O MeOH é removido sob pressão reduzida e a mistura aquosa residual é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(3,4-difluoro-2-formil-6-metoxifenoxi)propanoico como um sólido amarelo (6,05 g, quantitativo). LC-MS A: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 261,12$.

[00388] Uma mistura de ácido 2-(3,4-difluoro-2-formil-6-metoxifenoxi)propanoico (6,05 g, 17,30 mmol) em anidrido acético (19,80 mL, 209,00 mmol) à RT é tratada com acetato de sódio (4,12 g, 50,20 mmol) e depois é aquecida ao refluxo (150°C), sob nitrogênio, por 16 h. A RM é deixada resfriar até a RT, diluída com tolueno (35 mL) e tratada com NaOH aq. 1 M (60 mL). Após agitação à RT por 1 h, a RM é diluída com água e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com água e salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 8/2) produz 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metilbenzofurano como um óleo incolor (1,482 g, 43%). LC-MS A: $t_R = 0,91$ min; sem ionização.

A.1.64.4. 2,3-difluoro-6-hidroxi-5-metoxibenzaldeído

[00389] A uma solução resfriada (-78°C) de 2,3-difluoro-5,6-dimetoxibenzaldeído (4,72 g, 21,70 mmol) em DCM anidro (50 mL) é adicionada gota a gota uma solução de tricloreto de boro (1 M em DCM, 23,90 mL, 23,90 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob

nitrogênio, por 15 h. A RM é então resfriada a 0°C, tratada gota a gota com água (40 mL) e é adicionalmente agitada à RT por 1,5 h. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 2,3-difluoro-6-hidroxi-5-metoxibenzaldeído como um sólido amarelo (4,38 g, quantitativo). LC-MS A: t_R = 0,74 min; sem ionização.

A.1.64.5. 2,3-difluoro-5,6-dimetoxibenzaldeído

[00390] A uma solução resfriada (-78°C) de 1,2-difluoro-4,5-dimetoxibenzeno (4,00 g, 23,00 mmol) em THF anidro (80 mL) é adicionada uma solução de BuLi (2,5 M em hexanos, 10,10 mL, 25,25 mmol) e a RM é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 1 h. DMF anidra (2,67 mL) é então adicionada à mistura anterior e a agitação a -78°C é continuada por 1 h. A RM é então tratada gota a gota com NH₄Cl sat. aq. (50 mL) e é deixada aquecer até a RT. Água (50 mL) e EtOAc (100 mL) são então adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída adicionalmente com EtOAc (100 mL) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 2,3-difluoro-5,6-dimetoxibenzaldeído como um sólido amarelo (4,72 g, quantitativo). LC-MS A: t_R = 0,77 min.; [M+H]⁺ = 203,08.

A.1.65. 6-Cloro-N-(2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00391] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 352,07.

A.1.65.1. 2-(4-Fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina

[00392] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 240,12$.

A.1.65.2. 4-Fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carbaldeído

[00393] A uma solução resfriada (0°C) de 4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno (3,75 g, 19,10 mmol) em DCM anidro (45 mL) é adicionado gota a gota cloreto de estanho(IV) (4,47 mL, 38,20 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a 0°C , sob nitrogênio, por 15 min. Éter diclorometilmetílico (2,12 mL, 22,90 mmol) é então adicionado e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Essa formulação levou à formação de 4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carbaldeído alvo e 4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carbaldeído isomérico (razão de 1:1). A RM resultante é então despejada em água gelada (200 mL) e HCl aq. 1 M (50 mL) é adicionado. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano/DCM = 4/1 para heptano/DCM = 3/7) produz 4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carbaldeído como um sólido amarelo pálido. LC-MS A: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 225,11$.

A.1.65.3. 4-Fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno

[00394] A uma solução de 5-fluoro-2-metoxibenzenotiol (4,77 g, 30,20 mmol) em acetona anidra (50 mL) são adicionados sucessivamente carbonato de potássio (5,472 g, 39,20 mmol) e 2,3-dicloroprop-1-eno (2,84 mL, 30,20 mmol). A RM é aquecida em refluxo (60°C), sob nitrogênio, por 2h. A RM é então deixado resfriar à RT e é concentrada sob pressão reduzida. EtOAc (100 mL) e água (100 mL) são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, dando (2-cloroalil)(5-fluoro-2-metoxifenil)sulfano como um

óleo amarelo pálido (8,00 g, quantitativo). LC-MS A: t_R = 0,93 min; sem ionização.

[00395] Uma solução do (2-cloroalil)(5-fluoro-2-metoxifenil)sulfano bruto obtido acima (8,00 g, 30,20 mmol) em N,N-dietilanilina (90 mL) é aquecida a 185°C, sob nitrogênio, por 48h. A RM resultante é então deixada resfriar até a RT, diluída com EtOAc (300 mL) e lavada com HCl aq. 1 M (4 x 150 mL). A camada orgânica é então seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano/EtOAc = 19/1 para heptano/EtOAc = 1/1) produz 4-fluoro-7-metoxi-2-metilbenzo[b]tiofeno como um óleo amarelo (3,75 g, 63%). LC-MS A: t_R = 0,94 min; sem ionização.

A.1.66. 6-Cloro-N-(2-(croman-7-il)etil)pirimidin-4-amina

[00396] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(croman-7-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,87 min.; $[M+H]^+$ = 290,01.

A.1.66.1. Cloridrato de 2-(croman-7-il)etan-1-amina

[00397] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(croman-7-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: t_R = 0,50 min.; $[M+H]^+$ = 178,31.

A.1.66.2. (2-(croman-7-il)etil)carbamato de terc-butila

[00398] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 7-bromocromano. LC-MS A: t_R = 0,90 min; sem ionização.

A.1.67. 6-Cloro-N-(2-(8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etil)pirimidin-4-amina

[00399] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,85 min.; $[M+H]^+$ = 336,13.

A.1.67.1. 2-(8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)etan-1-amina

[00400] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 223,97$.

A.1.68. 6-Cloro-N-(2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00401] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS C: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 292,11$.

A.1.68.1. 2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00402] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS C: $t_R = 0,35$ min; $[M+H]^+ = 180,29$.

A.1.69. 6-Cloro-N-(2-(7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00403] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 321,97$.

A.1.69.1. 2-(7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00404] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS B: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 210,32$.

A.1.70. 6-Cloro-N-(2-(7-etoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00405] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(7-etoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 336,10$.

A.1.70.1. 2-(7-etoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00406] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 7-etoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS B: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 223,94$.

A.1.70.2. 7-Etoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído

[00407] Uma solução de 7-hidroxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído (730 mg, 4,05 mmol) em DMF anidra (20 mL) é tratada à RT com carbonato de cério (1,584 g, 4,86 mmol) e iodoetano (0,358 mL, 4,46 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 h. Água é adicionada e a mistura é extraída três vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas duas vezes com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/EtOAc = 4/1) produz 7-etoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído como um sólido amarelo (800 mg, 95%). LC-MS B: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 209,19$.

A.1.70.3. 7-hidroxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído

[00408] Uma suspensão de cloreto de alumínio (2,372 g, 17,60 mmol) em DCM anidro (25 mL) é tratada à RT com uma solução de 7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído (1.000 g, 4,89 mmol) em DCM anidro (20 mL) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 2 h. HCl aq. 1 M é então adicionado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são então secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo 7-hidroxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído como um sólido bege (730 mg, 83%). LC-MS B: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 181,25$.

A.1.71. 6-Cloro-N-(2-(7-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00409] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1. usando 2-(7-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 305,95$.

A.1.71.1. 2-(7-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00410] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 7-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 194,22$.

A.1.72. 6-Cloro-N-(2-(7-(metiltio)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00411] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(7-(metiltio)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 337,97$.

A.1.72.1. 2-(7-(metiltio)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00412] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 7-(metiltio)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 226,01$.

A.1.73. 6-Cloro-N-(2-(8-cloro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00413] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(8-cloro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 326,04$.

A.1.73.1. 2-(8-cloro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00414] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 8-cloro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS B: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 214,13$.

A.1.74. 6-Cloro-N-(2-(8-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00415] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(8-metil-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,94$ min.; $[M+H]^+ = 306,00$.

A.1.74.1. 2-(8-metil-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00416] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 8-metil-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído. LC-MS B: $t_R = 0.50$ min; $[M+H]^+ = 194.27$.

A.1.74.2. 8-metil-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído

[00417] Uma mistura de 8-bromo-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído (2,00 g, 7,82 mmol) e Cs_2CO_3 (7,718 g, 23,50 mmol) em DMF (18 mL) é desgaseificada com nitrogênio. $Pd(PPh_3)_4$ (903 mg, 0,78 mmol) e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,021 g, 8,13 mmol) são então adicionados e a mistura é desgaseificada novamente com nitrogênio. A RM é então aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e diluída com Et_2O e água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/ $EtOAc = 7/3$) produz 8-metil-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído como um óleo incolor (1,120 g, 80%). LC-MS B: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 179,25$.

A.1.75. 6-Cloro-N-(2-(8-fluoro-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00418] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(8-fluoro-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 310,10$.

A.1.75.1. Cloridrato de 2-(8-fluoro-2,3-di-hidrobenczo[b][1,4]dioxin-

6-il)etan-1-amina

[00419] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(8-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 198,13$.

A.1.75.2. (2-(8-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00420] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 7-bromo-5-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min; sem ionização.

A.1.75.3. 7-bromo-5-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina

[00421] A uma solução de 5-bromo-3-fluorobenzeno-1,2-diol (500 mg, 2,29 mmol) em DMF anidra (7 mL) à RT adiciona-se carbonato de potássio (634 mg, 4,59 mmol) e 1,2-dibromoetano (0,242 mL, 2,75 mmol) e a RM é aquecida a 100°C por 2 h. A RM é então deixada resfriar até a RT, água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo 7-bromo-5-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido incolor (323 mg, 61%). LC-MS B: $t_R = 0,96$ min; sem ionização.

A.1.76. 7-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbonitrila

[00422] (6-cloropirimidin-4-il)(2-(7-ciano-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (900 mg, 2,16 mmol) é tratado com HCl 4 M em dioxano (10 mL, 40,00 mmol) e a RM é agitada à RT por 5 h. A RM é então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre DCM e NaHCO₃ sat. aq.. A camada aquosa é extraída com DCM e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e

concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 7-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbonitrila como um sólido amarelo (630 mg, 92%). LC-MS B: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 317,08$.

A.1.76.1. (6-cloropirimidin-4-il)(2-(7-ciano-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00423] Uma solução resfriada (15°C) de (2-(7-ciano-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (690 mg, 2,27 mmol) em dioxano anidro (22 mL) é tratada em porções com hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 363 mg, 9,07 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. À mistura resfriada resultante (15°C) é então adicionada 4,6-dicloropirimidina (844 mg, 5,67 mmol) e o aquecimento a 90°C é continuado por 6 h. Água e EtOAc são adicionados e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (6-cloropirimidin-4-il)(2-(7-ciano-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (900 mg, 95%). LC-MS B: $t_R = 1,15$ min.; $[M+H]^+ = 417,04$.

A.1.76.2. (2-(7-ciano-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00424] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbonitrila. LC-MS B: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 305,11$.

A.1.76.3. 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbonitrila

[00425] Uma suspensão bem agitada de 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído (1,00 g, 4,11 mmol) e azida de sódio (401 mg, 6,17 mmol) em MeCN anidro (10 mL) é tratada à RT com uma solução de ácido trifluorometanossulfônico (1,11 mL, 12,30 mmol) em MeCN

anidro (5 mL). A RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, durante 0,5 h. Adiciona-se água e a mistura é filtrada. O sólido coletado é lavado com água e é então dissolvido em EtOAc. A camada orgânica é seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, produzindo 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbonitrila como um sólido amarelo pálido (920 mg, 93%). LC-MS B: t_R = 0,89 min; sem ionização.

A.1.77. 6-Cloro-N-(2-(croman-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00426] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(croman-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: t_R = 0,94 min.; $[M+H]^+$ = 289,90.

A.1.77.1. Cloridrato de 2-(croman-6-il)etan-1-amina

[00427] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(croman-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 0,49 min.; $[M+H]^+$ = 178,26.

A.1.77.2. (2-(croman-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00428] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromocromano. LC-MS B: t_R = 0,98 min.; $[M+H]^+$ = 278,16.

A.1.78. 6-Cloro-N-(2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00429] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS A: t_R = 0,98 min.; $[M+H]^+$ = 318,06.

A.1.78.1. 2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00430] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidronaftaleno-2-carbaldeído. LC-MS A: t_R = 0,63 min.; $[M+H]^+$ = 206,18.

A.1.79. 6-Cloro-N-(2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00431] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 319,09$.

A.1.79.1. Cloridrato de 2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00432] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,32$ min.; $[M+H]^+ = 207,42$.

A.1.79.2. (2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00433] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina. LC-MS B: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 307,15$.

A.1.80. N-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)-6-cloropirimidin-4-amina

[00434] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 278,19$.

A.1.80.1. 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina

[00435] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído. LC-MS B: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 166,13$.

A.1.81. 6-Cloro-N-(2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00436] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,93$ min.; $[M+H]^+ = 308,15$.

A.1.81.1. 2-(6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina

[00437] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.4.1. usando 6-metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído. LC-MS B: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 196,29$.

A.1.82. 6-Cloro-N-(2-(6-(difluorometoxi)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00438] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando 2-(6-(difluorometoxi)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,87$ min.; $[M+H]^+ = 343,95$.

A.1.82.1. 2-(6-(difluorometoxi)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina

[00439] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.4.1. usando 6-(difluorometoxi)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído. LC-MS A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 232,04$.

A.1.83. 6-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrila

[00440] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.76. usando (6-cloropirimidin-4-il)(2-(6-cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 303,02$.

A.1.83.1. (6-cloropirimidin-4-il)(2-(6-cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00441] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.76.1. usando (2-(6-cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 403,02$.

A.1.83.2. (2-(6-cianobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00442] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.2.2. usando 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrila. LC-MS A: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 291,08$.

A.1.84. 6-Cloro-N-(2-(2,3-di-hidrobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00443] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2,3-di-hidrobenczo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 291,98$.

A.1.84.1. Cloridrato de 2-(2,3-di-hidrobenczo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00444] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(2,3-di-hidrobenczo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 180,12$.

A.1.84.2. (2-(2,3-di-hidrobenczo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00445] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-2,3-di-hidrobenczo[b]tiofeno. LC-MS B: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 280,14$.

A.1.85. 6-Cloro-N-(2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00446] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,04$ min.; $[M+H]^+ = 274,03$.

A.1.85.1. Cloridrato de 2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)etan-1-amina

[00447] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,45$ min; sem ionização.

A.1.85.2. (2-(2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00448] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-2,3-di-hidro-1H-indeno. LC-MS B: $t_R = 1,09$ min.; $[M+H]^+ = 262,13$.

A.1.86. 6-Cloro-N-(2-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00449] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 276,28$.

A.1.86.1. Cloridrato de 2-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)etan-1-amina

[00450] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 164,07$.

A.1.86.2. (2-(2,3-di-hidrobenzofuran-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00451] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-2,3-di-hidrobenzofurano. LC-MS B: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 264,10$.

A.1.87. 6-Cloro-N-(2-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00452] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 276,06$.

A.1.87.1. Cloridrato de 2-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)etan-1-amina

[00453] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+ = 164,08$.

A.1.87.2. (2-(2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00454] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-2,3-di-hidrobenzofurano. LC-MS B: $t_R = 0,95$ min; sem ionização.

A.1.88. 6-Cloro-N-(2-(1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00455] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(1,3-di-hidroisobenzofuran-

5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 276,01$.

A.1.88.1. Cloridrato de 2-(1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etan-1-amina

[00456] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,41$ min.; $[M+H]^+ = 164,08$.

A.1.88.2. (2-(1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00457] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-1,3-di-hidroisobenzofurano. LC-MS B: $t_R = 0,89$ min; sem ionização.

A.1.89. 6-Cloro-N-(2-(6-cloro-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00458] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-cloro-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 347,99$.

A.1.89.1. Cloridrato de 2-(6-cloro-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina

[00459] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando 2-(6-cloro-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 236,00$.

A.1.89.2. 2-(6-cloro-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00460] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-cloro-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol. LC-MS A: $t_R = 0,98$ min; sem ionização.

A.1.90. 6-Cloro-N-(2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-

7-il)etil)pirimidin-4-amina

[00461] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 324,97$.

A.1.90.1. Cloridrato de 2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)etan-1-amina

[00462] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 213,12$.

A.1.90.2. (2-(6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)etil)carbamato de terc-butila

[00463] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 7-bromo-6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina. LC-MS A: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 313,05$.

A.1.91. 6-Cloro-N-(2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00464] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-amina. LC-MS A: $t_R = 0,85$ min.; $[M+H]^+ = 323,04$.

A.1.91.1. Cloridrato de 2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etan-1-amina

[00465] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 211,15$.

A.1.91.2. (2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-

il)etil)carbamato de terc-butila

[00466] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 311,16$.

A.1.91.3. 6-Bromo-7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina

[00467] A uma suspensão resfriada (0°C) de hidreto de sódio (dispensão a 60% em óleo mineral, 194 mg, 4,84 mmol) em DMF anidra (15 mL) é adicionada uma solução de 6-bromo-7-fluoro-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (1,00 g, 3,72 mmol) em DMF anidra (10 mL). A mistura é agitada a 0°C por 15 min., e iodometano (0,937 mL, 14,90 mmol) é então adicionado. A RM é agitada a 0°C por 15 min., e depois à RT durante a noite. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/DCM = 1/1) produz 6-bromo-7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina como um óleo amarelo (311 mg, 34%). LC-MS A: $t_R = 0,89$ min; sem ionização.

A.1.92. 6-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-7-metoxi-1-metil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona

[00468] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 6-(2-aminoetil)-7-metoxi-1-metil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona. LC-MS A: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 346,94$.

A.1.92.1. Cloridrato de 6-(2-aminoetil)-7-metoxi-1-metil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona

[00469] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,47$ min.;

$[M+H]^+ = 235,11$.

A.1.92.2. (2-(7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00470] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando cloridrato de 6-bromo-7-metoxi-1-metil-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona. LC-MS A: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 335,10$.

A.1.93. 6-Cloro-N-(2-(7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00471] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etan-1-amina.

A.1.93.1. Cloridrato de 2-(7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etan-1-amina

[00472] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 209,26$.

A.1.93.2. (2-(7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00473] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina. LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 309,19$.

A.1.93.3. 6-bromo-7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

[00474] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.91.3. usando 6-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

A.1.94. 6-Cloro-N-(2-(6-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00475] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(6-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,02$ min.; $[M+H]^+ = 304,11$.

A.1.94.1. Cloridrato de 2-(6-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00476] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(6-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 192,18$.

A.1.94.2. (2-(6-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00477] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofeno. LC-MS B: $t_R = 1,06$ min; sem ionização.

A.1.94.3. 5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofeno

[00478] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.3. usando ácido 5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico. LC-MS B: $t_R = 1,04$ min; sem ionização.

A.1.94.4. Ácido 5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00479] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.4. usando 5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila. LC-MS B: $t_R = 0,93$ min; sem ionização.

A.1.94.5. 5-bromo-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00480] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.5. usando 5-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldeído. LC-MS B: $t_R = 1,08$ min; sem ionização.

A.1.95. 6-Cloro-N-(2-(4-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00481] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(4-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 304,11$.

A.1.95.1. Cloridrato de 2-(4-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00482] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(4-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 192,29$.

A.1.95.2. (2-(4-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00483] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 4-metilbenzo[b]tiofen-5-ila. LC-MS B: $t_R = 1,05$ min; sem ionização.

A.1.95.3. Trifluorometanossulfonato de 4-metilbenzo[b]tiofen-5-ila

[00484] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.20.3. usando 4-metilbenzo[b]tiofen-5-ol. LC-MS B: $t_R = 1,09$ min; sem ionização.

A.1.95.4. 4-metilbenzo[b]tiofen-5-ol

[00485] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.4. usando 5-(metoximetoxi)-4-metilbenzo[b]tiofeno. LC-MS B: $t_R = 0,82$ min; sem ionização.

A.1.95.5. 5-(metoximetoxi)-4-metilbenzo[b]tiofeno

[00486] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.5. usando 4-bromo-5-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 209,19$.

A.1.95.6. 4-bromo-5-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno

[00487] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.6. usando 4-bromobenzo[b]tiofen-5-ol. LC-MS B: $t_R = 1,00$ min; sem ionização.

A.1.95.7. 4-bromobenzo[b]tiofen-5-ol

[00488] Uma solução resfriada (0°C) de benzo[b]tiofen-5-ol (3,00 g, 19,40 mmol) e di-isopropilamina (0,272 mL, 1,94 mmol) em DCM anidro (60 mL) é tratada gota a gota com uma solução de N-bromosuccinimida (1,09 mL, 20,30 mmol) em DCM anidro (135 mL). A RM é adicionalmente agitada a 0°C por 2 h. É adicionada água e as camadas são separadas. A camada orgânica é então lavada sucessivamente com NaHCO₃ sat. aq. e com

salmoura, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 4-bromobenzo[b]tiofen-5-ol como um sólido laranja (3,13 g, 71%). LC-MS B: t_R = 0,86 min; sem ionização.

A.1.96. 6-Cloro-N-(2-(5-metoxibenzo[b]tiofen-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00489] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(5-metoxibenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina. LC-MS B: t_R = 1,03 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,13$.

A.1.96.1. Cloridrato de 2-(5-metoxibenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina

[00490] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(5-metoxibenzo[b]tiofen-6-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 0,57 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208,15$.

A.1.96.2. (2-(5-metoxibenzo[b]tiofen-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00491] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno. LC-MS B: t_R = 1,04 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308,20$.

A.1.96.3. 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno

[00492] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.3. usando ácido 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico. LC-MS B: t_R = 0,98 min; sem ionização.

A.1.96.4. Ácido 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00493] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.4. usando 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila. LC-MS B: t_R = 0,87 min; sem ionização.

A.1.96.5. 6-bromo-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00494] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.31.5. usando 4-bromo-2-fluoro-5-metoxibenzaldeído.

LC-MS B: $t_R = 1,03$ min; sem ionização.

A.1.97. 6-Cloro-N-(2-(3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00495] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: $t_R = 1,12$ min.; $[M+H]^+ = 346,19$.

A.1.97.1. Cloridrato de 2-(3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-il)etan-1-amina

[00496] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 234,26$.

A.1.97.2. (2-(3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00497] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-ila. LC-MS B: $t_R = 1,13$ min.; $[M+H]^+ = 334,23$.

A.1.97.3. Trifluorometanossulfonato de 3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-ila

[00498] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.3.3. usando 3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-ol. LC-MS B: $t_R = 1,13$ min; sem ionização.

A.1.97.4. 3-etoxi-1-fluoronaftalen-2-ol

[00499] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.4. usando 3-etoxi-1-fluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno. LC-MS B: $t_R = 0,91$ min; sem ionização.

A.1.97.5. 3-etoxi-1-fluoro-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00500] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.20.5. usando 1-bromo-3-etoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno. LC-MS B: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 251,23$.

A.1.97.6. 1-bromo-3-etoxi-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00501] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.21.5. usando 2-etoxi-3-(metoximetoxi)naftaleno. LC-MS B: t_R = 1,07 min; sem ionização. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8,02-8,05 (m, 1 H), 7,85-7,87 (m, 1 H), 7,49-7,51 (m, 3 H), 5,25 (s, 2 H), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3 H).

A.1.97.7. 2-metoxi-3-(metoximetoxi)naftaleno

[00502] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.19.6. usando 2-hidroxi-3-etoxinaftaleno. LC-MS B: t_R = 0,96 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,37$

A.1.98. 6-cloro-N-(2-(3-etoxi-1-metilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina

[00503] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1. usando cloridrato de 2-(3-etoxi-1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina. LC-MS B: t_R = 1,10 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,31$.

A.1.98.1. Cloridrato de 2-(3-etoxi-1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina

[00504] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.1 usando (2-(3-etoxi-1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila. LC-MS B: t_R = 0,72 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230,42$.

A.1.98.2. (2-(3-etoxi-1-metilnaftalen-2-il)etil)carbamato de terc-butila

[00505] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.1.2. usando trifluorometanossulfonato de 3-etoxi-1-metilnaftalen-2-ila. LC-MS B: t_R = 1,14 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330,31$.

A.1.98.3. Trifluorometanossulfonato de 3-etoxi-1-metilnaftalen-2-ila

[00506] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.3.3. usando 3-etoxi-1-metilnaftalen-2-ol. LC-MS B: t_R = 1,16 min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335,07$.

A.1.98.4. 3-etoxi-1-metilnaftalen-2-ol

[00507] O composto título é preparado de acordo com o procedimento

descrito acima em A.1.19.4. usando 3-etoxi-1-metil-2-(metoximetoxi) naftaleno. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 202,3$.

A.1.98.5. 3-etoxi-1-metil-2-(metoximetoxi)naftaleno

[00508] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito acima em A.1.20.5. usando 1-bromo-3-etoxi-2-(metoximetoxi) naftaleno (A.1.97.6.). LC-MS B: $t_R = 1,07$ min.; $[M+H]^+ = 247,34$.

A.1.99. 6-Cloro-N-(2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00509] A uma solução de cloridrato de 2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (3,970 g, 17,10 mmol) em 2-propanol (170 mL) à RT adiciona-se TEA (8,35 mL, 60,00 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (3,063 g, 20,60 mmol). A mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 1,5 h e uma segunda adição de 4,6-dicloropirimidina (2,547 g, 17,10 mmol) é então realizada. A RM é submetida a refluxo adicional (90°C), sob nitrogênio, por 4h e é deixada resfriar até a temperatura ambiente. O solvente é parcialmente removido sob pressão reduzida, são adicionados DCM e água e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano/EtOAc = 7/3 para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido amarelo (4,96 g, 94%). LC-MS B: $t_R = 0,99$ min.; $[M+H]^+ = 308,12$.

A.1.99.1. Cloridrato de 2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00510] A uma solução de (2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (12,090 g, 40,00 mmol) em DCM (100 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (100,0 mL, 400,0 mmol) e a mistura é agitada à RT por 2 h. A RM é então concentrada sob pressão reduzida produzindo cloridrato de 2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido incolor que é adicionalmente seco sob alto vácuo (5,030 g, 54%).

LC-MS B: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 196,19$.

A.1.99.2. (2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00511] Uma mistura de 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno (10,222 g, 44,20 mmol), de (2-(((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (12,861 g, 48,70 mmol) e carbonato de césio (43,237 g, 133,00 mmol) em tolueno (120 mL) e água (40 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (497 mg, 2,21 mmol) e RuPhos (2,173 g, 4,42 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz (2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo claro (12,09 g, 93%). LC-MS B: $t_R = 1,04$ min; sem ionização.

A.1.99.3. 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno

[00512] Uma mistura de ácido 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico bruto (19,350 g, 64,50 mmol) e óxido de cobre(I) (5,033 g, 35,20 mmol) em DMF (200 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et_2O . Água e Et_2O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno como um sólido incolor (11,985 g, 80%). LC-MS B: $t_R = 1,02$ min; sem ionização.

A.1.99.4. Ácido 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00513] Uma mistura de 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila bruto (24,140 g, 64,50 mmol) em THF (180 mL), MeOH (23 mL) e água (58 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (5,998 g, 250,00 mmol). A mistura resultante é agitada à RT por 1h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico bruto como um sólido incolor (19,350 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,91 min; sem ionização.

A.1.99.5. 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00514] A uma mistura resfriada (0°C) de 5-bromo-2,3-difluorobenzaldeído (15,000 g, 64,50 mmol) e carbonato de potássio (13,640 g, 96,70 mmol) em DMF (150 mL) é adicionado gota a gota 2-mercaptoacetato de metila (7,28 mL, 77,40 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT por 1 h. A RM é então tratada com água e agitada à RT por 15 min. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila bruto como um sólido incolor (24,140 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.100. 6-Cloro-N-(2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00515] A uma solução de cloridrato de 2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (468 mg, 1,81 mmol) em 2-propanol (20 mL) à RT adiciona-se TEA (0,88 mL, 6,34 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (324 mg, 2,17 mmol). A mistura é submetida a refluxo a 90°C, sob nitrogênio, por 1,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de

heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor. LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 324.05.

A.1.100.1. Cloridrato de 2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00516] A uma solução de (2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (568 mg, 1,77 mmol) em DCM (20 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (4,5 mL, 18,0 mmol) e a mistura é agitada à RT durante a noite. A RM é então concentrada sob pressão reduzida para produzir cloridrato de 2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido incolor (468 mg, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0.62 min; $[M+H]^+$ = 212.10.

A.1.100.2. (2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00517] Uma mistura de 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno (672 mg, 2,52 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (734 mg, 2,78 mmol) e carbonato de cézio (2,468 g, 7,57 mmol) em tolueno (20 mL) e água (7 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se acetato de paládio(II) (28,4 mg, 0,12 mmol) e RuPhos (124 mg, 0,25 mmol) e a mistura resultante é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz (2-(7-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (568 mg, 72%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.100.3. 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno

[00518] Uma mistura de ácido 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,004 g, 3,41 mmol) e óxido de cobre(I) (1,903 g, 13,30 mmol) em DMF (17 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de

cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno como um sólido incolor (672 mg, 80%). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.1.100.4. Ácido 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00519] Uma mistura de 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (1,137 g, 3,61 mmol) em THF (30 mL), MeOH (4 mL) e água (10 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (259 mg, 10,80 mmol). A mistura resultante é agitada à RT por 1h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido bege (1,003 g, 95%). LC-MS B: t_R = 0,95 min; sem ionização.

A.1.100.5. 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00520] A uma mistura resfriada (0°C) de 5-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldeído (1,000 g, 4,13 mmol) e carbonato de potássio (873 mg, 6,19 mmol) em DMF (10 mL) é adicionado gota a gota 2-mercaptoacetato de metila (0,466 mL, 4,95 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT por 1,5 h e depois a 60°C por 1 h. A RM é tratada com água e agitada à RT por 15 min. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 5-bromo-7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido incolor (1,137 g, 90%). LC-MS B: t_R = 1,11 min; sem ionização.

A.1.101. 6-Cloro-N-(2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00521] A uma solução de cloridrato de 2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (1,985 g, 8,72 mmol) em 2-propanol (40 mL) à RT adiciona-se TEA (4,25 mL, 30,50 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (1,558 g, 10,50 mmol). A mistura é submetida a refluxo a 90°C, sob nitrogênio, por 2,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (2,379 g, 90%). LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 304.15.

A.1.101.1. Cloridrato de 2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00522] A uma solução de (2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (2,882 g, 9,89 mmol) em DCM (25 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (25,0 mL, 100,0 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h. A RM é então resfriada em um banho de gelo por 15 min e o sólido obtido é filtrado e adicionalmente seco sob alto vácuo para produzir cloridrato de 2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido incolor (1,985 g, 88%). LC-MS B: t_R = 0.60 min; [M+H]⁺ = 192.30.

A.1.101.2. (2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00523] Uma mistura de 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno (2,360 g, 9,91 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (2,882 g, 10,90 mmol) e carbonato de cério (9,689 g, 29,70 mmol) em tolueno (24 mL) e água (12 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (111 mg, 0,49 mmol) e RuPhos (487 mg, 0,99 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob

pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz (2-(7-metilbenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (2,882 g, 99%). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.1.101.3. 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno

[00524] Uma mistura de ácido 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,440 g, 12,70 mmol) e óxido de cobre(I) (1,812 g, 12,70 mmol) em DMF (40 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno como um óleo transparente (2,361 g, 82%). LC-MS B: t_R = 1,04 min; sem ionização.

A.1.101.4. Ácido 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00525] Uma mistura de 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (4,000 g, 13,50 mmol) em THF (60 mL), MeOH (8 mL) e água (20 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (1,002 g, 41,80 mmol). A mistura resultante é agitada à RT por 1h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico bruto como um sólido esbranquiçado (3,442 g, 94%). LC-MS B: t_R = 0,93 min; sem ionização.

A.1.101.5. 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00526] A uma suspensão resfriada (0°C) de 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldeído (3,000 g, 13,50 mmol) e carbonato de potássio (2,865 g, 20,30 mmol) em DMF (25 mL) é adicionado gota a gota 2-mercaptoacetato

de metila (1,53 mL, 16,30 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h e depois a 60°C por 3 h. A RM é tratada com água e agitada à RT por 15 min. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 5-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila bruto como um sólido esbranquiçado (4,000 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,08 min; sem ionização.

A.1.102. 6-Cloro-N-(2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00527] A uma solução de cloridrato de 2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (0,986 g, 3,77 mmol) em 2-propanol (20 mL) à RT adiciona-se TEA (1,84 mL, 13,20 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,673 g, 4,52 mmol). A mistura resultante é submetida a refluxo a 90°C, sob nitrogênio, por 1,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido esbranquiçado (1,141 g, 90%). LC-MS B: t_R = 1.03 min; $[M+H]^+$ = 337.98.

A.1.102.1. Cloridrato de 2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00528] A uma solução de (2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (1,398 g, 4,28 mmol) em DCM (11 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (11,0 mL, 44,0 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h. A RM é então concentrada até seca sob pressão reduzida produzindo cloridrato de 2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido amarelo claro (0,986 g, 88%). LC-MS B: t_R = 0.64 min; $[M+H]^+$ = 226.21.

A.1.102.2. (2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00529] Uma mistura de 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno (1,413 g, 5,41 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,573 g, 5,95 mmol) e carbonato de cézio (5,289 g, 16,20 mmol) em tolueno (24 mL) e água (12 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se acetato de paládio(II) (60,8 mg, 0,27 mmol) e RuPhos (266 mg, 0,54 mmol) e a mistura resultante é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz (2-(7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo claro (1,398 g, 79%). LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 326.19.

A.1.102.3. 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno

[00530] Uma mistura de ácido 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico bruto (4.082 g, 12,70 mmol) e óxido de cobre(I) (1,915 g, 13,40 mmol) em DMF (40 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno como um sólido amarelo (1,413 g, 42%). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.1.102.4. Ácido 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00531] Uma mistura de 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-

carboxilato de metila (4,066 g, 12,70 mmol) em THF (60 mL), MeOH (8 mL) e água (20 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (0,915 g, 38,20 mmol). A mistura resultante é agitada à RT por 1h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão obtida é filtrada e o sólido separado é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico bruto como um sólido esbranquiçado (4,082 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.1.102.5. 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00532] A uma suspensão resfriada (0°C) de 5-bromo-2,3-difluoro-4-metoxibenzaldeído (3,635 g, 13,70 mmol) e carbonato de potássio (2,904 g, 20,60 mmol) em DMF (30 mL) é adicionado gota a gota 2-mercaptoacetato de metila (1,55 mL, 16,50 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h e depois aquecida a 60°C por 1,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, água é adicionada e a suspensão resultante é agitada à RT por 15 min. Após filtração, o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 5-bromo-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido incolor (4,066 g, 93%). LC-MS B: t_R = 1,08 min; sem ionização.

A.1.102.6. 5-bromo-2,3-difluoro-4-metoxibenzaldeído

[00533] A uma solução de 5-bromo-2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldeído (4,700 g, 19,10 mmol) em DMF anidra (50 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (7,475 g, 22,90 mmol) e iodometano (2,40 mL, 38,20 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1)

produz 5-bromo-2,3-difluoro-4-metoxibenzaldeído como um sólido esbranquiçado (3,635 g, 76%). LC-MS B: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.1.102.7. 5-bromo-2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldeído

[00534] Uma solução resfriada (0°C) de 2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldeído (4,600 g, 27,90 mmol) e di-isopropilamina (0,391 mL, 2,79 mmol) em DCM anidro (20 mL) é tratada gota a gota com uma solução de N-bromosuccinimida (5,220 g, 29,30 mmol) em DCM anidro (130 mL). A mistura resultante é adicionalmente agitada a 0°C, sob nitrogênio, por 1 h. É adicionada água e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-bromo-2,3-difluoro-4-hidroxibenzaldeído como um sólido bege (4,575 g, 69%). LC-MS B: t_R = 0,77 min; sem ionização.

A.1.103. 6-Cloro-N-(2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00535] A uma solução de cloridrato de 2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (0,537 g, 1,94 mmol) em 2-propanol (15 mL) à RT adiciona-se TEA (0,947 mL, 6,80 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,347 g, 2,33 mmol) e a mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 2 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido amarelo claro (0,574 g, 91%). LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 324.03.

A.1.103.1. Cloridrato de 2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00536] A uma solução de (2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (943 mg, 2,57 mmol) em DCM (15 mL)

adiciona-se HCl 4 M em dioxano (6,5 mL, 26,0 mmol) e a mistura é agitada à RT por 2 h. A RM é então resfriada em um banho de gelo por 15 min e o sólido obtido é filtrado e adicionalmente seco sob alto vácuo para produzir cloridrato de 2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido laranja claro (537 mg, 84%). LC-MS B: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 212.16$.

A.1.103.2. (2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00537] Uma mistura de 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno (1,275 g, 3,78 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (0,957 g, 3,81 mmol) e carbonato de cézio (3,690 g, 11,30 mmol) em tolueno (24 mL) e água (12 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (42,4 mg, 0,18 mmol) e RuPhos (185 mg, 0,37 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz (2-(3-clorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo claro (0,943 g, 80%). LC-MS B: $t_R = 1,06$ min; sem ionização.

A.1.103.3. 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno

[00538] Uma mistura de ácido 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,529 g, 3,89 mmol) e óxido de cobre(I) (0,278 g, 1,95 mmol) em DMF (35 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 5-bromo-3-clorobenzo[b]

tiofeno como um sólido incolor (1,275 g, 96%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.103.4. Ácido 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00539] Uma solução de 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (1,604 g, 4,56 mmol) em THF (44 mL), MeOH (5 mL) e água (15 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (0,334 g, 13,70 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico bruto como um sólido amarelo claro (1,529 g, 82%). LC-MS B: t_R = 0,93 min; sem ionização.

A.1.103.5. 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00540] A uma solução de 3-amino-5-bromobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metila (4,000 g, 13,30 mmol) em MeCN anidro (70 mL) é adicionado cloreto de cobre(II) (1,841 g, 13,30 mmol) e a mistura é aquecida a 45°C, sob nitrogênio. Uma solução de nitrito de terc-butila (1,74 mL, 14,60 mmol) em MeCN anidro (2 mL) é então adicionada gota a gota e a mistura resultante é aquecida a 45°C, sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então deixada resfriar até à RT e é concentrada até secar sob pressão reduzida. É adicionado DCM, os sólidos são removidos por filtração e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz 5-bromo-3-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido amarelo (1,604 g, 40%). LC-MS B: t_R = 1,09 min; sem ionização.

A.1.104. 6-Cloro-N-(2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00541] A uma solução de cloridrato de 2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (1,109 g, 4,79 mmol) em 2-propanol (24 mL) à RT adiciona-se TEA (1,67 mL, 12,00 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,856 g, 5,74 mmol)

e a mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (1,269 g, 86%). LC-MS B: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 308.13$.

A.1.104.1. Cloridrato de 2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00542] A uma solução de (2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (1,620 g, 5,48 mmol) em DCM (27 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (8,2 mL, 32,8 mmol) e a mistura é agitada à RT durante a noite. A RM é então filtrada para produzir cloridrato de 2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido incolor que foi adicionalmente seco sob alto vácuo (1,109 g, 87%). LC-MS B: $t_R = 0.57$ min; $[M+H]^+ = 196.07$.

A.1.104.2. (2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00543] Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 4-fluorobenzo[b]tiofen-5-ila (2,160 g, 7,19 mmol), (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,987 g, 7,91 mmol) e carbonato de cério (7,032 g, 21,60 mmol) em tolueno (34 mL) e água (8,5 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (80,8 mg, 0,36 mmol) e RuPhos (353 mg, 0,71 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (2-(4-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um óleo amarelo (1,620 g, 76%). LC-

MS B: $t_R = 1,02$ min; sem ionização.

A.1.104.3. Trifluorometanossulfonato de 4-fluorobenzo[b]tiofen-5-ila

[00544] Uma solução de 4-fluorobenzo[b]tiofen-5-ol (1,230 g, 7,31 mmol) e TEA (2,65 mL, 19,00 mmol) em DCM anidro (38 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida (3,167 g, 8,78 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então concentrada até secar sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz trifluorometanossulfonato de 4-fluorobenzo[b]tiofen-5-ila como um sólido amarelo (2,160 g, 98%). LC-MS B: $t_R = 1,10$ min; sem ionização.

A.1.104.4. 4-fluorobenzo[b]tiofen-5-ol

[00545] Uma mistura de 4-fluoro-5-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno (2,050 g, 9,84 mmol) em MeOH (22 mL) e DCM (22 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (1,64 mL; 19,68 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/2) produz 4-fluorobenzo[b]tiofen-5-ol como um óleo laranja (1,230 g, 74%). LC-MS B: $t_R = 0,77$ min; sem ionização.

A.1.104.5. 4-fluoro-5-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno

[00546] A uma solução resfriada ($-78^\circ C$) de 4-bromo-5-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno (2,730 g, 9,99 mmol; preparação descrita em A.1.95.6.) em Et_2O anidro (100 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 6,20 mL, 9,92 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a $-78^\circ C$, sob nitrogênio, por 10 min. Uma solução de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida (3,249 g, 9,99 mmol) em THF anidro (100 mL) é adicionada gota a gota à mistura anterior e a agitação é continuada

a -78°C, sob nitrogênio, por 25 min. A RM resfriada (0°C) é então tratada gota a gota com água e deixada aquecer até a RT. É adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 4-fluoro-5-(metoximetoxi)benzo[b]tiofeno como um óleo amarelo (1,906 g, 90%). LC-MS B: t_R = 0,93 min; sem ionização.

A.1.105. 6-Cloro-N-(2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00547] A uma solução de cloridrato de 2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina (0,448 g, 1,97 mmol) em 2-propanol (10 mL) à RT adiciona-se TEA (0,685 mL, 4,92 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,352 g, 2,36 mmol) e a mistura resultante é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 4 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (0,302 g, 51%). LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 304.21.

A.1.105.1. Cloridrato de 2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina

[00548] A uma solução de (2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etil)carbamato de terc-butila (0,362 g, 1,24 mmol) em DCM (12 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (1,86 mL, 7,44 mmol) e a mistura é agitada à RT por 2 h. A RM é então concentrada sob pressão reduzida produzindo cloridrato de 2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etan-1-amina como um sólido incolor que é adicionalmente seco sob alto vácuo (0,254 g, 90%). LC-MS B: t_R = 0.59 min; [M+H]⁺ = 192.19.

A.1.105.2. (2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00549] Uma mistura de 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno (0,338 g, 1,49 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (0,411 g, 1,64 mmol) e carbonato de cézio (1,456 g, 4,47 mmol) em tolueno (8 mL) e água (2 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (16,7 mg, 0,074 mmol) e RuPhos (73,2 mg, 0,14 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (2-(7-metilbenzo[b]tiofen-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um óleo amarelo (0,362 g, 83%). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.1.105.3. 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno

[00550] Uma mistura de ácido 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,492 g, 1,81 mmol) e óxido de cobre(I) (64,9 mg, 0,45 mmol) em DMF (9 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno como um óleo amarelo (0,338 g, 82%). LC-MS B: t_R = 1,04 min; sem ionização.

A.1.105.4. Ácido 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00551] Uma mistura de 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (0,538 g, 1,83 mmol) em THF (15 mL), MeOH (1,5 mL) e água (5 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (0,131 g, 5,49 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT por 45 min. A RM resfriada

(0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido incolor (0,492 g, 99%). LC-MS B: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.1.105.5. 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00552] A uma mistura resfriada (0°C) de 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldeído (1,638 g, 7,40 mmol) e carbonato de potássio (1,565 g, 11,10 mmol) em DMF (20 mL) é adicionado gota a gota 2-mercaptoacetato de metila (0,835 mL, 8,88 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e EtOAc são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 6-bromo-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido incolor (0,538 g, 26%). LC-MS B: t_R = 1,08 min; sem ionização.

A.1.105.6. 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldeído

[00553] A uma suspensão resfriada (0°C) de clorocromato de piridínio (2,509 g, 11,60 mmol) em DCM anidra (30 mL) é adicionada uma solução de (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol (1,700 g, 7,76 mmol) em DCM anidro (25 mL) e a mistura resultante é agitada a 0°C sob nitrogênio, por 15 min, e depois à RT por 4 h. A RM é filtrada sobre lavagem de celite com DCM e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (DCM) produz 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldeído como um sólido incolor (1,638 g, 97%). LC-MS B: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.1.105.7. (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol

[00554] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzoato de metila (2,000 g, 7,85 mmol) em tolueno anidro (55 mL) é

adicionada gota a gota tolueno uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 23,6 mL, 23,6 mmol). A mistura resultante é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 45 min e depois a 0°C por 30 min. A RM resfriada é tratada sucessivamente com água (22 mL) e com NaOH aq. 2,8 N (0,5 mL) e a agitação é continuada à RT por 1 h. EtOAc e água são adicionados, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol como um sólido incolor que é adicionalmente seco sob alto vácuo (1,700 g, 99%). LC-MS B: t_R = 0,81 min; sem ionização.

A.1.106. 6-Cloro-N-(2-(7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00555] A uma solução de cloridrato de 2-(7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (1,000 g, 3,55 mmol) em 2-propanol (20 mL) à RT adiciona-se TEA (1,24 mL, 8,88 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,635 g, 4,26 mmol) e a mistura resultante é submetida a refluxo (95°C), sob nitrogênio, por 2,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (1,290 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0.95 min; [M+H]⁺ = 358.07.

A.1.106.1. Cloridrato de 2-(7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00556] A uma solução de 2-(7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etilcarbamato de terc-butila (1,970 g, 5,70

mmol) em DCM (25 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (8,55 mL, 34,20 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1,5 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo cloridrato de 2-(7-(difluorometoxi)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina como um sólido incolor que é adicionalmente seco sob alto vácuo (1,480 g, 92%). LC-MS B: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 246.10$.

A.1.106.2. (2-(7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil) carbamato de terc-butila

[00557] Uma mistura de 6-bromo-7-(difluorometoxi)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,900 g, 6,76 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,867 g, 7,44 mmol) e carbonato de cério (6,608 g, 20,30 mmol) em tolueno (45 mL) e água (15 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (76 mg, 0,33 mmol) e RuPhos (332 mg, 0,67 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (2-(7-(difluorometoxi)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (1,970 g, 84%). LC-MS B: $t_R = 0,99$ min; sem ionização.

A.1.106.3. 6-bromo-7-(difluorometoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina

[00558] A uma solução resfriada (0°C) de 7-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (1,850 g, 8,01 mmol) em MeCN (45 mL) e água (45 mL) é adicionado hidróxido de potássio (8,986 g, 160,00 mmol) e a mistura é agitada à RT por 30 min. A mistura resultante é resfriada até -30°C, tratada com (bromodifluorometil)fosfonato de dietila (2,9 mL, 16,00 mmol) em uma porção e agitada à RT por 75 min. A RM é diluída com Et_2O , as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O . As

camadas orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com NaOH aq. 1 M, água e salmoura e são então secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/7) produz 6-bromo-7-(difluorometoxi)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido incolor (1,900 g, 84%). LC-MS B: t_R = 0,96 min; sem ionização.

A.1.106.4. 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol

[00559] A uma solução de 2,3-di-hidrobenzo[b]dioxin-6-ol (5,000 g, 31,20 mmol) em DMF anidro (50 mL) à RT adiciona-se em porções N-bromosuccinimida (5,557 g, 31,22 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 2 h. Uma segunda adição de N-bromossuccinimida (1,111 g, 6,24 mmol) é realizada e a mistura resultante é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, por 30 min. A RM é tratada com água e é extraída três vezes com Et₂O/EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/2) produz 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol como um óleo vermelho (4,120 g, 57%). LC-MS B: t_R = 0,75 min; sem ionização.

A.1.107. 6-Cloro-N-(2-(7-((tri-isopropilsilil)etil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00560] A uma solução de 2-(7-((tri-isopropilsilil)etil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (0,770 g, 2,14 mmol) em 2-propanol (21 mL) à RT adiciona-se TEA (0,745 mL, 5,35 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,383 g, 2,57 mmol) e a mistura resultante é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 2 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-

cloro-N-(2-(7-((tri-isopropilsilil)etnil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um óleo amarelo pálido (0,723 g, 72%). LC-MS B: $t_R = 1,29$ min; $[M+H]^+ = 472,21$.

A.1.107.1. 2-(7-((tri-isopropilsilil)etnil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00561] A uma solução de 2-(7-((tri-isopropilsilil)etnil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (0,870 g, 1,89 mmol) em MeOH (9,5 mL) adiciona-se clorotrimetilsilano (1,21 mL, 9,46 mmol) e a mistura é agitada à RT por 4,5 h. A RM é tratada cuidadosamente com NaHCO_3 aq. sat. e a mistura resultante é extraída três vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 2-(7-((tri-isopropilsilil)etnil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina como um óleo laranja (0,679 g, 99%). LC-MS B: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 360,20$.

A.1.107.2. (2-(7-((tri-isopropilsilil)etnil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00562] A uma solução de (2-(7-iodo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (1,340 g, 3,31 mmol) em TEA (22 mL) são adicionados sucessivamente iodeto de cobre(I) (88 mg, 0,46 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (117 mg, 0,16 mmol), e a mistura resultante é degaseificada com nitrogênio. Adiciona-se (tri-isopropilsilil)acetileno (1,48 mL, 6,61 mmol) e a mistura é aquecida a 50°C , sob nitrogênio, por 2 h. A RM é filtrada sobre celite e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz (2-(7-((tri-isopropilsilil)etnil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um óleo amarelo (1,060 g, 70%). LC-MS B: $t_R = 1,30$ min; $[M+H]^+ = 460,28$.

A.1.107.3. (2-(7-iodo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00563] Uma solução de 2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (0,950 g, 3,40 mmol) em MeCN (9 mL) e água (9 mL) é tratada com N-iodosuccinimida (3,222 g, 13,60 mmol) e a mistura é agitada à RT por 2 h. A RM é tratada com tiosulfato de sódio aq. sat. e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/7) produz 2-(7-iodo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido esbranquiçado (1,340 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 406.05.

A.1.107.4. (2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00564] Uma mistura de 6-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,081 g, 4,87 mmol), de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,417 g, 5,36 mmol) e carbonato de cézio (4,764 g, 14,60 mmol) em tolueno (33 mL) e água (11 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se acetato de paládio(II) (54,8 mg, 0,244 mmol) e RuPhos (239 mg, 0,48 mmol) e a mistura é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 4 h. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (1,230 g, 90%). LC-MS B: t_R = 0,91 min; sem ionização.

A.1.108. 6-Cloro-N-(2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00565] A uma solução de cloridrato de 2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (0,300 g, 1,16 mmol) em 2-

propanol (20 mL) à RT adiciona-se TEA (0,40 mL, 2,89 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,206 g, 1,39 mmol) e a mistura é submetida a refluxo (95°C), sob nitrogênio, por 2 h. A RM é então deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (0,343 g, 88%). LC-MS B: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 336.14.

A.1.108.1. Cloridrato de 2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00566] A uma solução de 2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (1,520 g, 4,70 mmol) em DCM (25 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (7,0 mL, 28,0 mmol) e a mistura é agitada à RT durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida e o sólido obtido é triturado em DCM. O sólido é filtrado, lavado com DCM e seco sob alto vácuo para produzir cloridrato de 2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina como um sólido incolor (0,625 g, 51%). LC-MS B: t_R = 0,57 min; [M+H]⁺ = 224,26.

A.1.108.2. (2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00567] Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila (1,600 g, 4,87 mmol), de 2-(((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,417 g, 5,36 mmol) e carbonato de cério (4,764 g, 14,60 mmol) em tolueno (33 mL) e água (11 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se acetato de paládio(II) (54,8 mg, 0,24 mmol) e RuPhos (239 mg, 0,48 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada

resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido incolor (1,520 g, 96%). LC-MS B: t_R = 1.01 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.22$.

A.1.108.3. Trifluorometanossulfonato de 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila

[00568] Uma solução de 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (1,140 g, 5,81 mmol) e TEA (2,11 mL, 15,10 mmol) em DCM anidro (54 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (2,516 g, 6,97 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é concentrada até secar sob pressão reduzida e subsequente purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz trifluorometanossulfonato de 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila como um óleo incolor (1,600 g, 84%). LC-MS B: t_R = 1,07 min; sem ionização.

A.1.108.4. 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol

[00569] Uma mistura de 7-metoxi-6-(metoximetoxi)-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (1,423 g, 5,92 mmol) em MeOH (13 mL) e DCM (13 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (1,0 mL; 12,0 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol como um sólido incolor (1,140 g, 98%). LC-MS B: t_R = 0,74 min; sem ionização.

A.1.108.5. 7-metoxi-6-(metoximetoxi)-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina

[00570] Uma mistura de 5-bromo-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,909 g, 2,98 mmol) e Cs_2CO_3 (2,941 g, 8,94 mmol) em DMF (13 mL) é desgaseificada com nitrogênio. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (344 mg, 0,29 mmol) e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (393 mg, 3,10 mmol) são adicionados e a mistura é desgaseificada novamente com nitrogênio. A mistura resultante é então aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e diluída com Et_2O e água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O . As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/ EtOAc = 1/1) produz 7-metoxi-6-(metoximetoxi)-5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido incolor (0,599 g, 84%). LC-MS B: t_R = 0.84 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 241.16.

A.1.108.6. 5-bromo-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina

[00571] Uma solução resfriada (0°C) de 5-bromo-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (2,516 g, 9,64 mmol) em DMF anidro (24 mL) é tratada em porções com hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 501 mg, 12,50 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. A mistura resfriada (0°C) é tratada com éter clorometilmetílico (1,46 mL, 19,30 mmol) e é então agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. Água e Et_2O são adicionados e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada duas vezes com água, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/ EtOAc = 1/1) produz 5-bromo-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido incolor (2,360 g, 80%). LC-MS B: t_R = 0,87 min; sem ionização.

A.1.108.7. 5-bromo-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol

[00572] Uma solução resfriada (0°C) de 7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (2,790 g, 15,30 mmol) em DCM anidro (20 mL) é tratada com uma solução de N-bromosuccinimida (2,998 g, 16,80 mmol) em DCM anidro (80 mL) e a mistura é agitada a 0°C sob nitrogênio, por 5 min. Água é adicionada e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-bromo-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol como um sólido laranja pálido (2,353 g, 59%). LC-MS B: t_R = 0,75 min; sem ionização.

A.1.108.8. 7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol

[00573] A uma solução resfriada (0°C) de 7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído (5,000 g, 25,70 mmol) em DCM anidro (100 mL) adiciona-se ácido 3-cloroperbenzoico (11,541 g, 51,50 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é filtrada sobre lavagem de celite com DCM e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. MeOH e NaOH aq. 4N (56 mL) são adicionados, e a mistura resultante é agitada à RT por 1,5 h. MeOH é removido sob pressão reduzida e o resíduo é diluído com NH₄Cl aq. sat. e extraído três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol como um óleo amarelo (3,030 g, 65%). LC-MS B: t_R = 0,61 min; sem ionização.

A.1.109. 6-Cloro-N-(2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00574] A uma solução de cloridrato de 2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (0,120 g, 0,44 mmol) em 2-

propanol (10 mL) à RT adiciona-se TEA (0,158 mL, 1,14 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (81,4 mg, 0,54 mmol) e a mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 3 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (0,124 g, 81%). LC-MS B: t_R = 0.94 min; $[M+H]^+$ = 340.13.

A.1.109.1. Cloridrato de 2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00575] A uma solução de 2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (0,145 g, 0,44 mmol) em DCM (10 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (0,665 mL, 2,66 mmol) e a mistura é agitada à RT durante a noite. A RM é concentrada até secar sob pressão reduzida e o sólido obtido é seco sob alto vácuo para produzir cloridrato de 2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina como um sólido incolor (0,120 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0.54 min; $[M+H]^+$ = 228.23.

A.1.109.2. (2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00576] Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila (0,173 g, 0,52 mmol), de 2-(((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (0,152 g, 0,57 mmol) e carbonato de cério (0,510 g, 1,56 mmol) em tolueno (3,5 mL) e água (1,2 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se acetato de paládio(II) (6 mg, 0,026 mmol) e RuPhos (25,6 mg, 0,052 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar

até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (0,145 g, 85%). LC-MS B: t_R = 0,98 min; sem ionização.

A.1.109.3. Trifluorometanossulfonato de 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila

[00577] Uma solução de 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (0,121 g, 0,60 mmol) e TEA (0,219 mL, 1,57 mmol) em DCM anidro (10 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (0,262 g, 0,72 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é concentrada até secar sob pressão reduzida e subsequente purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz trifluorometanossulfonato de 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila como um óleo incolor (0,173 g, 86%). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.1.109.4. 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol

[00578] Uma mistura de 5-fluoro-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,257 g, 1,05 mmol) em MeOH (2,5 mL) e DCM (2,5 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (0,176 mL; 2,11 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/2) produz 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol como um sólido incolor (0,121 g, 57%). LC-MS B: t_R = 0,66 min; sem ionização.

A.1.109.5. 5-fluoro-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b]

[1,4]dioxina

[00579] A uma solução resfriada (-78°C) de 5-bromo-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,498 g, 1,82 mmol) em Et₂O anidro (18 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 1,14 mL, 1,82 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 10 min. Uma solução de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benzenossulfonamida (0,592 g, 1,82 mmol) em THF anidro (18 mL) é então adicionada gota a gota e a mistura resultante é agitada a -78°C por 25 min. A RM é tratada gota a gota com água e deixada aquecer até a RT. É adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-fluoro-7-metoxi-6-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido amarelo pálido (0,257 g, 58%). LC-MS B: t_R = 0.84 min; [M+H]⁺ = 245.25.

A.1.110. 6-Cloro-N-(2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00580] A uma solução de cloridrato de 2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (0,965 g, 3,43 mmol) em 2-propanol (20 mL) à RT adiciona-se TEA (1,67 mL, 12,00 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,612 g, 4,11 mmol) e a mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 2 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (1,019 g, 83%). LC-MS B: t_R = 1.06 min;

$[M+H]^+ = 358.07$.

A.1.110.1. Cloridrato de 2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00581] A uma solução de (2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (1,686 g, 4,86 mmol) em DCM (15 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (12,2 mL, 48,8 mmol) e a mistura é agitada à RT por 2 h. A RM é então resfriada em um banho de gelo por 15 min e o sólido obtido é filtrado e adicionalmente seco sob alto vácuo para produzir cloridrato de 2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido incolor (0,965 g, 71%). LC-MS B: $t_R = 0.69$ min; $[M+H]^+ = 246.20$.

A.1.110.2. (2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00582] Uma mistura de 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno (1,690 g, 5,51 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (1,601 g, 6,06 mmol) e carbonato de cézio (5,383 g, 16,50 mmol) em tolueno (24 mL) e água (12 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (62 mg, 0,27 mmol) e RuPhos (0,271 g, 0,55 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz (2-(7-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo claro (1,686 g, 89%). LC-MS B: $t_R = 1,09$ min; sem ionização.

A.1.110.3. 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno

[00583] Uma mistura de ácido 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2,658 g, 8,12 mmol) e óxido de cobre(I) (1,162 g, 8,12 mmol) em DMF (30 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a

noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno como um óleo transparente (1,690 g, 74%). LC-MS B: t_R = 1,09 min; sem ionização.

A.1.110.4. Ácido 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
[00584] Uma mistura de 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (2,930 g, 8,64 mmol) em THF (45 mL), MeOH (6 mL) e água (15 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (0,621 g, 25,90 mmol). A mistura resultante é agitada à RT por 1h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido incolor (2,658 g, 95%). LC-MS B: t_R = 0,98 min; sem ionização.

A.1.110.5. 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00585] A uma mistura resfriada (0°C) de 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldeído (3,000 g, 10,80 mmol) e carbonato de potássio (2,295 g, 16,30 mmol) em DMF (25 mL) é adicionado gota a gota 2-mercaptoacetato de metila (1,23 mL, 13,00 mmol) e a mistura resultante é agitada à RT por 2 h e depois a 60°C por 1,5 h. A RM é tratada com água e agitada à RT por 15 min. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 5-bromo-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido esbranquiçado (2,930 g, 80%). LC-MS B: t_R = 1,13 min; sem ionização.

A.1.111. 6-Cloro-N-(2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina

[00586] A uma solução de cloridrato de 2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (0,548 g, 2,05 mmol) em 2-propanol (15 mL) à RT adiciona-se TEA (1,00 mL, 7,18 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,367 g, 2,46 mmol) e a mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 2 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-cloro-N-(2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (0,649 g, 92%). LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 341.99.

A.1.111.1. Cloridrato de 2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina

[00587] A uma solução de (2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila (0,690 g, 2,08 mmol) em DCM (10 mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (5,2 mL, 20,8 mmol) e a mistura é agitada à RT durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida para produzir cloridrato de 2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina como um sólido incolor (0,548 g, 99%). LC-MS B: t_R = 0.64 min; [M+H]⁺ = 230.13.

A.1.111.2. (2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila

[00588] Uma mistura de 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno (1,928 g, 7,26 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (2,111 g, 7,99 mmol) e carbonato de cézio (7,097 g, 21,80 mmol) em tolueno (45 mL) e água (15 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (82 mg, 0,36 mmol) e RuPhos (0,357 g, 0,72 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio,

durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz (2-(3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo (0,690 g, 29%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.111.3. 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno

[00589] Uma mistura de ácido 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,632 g, 11,70 mmol) e óxido de cobre(I) (0,839 g, 5,87 mmol) em DMF (70 mL) é aquecida a 140°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada sobre celite para remover os sais de cobre que são lavados com Et_2O . Água e Et_2O são adicionados ao filtrado e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 9/1) produz 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno como um sólido incolor (2,228 g, 72%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.1.111.4. Ácido 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico

[00590] Uma mistura de 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila (3,813 g, 11,80 mmol) em THF (44 mL), MeOH (5 mL) e água (15 mL) é tratada em porções com hidróxido de lítio (0,864 g, 35,40 mmol). A mistura resultante é agitada à RT por 1h. A RM resfriada (0°C) é então acidificada por adição de HCl aq. 2 M e os solventes orgânicos são removidos sob pressão reduzida. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar ácido 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido amarelo claro (3,632 g, 99%). LC-MS B: t_R = 0,93 min; sem ionização.

A.1.111.5. 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00591] A uma solução de 3-amino-5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofen-2-carboxilato de metila (5,291 g, 17,40 mmol) em MeCN anidro (60 mL) é adicionado cloreto de cobre(II) (2,411 g, 17,40 mmol) e a mistura é aquecida a 45°C, sob nitrogênio. Uma solução de nitrito de terc-butila (2,27 mL, 19,10 mmol) em MeCN anidro (15 mL) é então adicionada gota a gota e a mistura resultante é aquecida a 45°C, sob nitrogênio, por 1,5 h. A RM é deixada resfriar até à RT e é concentrada até secar sob pressão reduzida. É adicionado DCM, os sólidos são removidos por filtração e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 5-bromo-3-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido amarelo claro (3,671 g, 65%). LC-MS B: t_R = 1,09 min; sem ionização.

A.1.111.6. 3-amino-5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila

[00592] A uma mistura resfriada (0°C) de 5-bromo-2,3-difluorobenzonitrila (4,010 g, 17,70 mmol) e carbonato de potássio (4,930 g, 35,30 mmol) em DMF (40 mL) é adicionada gota a gota uma solução de 2-mercaptoacetato de metila (1,66 mL, 17,70 mmol) em DMF (10 mL) e a mistura resultante é agitada a 0°C por 1 h. A RM é tratada com água e agitada à RT por 15 min. A suspensão resultante é filtrada e o sólido obtido é lavado com água e seco sob alto vácuo para dar 3-amino-5-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metila como um sólido esbranquiçado (5,489 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 304.01.

A.1.112. 6-Cloro-N-(2-(5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00593] A uma solução de 2-(5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (1,774 g, 7,17 mmol) em 2-propanol (25 mL) à RT

adiciona-se TEA (1,57 mL, 11,20 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,574 g, 3,86 mmol) e a mistura resultante é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 1,5 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 6-cloro-N-(2-(5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido amarelo (1,080 g, 49%). LC-MS B: t_R = 0.92 min; [M+H]⁺ = 305.94.

A.1.112.1. 2-(5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00594] A uma solução de 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído (1,387 g, 7,72 mmol) em nitrometano (15 mL) são adicionados sucessivamente peneiras moleculares de 4Å (180 mg), butilamina (0,091 mL, 0,91 mmol) e ácido acético (0,090 mL, 1,58 mmol) e a mistura resultante é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 30 min. A RM é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida, produzindo (E)-5-metil-6-(2-nitrovinil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina bruta como um sólido laranja (1,978 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,95 min; sem ionização.

[00595] A uma solução resfriada (0°C) de (E)-5-metil-6-(2-nitrovinil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina bruta (1,978 g, 7,72 mmol) em THF anidro (15 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de alumínio e lítio (2 M em THF, 12,5 mL, 25,0 mmol) e a mistura é aquecida a refluxo (70°C), sob nitrogênio, por 15 min. A RM resfriada (0°C) é tratada sucessivamente com água, NaOH aq. 15%, e água e é adicionalmente agitada a 0°C por 1 h. A mistura heterogênea resultante é filtrada e os sólidos separados são lavados com Et₂O. As camadas do filtrado são separadas e a camada aquosa é extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 2-(5-metil-2,3-di-

hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina bruta como um óleo âmbar (1,774 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+ = 194.28$.

A.1.112.2. 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído

[00596] A uma suspensão resfriada (0°C) de clorocromato de piridínio (3,051 g, 14,20 mmol) em DCM (30 mL) é adicionada uma solução de 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metanol (1,723 g, 9,44 mmol) em DCM (25 mL). A suspensão resultante é adicionalmente agitada a 0°C, sob nitrogênio, por 15 min e depois à RT por 1 h. A RM é filtrada sobre celite e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carbaldeído como um sólido esbranquiçado (1,387 g, 83%). LC-MS B: $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+ = 179.32$.

A.1.112.3. (5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metanol

[00597] A uma solução resfriada (-78°C) de 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de metila (2,054 g, 9,78 mmol) em tolueno anidro (55 mL) é adicionada gota a gota tolueno uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 29,6 mL, 29,6 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 30 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 45 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (22 mL) e com NaOH aq. 2,8 M (0,5 mL). A mistura é deixada aquecer até a RT e é agitada durante mais 1 h. A mistura resultante é filtrada sobre celite, EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir (5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metanol como um óleo incolor (1,723 g, 97%). LC-MS B: $t_R = 0,65$ min; sem ionização.

A.1.112.4. 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de metila

[00598] A uma solução de ácido 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxílico (2,000 g, 9,78 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (6,376 g, 19,60 mmol) e iodometano (1,23 mL, 19,60 mmol) e a mistura é agitada à RT por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 5-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de metila como um sólido incolor (2,054 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0.89 min; [M+H]⁺ = 209.20.

A.1.113. 6-Cloro-N-(2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina

[00599] A uma solução de cloridrato de 2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (0,206 g, 0,88 mmol) em 2-propanol (10 mL) à RT adiciona-se TEA (0,43 mL, 3,09 mmol) e 4,6-dicloropirimidina (0,158 g, 1,06 mmol) e a mistura é submetida a refluxo (90°C), sob nitrogênio, por 2 h. A RM é deixada resfriar até a RT, DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 6-cloro-N-(2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)pirimidin-4-amina como um sólido incolor (0,224 g, 82%). LC-MS B: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 310.18.

A.1.113.1. Cloridrato de 2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina

[00600] A uma solução de 2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila (0,321 g, 1,08 mmol) em DCM (10

mL) adiciona-se HCl 4 M em dioxano (1,62 mL, 6,48 mmol) e a mistura é agitada à RT durante a noite. A RM é concentrada até secar sob pressão reduzida e o sólido obtido é seco sob alto vácuo para produzir cloridrato de 2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina como um sólido incolor (0,206 g, 82%). LC-MS B: $t_R = 0.48$ min; $[M+H]^+ = 198.20$.

A.1.113.2. (2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila

[00601] Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila (0,358 g, 1,18 mmol), de (2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil)trifluoroborato de potássio (0,327 g, 1,30 mmol) e carbonato de cério (1,157 g, 3,55 mmol) em tolueno (9 mL) e água (3 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se acetato de paládio(II) (13 mg, 0,059 mmol) e RuPhos (58 mg, 0,118 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/7) produz (2-(7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)carbamato de terc-butila como um óleo amarelo pálido (0,321 g, 91%). LC-MS B: $t_R = 0,94$ min; sem ionização.

A.1.113.3. Trifluorometanossulfonato de 7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila

[00602] Uma solução de 7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (0,242 g, 1,42 mmol) e TEA (0,516 mL, 3,70 mmol) em DCM anidro (15 mL) é tratada em porções à RT com 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida (0,617 g, 1,71 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é concentrada até secar sob pressão reduzida e uma subsequente purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz trifluorometanossulfonato de 7-fluoro-2,3-di-

hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ila como um óleo incolor (0,357 g, 83%). LC-MS B: t_R = 1,01 min; sem ionização.

A.1.113.4. 7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol

[00603] Uma mistura de 6-fluoro-7-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,524 g, 2,45 mmol) em MeOH (5 mL) e DCM (5 mL) é tratada com HCl aq. 12 M (0,407 mL; 4,88 mmol) e a suspensão resultante é agitada à RT durante a noite. Água e DCM são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/2) produz 7-fluoro-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol como um sólido incolor (0,325 g, 78%). LC-MS B: t_R = 0,63 min; sem ionização.

A.1.113.5. 6-fluoro-7-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina

[00604] A uma solução resfriada (-78°C) de 6-bromo-7-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina (0,500 g, 1,82 mmol) em THF anidro (15 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,6 M em hexanos, 1,14 mL, 1,82 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 1 min. Uma solução de N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzenossulfonamida (0,650 g, 2,00 mmol) em THF anidro (10 mL) é então adicionada gota a gota e a mistura resultante é agitada a -78°C por 10 min. A RM é tratada gota a gota com água e deixada aquecer até a RT. É adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/7) produz 6-fluoro-7-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido amarelo (0,229 g, 59%). LC-MS B: t_R = 0.83 min; $[M+H]^+$ = 215.12.

A.1.113.6. 6-bromo-7-(metoximetoxi)-2,3-di-

hidrobenzo[b][1,4]dioxina

[00605] Uma solução resfriada (0°C) de 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol (6,260 g, 27,10 mmol, preparação descrita em A.1.106.4.) em DMF anidra (72 mL) é tratada em porções com hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 1,300 g, 32,50 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. A mistura resfriada (0°C) é tratada com éter clorometilmetílico (4,12 mL, 54,20 mmol) e é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1,5 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada duas vezes com água, seca com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 6-bromo-7-(metoximetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxina como um sólido incolor (7,140 g, 96%). LC-MS B: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 275.01.

A.2. Síntese de derivados de ácido borônico da fórmula (A4)**A.2.1. 2-(2-(metiltio)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila**

[00606] A uma solução de 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acetato de metila (1,45 g, 5,27 mmol) em DMF anidra (12 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,352 g, 5,27 mmol), acetato de potássio (2,069 g, 21,10 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (428 mg, 0,58 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 17 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 2-(2-(metiltio)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um sólido amarelo pálido (664 mg, 39%). LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 323.16.

A.2.1.1. 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acetato de metila

[00607] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acético (1,86 g, 7,12 mmol) em DMF anidra (17 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (2,901 g, 8,90 mmol) e iodometano (0,667 mL, 10,70 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo (1,45 g, 74%). LC-MS B: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.2.1.2. Ácido 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acético

[00608] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acetonitrila (1,76 g, 7,27 mmol), água (7 mL), ácido sulfúrico a 95% (7,8 mL) e ácido acético (5,4 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 4,5 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acético como um sólido amarelo (1,86 g, 98%). LC-MS B: t_R = 0.82 min; [M+H]⁺ = 260.70.

A.2.1.3. 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acetonitrila

[00609] Uma solução de (5-bromo-2-(clorometil)fenil)(metil)sulfano (2,45 g, 9,74 mmol) em MeCN (26 mL) e água (3,4 mL) é tratada com cianeto de sódio (646 mg, 12,70 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 16h. Cianeto de sódio adicional (238 mg, 4,85 mmol) é então adicionado e a mistura é aquecida a 80°C por 4 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a RM é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob

pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-(metiltio)fenil)acetonitrila como um sólido amarelo pálido (1,76 g, 75%). LC-MS B: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 241.81$.

A.2.1.4. (5-Bromo-2-(clorometil)fenil)(metil)sulfano

[00610] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-(metiltio)fenil)metanol (2,31 g, 9,91 mmol) e cloreto de zinco (33,8 mg, 0,248 mmol) em DCM anidro (20 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,45 mL, 19,80 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 3 h e depois à RT por 15 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida, produzindo (5-bromo-2-(clorometil)fenil)(metil)sulfano como um óleo amarelo (2,45 g, 98%). LC-MS B: $t_R = 1,04$ min; sem ionização.

A.2.1.5. (4-bromo-2-(metiltio)fenil)metanol

[00611] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-(metiltio)benzoato de metila (2,87 g, 11,00 mmol) em THF anidro (30 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 33,0 mL, 33,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C , sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C . A agitação a 0°C é continuada por 15 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (31 mL) e com NaOH aq. 2,8 M (22 mL). A mistura é então deixada aquecer até a RT, é adicionado EtOAc e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-(metiltio)fenil)metanol como um sólido incolor (2,31 g, 90%). LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 232.99$.

A.2.1.6. 4-bromo-2-(metiltio)benzoato de metila

[00612] A uma solução de ácido 4-bromo-2-mercaptobenzoico (3,00 g, 12,20 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT é adicionado de carbonato de cézio (11,952 g, 36,70 mmol) e a mistura é agitada à RT por 15 min. A

mistura resfriada (0°C) é então tratada com iodometano (1,92 mL, 30,60 mmol) e a RM é agitada à RT por 16 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo 4-bromo-2-(metiltio)benzoato de metila como um sólido laranja pálido (2,87 g, 90%). LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 261.06$.

A.2.2. 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-carboxilato de metila

[00613] A uma solução de 6-bromobenzofuran-2-carboxilato de metila (528 mg, 1,97 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (505 mg, 1,97 mmol), acetato de potássio (773 mg, 7,87 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0,21 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 17 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-carboxilato de metila como um sólido incolor (286 mg, 48%). LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 303.19$.

A.2.3. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-carboxilato de metila

[00614] A uma solução de 5-bromobenzofuran-2-carboxilato de metila (510 mg, 1,96 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (503 mg, 1,96 mmol), acetato de potássio (769 mg, 7,84 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (159 mg, 0,21 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 17 h. A RM é então deixada

resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo pálido (298 mg, 50%). LC-MS B: t_R = 1.06 min; $[M+H]^+$ = 303.16.

A.2.4. 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxilato de etila

[00615] A uma solução de 6-bromobenzofuran-3-carboxilato de etila (430 mg, 1,60 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (410 mg, 1,60 mmol), acetato de potássio (627 mg, 6,39 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (130 mg, 0,17 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 17 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxilato de etila como um sólido incolor (238 mg, 47%). LC-MS B: t_R = 1.12 min; $[M+H]^+$ = 317.23.

A.2.5. 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de metila

[00616] A uma solução de 6-bromo-1H-indol-3-carboxilato de metila (500 mg, 1,97 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (505 mg, 1,97 mmol), acetato de potássio (773 mg, 7,87 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0,21 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 17 h. A RM é então deixada

resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-3-carboxilato de metila como um sólido incolor (186 mg, 31%). LC-MS B: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 302.25.

A.2.6. 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilato de etila

[00617] A uma solução de 2-(4-bromofenil)acrilato de etila (500 mg, 1,86 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (478 mg, 1,86 mmol), acetato de potássio (731 mg, 7,45 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 0,20 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 16 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilato de etila como um óleo incolor (128 mg, 23%). LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 303.21.

A.2.7. 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etila

[00618] A uma solução de 2-(4-bromo-2-etoxifenil)propanoato de etila (359 mg, 1,19 mmol) em DMF anidra (5 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (306 mg, 1,19 mmol), acetato de potássio (468 mg, 4,77 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (97 mg, 0,13 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 17 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O.

O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etila como um óleo incolor (249 mg, 60%). LC-MS B: t_R = 1.13 min; [M+H]⁺ = 349.30.

A.2.7.1. 2-(4-bromo-2-etoxifenil)propanoato de etila

[00619] A uma solução resfriada (-78°C) de di-isopropilamida de lítio (1,0 M em THF/hexanos, 7,80 mL, 7,80 mmol) em THF anidro (15 mL) é adicionada gota a gota uma solução de 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetato de etila (2,01 g, 7,76 mmol) em THF anidro (5 mL), e a RM é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 30 min. Iodometano (0,745 mL, 10,10 mmol) é então adicionado à mistura anterior e a agitação é continuada a -78°C por 10 min e depois a 0°C por 30 min. A RM é então tratada gota a gota com NH₄Cl sat. aq. e é deixada aquecer até a RT. Água e EtOAc são adicionados e as camadas são separadas. A camada aq. é adicionalmente extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/EtOAc = 4/1) produz 2-(4-bromo-2-etoxifenil)propanoato de etila como um sólido incolor. LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 301.09.

A.2.7.2. 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetato de etila

[00620] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acético (2,00 g, 8,66 mmol) em DMF anidra (35 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (5,641 g, 17,30 mmol) e iodoetano (2,44 mL, 30,30 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 16 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetato de etila como

um óleo amarelo pálido (2,01 g, 81%). LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 287.14$.

A.2.8. Ácido 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético

[00621] Seguindo o procedimento descrito para a síntese de A.2.7., usando ácido 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acético, o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 307.27$.

A.2.8.1. Ácido 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acético

[00622] 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetato de etila (4538 mg, 16,6 mmol) é dissolvido em etanol (30 mL), NaOH a 10% (27,7 mL, 73,1 mmol) é adicionado e a mistura é agitada durante a noite à RT. A mistura é tratada por adição gota a gota de HCl a 37% (6,37 mL, 76,3 mmol), extraída com 60 mL de DCM e, em seguida, duas vezes com 30 mL de EtOAc, seca com MgSO₄ e evaporada sob vácuo, produzindo o composto título como um sólido amarelo pálido (2,5 g, 99%). LC-MS B: $t_R = 0,84$ min; sem ionização

A.2.8.2. 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetato de etila

[00623] Seguindo o procedimento descrito para a síntese de A.2.7.2., usando ácido 4-bromo-2-hidroxifenilacético e iodoetano, o composto título é obtido como um óleo transparente. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 287.18$.

A.2.9. Ácido 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico

[00624] Solução de di-isopropilamida de lítio (2,0 M em THF/hexanos, 2,53 mL, 5,05 mmol) é adicionada gota a gota a uma solução de ácido 3-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico (330 mg, 1,68 mmol) em THF (7 mL) a -78°C. A RM é agitada por 30 min a -78°C e depois a 0°C por 10 min. De volta a -78°C, uma solução de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,771 mL, 3,7 mmol) em THF (15 mL) é adicionada gota a gota e a RM é lentamente deixada aquecer até a RT durante a noite. É

adicionado HCl 0,5 N (20 mL) e a mistura é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ e o solvente é removido. O produto bruto é purificado por FC (DCM/MeOH 1:0 a 19:1) para produzir o composto título como um sólido laranja claro (443 mg, 82%). LC-MS A: t_R = 0,59 min; sem ionização.

A.2.9.1. Ácido 3-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxílico

[00625] A uma solução a -78°C de 3-(trifluorometil)tiofeno (0,4 mL, 3,68 mmol) em THF seco (10 mL) é adicionada gota a gota uma solução de BuLi (1,38M em hexano, 2,93 mL, 4,05 mmol) e a RM é agitada por 30 min. A RM é então despejada sobre um excesso de dióxido de carbono de gelo seco recém-moído. Uma vez que a RM retorna à RT, é adicionado HCl 1N até pH<3 e a mistura é extraída com DCM (3x). A camada orgânica é seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo, proporcionando o composto título como um sólido amarelo pálido (0,72 g, quantitativo). LC-MS A: t_R = 0,69 min; sem ionização.

A.2.10. Ácido 3-Etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxílico

[00626] O composto título é preparado de acordo com a síntese de A.2.9. usando ácido 3-etoxitiofeno-2-carboxílico. LC-MS A: t_R = 0,48 min; [M+H]⁺ = 217,07 (ácido borônico, da hidrólise do éster de pinacol na coluna LC-MS).

A.2.11. 5-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-tetrazol

[00627] Uma mistura de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrila (500 mg, 1,83 mmol), azidotributilestanho(IV) (0,768 mL, 2,75 mmol) e tolueno seco (4 mL) é aquecida a 180°C por 1 h em um frasco de MW vedado sob irradiação de MW. A mistura é resfriada até a RT, tratada com HCl 0,1N e extraída com EtOAc. A camada orgânica é seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado via FC, eluindo

com um gradiente de Heptano:EtOAc 100:0 a 10:90. Isso produz o composto título como um sólido branco (135 mg, 23%). LC-MS B: t_R = 0.94 min; $[M+H]^+$ = 317.26.

A.2.11.1. 2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrila

[00628] Uma solução de 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrila (1,50 g, 6,12 mmol), K_2CO_3 (1,69 g, 12,2 mmol) em DMF (4 mL) e iodoetano (0,596 mL, 7,34 mmol) é aquecida a 120°C por 30 min. A RM é resfriada até a RT, particionada entre DCM e $NaHCO_3$ 1N. A camada aquosa é reextraída com DCM, os orgânicos combinados são secos ($MgSO_4$) e concentrados sob pressão reduzida. Isso produz o composto título como um sólido bege (1,31 g, 78%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; $[M+CH_3CN+H]^+$ = 315,26.

A.2.12. Ácido 2-(Difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

[00629] A uma solução de ácido 4-bromo-2-(difluorometoxi)benzoico (1,00 g, 3,56 mmol) em DMF (20 mL) adicionou-se à RT bis(pinacolato)diboro (1,355 g, 5,34 mmol), KOAc (1,047 g, 10,7 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (208 mg, 0,285 mmol). A RM é agitada a 100°C durante 17 h, depois é resfriada até a RT e filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída (x2) com EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC eluindo com DCM para produzir o composto título como um sólido laranja (846 mg, 76%). LC-MS A: t_R = 0,37 min.; $[M+H]^+$ = 313,11.

[00630] Seguindo o procedimento descrito para a síntese de A.2.12. descrito acima, os seguintes derivados de ácido borônico são sintetizados, partindo do haletos correspondentes (ver tabela 3).

Tabela 3: Derivados de ácido borônico A.2.13. – A.2.16.

Nº	Composto	t_R [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
A.2.13.	Ácido 2-Ciclobutoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico	0,91 (A)	319,11
A.2.14.	2-(metiltio)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila	0,96 (A)	309,18
A.2.15.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-[1,2,4-]oxadiazol-3-ol	0,82 (B)	290,10
A.2.16.	1-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidro-3H-indazol-3-ona	0,77 (A)	275,27

A.2.17. Ácido 2-Fluoro-6-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

[00631] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propilbenzoico. LC-MS E: t_R = 0,48 min; [M-H]⁺ = 307,11.

A.2.17.1. Ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propilbenzoico

[00632] A uma solução de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5,00 g, 21,1 mmol) em THF (50 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota durante 30 min brometo de n-propilmagnésio (2M em THF, 21,6 mL, 43,2 mmol). A RM é deixada atingir a RT e agitada por 17 h, depois resfriada bruscamente cuidadosamente a 0°C com MeOH (10 mL). Após agitação por 5 min, o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre EtOAc e HCl 2N . A fase aquosa é reextraída com EtOAc (2x). As fases org. combinadas são lavadas com água, salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo é purificado por FC (heptano/EtOAc 100:0 a 70:30), para produzir o composto título como um sólido branco (4,45 g, 81%). LC-MS A: t_R = 0,84 min; sem ionização.

A.2.18. Ácido 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acético

[00633] Uma solução de 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etila (1,285 g, 3,82 mmol) em EtOH (15 mL) é tratada com NaOH a 10% (7,64 mL, 19,1 mmol) e a RM é agitada a 50°C por 30 min. A RM é resfriada até a RT e diluída com EtOAc. É

adicionado HCl 2N (15 mL) para atingir o pH ácido (<1). A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica resultante é seca com MgSO₄ e concentrada, produzindo o composto título como uma pasta laranja (1,10 g, 90%). LC-MS A: t_R = 0,80 min.; $[M+H]^+$ = 323,12.

A.2.18.1. 2-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etila

[00634] Uma solução de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (3,47 g, 12,5 mmol) em DMF anidra (50 mL) é tratada sucessivamente com carbonato de cézio (6,10 g, 18,7 mmol) e bromoacetato de etila (1,48 mL, 13,1 mmol). A RM é agitada à RT por 1 h. Água é adicionada e a mistura é extraída com Et₂O (x 3). As camadas orgânicas combinadas são então lavadas sucessivamente com água (x 2) e salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o produto puro como um óleo incolor (1,46 g, 77%). LC-MS A: t_R = 0,94 min; $[M+H]^+$ = 351,18.

A.2.19. (2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)glicina

[00635] A uma solução de (2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)glicinato de metila (207 mg, 0,61 mmol) em THF/H₂O (4:1) (5 mL) é adicionado LiOH.H₂O (51 mg, 1,21 mmol) e a RM é agitada à RT por 2 h. A mistura é tratada com HCl 1N (1 mL) e extraída com EtOAc, seca com MgSO₄ e concentrada, produzindo o composto título como um óleo marrom (0,151 g, 78%). LC-MS A: t_R = 0,82 min.; $[M+H]^+$ = 322,07.

A.2.19.1. (2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)glicinato de metila

[00636] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com (4-bromo-2-etoxifenil)glicinato de metila. LC-MS A: t_R = 0,93 min.; $[M+H]^+$ = 336,28.

A.2.19.2. (4-bromo-2-etoxifenil)glicinato de metila

[00637] A uma solução de 4-bromo-2-etoxianilina (0,60 g, 2,64 mmol) em DMF (2,5 mL) é adicionado DiPEA (0,673 mL, 3,96 mmol) seguido de bromoacetato de metila (0,275 mL, 2,9 mmol). A mistura é agitada a 90°C por 1 h no aparelho de micro-ondas. A DMF é evaporada sob alto vácuo e o resíduo é purificado por FC, eluindo com Hept/EtOAc 1:0 a 17:3, produzindo o composto título como um óleo vermelho escuro (0,71 g, 94%). LC-MS A: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 288,08.

A.2.20. 3-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona

[00638] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 3-(4-bromo-2-etoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona. LC-MS A: t_R = 0,89 min.; $[M+H]^+$ = 333,06.

A.2.20.1. 3-(4-bromo-2-etoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona

[00639] Uma solução de 4-bromo-2-etoxi-N'-hidroxibenzimidamida (1,395 g, 5,38 mmol), 1,1'-carbonildi-imidazol (1,31 g, 8,08 mmol) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,23 mL, 8,08 mmol) em dioxano (20 mL) é agitada a 90 °C por 4h30min. Uma vez à RT, o produto precipitou após adição de HCl 1M. O dioxano é parcialmente evaporado via corrente de N₂ antes de filtrar o sólido sob vácuo, lavando-o com água. O composto título é obtido como um sólido branco (1,375 g, 90%). LC-MS A: t_R = 0,81min, $[M+MeCN]^+$ = 325,89.

A.2.20.2. 4-bromo-2-etoxi-N'-hidroxibenzimidamida

[00640] Uma suspensão de 4-bromo-2-etoxibenzonitrila (1,50 g, 6,5 mmol), cloridrato de hidroxilamina (913 mg, 13 mmol) e NaHCO₃ (1,36 g, 16,3 mmol) em água (1,32 mL) e EtOH (26,6 mL) é agitada em um tubo vedado a 90°C por 3h. Uma vez à RT, o produto precipitou da mistura de reação após adição de água. O sólido é filtrado sob alto vácuo, lavado com água e um pouco de Et₂O. Uma primeira colheita do composto título puro

(947 mg) é assim obtida como sólido branco. O filtrado é extraído com EtOAc. A camada orgânica é então lavada duas vezes com salmoura, seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por FC (hept/EtOAc 5: 5) para produzir outra colheita do composto título puro como um sólido branco (448 mg), fundido com o primeiro lote da precipitação. O composto título é obtido como um sólido branco (1,395 g, 83%). LC-MS A: $t_R = 0,53\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259,03$.

A.2.21. Ácido 3-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propanoico

[00641] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 3-(4-bromo-2-etoxifenoxi)propanoico. LC-MS B: $t_R = 0.89\text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.32$.

A.2.21.1. Ácido 3-(4-bromo-2-etoxifenoxi)propanoico

[00642] Um frasco de MW é carregado com 4-bromo-2-etoxifenol (1300 mg, 5,98 mmol), H_2O (5 mL), NaOH 32% (1.332 mL, 14,38 mmol) e ácido 3-cloropropiônico (674 mg, 6,08 mmol). É vedado e irradiado a 120°C , por 40 min em nível alto de energia. A RM é diluída em água e o pH é diminuído para pH9 com HCl 2N e depois extraída duas vezes com EtOAc. A camada aquosa básica é então acidificada até pH2 e extraída duas vezes com EtOAc, os extratos orgânicos combinados são lavados com água, solução salina, secos com MgSO_4 , filtrados e evaporados até secar, produzindo o composto título como um pó branco (0,448 g, 56%). LC-MS B: $t_R = 0.89\text{ min}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.10$.

A.2.22. (E)-3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acrilato de metila

[00643] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.9., começando com (E)-3-(3-etoxiofen-2-il)acrilato de metila. LC-MS A: $t_R = 1,02\text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,14$.

A.2.22.1. (E)-3-(3-etoxiofen-2-il)acrilato de metila

[00644] Uma suspensão de 3-etoxitiofeno-2-carbaldeído (2,90 g, 18,6 mmol), bromoacetato de metila (3,07 mL, 33,4 mmol) e trifenilfosfina (7,305 g, 27,8 mmol) em NaHCO₃ saturado aq (100 mL) é agitada à RT por 5h. THF (30 mL) é adicionado e a RM é agitada durante a noite à RT. É então extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob vácuo. O bruto é purificado por FC (Hept/EtOAc 9:1) para produzir o composto título como um óleo laranja escuro (2,9 g, 100%). LC-MS A: t_R = 0,69 min; [M+MeCN]⁺ = 198,26.

A.2.23. Ácido 3-(3-Etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)propanoico

[00645] A uma solução de (*E*)-3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acrilato de metila [A.2.22.] (250 mg, 0,786 mmol) em MeOH (15 mL) é adicionado Pd/C 5% úmido (50 mg). Em seguida, o vaso é inertizado com N₂ e lavado com H₂. A mistura é colocada em uma autoclave e é agitada durante a noite à RT sob 4 Bar de H₂, depois durante 1d a 50°C sob 4 bar de H₂. Após filtração no filtro whatman, NaOH a 10% (1,18 mL, 11,8 mmol) é adicionado e a RM é agitada por 1 h à RT. É então tratada com HCl 2N até pH<1 e extraída duas vezes com EtOAc. A camada orgânica é seca com MgSO₄ e concentrada, para produzir o composto título como um óleo amarelo escuro (287 mg, 74%). LC-MS A: t_R = 0,86 min; [M+H]⁺ = 327,09.

A.2.24. 2-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila

[00646] Uma suspensão de 2-(3-etoxitiofen-2-il)acetato de metila (815 mg, 4,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (633 mg, 2,44 mmol), dímero de (1,5-ciclo-octadieno)(metoxi)irídio(I) (28,9 mg, 0,0437 mmol) e 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridila (26,8 mg, 0,0999 mmol) em THF (19,3 mL) é degaseificada com uma corrente de nitrogênio por 15 min e depois agitada a 80°C durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por

FC (Hept para Hept/EtOAc 9:1) para dar o composto título como um óleo incolor que cristalizou em repouso (908 mg, 68%). LC-MS B: t_R = 1.03 min; $[M+H]^+$ = 327.14.

A.2.24.1. 2-(3-Etoxtiofen-2-il)acetato de metila

[00647] Benzoato de prata (1800 mg, 7,78 mmol) é adicionado em porções a uma solução de 2-diazo-1-(3-etoxitiofen-2-il)etan-1-ona (2025 mg, 10,3 mmol) e TEA (4,31 mL, 31 mmol) em MeOH (52,7 mL) e a RM é agitada à RT por 2 h. É então diluída com EtOAc e filtrada sobre celite. O filtrado é lavado duas vezes com NaHCO₃ sat. aq. e uma vez com salmoura. A camada orgânica é seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por FC (Hept para Hept/EtOAc 95:5) para render o composto título como um óleo amarelo claro (817 mg, 40%). LC-MS B: t_R = 0,86 min., $[M+H]^+$ = 201,14.

A.2.24.2. 2-diazo-1-(3-etoxitiofen-2-il)etan-1-ona

[00648] Uma solução de ácido 3-etoxitiofeno-2-carboxílico (2500 mg, 14,1 mmol) em DCM (120 mL) é tratada com cloreto de tionila (1,56 mL, 21,1 mmol), gota a gota. A RM é agitada à RT durante a noite, é então concentrada em vácuo, e o resíduo é dissolvido em MeCN (80 mL). É adicionado TEA (2,2 mL, 15,8 mmol) gota a gota e a solução é resfriada até 0°C. Adiciona-se (trimetilsilil)diazometano (solução 2M, 15 mL, 30 mmol) gota a gota e a RM é agitada à RT durante 2d. É então cuidadosamente resfriada bruscamente pela adição gota a gota de AcOH, até que não sejam observadas mais bolhas. A RM é então concentrada e o resíduo é particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica é então lavada com NaHCO₃ sat. aq. e com salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo é purificado por FC (Hept para Hept/EtOAc 8:2) para render o composto título como um sólido amarelo intenso (2,028 g, 73%). LC-MS B: t_R = 0,78min., $[M+H]^+$ = 197,15.

A.2.25. 2-((2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-2-oxoacetato de etila

[00649] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 2-((4-bromo-2-etoxifenil)amino)-2-oxoacetato de etila. LC-MS A: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 364,21$.

A.2.25.1. 2-((4-bromo-2-etoxifenil)amino)-2-oxoacetato de etila

[00650] A uma solução de 4-bromo-2-etoxianilina (1,10 g, 4,84 mmol) em DCM (35 mL) é adicionado TEA (0,748 mL, 5,32 mmol) à RT. A RM é resfriada a 0°C e cloreto de etil oxalila (0,61 mL, 5,32 mmol) é adicionado gota a gota. A RM é agitada por 30 min a 0°C, em seguida, deixada aquecer até a RT e agitada por 30 min. A RM é particionada entre EtOAc e NaHCO₃ sat. aq.. As duas camadas são separadas e as camadas orgânicas são lavadas com água, salmoura e depois secas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob vácuo, produzindo o composto título como um sólido marrom (1,52 g, 99%). LC-MS A: $t_R = 0,92$ min; $[M+MeCN]^+ = 316,04$.

A.2.26. Ácido 2-butoxi-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

[00651] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 4-bromo-2-butoxi-6-fluorobenzoico. LC-MS A: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 339,21$.

A.2.26.1. Ácido 4-bromo-2-butoxi-6-fluorobenzoico

[00652] 4-bromo-2-butoxi-6-fluorobenzoato de metila (1246 mg, 3,94 mmol) é dissolvido em EtOH (15 mL). É adicionado NaOH 32% (1,82 mL, 19,7 mmol) e a RM é aquecida até 60°C por 1 h. É então resfriada até a RT e diluída com EtOAc. É adicionado HCl 2N (10 mL) para atingir o pH ácido (<2). A camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica resultante é seca com MgSO₄ e concentrada, produzindo o composto título como um sólido branco. LC-MS E: $t_R = 0,52$ min; $[M-H]^+ = 290,89$.

A.2.26.2. 4-bromo-2-butoxi-6-fluorobenzoato de metila

[00653] A uma solução de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metila (1,00 g, 4,02 mmol) em DMF (10 mL) é adicionado Cs₂CO₃ (2,62 g,

8,03 mmol) seguido de 1-iodobutano (0,685 mL, 6,02 mmol). A RM é agitada a 120°C por 2 h sob irradiação de MW. A RM é concentrada sob pressão reduzida, o resíduo é particionado entre DCM e água. A camada aquosa é reextraída com DCM, os orgânicos combinados são secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por FC (hept/EtOAc 1:0 a 19:1) produz o composto título como um óleo incolor (1,24 g, 99%). LC-MS A: t_R = 0,98 min.; [M+H]⁺ = 306,84.

A.2.27. 2-(2-hidroxietoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

[00654] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 4-bromo-2-(2-hidroxietoxi)benzoato de metila. LC-MS B: t_R = 0.89 min; [M+H]⁺ = 323.26.

A.2.27.1. 4-bromo-2-(2-hidroxietoxi)benzoato de metila

[00655] NaH (101 mg, 4,2 mmol) é adicionado em porções a uma solução a 0°C de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metila (500 mg, 2,1 mmol) em DMF (5 mL). A RM é agitada por alguns minutos a 0°C, em seguida, 2-bromoetanol (0,235 mL, 3,15 mmol) é adicionado e a RM é agitada a 90°C por 2h45, depois é resfriada à RT. É adicionada água à RM e é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC (heptano/EtOAc, 1:0 a 6:4), produzindo o composto título como um óleo incolor (358 mg, 62%). LC-MS B: t_R = 0.77 min; [M+H]⁺ = 275.14.

A.2.28. 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidro-5H-tieno[3,2-e][1,4]dioxepin-5-ona

[00656] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.24., começando com 2,3-di-hidro-5H-tieno[3,2-e][1,4]dioxepin-5-ona. LC-MS B: t_R = 0,51 min; [M+H]⁺ = 215,41 (massa do ácido borônico da clivagem do éster de pinacol durante a análise por LC-MS).

A.2.28.1. 2,3-di-hidro-5H-tieno[3,2-e][1,4]dioxepin-5-ona

[00657] Um frasco de MW é carregado com K_2CO_3 (623 mg, 4,5 mmol), 3-hidroxi-tiofeno-2-carboxilato de metila (250 mg, 1,5 mmol) e DMF (5 mL). A RM é agitada durante alguns minutos e depois é adicionado 2-bromoetanol (0,146 mL, 1,95 mmol), o frasco é tampado e aquecido a 100°C durante 2 h sob irradiação de MW. É adicionado 2-bromoetanol (0,0319 mL, 0,45 mmol) e a RM é agitada a 90°C durante a noite, sob condições térmicas. Uma vez à RT, é adicionada água e a RM é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo o composto título bruto como um sólido amarronzado (338 mg, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 170.94$.

A.2.29. 2-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propanoato de metila

[00658] A uma solução de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (390 mg, 1,48 mmol) em DMF (15 mL) à RT é adicionado K_2CO_3 (427 mg, 3,03 mmol). A RM é agitada por 15 min a 60°C, em seguida 2-bromopropionato de metila (0,2 mL, 1,77 mmol) é adicionado e a RM é agitada durante a noite a 60°C. A RM é resfriada até a RT, concentrada em vácuo e o resíduo é particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica é lavada mais uma vez com água, depois com salmoura, seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada até secar produzindo o composto título como um óleo amarelo pálido que cristaliza em repouso (447 mg, 86%). LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 351.08$.

A.2.30. Ácido 3-(3-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)oxetan-3-ol

[00659] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.9., começando com 3-(3-metoxitiofen-2-il)oxetan-3-ol. LC-MS A: $t_R = 0,78$ min; $[M-H_2O]^+ = 295,12$.

A.2.30.1. 3-(3-metoxitiofen-2-il)oxetan-3-ol

[00660] A uma solução agitada de 3-metoxitiofeno (1,00 g, 8,58 mmol) e N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (1,55 mL, 10,3 mmol) em Et₂O (30 mL) é adicionado BuLi (1,6 M em hexano, 6,4 mL, 10,3 mmol) gota a gota a 0°C. A RM é agitada à RT por 30 min, em seguida é adicionada 3-oxetanona (0,761 mL, 12,9 mmol) gota a gota e a RM é agitada à RT por 35 min, depois diluída com água, a camada aquosa é extraída três vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC (Hept para Hept/EtOAc 8:2) para dar o composto título como um óleo amarelo claro (1,123 g, 70%). LC-MS A: t_R = 0,53 min; [M-H₂O]⁺ = 169,04.

A.2.31. 3-Etoxi-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobut-3-eno-1,2-diona

[00661] 3-etoxi-4-(tributilestanil)ciclobut-3-eno-1,2-diona (335 mg, 0,807 mmol) e ácido 4-iodofenilborônico, éster de pinacol (298 mg, 0,904 mmol) são dissolvidos em DMF (4 mL) com N₂ borbulhando por 5 min. Trans-benzil(cloro)bis(trifenilfosfina)paládio(II) (36,7 mg, 0,0484 mmol) e CuI (15,4 mg, 0,0807 mmol) são adicionados e a RM é agitada à RT por 3 h, em seguida, filtrada por um filtro de microvidro, concentrada sob vácuo e purificada por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 80:20) para obter o composto título como um sólido amarelo (127 mg, 48%). LC-MS A: t_R = 0,97 min; [M+MeCN]⁺ = 370,07.

A.2.32. Ácido 2,6-dimetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

[00662] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 4-bromo-2,6-dimetoxibenzoico. LC-MS B: t_R = 0.84 min; [M+H]⁺ = 309.10.

A.2.33. 2-etoxi-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

[00663] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 4-bromo-2-etoxi-6-metoxibenzoato de metila. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 337.18$.

A.2.33.1. 4-bromo-2-etoxi-6-metoxibenzoato de metila

[00664] Ao ácido 4-bromo-2-etoxi-6-metoxibenzoato de metila (3080 mg, 11,2 mmol) em DMF (30 mL) é adicionado Cs_2CO_3 (4742 mg, 14,6 mmol) seguido de iodeto de metila (0,836 mL, 13,4 mmol), gota a gota. A RM é agitada à RT por 2 h, depois é adicionada água e a mistura é extraída com Et_2O . A camada orgânica é lavada sucessivamente com água e salmoura, seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC (Hept/EtOAc de 1:0 a 1:1) para produzir o produto como um sólido branco (2,87 g, 89%). LC-MS B: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 288,99$.

A.2.33.2. Ácido 4-bromo-2-etoxi-6-metoxibenzoico

[00665] 4-bromo-2-etoxi-6-metoxibenzaldeído (2950 mg, 11,4 mmol) é suspenso em *t*-BuOH (48 mL) e uma solução de clorito de sódio (2574 mg, 22,8 mmol) e mono-hidrato monobásico de fosfato de sódio (7935 mg, 56,9 mmol) em água (24 mL) é adicionada gota a gota. Após adição completa, é adicionado 2-metil-2-butenol (10,2 mL, 91,1 mmol). A RM é agitada à RT por 30 min e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é suspenso em água, acidificado com HCl aq 1N e extraído 3 vezes com Et_2O . Os extratos combinados são lavados com NaOH aq 1N (3 vezes). As camadas aquosas combinadas são acidificadas com HCl aq 6N e extraídas 3 vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos são secos com MgSO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida, para produzir o composto título como um sólido amarelo pálido (3,08 g, 98%). LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 274.91$.

A.2.33.3. 4-bromo-2-etoxi-6-metoxibenzaldeído

[00666] A uma solução de 4-bromo-2-hidroxi-6-metoxibenzaldeído (2880 mg, 12,5 mmol) em DMF (30 mL) é adicionado carbonato de cério (4874 mg, 15 mmol) seguido de iodoetano (1,1 mL, 13,7 mmol). A RM é

agitada à RT durante a noite. Água é adicionada e a camada aquosa é extraída com Et₂O (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secas com MgSO₄, concentradas. A purificação por FC (hept/EtOAc de 1:0 a 1:1) produz o composto título como um sólido branco (2,95 g, 91%). LC-MS B: t_R = 0.90 min; [M+H]⁺ = 258.95.

A.2.34. 2-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2-metilpropanoato de etila

[00667] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 2-(4-bromo-2-etoxifenoxi)-2-metilpropanoato de etila. LC-MS B: t_R = 1.13 min; [M+H]⁺ = 379.22.

A.2.34.1. 2-(4-Bromo-2-etoxifenoxi)-2-metilpropanoato de etila

[00668] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.18.1., usando 4-bromo-2-etoxifenoxi e 2-bromoisobutirato de etila. LC-MS B: t_R = 1.09 min; [M+H]⁺ = 331.09.

A.2.35. 2-(2-etoxi-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00669] A uma solução de 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acetato de metila (1,370 g, 4,71 mmol) em DMF anidra (12 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,207 g, 4,71 mmol), acetato de potássio (1,847 g, 18,80 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (383 mg, 0,51 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(2-etoxi-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um sólido incolor (0,970 g, 61%). LC-MS B: t_R = 1.09 min; [M+H]⁺ = 339.21.

A.2.35.1. 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acetato de metila

[00670] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acético (1,440 g, 5,20 mmol) em DMF anidra (15 mL) à RT são adicionados carbonato de cério (2,117 g, 6,50 mmol) e iodometano (0,48 mL, 7,80 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acetato de metila como um óleo incolor (1,370 g, 91%). LC-MS B: t_R = 1.01 min; [M+H]⁺ = 290.99.

A.2.35.2. Ácido 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acético

[00671] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acetonitrila (1,440 g, 5,58 mmol), água (5 mL), ácido sulfúrico a 95% (6 mL) e ácido acético (7 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 3 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acético bruto como um sólido incolor (1,440 g, 93%). LC-MS B: t_R = 0,88 min; sem ionização.

A.2.35.3. 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acetonitrila

[00672] Uma solução de 5-bromo-2-(clorometil)-1-etoxi-3-fluorobenzeno (2,860 g, 10,10 mmol) em MeCN (27 mL) e água (3,5 mL) é tratada com cianeto de sódio (669 mg, 13,10 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a mistura é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida.

A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)acetonitrila como um sólido incolor (1,440 g, 55%). LC-MS B: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.2.35.4. 5-bromo-2-(clorometil)-1-etoxi-3-fluorobenzeno

[00673] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)metanol (2,180 g, 8,75 mmol) e cloreto de zinco (29,8 mg, 0,219 mmol) em DCM anidro (17 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,28 mL, 17,50 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 2 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 5-bromo-2-(clorometil)-1-etoxi-3-fluorofenil bruto como um óleo rosa pálido (2,330 g, 99%). LC-MS B: t_R = 1,07 min; sem ionização.

A.2.35.5. (4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)metanol

[00674] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-etoxi-6-fluorobenzoato de metila (3,150 g, 11,40 mmol) em THF anidro (30 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 34,1 mL, 34,1 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 45 min e a RM resfriada é então tratada sucessivamente com água (35 mL) e NaOH aq. 2,8 M (25 mL). A mistura é deixada aquecer até à RT e é adicionalmente agitada por 30 min. A mistura resultante é filtrada em lavagem com celite com THF. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz (4-bromo-2-etoxi-6-fluorofenil)metanol como um sólido incolor (2,680 g, 95%). LC-MS B: t_R = 0,84 min; sem ionização.

A.2.35.6. 4-bromo-2-etoxi-6-fluorobenzoato de metila

[00675] A uma solução de 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metila (2,930 g, 11,20 mmol) em DMF anidra (14 mL) à RT são adicionados

sucessivamente carbonato de cézio (3,642 g, 11,20 mmol) e iodoetano (0,90 mL, 11,20 mmol) e a RM é agitada à RT por 30 min. Carbonato de cézio adicional (3,729 g, 11,40 mmol) e iodoetano (0,92 mL, 11,40 mmol) são então adicionados e a RM é agitada à RT por 20 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 4-bromo-2-etoxi-6-fluorobenzoato de metila como um óleo amarelo (3,150 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 277.08.

A.2.36. 2-(2-isopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isopropila

[00676] Adiciona-se bis(pinacolato)diboro (1618 mg, 6,31 mmol) seguido de acetato de potássio (2477 mg, 25,2 mmol) a uma solução RT de 2-(4-bromo-2-isopropoxifenil)acetato de isopropila (2046 mg, 6,31 mmol) em DMF (25 mL). A RM é purgada com N₂ e é adicionado dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paládio(II) (513 mg, 0,694 mmol). A RM é aquecida a 95°C durante a noite, depois resfriada até a RT, filtrada sobre um bloco de celite e lavada com Et₂O. Água e Et₂O são adicionados e as duas camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com Et₂O (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2x), salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas em vácuo. O resíduo é purificado por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 70:30) para produzir o composto título como um óleo verde claro (1,604 g, 70%). LC-MS B: t_R = 1.14 min; [M+H]⁺ = 363.25.

A.2.36.1. 2-(4-bromo-2-isopropoxifenil)acetato de isopropila

[00677] Ao ácido 4-bromo-2-hidroxifenilacético (2000 mg, 8,22 mmol) em DMF (25 mL) é adicionado carbonato de cézio (5359 mg, 16,4 mmol) e 2-bromopropano (2,73 mL, 28,8 mmol) a 0°C. A RM é aquecida até a RT e agitado por 1 h, depois aquecida a 45°C e agitada por 24 h. É

adicionada água e a mistura resultante é extraída com Et₂O (3x). As camadas orgânicas são misturadas e lavadas com água adicional (2x), salmoura, depois secas em um separador de fases e concentradas sob vácuo. O resíduo é purificado por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 75:25) para produzir o composto título como um óleo verde claro (2,046 g, 79%). LC-MS B: t_R = 1.10 min; $[M+H]^+$ = 315.11.

A.2.37. 2-(2-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00678] A uma solução de 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acetato de metila (2,271 g, 7,13 mmol) em DMF anidra (25 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,828 g, 7,13 mmol), acetato de potássio (2,798 g, 28,50 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (579 mg, 0,78 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, por 16 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(2-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo (1,822 g, 77%). LC-MS B: t_R = 1.13 min; $[M+H]^+$ = 333.24.

A.2.37.1. 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acetato de metila

[00679] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acético (2,457 g, 8,64 mmol) em DMF anidra (30 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (5,633 g, 17,30 mmol) e iodometano (1,09 mL, 17,30 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC

(de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acetato de metila como um óleo transparente (2,271 g, 92%). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.2.37.2. Ácido 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acético

[00680] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acetonitrila (2,162 g, 8,41 mmol), água (8 mL), ácido sulfúrico a 95% (9 mL) e ácido acético (6 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acético bruto como um óleo âmbar (2,457 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,96 min; sem ionização.

A.2.37.3. 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acetonitrila

[00681] Uma solução de 4-bromo-1-(clorometil)-2-isobutilbenzeno (2,381 g, 9,00 mmol) em MeCN (24 mL) e água (3 mL) é tratada com cianeto de sódio (597 mg, 11,70 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a RM é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-isobutilfenil)acetonitrila como um óleo transparente (2,162 g, 95%). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.2.37.4. 4-bromo-1-(clorometil)-2-isobutilbenzeno

[00682] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-isobutilfenil)metanol (2,192 g, 8,83 mmol) e cloreto de zinco (30,1 mg, 0,221 mmol) em DCM anidro (20 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,29 mL, 17,70 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 4 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 4-bromo-1-(clorometil)-2-isobutilbenzeno

bruto como um óleo rosa claro (2,381 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,13 min; sem ionização.

A.2.37.5. (4-bromo-2-isobutilfenil)metanol

[00683] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-isobutilbenzoato de metila (2,712 g, 9,71 mmol) em THF anidro (60 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 29,1 mL, 29,1 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 30 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (1 mL), NaOH aq. 15% (1 mL) e água (3 mL). A mistura é então deixada aquecer até à RT e é adicionalmente agitada por 30 min. A mistura resultante é filtrada em lavagem com celite com THF e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-cloro-6-isobutilfenil)metanol (2,192 g, 93%). LC-MS B: t_R = 0,96 min; sem ionização.

A.2.37.6. 4-bromo-2-isobutilbenzoato de metila

[00684] A uma solução de ácido 4-bromo-2-isobutilbenzoico (4,254 g, 14,30 mmol) em DMF anidra (50 mL) à RT adiciona-se sucessivamente carbonato de cério (9,304 g, 28,60 mmol) e iodometano (1,80 mL, 28,60 mmol) e a RM é agitada à RT por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-2-isobutilbenzoato de metila como um óleo amarelo claro (3,462 g, 89%). LC-MS B: t_R = 1,11

min; sem ionização.

A.2.37.7. Ácido 4-bromo-2-isobutilbenzoico

[00685] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5,000 g, 22,40 mmol) em THF anidro (40 mL) é adicionada gota a gota uma solução de brometo de isobutilmagnésio (2,0 M em Et₂O, 33,5 mL, 67,0 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. MeOH (10 mL) é então adicionado gota a gota à mistura de reação resfriada (0°C) que é adicionalmente agitada a 0°C por 5 min. A mistura resultante é então concentrada até secar sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl. aq. 2 M. HCl aq. 2 M. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz ácido 4-bromo-2-isobutilbenzoico como um sólido amarelo claro (4,254 g, 74%). LC-MS B: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.2.38. 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de metila

[00686] A uma solução de 2-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de metila (1,896 g, 5,58 mmol) em DMF anidra (25 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,432 g, 5,58 mmol), acetato de potássio (2,192 g, 22,30 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (454 mg, 0,61 mmol). A RM é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)

fenil)acetato de metila como um óleo verde (1,574 g, 78%). LC-MS B: t_R = 1.09 min; $[M+H]^+$ = 361.13.

A.2.38.1. 2-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de metila

[00687] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)acético (2,000 g, 6,56 mmol) em DMF anidra (30 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (4,277 g, 13,10 mmol) e iodometano (0,82 mL, 13,10 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)acetato de metila como um óleo transparente (1,896 g, 92%). LC-MS B: t_R = 1,01 min; sem ionização.

A.2.39. 2-(2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00688] A uma solução de 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acetato de metila (800 mg, 2,71 mmol) em DMF anidra (20 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (695 mg, 2,71 mmol), acetato de potássio (1,064 g, 10,80 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0,29 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(2-(difluorometoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo (367 mg, 40%). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.2.39.1. 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acetato de metila

[00689] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acético (3,560 g, 12,70 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (6,191 g, 19,00 mmol) e iodometano (0,95 mL, 15,20 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acetato de metila como um óleo incolor (2,390 g, 64%). LC-MS B: t_R = 0,94 min; sem ionização.

A.2.39.2. Ácido 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acético

[00690] A uma mistura de 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acetonitrila (3,460 g, 13,20 mmol) em EtOH (100 mL) e água (100 mL) à RT é adicionado hidróxido de potássio (2,222 g, 39,60 mmol) e a RM é aquecida a refluxo, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar à RT e etanol é removido sob pressão reduzida. A mistura resultante é tratada com HCl aq. 1 M e é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acético como um sólido esbranquiçado (3,560 g, 96%). LC-MS B: t_R = 0,82 min; sem ionização.

A.2.39.3. 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acetonitrila

[00691] Uma solução de 4-bromo-1-(clorometil)-2-(difluorometoxi)benzeno (3,890 g, 14,30 mmol) em MeCN (38 mL) e água (5 mL) é tratada com cianeto de sódio (913 mg, 18,60 mmol) e a RM é aquecida a 85°C, sob nitrogênio, por 3 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a mistura é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC

(de heptano para EtOAc) produz 2-(4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)acetonitrila como um sólido amarelo pálido (3,560 g, 95%). LC-MS B: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.2.39.4. 4-bromo-1-(clorometil)-2-(difluorometoxi)benzeno

[00692] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)metanol (3,580 g, 14,10 mmol) e cloreto de zinco (48,2 mg, 0,354 mmol) em DCM anidro (28 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (2,06 mL, 28,30 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 3,5 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 4-bromo-1-(clorometil)-2-(difluorometoxi)benzeno bruto como um óleo incolor (3,890 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,00 min; sem ionização.

A.2.39.5. (4-Bromo-2-(difluorometoxi)fenil

[00693] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-(difluorometoxi)benzaldeído (3,820 g, 15,20 mmol) em MeOH anidro (75 mL) à RT adiciona-se em porções boro-hidreto de sódio (1,727 g, 45,70 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a 0°C, sob nitrogênio, por 1 h. O metanol é então removido sob pressão reduzida. DCM e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-(difluorometoxi)fenil)metanol como um óleo incolor (3,890 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,81 min; sem ionização.

A.2.39.6. 4-Bromo-2-(difluorometoxi)benzaldeído

[00694] A uma solução resfriada (0°C) de 4-bromo-2-hidroxibenzaldeído (5,000 g, 24,40 mmol) em MeCN (135 mL) e água (135 mL) é adicionado hidróxido de potássio (27,355 g, 488,00 mmol). A mistura é agitada à RT durante 30 min e é então resfriada até -30°C. Adiciona-se (bromodifluorometil)fosfonato de dietila (13,283 g, 48,80 mmol) em uma

porção à mistura resfriada e a agitação é então continuada à RT por 2 h. É adicionado Et₂O, as camadas são separadas e a camada aquosa é adicionalmente extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são lavadas sucessivamente com NaOH aq. 1 M, água e salmoura e são então secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-2-(difluorometoxi)benzaldeído como um sólido amarelo pálido (3,820 g, 62%). LC-MS B: t_R = 0,92 min; sem ionização.

A.2.40. 2-(2-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00695] A uma solução de 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetato de metila (2,380 g, 8,78 mmol) em DMF anidra (20 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,251 g, 8,78 mmol), acetato de potássio (3,446 g, 35,10 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (714 mg, 0,96 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 16 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(2-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo incolor (2,230 g, 80%). LC-MS B: t_R = 1.10 min; [M+H]⁺ = 319.31.

A.2.40.1. 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetato de metila

[00696] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-propilfenil)acético (2,770 g, 10,80 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (5,265 g, 16,20 mmol) e iodometano (1,02 mL, 16,20 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as

camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetato de metila como um óleo amarelo (2,380 g, 81%). LC-MS B: t_R = 1,04 min; sem ionização.

A.2.40.2. Ácido 2-(4-bromo-2-propilfenil)acético

[00697] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetonitrila (2,570 g, 10,80 mmol), água (10 mL), ácido sulfúrico a 95% (11,5 mL) e ácido acético (8 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 3 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-propilfenil)acético bruto como um sólido cinza pálido (3,390 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,91 min; sem ionização.

A.2.40.3. 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetonitrila

[00698] Uma solução de 4-bromo-1-(clorometil)-2-propilbenzeno (2,980 g, 12,00 mmol) em MeCN (32 mL) e água (3,9 mL) é tratada com cianeto de sódio (767 mg, 15,60 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a RM é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para EtOAc) produz 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetonitrila como um óleo amarelo pálido (2,570 g, 90%). LC-MS B: t_R = 1,02 min; sem ionização.

A.2.40.4. 4-bromo-1-(clorometil)-2-propilbenzeno

[00699] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-propilfenil)metanol (2,650 g, 11,60 mmol) e cloreto de zinco (39,4 mg, 0,289

mmol) em DCM anidro (23 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,69 mL, 23,10 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 3 h e depois à RT durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 4-bromo-1-(clorometil)-2-propilbenzeno bruto como um óleo cinza (2,98 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,10 min; sem ionização.

A.2.40.5. (4-bromo-2-propilfenil)metanol

[00700] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-propilbenzoato de metila (3,300 g, 12,80 mmol) em THF anidro (60 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 38,5 mL, 38,5 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 45 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (1,5 mL), NaOH aq. 15% (1,5 mL) e água (4 mL). A mistura é então deixada aquecer até à RT e a agitação foi continuada por 30 min. A mistura resultante foi filtrada em lavagem com celite com THF e o filtrado foi concentrado até secar sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano a heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-propilfenil)metanol como um óleo incolor (2,650 g, 90%). LC-MS B: t_R = 0,91 min; sem ionização.

A.2.40.6. 4-bromo-2-propilbenzoato de metila

[00701] A uma solução de ácido 4-bromo-2-propilbenzoico (3,590 g, 14,80 mmol) em DMF anidra (30 mL) à RT adiciona-se sucessivamente carbonato de cério (9,623 g, 29,50 mmol) e iodometano (1,86 mL, 29,50 mmol) e a RM é agitada à RT por 16 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 4-bromo-2-propilbenzoato de metila como um óleo incolor (3,300 g, 87%). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.2.40.7. Ácido 4-bromo-2-propilbenzoico

[00702] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5,000 g, 22,40 mmol) em THF anidro (40 mL) é adicionada gota a gota uma solução de brometo de propilmagnésio (2,0 M em THF, 33,50 mL, 67,00 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. MeOH (10 mL) é então adicionado gota a gota à mistura de reação resfriada (0°C) que é adicionalmente agitada a 0°C por 5 min. A mistura resultante é então concentrada até secar sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl. aq. 2 M. HCl aq. 2 M. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/2) produz ácido 4-bromo-2-propilbenzoico como um sólido incolor (3,590 g, 66%). LC-MS B: t_R = 0,93 min; sem ionização.

A.2.41. 2-(2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00703] A uma solução de 2-(4-bromo-2-etilfenil)acetato de metila (900 mg, 3,24 mmol) em DMF anidra (15 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (832 mg, 3,24 mmol), acetato de potássio (1,274 g, 13,00 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (264 mg, 0,35 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 2-(2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo claro (708 mg, 72%). LC-MS

B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 305.22$.

A.2.41.1. 2-(4-bromo-2-etilfenil)acetato de metila

[00704] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-etilfenil)acético (2,118 g, 8,05 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (5,246 g, 16,10 mmol) e iodometano (1,01 mL, 16,10 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etilfenil)acetato de metila como um óleo amarelo claro (2,043 g, 99%). LC-MS B: $t_R = 0,99$ min; sem ionização.

A.2.41.2. Ácido 2-(4-bromo-2-etilfenil)acético

[00705] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-etilfenil)acetonitrila (1,859 g, 7,99 mmol), água (7,5 mL), ácido sulfúrico a 95% (8,3 mL) e ácido acético (5,8 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 4 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-etilfenil)acético bruto como um sólido âmbar (2,118 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0,85$ min; sem ionização.

A.2.41.3. 2-(4-bromo-2-etilfenil)acetonitrila

[00706] Uma solução de 4-bromo-1-(clorometil)-2-etilbenzeno (2,050 g, 8,34 mmol) em MeCN (24 mL) e água (3 mL) é tratada com cianeto de sódio (553 mg, 10,80 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a RM é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de

heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etilfenil)acetonitrila como um sólido incolor (1,859 g, 99%). LC-MS B: t_R = 0,95 min; sem ionização.

A.2.41.4. 4-bromo-1-(clorometil)-2-etilbenzeno

[00707] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-etilfenil)metanol (1,854 g, 8,30 mmol) e cloreto de zinco (28,3 mg, 0,208 mmol) em DCM anidro (20 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,21 mL, 16,60 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 2 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 4-bromo-1-(clorometil)-2-etilbenzeno bruto como um óleo roxo claro (2,050 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,04 min; sem ionização.

A.2.41.5. (4-bromo-2-etilfenil)metanol

[00708] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-etilbenzoato de metila (2,219 g, 9,01 mmol) em THF anidro (60 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 27,0 mL, 27,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 45 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (1 mL), NaOH aq. 2,8 N (1 mL) e água (3 mL). A mistura é então deixada aquecer até à RT e é adicionalmente agitada por 30 min. A mistura resultante é filtrada em lavagem com celite com THF e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)metanol (1,854 g, 96%). LC-MS B: t_R = 0,84 min; sem ionização.

A.2.41.6. 4-bromo-2-etilbenzoato de metila

[00709] A uma solução de ácido 4-bromo-2-etilbenzoico (3,003 g,

12,80 mmol) em DMF anidra (30 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (8,355 g, 25,60 mmol) e iodometano (1,61 mL, 25,60 mmol) e a RM é agitada à RT por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-2-etilbenzoato de metila como um óleo transparente (2,735 g, 88%). LC-MS B: t_R = 1,02 min; sem ionização.

A.2.41.7. Ácido 4-bromo-2-etilbenzoico

[00710] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5,000 g, 22,40 mmol) em THF anidro (40 mL) é adicionada gota a gota uma solução de brometo de etilmagnésio (1,0 M em THF, 67,1 mL, 67,1 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, por 3 h. MeOH (15 mL) é então adicionado gota a gota à mistura de reação resfriada (0°C) que é adicionalmente agitada a 0°C por 5 min. A mistura resultante é então concentrada até secar sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl. aq. 2 M. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz ácido 4-bromo-2-etilbenzoico como um sólido incolor (3,003 g, 59%). LC-MS B: t_R = 0,87 min; sem ionização.

A.2.42. Ácido 2-(2-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético

[00711] A uma solução de 2-(2-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de propila (308 mg, 0,85 mmol) em EtOH (9 mL) é adicionado NaOH (Solução aq. a 10%, 3,4 mL) e a mistura é agitada à RT por 2 h. O EtOH é removido sob vácuo. O pH da camada aquosa básica

resultante é ajustado para pH = 3-4 usando HCl 1N e extraído duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e o solvente é removido em vácuo, produzindo o composto título como um pó branco (0,238 g, 87%). LC-MS A: t_R = 0,88 min.; [M+H]⁺ = 321,08.

A.2.42.1. 2-(2-propoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de propila

[00712] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 2-(4-bromo-2-propoxifenil)acetato de propila. LC-MS A: t_R = 1,04 min.; [M+H]⁺ = 363,12.

A.2.42.2. 2-(4-bromo-2-propoxifenil)acetato de propila

[00713] A uma solução de ácido 4-bromo-2-hidroxifenilacético (1,50 g, 6,37 mmol) em DMF (50 mL) é adicionado 1-iodopropano (1,38 mL, 14 mmol, 2,2 eq) e Cs₂CO₃ (6,23 g, 19,1 mmol). A RM é agitada a 100°C durante a noite, depois resfriada até a RT. Água é adicionada e a DMF é removida sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre EtOAc e água. A camada aquosa é reextraída duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados em vácuo. O resíduo é purificado por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 90:10), produzindo o composto título como um óleo incolor (0,775 g, 39%). LC-MS A: t_R = 1,00 min.; [M+H]⁺ = 315,07.

A.2.43. 3-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metila

[00714] A uma solução de di-isopropilamida de lítio (2,0 M em THF/heptano/etilbenzeno, 10 mL, 9,6 mmol) em THF (20 mL) a -78°C é adicionada uma solução de 3-etiltiofeno-2-carboxilato de metila (1123 mg, 6,4 mmol) em THF (15 mL). A RM é agitada por 10 min a -78°C e, em seguida, uma solução de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2 mL, 9,6 mmol) em THF (25 mL) é adicionada gota a gota, a RM é agitada

por 20 min a -78°C , depois é deixada aquecer até a RT e agitada por 1,5 h. HCl 2N (25 mL, 51,2 mmol) é adicionado à RM a 0°C e é agitado por 5 min. A mistura é extraída com EtOAc (3 vezes). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 e concentradas até secar, para produzir o composto título como um óleo laranja, cristalizando em repouso (2,00 g, quant.); LC-MS B: $t_{\text{R}} = 1,10$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297,27$.

A.2.44. 2-(2-Propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de rac-metila

[00715] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 2-(4-bromo-2-propilfenil)propanoato de rac-metila. LC-MS B: $t_{\text{R}} = 1.14$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.25$.

A.2.44.1. 2-(4-bromo-2-propilfenil)propanoato de rac-metila

[00716] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-propilfenil)acético (A.2.40.2., 2150 mg, 8,36 mmol) em DMF anidra (10 mL) é adicionado Cs_2CO_3 (5449 mg, 16,7 mmol) seguido de iodometano (1,05 mL, 16,7 mmol). A RM é agitada à RT durante a noite. Água é adicionada e a mistura é extraída com Et_2O (3 x). As camadas orgânicas são misturadas e lavadas com água (2 x), depois secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas até secar. A purificação por FC (hept/EtOAc de 1:0 a 1:1) produziu o composto título como um óleo amarelo pálido (1,60 g, 76%). LC-MS B: $t_{\text{R}} = 1,04$ min; sem ionização.

A.2.45. Ácido 3-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propanoico

[00717] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)propanoico. LC-MS B: $t_{\text{R}} = 0.85$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.16$.

A.2.45.1. Ácido 3-(4-bromo-2-metoxifenoxi)propanoico

[00718] A uma suspensão de NaH (60% em óleo, 1431 mg, 35,8 mmol) em DMF (10 mL) é adicionado gota a gota 4-bromo-2-metoxifenol

(2850 mg, 13,8 mmol) em DMF (10 mL). Após 30 min, ácido 3-bromopropiônico (2525 mg, 16,5 mmol) em DMF (8 mL) é adicionado gota a gota e a RM é agitada à RT durante a noite. Adiciona-se cuidadosamente HCl 2M aq e a mistura resultante é extraída com EtOAc (3 x). As camadas orgânicas são misturadas e lavadas com água (2 x), depois secas com separador de fases e concentradas até secar. A purificação por FC (hept/EtOAc de 1:0 a 1:1) produziu o composto título como um sólido branco (1,29 g, 34%). LC-MS B: t_R = 0,78 min; sem ionização.

A.2.46. Ácido 1-(2-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropano-1-carboxílico

[00719] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 1-(4-bromo-2-propilfenil)ciclopropano-1-carboxílico. LC-MS B: t_R = 1,02 min; $[M+MeCN]^+ = 372,47$.

A.2.46.1. Ácido 1-(4-bromo-2-propilfenil)ciclopropano-1-carboxílico

[00720] Em um balão contendo 1-(4-bromo-2-propilfenil)ciclopropano-1-carbonitrila (465 mg, 1,69 mmol) e equipado com um condensador, são adicionados sucessivamente H₂O (1,6 mL), AcOH (1,2 mL) e H₂SO₄ (1,8 mL). A RM é agitada a 110°C por 3 d, depois resfriada até a RT. A RM é despejada em água gelada e a mistura é extraída com DCM (3x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaOH 1N. A camada aquosa básica é extraída mais uma vez com EtOAc. A camada aquosa é acidificada até pH 2-3 por adição de HCl 2N. Essa camada aquosa ácida é então extraída duas vezes com EtOAc. Essas camadas orgânicas (extração ácida) são combinadas, lavadas com água, salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, produzindo o composto título como um sólido branco (283mg, 65%). LC-MS B: t_R = 0,96 min; sem ionização. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 12,13-12,49 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 1 H), 7,23-7,33 (m, 1 H), 7,13-7,22 (m, 1 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 1,61 (m,

2 H), 1,43-1,56 (m, 2 H), 1,06-1,15 (m, 2 H), 0,81-0,98 (m, 3 H).

A.2.46.2. 1-(4-bromo-2-propilfenil)ciclopropano-1-carbonitrila

[00721] A uma solução de 2-(4-bromo-2-propilfenil)acetonitrila (A.3.42.3., 1180 mg, 4,81 mmol) em tolueno (25 mL) são adicionados à RT sob argônio 1,2-dibromoetano (1,26 mL, 14,4 mmol), cloreto de benziltriethylamônio (89,4 mg, 0,385 mmol) e NaOH (1346 mg, 33,6 mmol). A RM é agitada durante 2 noites a 110°C, é então resfriado até a RT e 1,2-dibromoetano (1,26 mL, 14,4 mmol), cloreto de benziltriethylamônio (89,4 mg, 0,385 mmol) e NaOH (1346 mg, 33,6 mmol) são adicionados e a RM é agitada durante a noite a 110°C. Uma vez à RT, a RM é resfriada bruscamente com água e concentrada em vácuo. O resíduo é particionado entre EtOAc e água. O aquoso é extraído mais uma vez com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 95:5), produzindo o composto título como um óleo amarelo (468mg, 37%). LC-MS B: t_R = 1.06 min; [M+H]⁺ = 263.92.

A.2.47. 3-hidroxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metila

[00722] A uma solução de 3-hidroxitiofeno-2-carboxilato de metila (815 mg, 5,15 mmol) em THF (36 mL) resfriada a -78°C, adicionou-se diisopropilamida de lítio (2,0 M em THF/hexanos, 7,75 mL, 15,5 mmol) gota a gota. A RM é agitada por 10 min a -78°C e, em seguida, uma solução de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,36 mL, 11,3 mmol) em THF (12 mL) é adicionada gota a gota, e a RM é mantida em agitação por 15 min a -78°C, depois é deixada aquecer até a RT por 2 h. HCl 1M (42 mL, 41,2 mmol) é adicionado à RM e é extraído com EtOAc (3*40 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ e o solvente é removido em vácuo, produzindo o composto título como um sólido marrom que cristaliza em repouso (1,7 g, quant.). LC-MS B: t_R = 0,86

min; sem ionização.

A.2.48. Ácido 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acético

[00723] Uma solução de 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etila (1,285 g, 3,82 mmol) em EtOH (15 mL) é tratada com NaOH a 10% (7,64 mL, 19,1 mmol) e a RM é agitada a 50°C por 30 min. A RM é resfriada até a RT e diluída com EtOAc. É adicionado HCl 2N (15 mL) para atingir o pH ácido (<1). A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica resultante é seca com MgSO₄ e concentrada, produzindo o composto título como uma pasta laranja (1,11 g, 90%). LC-MS A: t_R = 0,80 min; [M+H]=323,12.

A.2.48.1. 2-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etila

[00724] Uma solução de 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (3,47 g, 12,5 mmol) em DMF anidra (50 mL) é tratada sucessivamente com Cs₂CO₃ (6,10 g, 18,7 mmol) e bromoacetato de etila (1,48 mL, 13,1 mmol). A RM é agitada à RT por 1 h. Água é adicionada e a mistura é extraída com Et₂O (x 3). As camadas orgânicas combinadas são então lavadas sucessivamente com água (x 2) e salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas até secar sob pressão reduzida para produzir o produto puro como um óleo incolor (1,46 g, 77%). LC-MS A: t_R = 0,94 min; [M+H]=351,18.

A.2.49. 5-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ol

[00725] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 5-(4-bromofenil)-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ona. LC-MS A: t_R = 0,82 min; [M+MeCN]⁺ = 330,07.

A.2.50. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxilato de metila

[00726] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metila. LC-MS A: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 302,23$.

A.2.51. Ácido 3-(3-Etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)propanoico

[00727] A uma solução de (*E*)-3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-yl)acrilato de metila (250 mg, 0,786 mmol) em MeOH (15 mL) é adicionado Pd/C 5% úmido (50 mg). Em seguida, o vaso é inertizado com N₂ e lavado com H₂. A mistura é colocada em uma autoclave e é agitada durante a noite à RT sob 4 bar de H₂, depois durante 1d a 50°C sob 4 bar de H₂. Após filtração no filtro whatman, NaOH a 10% (1,18 mL, 11,8 mmol) é adicionado e a RM é agitada por 1 h à RT. É então tratada com HCl 2N até pH<1 e extraída duas vezes com EtOAc. A camada orgânica é seca com MgSO₄ e concentrada, para produzir o composto título como um óleo amarelo escuro (287 mg, 74%). LC-MS A: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 327,09$.

A.2.51.1. (E)-3-(3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acrilato de metila

[00728] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.47., começando com (E)-3-(3-etoxitiofen-2-il)acrilato de metila. LC-MS A: $t_R = 1,02$ min; $[M+H]^+ = 339,14$.

A.2.51.2. (E)-3-(3-etoxitiofen-2-il)acrilato de metila

[00729] Uma suspensão de 3-etoxitiofeno-2-carbaldeído (2,90 g, 18,6 mmol), bromoacetato de metila (3,07 mL, 33,4 mmol) e trifenilfosfina (7,305 g, 27,8 mmol) em NaHCO₃ saturado aq (100 mL) é agitada à RT por 5h. THF (30 mL) é adicionado e a RM é agitada durante a noite à RT. É então extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob vácuo. O bruto é purificado por FC (Hept/EtOAc 9:1) para produzir o composto título como um óleo laranja escuro (2,9 g, 100%). LC-MS A: $t_R = 0,69$ min; $[M+MeCN]^+ = 198,26$.

A.2.52. Ácido 2-etoxi-6-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

[00730] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com ácido 4-bromo-2-etoxi-6-propilbenzoico. LC-MS A: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 335,11$.

A.2.52.1. Ácido 4-bromo-2-etoxi-6-propilbenzoico

[00731] Ao ácido 4-bromo-2-fluoro-6-propilbenzoico (3430 mg, 13,9 mmol) em DMF (20 mL) é adicionado hidreto de sódio (60% em óleo, 1222 mg, 30,5 mmol) em porções. Quando a vigorosa evolução dos gases diminuiu, adiciona-se etanol seco (0,889 mL, 15,3 mmol) em 5 mL de DMF e a RM é aquecida a 100°C por 1 h. Depois de resfriada, a mistura é despejada em água, o pH ajustado para 3 e depois extraído 3 vezes com EtOAc. As fases org. combinadas são lavadas com água, salmoura, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo é purificado por FC (heptano/acetato de etila de 100:0 a 80:20), produzindo o composto título como um sólido laranja (2,19 g, 95%). LC-MS A: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 286,98$.

A.2.53. 5-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-3-ol

[00732] Butilítio 2,5M (1,6M em hexano, 1,1 mL, 1,76 mmol) é adicionado gota a gota, a -78°C sob nitrogênio, a uma solução agitada de 5-(4-bromo-2-metoxifenil)isoxazol-3-ol (158 mg, 0,585 mmol) em THF seco (4 mL). A RM é agitada a -78°C por 25 min, em seguida é adicionado ácido isopropoxiborônico, éster de pinacol (0,418 mL, 2,05 mmol) gota a gota e a RM é agitada a -78°C por 45 min e depois à RT por 40 min. A RM é resfriada bruscamente com NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada duas vezes com salmoura, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por FC (Hept:EtOAc 9:1 a 8:2), para produzir o produto esperado como um sólido branco (42 mg, 23%). LC-MS A: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 318,14$.

A.2.53.1. 5-(4-bromo-2-metoxifenil)isoxazol-3-ol

[00733] HCl conc. (6,8 mL) é adicionado gota a gota à RT a uma suspensão agitada de 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-oxo-N-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida (284 mg 0,763 mmol) em MeOH (1,7 mL). A RM é agitada à RT por 30 min. É adicionada água (4 mL) e o precipitado é removido por filtração, lavado com 1,2 mL de água para produzir o produto esperado como um sólido branco (169 mg, 82%) LC-MS A: $t_R = 0,79$ min, $[M+H]^+ = 271,99$.

A.2.53.2. 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-oxo-N-((tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)propanamida

[00734] A uma solução de 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etila (971 mg, 1,33 mmol) em NMP (15,7 mL) são adicionados sequencialmente O-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (512 mg, 4,19 mmol) e DMAP (433 mg, 3,55 mmol) à RT. A RM é aquecida a 115°C e agitada durante a noite, depois resfriada até a RT. A mistura é particionada entre 40 mL de HCl 0,5 M (pH 2) e 40 mL de EtOAc. A camada orgânica é lavada três vezes com 40 mL de NaCl sat. A camada aquosa é reextraída com 40 mL de EtOAc. As camadas orgânicas são combinadas, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo é purificado por FC (Hept:EtOAc), produzindo o composto título como um sólido branco (301 mg, 25%). LC-MS A: $t_R = 0,76$ min, $[M+H]^+ = 373,98$.

A.2.53.3. 3-(4-bromo-2-metoxifenil)-3-oxopropanoato

[00735] 1-(4-bromo-2-metoxifenil)etanona (1,00 g, 4,37 mmol) é dissolvido em carbonato de dietila (5,6 mL, 46,2 mmol). Adiciona-se cuidadosamente NaH (suspensão a 66% em óleo, 384 mg, 9,6 mmol). A RM é agitada durante a noite à RT. Água é adicionada cuidadosamente e a mistura é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas são lavadas com água, salmoura, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo é purificado por FC (Hept-EtOAc, produzindo o composto título como um óleo amarelo

claro (933mg, 71%). LC-MS A: $t_R = 0,87\text{min}$, $[M+H]^+ = 303,01$.

A.2.54. 2-(2-Etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-oxoacetato de etila

[00736] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 2-(4-bromo-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etila. LC-MS A: $t_R = 0,98\text{ min.}$; $[M+H]^+ = 349,19$.

A.2.54.1. 2-(4-bromo-2-etoxifenil)-2-oxoacetato de etila

[00737] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)-2-oxoacético (1,00 g, 3,88 mmol) e K_2CO_3 (1,605 g) em DMF (10 mL) é adicionado iodetano (0,799 mL, 9,69 mmol) e a RM é agitada a 50°C durante 2 d. São adicionados K_2CO_3 (1,605 g, 11,6 mmol) e iodetano (0,799 mL, 9,69 mmol) e a RM é agitada a 60°C por 20 h. A RM é filtrada, lavada com DCM e concentrada sob redução. O resíduo é purificado por FC (Hept/EtOAc 1:0 a 4:1) para produzir o composto título como um sólido bege (0,921 g, 79%). LC-MS A: $t_R = 0,92\text{ min.}$; $[M+H]^+ = 303,03$.

A.2.55. 1-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-di-hidroquinazolin-2(1H)-ona

[00738] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 7-bromo-1-metil-3,4-di-hidroquinazolin-2(1H)-ona. LC-MS A: $t_R = 0,80\text{ min.}$; $[M+H]^+ = 289,18$.

A.2.56. 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxilato de etila

[00739] A uma solução de 6-bromobenzofuran-3-carboxilato de etila (1,850 g, 6,87 mmol) em DMF anidra (20 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,763 g, 6,87 mmol), acetato de potássio (2,699 g, 27,50 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (559 mg, 0,75 mmol). A RM é aquecida a 95°C , sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et_2O . O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída

duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxilato de etila como um sólido amarelo claro (1,528 g, 70%). LC-MS B: t_R = 1.11 min; [M+H]⁺ = 317.23.

A.2.57. 3-Etoxi-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobut-3-eno-1,2-diona

[00740] 3-etoxi-4-(tributilestanil)ciclobut-3-eno-1,2-diona (335 mg, 0,807 mmol) e ácido 4-iodofenilborônico, éster de pinacol (298 mg, 0,904 mmol) são dissolvidos em DMF (4 mL) com N₂ borbulhando por 5 min. Trans-benzil(cloro)bis(trifenilfosfina)paládio(II) (36,7 mg, 0,0484 mmol) e CuI (15,4 mg, 0,0807 mmol) são adicionados e a RM é agitada à RT por 3 h, em seguida, filtrada por um filtro de microvidro, concentrada sob vácuo e purificada por FC (Hept.:EtOAc 100:0 a 80:20) para obter o composto título como um sólido amarelo (127 mg, 48%). LC-MS A: t_R = 0,97 min; [M+MeCN]⁺ = 370,07.

A.2.58. 5-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-3-ol

[00741] Solução de butilítio 2,5M (2 mL, 5,03 mmol) é adicionada gota a gota, a -78°C sob nitrogênio, a uma solução agitada de 5-(4-bromo-2-etoxifenil)isoxazol-3-ol (286 mg, 1,01 mmol) e 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,733 mL, 3,52 mmol) em THF seco (15 mL). A RM é agitada a -78°C durante 15 min, depois é adicionada água a -78°C e a mistura é deixada em agitação à RT durante 40 min. É adicionada uma solução saturada de NH₄Cl e a fase aquosa é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada duas vezes com salmoura, depois é seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo bruto é purificado por FC (Hept para Hept/EtOAc 1:1), para produzir o composto título como um sólido branco

(390 mg, quant.). LC-MS B: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 332,34$ & $[M+H+MeCN]^+ = 373,55$.

A.2.58.1. 5-(4-bromo-2-etoxifenil)isoxazol-3-ol

[00742] A uma solução de 3-(4-bromo-2-etoxifenil)propiolato de etila (1017 mg, 3,42 mmol) em EtOH (30 mL), cloridrato de hidroxilamina (721 mg, 10,3 mmol) é adicionado seguido por adição gota a gota de NaOH a 10% (6,85 mL, 18,8 mmol); a RM é agitada durante a noite à RT. O solvente é removido por destilação sob pressão reduzida, o resíduo obtido é suspenso em água e a suspensão é ajustada para pH 2-3 com uma solução aquosa de HCl 2N. O sólido resultante é filtrado para dar o composto título como um sólido branco (380 mg, 39%). LC-MS B: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 284,17/286,25$.

A.2.58.2. 3-(4-Bromo-2-etoxifenil)propiolato de etila

[00743] Uma entrada de CO₂ (gás) é configurada no aparelho de reação e o CO₂ é borbulhado continuamente em uma solução agitada de ((4-bromo-2-etoxifenil)etinil)trimetilsilano (1950 mg, 6,56 mmol) em DMSO (20 mL). Adiciona-se fluoreto de cério (1220 mg, 7,87 mmol) e a RM é agitada à RT por 2 h. O borbulhamento de CO₂ é interrompido e iodoetano (0,639 mL, 7,87 mmol) é adicionado gota a gota. A RM é adicionalmente agitada à RT por 3 h e depois despejada em água. A fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas novamente com água e finalmente salmoura. A fase orgânica é seca com MgSO₄ e concentrada até secar. A purificação por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 85:15) produz o composto título como um óleo laranja (1,017 g, 52%). LC-MS B: $t_R = 1,08$ min; $[M+H]^+ = 297,20/299,23$.

A.2.58.3. ((4-Bromo-2-etoxifenil)etinil)trimetilsilano

[00744] A uma solução de 4-bromo-2-etoxi-1-iodobenzeno (2120 mg, 6,48 mmol) em THF (20 mL) são adicionados TEA (2,71 mL, 19,5 mmol), etiniltrimetilsilano (1,12 mL, 7,78 mmol) e iodeto de cobre (61,7 mg, 0,324 mmol). A RM é desgaseificada e colocada sob argônio 3 vezes. Em seguida, é

adicionado trans-diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (91 mg, 0,13 mmol) e a RM é desgaseificada uma última vez, colocada sob argônio e agitada a 70°C por 16 h. A mistura é resfriada até a RT e particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente é evaporado. O resíduo resultante é purificado por FC (Hept:EtOAc 100:0 a 90:10) para produzir o composto título como um óleo laranja (1,95 g, 100%). LC-MS B: t_R = 1,18 min; sem ionização; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J*₁ = 1,7 Hz, *J*₂ = 8,1 Hz, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,22 (s, 9 H).

A.2.59. 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona

[00745] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 3-(4-bromofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona. LC-MS B: t_R = 0,90 min; [M+MeCN]⁺ = 330,12.

A.2.60. 2-(2-cloro-6-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00746] A uma solução de 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acetato de metila (254 mg, 0,87 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (223 mg, 0,87 mmol), acetato de potássio (342 mg, 3,48 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (70 mg, 0,095 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 5,5 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(2-cloro-6-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo pálido (126 mg, 43%). LC-MS B: t_R = 1.14 min;

$[M+H]^+ = 339.35$.

A.2.60.1. 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acetato de metila

[00747] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acético (259 mg, 0,93 mmol) em DMF anidra (9 mL) à RT são adicionados carbonato de cézio (456 mg, 1,40 mmol) e iodometano (70 µL, 1,12 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 30 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acetato de metila como um sólido amarelo pálido (254 mg, 93%). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.2.60.2. Ácido 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acético

[00748] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acetonitrila (511 mg, 1,98 mmol), hidróxido de potássio (333 mg, 5,93 mmol) em EtOH (15 mL) e água (15 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 24 h. A RM é então deixado resfriar à RT e é concentrada sob pressão reduzida. HCl 1 M aq. e DCM são adicionados sucessivamente, as camadas são então separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acético como um sólido esbranquiçado (259 mg). LC-MS B: t_R = 0,90 min; sem ionização.

A.2.60.3. 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acetonitrila

[00749] Uma solução de 5-bromo-1-cloro-2-(clorometil)-3-etilbenzeno (740 mg, 2,76 mmol) em MeCN (14 mL) e água (2 mL) é tratada com cianeto de sódio (176 mg, 3,59 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a mistura é extraída duas

vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)acetonitrila como um óleo incolor (511 mg, 72%). LC-MS B: t_R = 0,99 min; sem ionização.

A.2.60.4. 5-bromo-1-cloro-2-(clorometil)-3-etilbenzeno

[00750] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)metanol (645 mg, 2,58 mmol) e cloreto de zinco (9 mg, 0,064 mmol) em DCM anidro (10 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (0,37 mL, 5,17 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 3 h e depois à RT durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 5-bromo-1-cloro-2-(clorometil)-3-etilbenzeno bruto como um óleo cinza (740 mg, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,09 min; sem ionização.

A.2.60.5. (4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)metanol

[00751] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-cloro-6-etilbenzoato de metila (2,115 g, 7,62 mmol) em THF anidro (50 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 45,7 mL, 45,7 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 45 min e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (2 mL), NaOH aq. 2,8 N (2 mL) e água (5 mL). A mistura é então deixada aquecer até à RT e é adicionalmente agitada por 30 min. A mistura resultante é filtrada em lavagem com celite com THF e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-cloro-6-etilfenil)metanol puro (645 mg, 34%). LC-MS B: t_R = 0,89 min; sem

ionização.

A.2.60.6. 4-bromo-2-cloro-6-etilbenzoato de metila

[00752] A uma solução de ácido 4-bromo-2-cloro-6-etilbenzoico (2,660 g, 10,10 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (4,933 g, 15,10 mmol) e iodometano (0,76 mL, 12,10 mmol) e a RM é agitada à RT por 1,5 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 4-bromo-2-cloro-6-etilbenzoato de metila como um óleo incolor (1,930 g, 69%). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.2.60.7. Ácido 4-bromo-2-cloro-6-etilbenzoico

[00753] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico (4,530 g, 17,00 mmol) em THF anidro (40 mL) é adicionada gota a gota uma solução de brometo de etilmagnésio (1,0 M em THF, 67,9 mL, 67,9 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, por 50 min. MeOH (20 mL) é então adicionado gota a gota à mistura de reação resfriada (0°C) que é adicionalmente agitada a 0°C por 5 min. A mistura resultante é então concentrada até secar sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl. aq. 2 M. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz ácido 4-bromo-2-cloro-6-etilbenzoico como um sólido incolor (2,660 g, 59%). LC-MS B: t_R = 0,86 min; sem ionização.

A.2.61. 2-(2-etil-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00754] A uma solução de 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acetato de metila (1,176 g, 4,34 mmol) em DMF anidra (15 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,112 g, 4,34 mmol), acetato de potássio (1,703 g, 17,30 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (353 mg, 0,47 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, por 16 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(2-etil-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo verde claro (895 mg, 65%). LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 319.28.

A.2.61.1. 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acetato de metila

[00755] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acético (2,993 g, 11,60 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (7,585 g, 23,30 mmol) e iodometano (1,46 mL, 23,30 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 5 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acetato de metila como um óleo amarelo (1,176 g, 37%). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.2.61.2. Ácido 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acético

[00756] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acetonitrila (2,477 g, 10,40 mmol), água (10 mL), ácido sulfúrico a 95% (11 mL) e ácido acético (7,5 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 1,5 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída

duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acético como um sólido esbranquiçado (2,993 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0,81$ min; sem ionização.

A.2.61.3. 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acetonitrila

[00757] Uma solução de 5-bromo-2-(clorometil)-1-etil-3-metilbenzeno (2,849 g, 11,50 mmol) em MeCN (30 mL) e água (3,7 mL) é tratada com cianeto de sódio (764 mg, 15,00 mmol) e a RM é aquecida a 80°C , sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a RM é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etil-6-metilfenil)acetonitrila como um óleo transparente (2,477 g, 90%). LC-MS B: $t_R = 0,99$ min; sem ionização.

A.2.61.4. 5-bromo-2-(clorometil)-1-etil-3-metilbenzeno

[00758] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-etil-6-metilfenil)metanol (2,525 g, 11,00 mmol) e cloreto de zinco (37,6 mg, 0,276 mmol) em DCM anidro (30 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,61 mL, 22,00 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 1 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 5-bromo-2-(clorometil)-1-etil-3-metilbenzeno bruto como um óleo marrom claro (2,849 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 1,08$ min; sem ionização.

A.2.61.5. (4-bromo-2-etil-6-metilfenil)metanol

[00759] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-etil-6-metilbenzoato de metila (3,355 g, 13,00 mmol) em THF anidro (60 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 39,0 mL, 39,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C ,

sob nitrogênio, por 15 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 1 h e a RM resfriada é tratada sucessivamente com água (1 mL), NaOH aq. 2,8 N (1 mL) e água (3 mL). A mistura é então deixada aquecer até à RT e é adicionalmente agitada por 30 min. A mistura resultante é filtrada em lavagem com celite com THF e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-etil-6-metilfenil)metanol (2,525 g, 84%). LC-MS B: t_R = 0,87 min; sem ionização.

A.2.61.6. 4-bromo-2-etil-6-metilbenzoato de metila

[00760] A uma solução de ácido 4-bromo-2-etil-6-metilbenzoico (3,465 g, 14,30 mmol) em DMF anidra (35 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (9,288 g, 28,50 mmol) e iodometano (1,79 mL, 28,50 mmol) e a RM é agitada à RT por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz 4-bromo-2-etil-6-metilbenzoato de metila como um óleo transparente (3,355 g, 92%). LC-MS B: t_R = 1,02 min; sem ionização.

A.2.61.7. Ácido 4-bromo-2-etil-6-metilbenzoico

[00761] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (4,000 g, 16,30 mmol) em THF anidro (40 mL) é adicionada gota a gota uma solução de brometo de etilmagnésio (1,0 M em THF, 49,0 mL, 49,0 mmol) e a RM é adicionalmente agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. MeOH (15 mL) é então adicionado gota a gota à mistura de reação resfriada (0°C) que é adicionalmente agitada a 0°C por 5 min. A

mistura resultante é então concentrada até secar sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl. aq. 2 M. As camadas são separadas e a camada aq. é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz ácido 4-bromo-2-etil-6-metilbenzoico como um sólido incolor (3,465 g, 87%). LC-MS B: t_R = 0,86 min; sem ionização.

A.2.62. 2-(3-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila

[00762] Uma mistura de 2-(3-etiltiofen-2-il)acetato de metila (1,340 g, 7,27 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,119 g, 4,36 mmol), dicloreto de bis(1,5-ciclo-octadieno)di-irídio(I) (50,4 mg, 0,0727 mmol) e 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (47,8 mg, 0,175 mmol) em THF (35 mL) é desgaseificada com uma corrente de nitrogênio e depois agitada a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) para produzir 2-(3-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila como um óleo amarelo pálido (1,781 g, 79%). LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 311.22.

A.2.62.1. 2-(3-etiltiofen-2-il)acetato de metila

[00763] A uma solução de ácido 2-(3-etiltiofen-2-il)acético (1,248 g, 7,33 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT são adicionados carbonato de cério (3,581 g, 11,00 mmol) e iodometano (0,55 mL, 8,79 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 40 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(3-etiltiofen-2-il)acetato de

metila como um óleo amarelo (1,340 g, 99%). LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 185.19$.

A.2.62.2. Ácido 2-(3-etiltiofen-2-il)acético

[00764] A uma mistura de 2-(3-etiltiofen-2-il)acetonitrila (1,150 g, 7,60 mmol) em EtOH (6 mL) e água (6 mL) à RT é adicionado hidróxido de potássio (1,280 g, 22,80 mmol) e a RM é aquecida a refluxo, sob nitrogênio, por 75 min. A RM é então deixada resfriar à RT e etanol é removido sob pressão reduzida. A mistura resultante é tratada com HCl aq. 1 M e é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(3-etiltiofen-2-il)acético bruto como um óleo amarelo (1,247 g, 96%). LC-MS B: $t_R = 0.72$ min; $[M+H]^+ = 170.94$.

A.2.62.3. 2-(3-etiltiofen-2-il)acetonitrila

[00765] Uma solução de 2-(clorometil)-3-etiltiofeno (506 mg, 3,15 mmol) em DMSO anidro (20 mL) é tratada com cianeto de sódio (617 mg, 12,60 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 40 min. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. A mistura resultante é extraída três vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 2-(3-etiltiofen-2-il)acetonitrila como um óleo amarelo (360 mg, 76%). LC-MS B: $t_R = 0,83$ min; sem ionização.

A.2.62.4. 2-(clorometil)-3-etiltiofeno

[00766] A uma solução resfriada (0°C) de (3-etiltiofen-2-il)metanol (500 mg, 3,52 mmol) em DCM anidro (18 mL) são adicionados sucessivamente trietilamina (0,63 mL, 4,57 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmol). Cloreto de metanossulfonila (0,32 mL, 4,22 mmol) é então adicionado gota a gota e a mistura resultante é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então diluída com água, as camadas são

separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 2-(clorometil)-3-etiltiofeno bruto como um óleo amarelo (505 mg, 90%). LC-MS B: $t_R = 0,86$ min; sem ionização.

A.2.62.5. (3-etiltiofen-2-il)metanol

[00767] A uma solução resfriada (-78°C) de 3-etiltiofeno-2-carboxilato de metila (2,270 g, 13,30 mmol) em THF anidro (80 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 40,0 mL, 40,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C , sob nitrogênio, por 10 min e é então deixada aquecer até 0°C . A agitação a 0°C é continuada por 30 min e a RM resfriada é então tratada sucessivamente com água (1,5 mL), NaOH 15% aq. (1,5 mL) e água (4 mL). A mistura é deixada aquecer até a RT e é agitada durante mais 1 h. A mistura resultante é filtrada sobre celite, lavando com THF. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (3-etiltiofen-2-il)metanol como um óleo incolor (2,030 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0,66$ min; sem ionização.

A.2.62.6. 3-etiltiofeno-2-carboxilato de metila

[00768] A uma solução de ácido 3-etiltiofeno-2-carboxílico (3,130 g, 19,00 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se sucessivamente carbonato de cézio (9,303 g, 28,60 mmol) e iodometano (1,44 mL, 22,80 mmol) e a RM é agitada à RT por 1,5 h. Água e Et_2O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo 3-etiltiofeno-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo (3,340 g, quantitativo). LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171.04$.

A.2.63. 2-(2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00769] A uma solução de 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acetato de metila (2,614 g, 9,42 mmol) em DMF anidra (25 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,416 g, 9,42 mmol), acetato de potássio (3,697 g, 37,70 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (766 mg, 1,04 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(2-cloro-6-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo verde claro (1,939 g, 63%). LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 325.19.

A.2.63.1. 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acetato de metila

[00770] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acético (2,648 g, 10,00 mmol) em DMF anidra (25 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (6,548 g, 20,10 mmol) e iodometano (1,26 mL, 20,10 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acetato de metila como um óleo transparente (2,614 g, 94%). LC-MS B: t_R = 1,00 min; sem ionização.

A.2.63.2. Ácido 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acético

[00771] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acetonitrila (2,504 g, 10,20 mmol), água (9 mL), ácido sulfúrico a 95% (11 mL) e ácido

acético (7 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 4 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acético como um sólido esbranquiçado (2,648 g, 98%). LC-MS B: t_R = 0,86 min; sem ionização.

A.2.63.3. 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acetonitrila

[00772] Uma solução de 5-bromo-1-cloro-2-(clorometil)-3-metilbenzeno (2,752 g, 10,80 mmol) em MeCN (30 mL) e água (4 mL) é tratada com cianeto de sódio (719 mg, 14,10 mmol) e a RM é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 1 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a mistura é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)acetonitrila como um sólido incolor (2,504 g, 94%). LC-MS B: t_R = 0,96 min; sem ionização.

A.2.63.4. 5-bromo-1-cloro-2-(clorometil)-3-metilbenzeno

[00773] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)metanol (2,529 g, 10,70 mmol) e cloreto de zinco (36,6 mg, 0,268 mmol) em DCM anidro (30 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,57 mL, 21,50 mmol) e a RM é agitada a 0°C por 4 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 5-bromo-1-cloro-2-(clorometil)-3-metilbenzeno bruto como um sólido rosa escuro (2,752 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,05 min; sem ionização.

A.2.63.5. (4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)metanol

[00774] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metila (3,450 g, 12,60 mmol) em THF anidro (60 mL) é

adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 38,0 mL, 38,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 30 min e é então deixada aquecer até a RT. A agitação à RT é continuada por 1,5 h, e a RM resfriada é então tratada sucessivamente com água (1 mL), NaOH aq. 2,8 N (1 mL) e água (3 mL). A mistura é deixada aquecer até à RT e é adicionalmente agitada por 30 min. A mistura resultante é filtrada em lavagem com celite com THF e o filtrado é concentrado até secar sob pressão reduzida. EtOAc e água são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz (4-bromo-2-cloro-6-metilfenil)metanol puro (2,529 g, 85%). LC-MS B: t_R = 0,90 min; sem ionização.

A.2.63.6. 4-bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metila

[00775] A uma solução de ácido 4-bromo-2-cloro-6-metilbenzoico (3,500 g, 13,30 mmol) em DMF anidra (35 mL) à RT adiciona-se sucessivamente carbonato de cério (8,685 g, 26,70 mmol) e iodometano (1,68 mL, 26,70 mmol) e a RM é agitada à RT por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-2-cloro-6-metilbenzoato de metila como um sólido laranja (3,450 g, 98%). LC-MS B: t_R = 0,99 min; sem ionização.

A.2.64. 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metila

[00776] A uma solução de 4-bromo-1-etil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (1,567 g, 6,75 mmol) em DMF anidra (15 mL) são adicionados à RT

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,715 g, 6,75 mmol), acetato de potássio (2,651 g, 27,00 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (494 mg, 0,67 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirrol-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo claro (841 mg, 45%). LC-MS B: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 280.24.

A.2.64.1. 4-bromo-1-etil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila

[00777] A uma solução de 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (1,500 g, 7,21 mmol) em DMF anidra (15 mL) à RT adiciona-se carbonato de potássio (1,494 g, 10,80 mmol) e iodoetano (1,43 mL, 8,65 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, por 2,5 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-1-etil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila como um óleo transparente (1,567 g, 94%). LC-MS B: t_R = 0,94 min; sem ionização.

A.2.65. 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato de metila

[00778] A uma solução de 4-bromo-1-propil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (1,721 g, 6,99 mmol) em DMF anidra (15 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,776 g, 6,99 mmol), acetato de potássio (2,745 g, 28,00 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (512 mg, 0,69 mmol). A RM é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM

é então deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são então lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-pirrol-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo (1,036 g, 51%). LC-MS B: t_R = 1.02 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.33$.

A.2.65.1. 4-bromo-1-propil-1H-pirrol-2-carboxilato de metila

[00779] A uma solução de 4-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metila (1,500 g, 7,21 mmol) em DMF anidra (15 mL) à RT adiciona-se carbonato de potássio (1,494 g, 10,80 mmol) e 1-iodopropano (0,84 mL, 8,65 mmol) e a RM é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. Água e Et_2O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-1-etil-1H-propil-2-carboxilato de metila como um óleo transparente (1,721 g, 97%). LC-MS B: t_R = 0,99 min; sem ionização.

A.2.66. Ácido 2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico

[00780] 2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etila (960 mg, 2,38 mmol) é dissolvido em MeOH/THF (1:1) (10 mL). Em seguida, NaOH 10% (4,77 mL, 11,9 mmol) é adicionado e a RM é agitada à RT por 4 h. É tratada com HCl 2N (~10 mL) para atingir pH ácido (<2) e extraída com EtOAc. A fase orgânica resultante é seca com MgSO_4 e concentrada, produzindo o composto título como um sólido amarelo (0,735 g, 81%). LC-MS B: t_R = 0.91 min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.26$.

A.2.66.1. 2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)benzoato de etila

[00781] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzoato de etila. LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 339.26$.

A.2.66.2. 4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzoato de etila

[00782] A uma solução de ácido 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzoico (750 mg, 3,1 mmol) e K_2CO_3 (1070 mg, 7,74 mmol) em DMF (6 mL), é adicionado iodeto de etila (0,508 mL, 6,35 mmol). A reação é agitada durante 2,5 d à RT, depois é particionada entre DCM e salmoura. A camada aquosa é reextraída com DCM, os orgânicos combinados são lavados com salmoura e depois secos ($MgSO_4$), e concentrados sob pressão reduzida para dar o composto título como um óleo laranja escuro. LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 291.01$.

A.2.67. 3-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metila

[00783] A uma solução de 3-(4-bromo-2-metoxifenil)propanoato de metila (0,899 g, 3,26 mmol) em DMF anidra (10 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,835 g, 3,26 mmol), acetato de potássio (1,278 g, 13,00 mmol) e $Pd(dppf)Cl_2$ (265 mg, 0,35 mmol). A mistura é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 3-(2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de metila como um óleo amarelo claro (0,752 g, 72%). LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 321.22$.

A.2.67.1. 3-(4-bromo-2-metoxifenil)propanoato de metila

[00784] A uma solução de ácido 3-(4-bromo-2-metoxifenil)propanoico (1,000 g, 3,86 mmol) em DMF anidra (10 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (2,515 g, 7,72 mmol) e iodometano (0,485 mL, 7,72 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 3-(4-bromo-2-metoxifenil)propanoato de metila como um óleo transparente (0,899 g, 85%). LC-MS B: t_R = 0,96 min; sem ionização.

A.2.68. 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidrobenzofuran-2-carboxilato de metila

[00785] A uma solução de 5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-2-carboxilato de metila (1,513 g, 5,86 mmol) em DMF anidra (20 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,504 g, 5,86 mmol), acetato de potássio (2,301 g, 23,40 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (477 mg, 0,64 mmol). A mistura é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com Et₂O. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-di-hidrobenzofuran-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo claro (1,168 g, 66%). LC-MS B: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 305.22.

A.2.68.1. 5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-2-carboxilato de metila

[00786] A uma solução de ácido 5-bromo-2,3-hidrobenzofuran-2-carboxílico (1,500 g, 5,86 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (2,388 g, 7,33 mmol) e iodometano (0,547 mL, 8,79

mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, durante a noite. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-2-carboxilato de metila como um óleo amarelo (1,513 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,90 min; sem ionização.

A.2.69. 2-(3-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila

[00787] Uma mistura de 2-(3-propiltiofen-2-il)acetato de metila (0,600 g, 3,03 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,470 g, 1,82 mmol), dímero de (1,5-ciclo-octadieno)(metoxi)irídio(I) (21,5 mg, 0,0325 mmol) e 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (20 mg, 0,074 mmol) em THF (15 mL) é desgaseificada com uma corrente de nitrogênio e agitada a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) para produzir 2-(3-propil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila como um óleo transparente (0,671 g, 68%). LC-MS B: t_R = 1,07 min; [M+H]⁺ = 325,24.

A.2.69.1. 2-(3-propiltiofen-2-il)acetato de metila

[00788] Uma mistura de 2-(3-bromotiofen-2-il)acetato de metila (1,655 g, 7,04 mmol), n-propiltrifluorborato de potássio (1,223 g, 7,74 mmol) e carbonato de cério (6,881 g, 21,10 mmol) em tolueno (24 mL) e água (12 mL) é desgaseificada três vezes com nitrogênio. Adiciona-se então acetato de paládio(II) (79 mg, 0,35 mmol) e RuPhos (0,346 g, 0,70 mmol) e a mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até à RT, é adicionada água e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC

(de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(3-propiltiofen-2-il)acetato de metila como um óleo amarelo (1,336 g, 96%). LC-MS B: t_R = 0.94 min; $[M+H]^+$ = 199.26.

A.2.69.2. 2-(3-bromotiofen-2-il)acetato de metila

[00789] A uma solução de ácido 2-(3-bromotiofen-2-il)acético (2,000 g, 9,05 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (5,895 g, 18,10 mmol) e iodometano (1,14 mL, 18,10 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(3-bromotiofen-2-il)acetato de metila como um óleo amarelo (2,183 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,86 min; sem ionização.

A.2.70. 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetato de metila

[00790] A uma solução de 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acetato de metila (2,556 g, 8,60 mmol) em DMF anidra (30 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,207 g, 8,60 mmol), acetato de potássio (3,378 g, 34,40 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,700 g, 0,94 mmol). A mistura é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo (2,256 g, 76%). LC-MS B: t_R = 1,07 min; sem ionização.

A.2.70.1. 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acetato de metila

[00791] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acético (2,694 g, 9,52 mmol) em DMF anidra (25 mL) à RT adiciona-se carbonato de cézio (6,202 g, 19,00 mmol) e iodometano (1,20 mL, 19,00 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 1 h. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acetato de metila como um óleo amarelo claro (2,556 g, 90%). LC-MS B: t_R = 0,98 min; sem ionização.

A.2.70.2. Ácido 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acético

[00792] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acetonitrila (2,385 g, 9,03 mmol), água (8,5 mL), ácido sulfúrico a 95% (9,5 mL) e ácido acético (6,5 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída três vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acético bruto como um sólido amarelo claro (2,694 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,85 min; sem ionização.

A.2.70.3. 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acetonitrila

[00793] Uma solução de 4-bromo-1-(clorometil)-2-(trifluorometil)benzeno (2,707 g, 9,81 mmol) em MeCN (32 mL) e água (4 mL) é tratada com cianeto de sódio (0,651 g, 12,80 mmol) e a mistura é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a mistura é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação

por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)acetonitrila como um sólido amarelo claro (2,385 g, 92%). LC-MS B: t_R = 0,95 min; sem ionização.

A.2.70.4. 4-bromo-1-(clorometil)-2-(trifluorometil)benzeno

[00794] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)metanol (2,500 g, 9,62 mmol) e cloreto de zinco (32,8 mg, 0,24 mmol) em DCM anidro (25 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,40 mL, 19,20 mmol) e a mistura é agitada a 0°C por 4 h e depois à RT durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 4-bromo-1-(clorometil)-2-(trifluorometil)benzeno bruto como um óleo amarelo claro (2,707 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,03 min; sem ionização.

A.2.71. 2-(2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila

[00795] A uma solução de 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acetato de metila (1,939 g, 6,66 mmol) em DMF anidra (20 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,708 g, 6,66 mmol), acetato de potássio (2,615 g, 26,60 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,542 g, 0,73 mmol). A mistura é aquecida a 90°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(2-etoxi-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metila como um óleo verde escuro (1,254 g, 56%). LC-MS B: t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 339.23.

A.2.71.1. 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acetato de metila

[00796] A uma solução de ácido 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acético (2,186 g, 7,28 mmol) em DMF anidra (20 mL) à RT são

adicionados carbonato de cézio (3,213 g, 9,86 mmol) e iodometano (0,738 mL, 11,80 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 15 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acetato de metila como um óleo transparente (1,939 g, 91%). LC-MS B: t_R = 0.99 min; [M+H]⁺ = 291.10.

A.2.71.2. Ácido 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acético

[00797] Uma mistura de 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acetonitrila (1,879 g, 7,28 mmol), água (7 mL), ácido sulfúrico a 95% (8 mL) e ácido acético (9 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 1,5 h. A RM é então deixada resfriar até a RT e é despejada sobre gelo/água. A mistura é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acético como um sólido esbranquiçado (2,186 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 0,85 min; sem ionização.

A.2.71.3. 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acetonitrila

[00798] Uma solução de 1-bromo-4-(clorometil)-3-etoxi-2-fluorobenzeno (2,124 g, 7,94 mmol) em MeCN (24 mL) e água (3 mL) é tratada com cianeto de sódio (0,527 g, 10,30 mmol) e a mistura é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é diluída com água. Acetonitrila é removida sob pressão reduzida e a mistura é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-(4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)acetonitrila como um sólido incolor (1,879 g, 92%). LC-MS B: t_R = 0,97 min; sem ionização.

A.2.71.4. 1-bromo-4-(clorometil)-3-etoxi-2-fluorobenzeno

[00799] Uma mistura resfriada (0°C) de (4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)metanol (1,947 g, 7,82 mmol) e cloreto de zinco (26,6 mg, 0,19 mmol) em DCM anidro (25 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,14 mL, 15,60 mmol) e a mistura é agitada a 0°C por 2 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida produzindo 1-bromo-4-(clorometil)-3-etoxi-2-fluorofenil como um óleo transparente (2,124 g, quantitativo). LC-MS B: t_R = 1,06 min; sem ionização.

A.2.71.5. (4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)metanol

[00800] A uma solução resfriada (-78°C) de 4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzoato de etila (2,920 g, 10,00 mmol) em THF anidro (30 mL) é adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em tolueno, 30,1 mL, 30,1 mmol) e a mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 45 min. A RM é então deixada aquecer até 0°C e é tratada sucessivamente com água e com NaOH aq. 2,8 N. EtOAc é adicionado, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz (4-bromo-2-etoxi-3-fluorofenil)metanol como um sólido incolor (1,947 g, 78%). LC-MS B: t_R = 0,85 min; sem ionização.

A.2.71.6. 4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzoato de etila

[00801] A uma solução de ácido 4-bromo-3-fluoro-2-hidroxibenzoico (3,000 g, 12,80 mmol) em DMF anidra (25 mL) à RT adiciona-se carbonato de potássio (3,529 g, 25,50 mmol) e iodoetano (2,05 mL, 25,50 mmol) e a mistura é agitada a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1)

produz 4-bromo-2-etoxi-3-fluorobenzoato de etila como um óleo amarelo (2,920 g, 79%). LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 291.09$.

A.2.72. 2-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila

[00802] Uma mistura de 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acetato de metila (0,365 g, 1,64 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,253 g, 0,98 mmol), dímero de (1,5-ciclo-octadieno)(metoxi)irídio(I) (11 mg, 0,0164 mmol) e 4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridina (11 mg, 0,039 mmol) em THF (8 mL) é desgaseificada com uma corrente de nitrogênio e agitada a 80°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) para produzir 2-(3-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)acetato de metila como um óleo amarelo (0,473 g, 83%). LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 349.15$.

A.2.72.1. 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acetato de metila

[00803] A uma solução de ácido 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acético (0,401 g, 1,93 mmol) em DMF anidra (8 mL) à RT são adicionados carbonato de cério (0,941 g, 2,89 mmol) e iodometano (0,145 mL, 2,31 mmol) e a mistura é agitada à RT, sob nitrogênio, por 30 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acetato de metila como um óleo amarelo pálido (0,364 g, 85%). LC-MS B: $t_R = 0,83$ min; sem ionização.

A.2.72.2. Ácido 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acético

[00804] Uma mistura de 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acetonitrila (0,306 g, 1,62 mmol), hidróxido de potássio (0,272 g, 4,85 mmol) em EtOH (3 mL) e água (3 mL) é aquecida a 110°C, sob nitrogênio, por 2,5 h. A RM é

deixada resfriar à RT e é concentrada sob pressão reduzida. HCl 1 M aq. e DCM são adicionados sucessivamente, as camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida produzindo ácido 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acético como um óleo laranja (0,296 g, 88%). LC-MS B: $t_R = 0,68$ min; sem ionização.

A.2.72.3. 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acetonitrila

[00805] Uma solução de 2-(clorometil)-3-(difluorometoxi)tiofeno (0,426 g, 2,14 mmol) em DMSO anidro (10,5 mL) é tratada com cianeto de sódio (0,217 g, 4,29 mmol) e a mistura é aquecida a 80°C, sob nitrogênio, por 75 min. A RM é deixada resfriar até a RT e é diluída com água. A mistura resultante é extraída três vezes com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/ $\text{EtOAc} = 4/1$) produz 2-(3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)acetonitrila como um óleo amarelo pálido (0,306 g, 75%). LC-MS B: $t_R = 0,78$ min; sem ionização.

A.2.72.4. 2-(clorometil)-3-(difluorometoxi)tiofeno

[00806] Uma mistura resfriada (0°C) de (3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)metanol (0,360 g, 2,00 mmol) e cloreto de zinco (7 mg, 0,049 mmol) em DCM anidro (20 mL) é tratada gota a gota com cloreto de tionila (0,291 mL, 3,99 mmol) e a mistura é agitada à RT por 3 h. A mistura é resfriada a 0°C, tratada gota a gota com cloreto de tionila (0,291 mL) e adicionalmente agitada à RT por 1 h. A RM é concentrada sob pressão reduzida para produzir 2-(clorometil)-3-(difluorometoxi)tiofeno como um óleo preto (0,328 g, 83%). LC-MS B: $t_R = 0,82$ min; sem ionização.

A.2.72.5. (3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)metanol

[00807] A uma solução resfriada (-78°C) de 3-(difluorometoxi)tiofeno-2-carboxilato de metila (1,450 g, 6,97 mmol) em THF anidro (50 mL) é

adicionada gota a gota uma solução de hidreto de di-isobutilalumínio (1 M em THF, 21,0 mL, 21,0 mmol). A mistura é adicionalmente agitada a -78°C, sob nitrogênio, por 20 min e é então deixada aquecer até 0°C. A agitação a 0°C é continuada por 20 min e a RM é tratada sucessivamente com água (1 mL), NaOH aq. 2,8 N (1 mL) e água (2 mL). A mistura é então deixada aquecer até a RT e agitada durante mais 1 h. A mistura resultante foi filtrada sobre lavagem de celite com THF e o filtrado foi concentrado até secar sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 3-(difluorometoxi)tiofen-2-il)metanol como um óleo amarelo pálido (1,075 g, 86%). LC-MS B: t_R = 0,63 min; sem ionização.

A.2.72.6. 3-(difluorometoxi)tiofeno-2-carboxilato de metila

[00808] A uma solução de ácido 3-(difluorometoxi)tiofeno-2-carboxílico (0,500 g, 2,45 mmol) em DMF anidra (4 mL) à RT são adicionados sucessivamente carbonato de cério (1,196 g, 3,67 mmol) e iodometano (0,185 mL, 2,94 mmol) e a mistura é agitada à RT por 40 min. Água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 1/1) produz 3-(difluorometoxi)tiofeno-2-carboxilato de metila como um óleo incolor (0,495 g, 97%). LC-MS B: t_R = 0,81 min; sem ionização.

A.2.73. 2-ciclopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

[00809] A uma solução de 4-bromo-2-ciclopropoxibenzoato de metila (0,991 g, 3,65 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) são adicionados à RT 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,936 g, 3,65 mmol), acetato de potássio (1,432 g, 14,60 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (297 mg, 0,40 mmol). A mistura é aquecida a 95°C, sob nitrogênio, durante a noite. A RM é deixada resfriar até a RT e é filtrada através de um bloco de celite, lavada com

EtOAc. O filtrado é lavado com água e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 2-ciclopropoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila como um óleo âmbar (1,004 g, 87%). LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319.25$.

A.2.73.1. 4-bromo-2-ciclopropoxibenzoato de metila

[00810] Uma solução resfriada (0°C) de dietilzinco (1 M em hexanos, 14,5 mL, 14,5 mmol) em DCM anidro (10 mL) é tratada gota a gota com ácido trifluoroacético (0,767 mL, 9,92 mmol) e a mistura é agitada a 0°C , sob nitrogênio, por 10 min. Di-iodometano (2,38 mL, 29,00 mmol) é adicionado gota a gota à mistura resfriada e a agitação a 0°C é continuada por 10 min. Uma solução de 4-bromo-2-(viniloxi)benzoato de metila (0,981 g, 3,82 mmol) em DCM anidro (15 mL) é adicionada gota a gota e a mistura resultante é adicionalmente agitada a 0°C por 30 min e depois à RT durante a noite. A RM é tratada com NH_4Cl sat. aq. e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com DCM e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 4-bromo-2-ciclopropoxibenzoato de metila como um óleo transparente (0,991 g, 96%). LC-MS B: $t_R = 0.95$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.11$.

A.2.73.2. 4-bromo-2-(viniloxi)benzoato de metila

[00811] A uma solução resfriada (0°C) de ácido 4-bromo-2-(viniloxi)benzoico (1,161 g, 4,78 mmol) em DMF anidra (20 mL) adiciona-se carbonato de cério (2,023 g, 6,21 mmol) e iodometano (0,452 mL, 7,17 mmol) e a mistura é agitada a 0°C , sob nitrogênio, por 15 min e depois à RT por 1 h. Água e EtOAc são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO_4 anidro, filtradas e

concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 7/3) produz 4-bromo-2-(viniloxi)benzoato de metila como um óleo amarelo (1,181 g, 96%). LC-MS B: t_R = 0.93 min; $[M+H]^+$ = 256.99.

A.2.73.3. Ácido 4-bromo-2-(viniloxi)benzoico

[00812] Uma solução resfriada (0°C) de 4-bromo-2-(2-cloroetoxi)benzoato de metila (5,440 g, 18,50 mmol) em THF anidro (50 mL) é tratada em porções com terc-butoxido de potássio (2,485 g, 22,10 mmol) e a solução resultante é agitada a 0°C, sob nitrogênio, por 45 min e, em seguida, à RT por 30 min. Adiciona-se em seguida terc-butoxido de potássio adicional (1,037 g, 9,241 mmol) em porções à mistura resfriada (0°C) e a agitação à RT é continuada por 4 h. Água e EtOAc são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é acidificada com HCl 1M aq. e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 3/1) produz ácido 4-bromo-2-(viniloxi)benzoico como um sólido laranja claro (1,161 g, 26%). LC-MS B: t_R = 0,79 min; sem ionização.

A.2.73.4. 4-bromo-2-(2-cloroetoxi)benzoato de metila

[00813] A uma solução de 4-bromo-2-hidroxibenzoato de metila (5,000 g, 21,00 mmol) em DMF anidra (30 mL) à RT adiciona-se carbonato de cério (10,363 g, 31,50 mmol) e p-toluenossulfonato de 2-cloroetila (4,71 mL, 25,20 mmol) e a mistura é aquecida a 65°C, sob nitrogênio, por 2 h. A RM é deixada resfriar até a RT, água e Et₂O são adicionados e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída três vezes com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A purificação por FC (de heptano para heptano/EtOAc = 4/1) produz 4-bromo-2-(2-cloroetoxi)benzoato de metila como um sólido incolor (5,840 g, 95%). LC-MS B: t_R = 0.96 min; $[M+H]^+$ = 293.10.

B- Preparação de exemplos

Procedimento geral A: Acoplamento de Suzuki com Pd(PPh₃)₄

[00814] Uma mistura do respectivo derivado de haleto de pirimidina (A3) (0,15 mmol), o respectivo derivado de ácido borônico (A4) (0,18 mmol), e K₂CO₃ 2M (0,3 mL, 0,6 mmol) em etanol (3 mL) é purgada com argônio, Pd(PPh₃)₄ (0,0075 mmol) é adicionado, e a RM é aquecida até 90°C durante a noite. Alternativamente, a reação pode ser realizada em um aparelho de MW, a 120°C por 15 a 30 min. A RM é filtrada através de um filtro de microfibras de vidro de 0,45 µm, lavado com EtOH/MeCN e DMF. O filtrado é purificado por FC ou HPLC preparativa. Alternativamente, é diluído com água, se necessário o pH é ajustado, e extraído com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados são secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC ou por HPLC preparativa.

Procedimento geral B: Acoplamento de Suzuki com Pd(PPh₃)₄ seguido de hidrólise de éster

[00815] Uma mistura do respectivo derivado de haleto de pirimidina (A3) (0,15 mmol), o respectivo derivado de ácido borônico (A4) (0,18 mmol), e K₂CO₃ 2M (0,3 mL, 0,6 mmol) em EtOH (3 mL) é purgada com argônio, Pd(PPh₃)₄ (0,0075 mmol) é adicionado, e a RM é aquecida até 90°C durante a noite. Alternativamente, a reação pode ser realizada em um aparelho de MW, a 120°C por 15 a 30 min. É adicionado NaOH (solução a 32%, 0,5 mL) e a RM é agitada à RT por 2 a 20 h ou a 90°C por 0,5 a 20 h. É então filtrada através de um filtro de microfibras de vidro de 0,45 µm, lavada com EtOH e água. O filtrado é purificado diretamente por HPLC preparativa ou diluído com HCl 1N e extraído 3x com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são secos (MgSO₄) e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC ou por HPLC preparativa.

Procedimento geral C: Acoplamento de Suzuki com PdCl₂(dppf) seguido de hidrólise de éster

[00816] Uma mistura do respectivo derivado de haletos de pirimidina (A3) (0,15 mmol), do respectivo derivado de ácido borônico (A4) (0,18 – 0,3 mmol), e Cs_2CO_3 (0,75 mmol) em THF (4mL) e água (0,5 mL) é purgada com argônio, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0,015 mmol) é adicionado, e a RM é aquecida até 80°C durante a noite. É adicionado NaOH (solução a 32%, 0,5 mL) e a RM é agitada a 80°C por 2 h. É então filtrada através de um filtro de microfibras de vidro de 0,45 µm, lavada com EtOH e água. O filtrado é purificado diretamente por HPLC preparativa ou diluído com HCl 1N e extraído 3x com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são secos (MgSO_4) e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC ou por HPLC preparativa.

Procedimento geral D: SNAr mediada por fosfônio

[00817] A uma solução do derivado de 6-hidroxi-pirimidina (0,1 mmol) em DMF (1 mL) e TEA (0,4 mmol) é adicionado PyBOP (0,16 mmol). A solução é agitada à RT por 15 min a 1 h, depois a respectiva aril-etilamina (0,125 mmol) é adicionada e a RM é agitada a 80°C durante a noite. A RM é resfriada até a RT e tratada com algumas gotas de água e purificada por HPLC preparativa. Alternativamente, a RM é diluída com EtOAc e lavada duas vezes com salmoura. A camada orgânica é seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por FC ou por HPLC preparativa se necessário. Alternativamente, uma solução do derivado de 6-hidroxi-pirimidina (0,1 mmol) em DMF (1 mL) é tratada com DBU (0,15 mmol) e BOP (0,13 mmol). A solução é agitada à RT por 15 min a 1 h, depois a respectiva aril-etilamina (0,125 mmol) é adicionada e a RM é agitada a 80°C por 2 a 20 h. A RM é resfriada até a RT e tratada com algumas gotas de água e purificada por HPLC preparativa. Ou a RM é diluída com EtOAc e lavada duas vezes com salmoura. A camada orgânica é seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por FC ou por HPLC preparativa se necessário.

[00818] Os compostos dos Exemplos 1 a 337 listados na Tabela 4 abaixo são preparados aplicando um dos procedimentos A, B ou C mencionados acima aos derivados de haleto de pirimidina A.1.1. – A.1.96. acoplados a derivados do ácido borônico disponíveis no mercado ou a derivados do ácido borônico A.2.1. – A.2.34.

Tabela 4: Exemplos 1 - 337

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
1	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	464,3
2	Ácido 5-{6-[2-(3-ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	459,2
3	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	468
4	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	456,2
5	Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	426,1
6	Ácido 5-{6-[2-(7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	453,4
7	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	434
8	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	454,4
9	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	450,1
10	Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	426,4
11	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	438,4
12	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	440,4
13	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	428,2
14	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(5-metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	456,1
15	Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	428,2
16	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	441,3
17	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	444,3
18	Ácido 4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	452,2
19	Ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,2 (D)	484,4
20	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	440,1
21	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	472,1
22	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-metil-quinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,7 (D)	435

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
23	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,2 (D)	464,2
24	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	409,2
25	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	488,3
26	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	458,1
27	Ácido 5-{6-[2-(3-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	451,2
28	Ácido 4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	1,0 (D)	426
29	Ácido 4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	1,0 (D)	464,1
30	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	442,3
31	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,2 (D)	478,3
32	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	409
33	Ácido 5-{6-[2-(1-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	445,1
34	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	439,9
35	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(8-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	446,2
36	Ácido 3-Etoxi-5-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	420,1
37	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	476
38	Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzofuran-2-carboxílico	0,8 (D)	416,2
39	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	472
40	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	434,3
41	Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	428,4
42	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	423
43	Ácido 5-{6-[2-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	457,2
44	Ácido 3-Etoxi-5-[6-(2-indan-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	410,1
45	Ácido 5-{6-[2-(3-difluorometoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	486,3
46	Ácido 5-[6-(2-benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	410
47	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	440,1
48	Ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	450,1
49	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	444,2
50	Ácido 5-[6-(2-benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	410,1

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
51	Ácido 5-{6-[2-(8-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	462,1
52	Ácido 4-{6-[2-(3-ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,9 (D)	455,1
53	Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	0,9 (D)	494
54	Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	453
55	Ácido 5-{6-[2-(4,5-Difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,1 (D)	490,4
56	Ácido 5-[6-(2-croman-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	426,3
57	Ácido 3-(3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico	1,0 (D)	462
58	Ácido 5-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	426,2
59	Ácido 4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	1,0 (D)	460,3
60	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,2 (D)	454,1
61	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	472,4
62	Ácido 5-{6-[2-(3-Cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,2 (D)	454,2
63	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	476,4
64	Ácido 5-{6-[2-(6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	439,2
65	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	423,3
66	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	438,3
67	Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	412,3
68	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	457,2002
69	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,8 (D)	439,1
70	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	494,3
71	Ácido 5-{6-[2-(1-Amino-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	435,1
72	Ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico	1,3 (D)	481,4
73	Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	457,3
74	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico	1,1 (D)	444,2
75	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(1-vinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,2 (D)	446,2
76	Ácido 2-Isobutil-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,1 (D)	440,4
77	Ácido 4-{6-[2-(6-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,8 (D)	447,2
78	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	474

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
79	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	484,2
80	Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	0,8 (D)	480
81	Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-2-carboxílico	0,7 (D)	448,2
82	Ácido (4-{6-[2-(6-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	459,3
83	Ácido 2-difluorometoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	450
84	Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético (*1)	0,8 (D)	469,3
85	Ácido 6-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzofuran-2-carboxílico	0,76 (B)	416,16
86	Ácido 5-{6-[2-(5,8-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	457,2
87	Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-8-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	469,4
88	Ácido 5-[6-(2-benzotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,8 (D)	427,4
89	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	0,9 (D)	502,4
90	Ácido 5-{6-[2-(1-Cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,2 (D)	454,2
91	Ácido 5-[6-(2-benzotiazol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,8 (D)	426,08
92	Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	439,1
93	Ácido 5-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-2-carboxílico	0,7 (D)	448
94	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,85 (A)	487,98
95	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(8-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,0 (D)	442,3
96	Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	440,3
97	Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,7 (D)	449
98	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,8 (D)	439,1
99	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	496
100	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	460,3
101	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	461,1751
102	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,9 (D)	478,3
103	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,8 (D)	468,3
104	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	459,1
105	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	438
106	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-isoquinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,6 (D)	439,2

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
107	Ácido (4-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	464,3
108	Ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-isoquinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	463,1
109	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	450,1
110	Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	468,1
111	Ácido 5-[6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	0,9 (D)	414,2
112	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	464,1
113	Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	473,3
114	Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	412,1
115	Ácido (4-{6-[2-(1-Fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	478,3
116	Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	453,9
117	Ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-8-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	473,1
118	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	464,3
119	Ácido 5-{6-[2-(6-Difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	480,2
120	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	1,1 (D)	482,3
121	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético	0,8 (D)	450,3
122	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,8 (D)	474,1
123	[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina	0,7 (D)	414,1
124	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	460,1
125	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico	1,0 (D)	446
126	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	464,3
127	Ácido 2-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-4-carboxílico	1,0 (D)	423,3
128	Ácido 4-{6-[2-(6-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	445,2
129	Ácido (4-{6-[2-(3-Difluorometoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético (*1)	0,8 (D)	510,3
130	Ácido (E)-3-(3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acrílico	1,2 (D)	460,3
131	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-etil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	464,4
132	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	422,1
133	Ácido 5-{6-[2-(1,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	437,3
134	Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico (*1)	0,8 (D)	472,4
135	Ácido 5-[6-(2-Benzo[d]isotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	427,2

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
136	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,8 (D)	462,4
137	Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	468,3
138	Ácido 4-{6-[2-(2,3-Di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,9 (D)	424,2
139	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	448
140	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	0,8 (D)	467,1
141	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	438,1
142	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	452,3
143	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,9 (D)	478,4
144	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético	0,8 (D)	450,3
145	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	498,3
146	Ácido 5-[6-(2-Benzo-oxazol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,8 (D)	411,2
147	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico	1,0 (D)	446,3
148	Ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético (*1)	1,0 (D)	448
149	Ácido 5-[6-[2-(6-Cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	460,1
150	Ácido 2-Butoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,2 (D)	474,1
151	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	434,3
152	Ácido 4-{6-[2-(5-Metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	452,2
153	Ácido 4-{6-[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	467
154	Ácido {4-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético	0,7 (D)	450,1
155	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico	0,9 (D)	420,1
156	{6-[3-Etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etil]-amina	1,0 (D)	452,3
157	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	462,4
158	Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	450,3
159	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	464,1
160	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	0,9 (D)	488,4
161	Ácido 2-{4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenil}-propiónico	0,8 (D)	448,3
162	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	444,1
163	Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	474,3

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
164	Ácido 5-{6-[2-(1,3-Di-hidro-isobenzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,2 (D)	412,3
165	Ácido 5-{6-[2-(6-Cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	484
166	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,8 (D)	458,4
167	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico	0,9 (D)	420,3
168	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,1 (D)	454,4
169	Ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,1 (D)	456,4
170	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	448,3
171	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	484,4
172	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	428
173	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,7 (D)	454,1
174	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	462,3
175	Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,7 (D)	466,3
176	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	422,2
177	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,6 (D)	435,3
178	Ácido 5-{6-[2-(4-cloro-7-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	0,9 (D)	469,1
179	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-8-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético (*1)	0,7 (D)	493,1
180	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-difluorometoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	506,3
181	Ácido (4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	436,3
182	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,1 (D)	458,3
183	Ácido 4-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico	1,0 (D)	442,2
184	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	466,3
185	Ácido 4-[6-(2-indan-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	406,3
186	Ácido 4-{6-[2-(4-cloro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	1,0 (D)	480,1
187	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	478,2
188	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	458,4
189	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenil}-acético	0,8 (D)	434,1
190	Ácido 4-{6-[2-(6-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	436,3
191	Ácido 4-{6-[2-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético (*1)	0,7 (D)	481,3
192	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	480,4

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
193	Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	436,3
194	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	433,2
195	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	436,3
196	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	492,4
197	Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,7 (D)	468,3
198	Ácido {4-[6-(2-benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético (*1)	0,7 (D)	434,1
199	Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-3-carboxílico	0,74 (B)	448,16
200	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	448
201	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico	0,7 (D)	496,4
202	Ácido 2-{4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-propiónico	0,8 (D)	464
203	Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,7 (D)	447
204	Ácido 4-{6-[2-(4-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,9 (D)	436,2
205	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenilamino)-acético	0,8 (D)	457,1
206	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-[6-(2-indan-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzoico	1,0 (D)	430,3
207	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,7 (D)	447
208	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	474,4
209	Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (*1)	0,7 (D)	459,1
210	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,8 (D)	483
211	Ácido 4-{6-[2-(3-difluorometoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,0 (D)	480
212	Ácido 4-{6-[2-(3-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,8 (D)	447,4
213	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	464,3
214	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico	0,8 (D)	480,3
215	Ácido 4-{6-[2-(4,5-Difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,0 (D)	484,3
216	Ácido 4-{6-[2-(8-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	441,9
217	Ácido 4-{6-[2-(6-Difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético	0,7 (D)	504,3
218	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	450,3
219	Ácido 2-metilsulfanil-4-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzoico	0,9 (D)	416,3
220	3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]	1,0 (D)	468

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
221	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	448,4
222	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	436,4
223	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico	0,7 (D)	447
224	Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	466
225	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,6 (D)	433,3
226	[2-(1H-Indol-6-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,6 (D)	354,3
227	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	422,3
228	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	477,3
229	Ácido {4-[6-(2-benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético (*1)	0,7 (D)	434,4
230	Ácido 4-{6-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	458,2
231	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	458,1
232	Ácido N-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-oxalâmico	0,9 (D)	471
233	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico	0,8 (D)	478,1
234	Ácido 2-(2-hidroxi-etoxi)-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,8 (D)	444,3
235	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(8-metil-quinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,7 (D)	455,3
236	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico	0,8 (D)	466
237	Ácido 4-[6-(2-benzotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,7 (D)	423,1
238	Ácido 4-{6-[2-(6-Fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,9 (D)	424,2
239	Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,68 (A)	468,05
240	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	428,3
241	Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	430,3
242	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-etil-1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,0 (D)	437,2
243	Ácido 4-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,9 (D)	434,1
244	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	448,3
245	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico	1,0 (D)	516
246	Ácido 4-{6-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico	0,9 (D)	482,3
247	Ácido (4-{6-[2-(3-cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético (*1)	0,9 (D)	478,1
248	Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	406,2
249	6-{6-[2-(1H-Indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-1,2-di-hidro-indazol-3-ona	0,6 (D)	385,3

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
250	Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	406,2
251	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,2 (D)	454,2
252	Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	430,3
253	Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	445,3
254	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	434,1
255	Ácido 4-{6-[2-(2,3-Di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	422,3
256	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	448
257	Ácido 4-[6-(2-croman-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	422,1
258	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	1,0 (D)	486
259	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,7 (D)	403,3
260	Ácido 4-{6-[2-(1-cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	1,0 (D)	448,2
261	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	466,4
262	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(4,5-difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-benzoico (*1)	1,2 (D)	528
263	Ácido 4-{6-[2-(7-Cloro-8-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico (*1)	1,0 (D)	489,3
264	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,2 (D)	498,4
265	Ácido 4-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico	0,9 (D)	446
266	Ácido 4-[6-(2-croman-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico	0,9 (D)	446,3
267	[2-(1H-Indol-6-il)-etil]-[6-(1H-indol-6-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,7 (D)	354,3
268	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,0 (D)	460,4
269	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	432,2
270	Ácido (4-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	466,3
271	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,7 (D)	417,3
272	Ácido 6-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-indol-3-carboxílico	0,7 (D)	415,2
273	Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico (*1)	0,9 (D)	471,3
274	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metilamino-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	0,8 (D)	472
275	Ácido 2-etilsulfanil-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	438,3
276	Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	406,2
277	Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	440
278	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	429,3
279	Ácido 4-{6-[2-(3-cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,0 (D)	448,4

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
280	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(2-fluoro-5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	478,3
281	3-Hidroxi-4-(4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclobut-3-eno-1,2-diona	0,7 (D)	411,2
282	Ácido 2-etoxi-6-metoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	474,3
283	3-(5-{6-[2-(7-Fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-metoxi-tiofen-2-il)-oxetan-3-ol	0,6 (D)	453,3
284	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	472,4
285	Ácido 4-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	422,1
286	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,8 (D)	452,3
287	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-metil-1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	443,3
288	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	462,1
289	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	448
290	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	448
291	Ácido 4-[6-(2-benzotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	447,3
292	Ácido 4-{6-[2-(8-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,8 (D)	438
293	Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	404,3
294	Amida de ácido 5-{6-[2-(1H-Indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,7 (D)	364,2
295	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,9 (D)	432,3
296	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	434,3
297	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,8 (D)	448,4
298	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético (*1)	1,1 (D)	478,3
299	Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético	0,7 (D)	452,3
300	Ácido 2,6-dimetoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,8 (D)	460,2
301	Ácido 4-{6-[2-(7-cloro-8-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenoxi)-acético (*1)	0,7 (D)	497,3
302	5-(4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3(2H)-ona [forma tautomérica: 5-(4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ol]	0,9 (D)	424,3
303	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-fenil}-acético (*1)	0,8 (D)	436,2
304	Ácido 4-{6-[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	451,3
305	Ácido (4-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,9 (D)	450,1
306	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,0 (D)	460,1
307	2,6-Difluoro-4-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol	0,7 (D)	367,4

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
308	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenil}-acético (*1)	0,8 (D)	448,3
309	Ácido 4-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico	0,8 (D)	420,3
310	Ácido 4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	0,7 (D)	424,3
311	Ácido {4-[6-(2-benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenil}-acético	0,7 (D)	418
312	Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(3-metilamino-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,9 (D)	443
313	Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico	0,8 (D)	510
314	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	446
315	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	438,3
316	Éster metílico de ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético	1,2 (D)	462,3
317	Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico (*1)	0,8 (D)	404,3
318	[2-(5,7-Difluoro-isoquinolin-6-il)-etil]-(6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina	0,6 (D)	414,1
319	Ácido 4-{6-[2-(1H-Indol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,7 (D)	405
320	Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2,6-dimetoxi-benzoico	0,8 (D)	436,1
321	Ácido 2-{4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-2-metil-propiónico	0,9 (D)	478,3
322	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	429,4
323	Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-carboxílico	0,6 (D)	447
324	Ácido 4-{6-[2-(8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,8 (D)	456,4
325	Ácido 4-{6-[2-(6-difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico	0,8 (D)	474,3
326	Ácido (4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético (*1)	0,8 (D)	450,4
327	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,8 (D)	436
328	Ácido 4-{6-[2-(1H-Indol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico	0,7 (D)	405,3
329	Ácido 4-{6-[2-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,6 (D)	450,2
330	[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etil]-(6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il)-amina	0,6 (D)	402,1
331	Ácido 2-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-6-carboxílico	1,0 (D)	423,3
332	Ácido {4-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenil}-acético	0,8 (D)	434,3
333	Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1,3-difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,1 (D)	476,1
334	Ácido 4-{6-[2-(1,3-difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	1,0 (D)	450,1
335	Ácido 5-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,1 (D)	455,9
336	Ácido 4-{6-[2-(1,3-difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	1,0 (D)	452,3
337	Ácido 2-(4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acrílico	0,7 (D)	434

Exemplo 338: 3-{3-Etoxi-5-[6-(2-quinolin-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(quinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00819] Seguindo o procedimento geral D com dicloridrato de 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol e 2-(quinolin-6-il)etan-1-amina, o composto título é obtido como um sólido amarelo pálido. LC-MS B: $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+ = 461.07$.

a) 3-(3-Etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

[00820] Uma suspensão de 3-(3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (5180 mg, 12,1 mmol) em HCl (4 M em dioxano, 100 mL) é aquecida a 100°C durante a noite, resfriada até a RT e o solvente é parcialmente removido. O resíduo sólido é removido por filtração, lavado com água, e seco sob alto vácuo, produzindo o composto título como um sólido amarelo claro. LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 307.01$.

c) 3-(3-Etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

[00821] A uma mistura de 3-etoxi-N'-hidroxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboximidamida (6930 mg, 22,6 mmol) e DBU (8,62 mL, 56,5 mmol) em Dioxano/DMSO (3:2, 220 mL) adiciona-se CDI (5498 mg, 33,9 mmol). A RM é agitada a 100°C por 30 min, depois resfriada até a RT. A evaporação do solvente e trituração em HCl 2N produz o composto título como um sólido amarelo (7,15 g, 99%). LC-MS A: $t_R = 0,89$ min.; $[M+H]^+ = 321,14$.

d) 3-etoxi-N'-hidroxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboximidamida

[00822] Uma suspensão de 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila (6860 mg, 24,7 mmol), TEA (10,3 mL, 74 mmol) e cloridrato

de hidroxilamina (2,59 mL, 61,7 mmol) em EtOH (220 mL) é submetida a refluxo por 3 h, depois é resfriada até a RT e tratada com água (30 mL). O sólido amarelo é removido por filtração e seco sob alto vácuo. O filtrado é concentrado e o sólido é triturado em água, removido por filtração e combinado com a primeira colheita. O composto título é obtido como um sólido amarelo (6,93 g, 95%). LC-MS B: t_R = 0.62 min; $[M+H]^+$ = 295.23.

e) 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila

[00823] Cloreto cianúrico (6248 mg, 33,5 mmol) é adicionado em porções a 0°C a uma suspensão de 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida (6940 mg, 22,4 mmol) em DMF (130 mL). A RM é então agitada à RT por 45 min. É resfriada a 0°C e diluída com água. O sólido é removido por filtração, lavado com água e depois EtOAc, e seco sob alto vácuo. O filtrado é extraído duas vezes com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Ambos os sólidos são combinados para produzir o composto título como um sólido bege (5,49 g, 94%). LC-MS B: t_R = 1.00 min; $[M+H]^+$ = 262.26.

f) 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida

[00824] CDI (4861 mg, 29,1 mmol) é adicionado a uma solução de ácido 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico (7410 mg, 26,4 mmol) em THF (140 mL) à RT. A RM é agitada por 30 min, depois é adicionado NH_4OH (solução a 25%, 61,1 mL, 397 mmol) e a RM é agitada à RT por 30 min, depois concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é triturado em HCl 2N. O composto título é removido por filtração, seco sob alto vácuo e obtido como um sólido amarelo (6,94 g, 94%). LC-MS B: t_R = 0.79 min; $[M+H]^+$ = 280.22.

g) Ácido 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxílico

[00825] Uma suspensão de 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-

2-carboxilato de metila (7870 mg, 26,2 mmol) em MeOH (210 mL) e NaOH 2M (38,8 mL, 419 mmol) é agitada durante a noite à RT. É então acidificada com HCl 24,5% (8N) (60 mL), o MeOH é removido sob vácuo e a pasta fluida é filtrada, para produzir o composto título como um sólido amarelo (7,41 g, 99%). LC-MS B: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 281.19$.

h) 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxilato de metila

[00826] Uma mistura de 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metila (10520 mg, 30 mmol), 4-cloro-6-metoxipirimidina (4645 mg, 31,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (2449 mg, 3 mmol) e mono-hidrato tribásico de fosfato de potássio (20719 mg, 90 mmol) em água (4 mL) e DMF (150 mL) é desgaseificada por 20 min sob uma corrente de nitrogênio, depois agitada à RT por 1h15. A RM é filtrada através de celite, o filtrado é concentrado sob vácuo, o resíduo é particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica é adicionalmente lavada com salmoura, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. A purificação por FC (heptano/EtOAc de 1:0 a 0:1) produz o composto título como um sólido amarelo (7,87 g, 89%). LC-MS B: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 295.18$.

i) 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofeno-2-carboxilato de metila

[00827] O composto título é preparado de acordo com a síntese de A.2.9. usando 3-etoxitiofeno-2-carboxilato de metila, e obtido como um sólido branco; LC-MS B: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 313,13$.

Exemplo 339: 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(1H-indol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol] (*2)

[00828] Seguindo o procedimento geral D com 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-

(1H-indol-5-il)etan-1-amina, o composto título é obtido como um sólido amarelo muito pálido. LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 449.04$.

Exemplo 340: 3-{5-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(benzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00829] Seguindo o procedimento geral D com cloridrato de 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(benzo[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (A.1.26.1.), o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 465.72$.

Exemplo 341: 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-metil-2,3-di-hidrobzeno[b][1,4]dioxin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00830] Seguindo o procedimento geral D com 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(7-metil-2,3-di-hidrobzeno[b][1,4]dioxin-6-il)etan-1-amina (A.1.71.1.), o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 481.73$.

Exemplo 342: 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(6-metoxibzeno[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00831] Seguindo o procedimento geral D com cloridrato de 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(6-metoxibzeno[b]tiofen-5-il)etan-1-amina (A.1.31.1.), o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 495.97$.

Exemplo 343: 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(1H-indol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00832] Seguindo o procedimento geral D com 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(1H-indol-6-il)etan-1-amina (A.1.41.1.), o composto título é obtido como um sólido esbranquiçado. LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 449.08$.

Exemplo 344: 3-{5-[6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00833] Seguindo o procedimento geral D com 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-amina (A.1.80.1.), o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 454.02$.

Exemplo 345: 3-{3-Etoxi-5-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(naftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00834] Seguindo o procedimento geral D com 3-(3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(naftalen-2-il)etan-1-amina (A.1.5.1.), o composto título é obtido como um sólido amarelo. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min.; $[M+H]^+ = 460.05$.

Exemplo 346: 3-(5-{6-[2-(5,7-Difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(5-(6-((2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00835] Seguindo o procedimento geral D com cloridrato de 3-(3-

etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol (Exemplo 338-a) e 2-(5,7-difluoroquinolin-6-il)etan-1-amina (A.1.55.1.), o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 496.70$.

Exemplo 347: 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-tiofeno-2-carboxamidina

[00836] Uma mistura de 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila (50 mg, 0,119 mmol), cloridrato de hidroxiamina (16,7 mg, 0,238 mmol) e NaHCO_3 (25 mg, 0,298 mmol) em água (0,026 mL) e EtOH (1,00 mL) é agitada em um tubo vedado a 90°C por 1,5 h. Uma vez à RT, é diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é então lavada duas vezes com salmoura, seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por LC-MS prep para o composto título como um sólido amarelo. (17,3 mg, 32%). LC-MS A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 479,02$.

a) 3-Etoxi-5-(6-((2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila

[00837] Seguindo o procedimento geral D com 3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila e cloridrato de 2-(7-fluoroquinolin-6-il)etan-1-amina (A.1.54.1.), o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS A: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 420,16$.

c) 3-etoxi-5-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila

[00838] Seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 338-a com 3-etoxi-5-(6-metoxipirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila (Exemplo 338-d), o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS A: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 289,01$.

Exemplo 348: 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)amino)

pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00839] Seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 338-b com 3-etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-hidroxi-tiofeno-2-carboxamida (Exemplo 347), o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 479,02$.

Exemplo 349: {6-[4-Etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-amina

[00840] A uma suspensão de 3-etoxi-5-(6-((2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofeno-2-carbonitrila (Exemplo 347-a, 35 mg, 0,0834 mmol) em tolueno (0,63 mL) adiciona-se trimetilsililazida (0,0173 mL, 0,125 mmol) e óxido de dibutilestanho (2,08 mg, 0,00834 mmol). A RM é agitada a 110°C por 16 h em um tubo vedado, resfriada até a RT e particionada entre salmoura e EtOAc. Os extratos orgânicos são secos com $MgSO_4$, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por HPLC prep. para produzir o composto título como um sólido branco (6 mg, 15%). LC-MS A: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 463,06$.

Exemplo 350: Ácido 4-Etoxi-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico

[00841] A uma solução de 4-etoxi-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila (59 mg, 0,2 mmol) em DMF (2 mL) à RT adiciona-se TEA (0,14 mL, 1,0 mmol) e PyBop (156 mg, 0,3 mmol). A RM é agitada à RT por alguns minutos até a dissolução completa e cloridrato de 2-(1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina (A.1.2.1., 56 mg, 0,25 mmol) é adicionado. A RM é aquecida a 100°C por 30 min no aparelho de micro-ondas. É adicionado NaOH a 10% (0,721 mL, 2 mmol) e a RM é agitada a 70°C durante a noite. A purificação por LC-MS prep. produz o composto título como um sólido amarelo. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min; $[M+H]^+ = 435,21$.

a) 4-etoxi-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila

[00842] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-a com 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila, o composto título é obtido como um sólido amarelo. LC-MS B: $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+ = 296.15$.

b) 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila

[00843] A uma solução de 4-hidroxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila (1730 mg, 6,15 mmol) em DMF (40 mL) à RT sob argônio é adicionado K_2CO_3 (2168 mg, 15,4 mmol) e a RM é aquecida a 60°C. É adicionado iodoetano (0,749 mL, 9,23 mmol) e a RM é agitada a 75°C durante a noite. Em seguida, é resfriada à RT e é adicionada água (75 mL). A camada aq é extraída com DCM, os extratos orgânicos são secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados sob pressão reduzida, produzindo o composto título bruto como um sólido laranja (1,75 g, 76%). LC-MS B: $t_R = 1,04$ min; $[M+H]^+ = 310,24$.

c) 4-hidroxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila

[00844] A uma solução de 6-metoxipirimidina-4-carbotioamida (1000 mg, 5,85 mmol) em tolueno (40 mL) é adicionada piridina (1,9 mL, 23,4 mmol) à RT seguido de bromomalonato de dietila (1,52 mL, 8,19 mmol). A RM é aquecida a refluxo durante a noite, depois resfriada até a RT e tratada com HCl 2N. O produto é removido por filtração. As camadas do filtrado são separadas e a camada aq é extraída duas vezes com EtOAC. As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$, filtradas, evaporadas até secar. O resíduo é combinado com a primeira colheita, produzindo o composto título como um sólido castanho (1,73 g, 99%). LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 282.18$.

Exemplo 351: Ácido 4-etil-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico

[00845] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 350 usando cloridrato de 2-(1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina, o composto título é obtido como um sólido amarelo. LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 419.05$.

a) 4-etil-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila

[00846] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 350-a com 4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila, o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+ = 266.26$.

b) 4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila

[00847] A uma solução de 2-cloro-3-oxovalerato de metila (0,96 mL, 6,5 mmol) em EtOH (30 mL) é adicionada 6-metoxipirimidina-4-carbotioamida (1000 mg, 5,91 mmol) e a mistura é submetida a refluxo durante a noite. É adicionado 2-cloro-3-oxovalerato de metila (1,31 mL, 8,86 mmol) e a RM é submetida a refluxo por mais 24 horas, depois é resfriada à RT e tratada com água (15 mL), resfriada a 0°C. O precipitado é removido por filtração, lavado com MeOH e seco sob alto vácuo, produzindo o composto título como um sólido rosado (485 mg, 28%). LC-MS B: $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+ = 294,20$.

Exemplo 352: 3-(4-Etoxi-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica:

3-(4-Etoxi-2-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol) (*1)

[00848] Seguindo o procedimento geral D com cloridrato de 2-(1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina (A.1.2.1.) e 3-(4-etoxi-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol, o composto título é obtido como um sólido amarelo. LC-MS B: $t_R = 1.11$ min; $[M+H]^+ = 475.16$.

a) 3-(4-Etoxi-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-

[1,2,4]oxadiazol-5-ol

[00849] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-a com 3-(4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol, o composto título é obtido como um sólido amarelado. LC-MS B: t_R = 0.68 min; $[M+H]^+$ = 308.17.

b) 3-(4-Etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

[00850] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-b com 4-etoxi-N'-hidroxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboximidamida, o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: t_R = 0.94 min; $[M+H]^+$ = 321.93.

d) 4-etoxi-N'-hidroxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboximidamida

[00851] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-c com 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carbonitrila, o composto título é obtido como um sólido amarelo escuro. LC-MS B: t_R = 0.67 min; $[M+H]^+$ = 296.17.

e) 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carbonitrila

[00852] NH_4OH (25%, 4,05 mL, 26,3 mmol) e I_2 (1824 mg, 7,19 mmol) são adicionados a 0°C a uma solução de 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carbaldeído (465 mg, 1,75 mmol) em THF (15 mL) e a RM é agitada à RT por 3 h. É então despejada em 10 mL de $NaHSO_3$ a 40% (15 mL) e extraída com EtOAc, seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo, para produzir o composto título como um sólido laranja. LC-MS B: t_R = 1.02 min; $[M+H]^+$ = 263.25.

f) 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carbaldeído

[00853] Uma mistura de 4-etoxi-2-(6-metoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila (Exemplo 350-b, 706 mg, 2,64 mmol) em THF (20 mL) é resfriada a -78°C e $DiBAL-H$ (1M em THF, 5,28 mL, 5,28 mmol) é

adicionado gota a gota. A mistura é agitada à RT durante a noite. A mistura é resfriada bruscamente a 0°C por adição gota a gota de água (200 uL), depois NaOH a 10% (400 uL) e finalmente água (600 uL). O precipitado de alumínio é filtrado sobre um bloco de Celite e lavado com EtOAc. O filtrado é seco com MgSO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em DCM (20 mL) e MnO₂ (2701 mg, 26,4 mmol) é adicionado. A mistura é agitada 5 h à RT, depois filtrada sobre um bloco de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, produzindo o composto título como um sólido laranja claro. LC-MS B: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 266.25.

Exemplo 353: 3-(4-Etil-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(4-etil-2-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]

[00854] Seguindo o procedimento geral D, usando 3-(4-etil-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol e cloridrato de 2-(1-metilnaftalen-2-il)etan-1-amina (A.1.2.1.), o composto título é obtido como um sólido amarelo. LC-MS B: t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 459.16.

a) 3-(4-etil-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

[00855] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-a com 3-(4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol, o composto título é obtido como um sólido cinza. LC-MS B: t_R = 0.64 min; [M+H]⁺ = 292.17.

b) 3-(4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol

[00856] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-b com 4-etil-N'-hidroxi-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboximidamida, o composto título é obtido como um sólido laranja claro.

LC-MS B: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 320.21$.

d) 4-etil-N'-hidroxi-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboximidamida

[00857] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-c com 4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carbonitrila, o composto título é obtido como um sólido amarelo claro. LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 294.21$.

e) 4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carbonitrila

[00858] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-d com 2-(6-etoxipirimidin-4-il)-4-etiltiazol-5-carboxamida, o composto título é obtido como um sólido bege. LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 261.29$.

f) 2-(6-etoxipirimidin-4-il)-4-etiltiazol-5-carboxamida

[00859] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 338-e com ácido 2-(6-etoxipirimidin-4-il)-4-etiltiazol-5-carboxílico, o composto título é obtido como um sólido laranja. LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 279.25$.

g) Ácido 2-(6-etoxipirimidin-4-il)-4-etiltiazol-5-carboxílico

[00860] Uma solução gelada de 4-etil-2-(6-etoxipirimidin-4-il)tiazol-5-carboxilato de etila (Exemplo 351-b, 1000 mg, 3,09 mmol) em THF/MeOH 1:1 (15 mL) é tratada com NaOH a 10% (5,58 mL, 15,5 mmol) e agitada à RT por 20 h. Os solventes são removidos sob pressão reduzida, a fase aquosa é extraída uma vez com Et₂O. A fase aquosa é então acidificada com HCl 2N e extraída com EtOAc (3 x). Os extratos orgânicos combinados são secos com MgSO₄, misturados e concentrados sob pressão reduzida, produzindo o composto título como um sólido esverdeado (522 mg, 64%). LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 280.24$.

Exemplo 354: 3-Etoxi-5-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-N-sulfamoiltiofeno-2-carboxamida

[00861] Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (Exemplo 7, 50 mg, 0,15 mmol) é dissolvido em DMSO/THF (2:1) (3,3 mL) e CDI (28,1 mg, 0,173 mmol) é adicionado. A RM é aquecida a 60°C por 1 h, resfriada à RT e tratada com sulfamida (24,4 mg, 0,254 mmol) e DBU (0,0431 mL, 0,288 mmol). A RM é agitada à RT por 1 h. É adicionado HCl 2M (5 mL), o precipitado é filtrado e depois purificado por HPLC prep para render o composto título como um sólido branco (52 mg, 88%). LC-MS B: t_R = 0.93 min; $[M+H]^+$ = 512.13.

Exemplo 355: N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbonil)-metanossulfonamida

[00862] Seguindo o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 354 com ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (Exemplo 7) e metanossulfonamida, o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS B: t_R = 1.06 min; $[M+H]^+$ = 511.16.

[00863] Os compostos dos Exemplos 356 a 456 listados na Tabela 5 abaixo são preparados aplicando um dos procedimentos A, B ou C mencionados acima aos derivados de haleto de pirimidina A.1.1. – A.1.xx. acoplados a derivados do ácido borônico disponíveis no mercado ou a derivados do ácido borônico A.2.1. – A.2.45.

Tabela 5: Exemplos 356 - 456

Ex.	Composto	t_R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z $[M+H]^+$
356	Amida de ácido 5-{6-[2-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	0,738	412,2
357	Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (1*)	0,862	465,2
358	Ácido 4-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (1*)	0,999	454,2
359	Ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico	1,147	460,2
360	Ácido 4-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico	1,013	456,2
361	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,944	436,1
362	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico(1*)	1,091	442,1

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
363	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,855	450,1
364	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,954	438,1
365	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,937	436,1
366	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	1,039	462,1
367	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico(1*)	1,085	442
368	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,845	450,1
369	Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,945	438,1
370	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-6-fluoro-fenil}-acético (1*)	0,941	450,2
371	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,957	480,1
372	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,977	464,3
373	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,826	482,2
374	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	1,03	488,4
375	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,976	468,2
376	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (1*)	1,114	438
377	Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (1*)	0,977	446,4
378	Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (1*)	0,997	434,1
379	Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (1*)	0,842	448
380	Ácido 4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (1*)	1,049	454,1
381	Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,797	448,1
382	Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético (1*)	0,797	436,2
383	Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	1,059	450,1
384	Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,861	456,3
385	Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,885	460,1
386	Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,89	448,1
387	Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,777	462,2
388	Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,95	468,2
389	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico	0,996	434,1
390	Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,897	448,2

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
391	Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (1*)	1,12	438,2
392	Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético (1*)	0,894	476
393	Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético (1*)	0,905	464,1
394	Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético (1*)	0,958	484,2
395	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,84	466,2
396	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,934	490
397	Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,823	476,1
398	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,888	496,1
399	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,776	478,1
400	Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (1*)	0,845	466,2
401	Ácido rac-2-(4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propiónico (1*)	0,83	476,1
402	Ácido (4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,831	476,2
403	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-fenil)-acético (1*)	0,889	496,2
404	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,968	466
405	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (1*)	0,976	468,2
406	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,876	480,3
407	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	1,064	492
408	Ácido (4-{6-[2-(5-Fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,8	480,1
409	Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético (1*)	0,939	462
410	Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético (1*)	0,968	492,1
411	Ácido (2-Isobutil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,821	476,1
412	Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético (1*)	0,88	490,2
413	Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (1*)	1,052	448,2
414	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (1*)	1,056	448,1
415	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (1*)	1,075	478
416	Ácido 2-Isobutil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,899	462
417	Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico (1*)	0,961	476
418	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	1,07	472,3

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
419	Ácido 4-{6-[2-(3-Etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (1*)	1,075	474,3
420	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,969	486
421	Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico (1*)	0,812	480,1
422	Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico (1*)	0,821	480,1
423	Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico (1*)	0,87	500,2
424	Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-fenil)-acético (1*)	0,885	464
425	Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-fenil)-acético (1*)	0,822	492,1
426	Ácido (2-isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,807	492,1
427	Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (1*)	0,948	518,2
428	Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (1*)	0,938	518
429	Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (1*)	0,992	454,1
430	Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico (1*)	1,086	478,1
431	Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (1*)	0,886	466,4
432	Ácido 2-isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,904	478,1
433	Ácido 5-{6-[2-(7-Difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (1*)	0,987	492
434	Ácido (2-metoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,734	464,1
435	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,812	468,1
436	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	1,075	476,3
437	Ácido 3-(4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenoxi)-propiónico (1*)	0,77	466,2
438	Ácido 3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenoxi)-propiónico (1*)	0,781	466,1
439	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,739	447,4
440	Ácido (4-{6-[2-(7-Etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (1*)	0,8	459
441	Ácido (2-difluorometoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,835	500,1
442	Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,816	504,1
443	Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,987	492,4
444	Ácido (2-etil-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,772	462
445	Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (1*)	0,893	454,2
446	Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,985	440,1

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
447	Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,861	476
448	Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	1,001	468
449	Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	0,952	448,2
450	Ácido 4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (1*)	0,879	504
451	3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]	1,024	478,2
452	{6-[3-Etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etil]-amina	0,961	462,3
453	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico (1*)	1,084	466,1
454	Ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (1*)	1,088	466,3
455	Ácido 3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (1*)	1,174	428,2
456	Ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético (1*)	1,015	458,2

Exemplo 457: 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzamida

[00864] A uma solução de ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propilbenzoico (Exemplo 389, 0,08 mmol), cloreto de amônio (5,7 mg, 0,096 mmol), DIPEA (0,0438 mL, 0,256 mmol) em DMF (0,6 mL) é adicionada uma solução de HATU (31,9 mg, 0,084 mmol) em DMF (0,2 mL). A RM é agitada durante 3 dias à RT, depois purificada diretamente por LC-MS prep, produzindo o composto título como um sólido branco (16 mg, 46%). LC-MS C: t_R = 0,834 min; [M+H]⁺ = 435,0.

[00865] Seguindo o procedimento descrito para o Exemplo 457, com ácido 4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (Exemplo 389) ou ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (Exemplo 361) e as aminas correspondentes disponíveis comercialmente, os seguintes exemplos são sintetizados:

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
458	4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-2-propil-benzamida	0,869	449,3

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
459	4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-propil-benzamida	0,885	507,2
460	4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-2-propil-benzamida	0,814	479,1
461	2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida	0,869	437,1
462	2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-benzamida	0,91	451,3
463	2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-benzamida	0,92	509,3
464	2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida	0,844	481,3

[00866] Os compostos dos Exemplos 465 a 564 listados na Tabela 6 abaixo são preparados aplicando um dos procedimentos A, B ou C mencionados acima aos derivados de haleto de pirimidina A.1.1. – A.1.xx. acoplados a derivados do ácido borônico disponíveis no mercado ou a derivados do ácido borônico A.2.1. – A.2.xx.

Tabela 6:

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
465	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	0,95	434,3
466	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético	0,829	464
467	Ácido 6-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzofuran-3-carboxílico	0,844	416,2
468	Éster metílico de ácido 3-hidroxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico	1,303	420,3
469	Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,996	464,3
470	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,945	432,2
471	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,051	457,9
472	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,844	446,2
473	Ácido 4-{6-[2-(7-Metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,95	434
474	Ácido rac-5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (*1)	0,733	416,1
475	Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético (*1)	0,804	436,1
476	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,95	432,3
477	Ácido 4-{6-[2-(7-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,955	433,9
478	Ácido 4-{6-[2-(7-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	1,006	430,1
479	Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-propoxi-fenil}-acético (*1)	0,859	446,3

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
480	Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético (*1)	0,774	478,1
481	Ácido rac-2-{4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-propil-fenil}-propiónico (*1)	0,905	444,3
482	Ácido rac-2-(4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propiónico (*1)	0,935	462,2
483	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico (*1)	1,015	464,1
484	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,116	472,1
485	Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético (*1)	0,824	466,1
486	Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,91	478,2
487	Ácido rac-2-(4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propiónico (*1)	0,87	490
488	Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (*1)	1,162	492,1
489	Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (*1)	1,036	446,1
490	Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico (*1)	0,975	452,1
491	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-benzoico (*1)	1,01	450
492	Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-benzoico (*1)	1,001	450
493	Ácido 2-isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,844	464,1
494	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,93	512,3
495	Ácido 4-{6-[2-(7-Difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico (*1)	0,844	488,2
496	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,87	392,1
497	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-benzoico (*1)	0,869	422,1
498	Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,92	464,1
499	Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (*1)	1,081	506,3
500	Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (*1)	1,086	510,1
501	Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,945	482,2
502	Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético (*1)	0,9	484,3
503	Ácido (4-{6-[2-(7-Etínil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético (*1)	0,73 (LC-MS B)	446,2
504	Ácido (4-{6-[2-(5-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,789	446,1
505	Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,698	434,1
506	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,743	448,2
507	Ácido 3-(2-metoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico (*1)	0,678	464

Ex.	Composto	tr [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
508	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,809	434
509	Ácido (4-{6-[2-(5-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético (*1)	0,91	488,2
510	Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,844	500,1
511	Ácido (2-difluorometoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,809	470,1
512	Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-fenil)-acético (*1)	0,769	462,1
513	Ácido (2-etil-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,734	432,2
514	Ácido (2-etil-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,824	434,1
515	Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,804	418,1
516	Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico (*1)	0,839	448
517	Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,955	410
518	Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,93	420
519	Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,819	446,1
520	Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,784	461,9
521	Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,98	438
522	Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,779	486,2
523	Ácido (2-isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,759	478
524	Ácido (2-etil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,718	448,2
525	Ácido (4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometil-fenil)-acético (*1)	0,849	488,2
526	Ácido (4-{6-[2-(7-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,784	446,2
527	Ácido (4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,744	432,2
528	Ácido (4-{6-[2-(7-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético (*1)	0,784	450,3
529	3-(4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona [forma tautomérica: 3-(4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol]	0,92	434,2
530	7-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinazolin-2-ona	0,774	434,3
531	Ácido 2-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-4-carboxílico (*1)	0,93	433
532	4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2,6-dimetil-fenol	0,794	394,3
533	Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,006	454,1
534	Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	1,041	464,3

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
535	Ácido 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico (*1)	1,187	472,2
536	3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-4-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona	0,908	446,1
537	Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-oxo-acético	0,915	466,3
538	Éster metílico de ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico	1,086	464,3
539	[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etil]-[6-(1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina	0,779	389,4
540	Ácido (2-difluorometoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,935	474,3
541	Ácido (2-Cloro-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,991	470,1
542	Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-metil-fenil)-acético (*1)	0,854	450,3
543	5-(4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3(2H)-ona [forma tautomérica: 5-(4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ol]	0,854	433,9
544	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metil-fenil)-acético (*1)	0,789	422,3
545	Ácido (3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético (*1)	0,981	442,4
546	Ácido (2-cloro-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-metil-fenil)-acético (*1)	0,945	456,2
547	Ácido 1-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-pirrol-2-carboxílico (*1)	0,749	411,3
548	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1-propil-1H-pirrol-2-carboxílico (*1)	0,794	425,1
549	Ácido 6-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-3-carboxílico (*1)	0,89	434,1
550	5-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-isoxazol-3-ol [forma tautomérica: 5-(2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-3(2H)-ona]	1,001	477,3
551	Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico (*1)	0,981	480,3
552	Ácido 2-Etoxi-3-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,99	456,3
553	5-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ol [forma tautomérica: 5-(4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-2-metoxifenil)isoxazol-3(2H)-ona]	0,945	463,3
554	Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (*1)	0,965	412,2
555	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metil-benzoico (*1)	0,874	408,3
556	(5-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-propil-tiofen-2-il)-acético (*1)	1,046	456,3
557	Ácido 1-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (*1)	0,95	476,1
558	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-7-carboxílico (*1)	0,804	433,4
559	Ácido (3-Difluorometoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético (*1)	1,096	480,2

Ex.	Composto	t _R [min] (LC-MS C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
560	Ácido 3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-propiónico (*1)	0,829	452,1
561	Ácido 2-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-7-carboxílico (*1)	1,096	432,9
562	Ácido 6-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indazol-3-carboxílico (*1)	0,779	434,3
563	Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-hidroxi-benzoico (*1)	0,91	410,2
564	Ácido (2-Etoxi-3-fluoro-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético (*1)	0,91	470

Exemplo 565: 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-tiona (forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-tiol)

[00867] A uma solução de (E/Z)-2-etoxi-N'-hidroxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzimidamida (79 mg, 0,166 mmol) em dioxano (0,8 mL) e DMSO (0,8 mL) são adicionados 1,1'-tiocarbonildi-imidazol (46,8 mg, 0,25 mmol) e DBU (0,0989 mL, 0,669 mmol). A RM é aquecida a 90°C e agitada durante a noite. O dioxano é removido sob vácuo e a solução é filtrada através de um filtro de PTFE, lavada com MeCN e DMF e purificada por LC-MS prep, produzindo o composto título como um pó amarelo pálido (45 mg, 56%). LC-MS C: t_R = 1,141 min; [M+H]⁺ = 484,1.

a) (E/Z)-2-Etoxi-N'-hidroxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzimidamida

[00868] Uma solução de 2-etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzonitrila (87 mg, 0,213 mmol), cloridrato de hidroxilamina (0,0224 mL, 0,532 mmol), TEA (0,0745 mL, 0,532 mmol) e EtOH (2 mL) é aquecida a 90°C e agitada durante a noite. A RM é resfriada até a RT e o precipitado é coletado por filtração, lavado com água, EtOH e finalmente Et₂O, e seco sob alto vácuo, produzindo o composto título como um pó bege (79 mg, 84%). LC-MS B: t_R = 0.68 min; [M+H]⁺ = 442.0.

b) 2-Etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-

4-il)benzonitrila

[00869] Seguindo o Procedimento Geral A, com 6-cloro-N-(2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina (A.1.2.) e ácido 4-ciano-3-etoxifenilborônico, o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS B: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 408.97$.

Exemplo 566: 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona (forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol)

[00870] Um frasco de MW é carregado com (E/Z)-2-(2-etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-N'-hidroxiacetimidamida (35 mg, 0,077 mmol), DBU (0,035 mL, 0,23 mmol) e 1,1'-carbonildi-imidazol (26 mg, 0,154 mmol), dioxano (1 mL) e DMSO (1 mL). O frasco é tmapado e aquecido a 110°C por 30 min no aparelho de micro-ondas. Uma vez à RT, o dioxano é removido e a mistura é purificada por LC-MS prep, produzindo o composto título como um sólido branco (23 mg, 62%). LC-MS C: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 482,2$.

a) (E/Z)-2-(2-Etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-N'-hidroxiacetimidamida

[00871] 2-(2-etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)acetonitrila (32 mg, 0,076 mmol) é dissolvida em EtOH (1 mL) e depois é adicionada uma solução de hidroxilamina (50% em H₂O, 0,023 mL, 0,379 mmol). A mistura é aquecida a 120°C durante 30 min no aparelho de micro-ondas, resfriada até a RT e concentrada sob pressão reduzida, produzindo o composto título como um sólido marrom (35 mg, quant.). LC-MS B: $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+ = 456.5$.

b) 2-(2-Etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)acetonitrila

[00872] Seguindo o Procedimento Geral A, com 6-cloro-N-(2-(1-

metilnaftalen-2-il)etil)pirimidin-4-amina (A.1.2.) e 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetonitrila, o composto título é obtido como um sólido branco. LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 423.4$.

c) 2-(2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetonitrila

[00873] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para A.2.12., começando com 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetonitrila. LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 288.4$.

d) 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetonitrila

[00874] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 338-d, começando com 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetamida. LC-MS B: $t_R = 0,97$ min; sem ionização. ^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,22-7,42 (m, 2 H), 6,96-7,21 (m, 1 H), 4,13 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 3,78-3,86 (m, 2 H), 1,36 (m, 3 H).

f) 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acetamida

[00875] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 338-e, começando com ácido 2-(4-bromo-2-etoxifenil)acético. LC-MS B: $t_R = 0.76$ min; $[M+H]^+ = 257.85$.

Exemplo 567: 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-tiona (forma tautomérica: 3-(2-etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzil)-[1,2,4]oxadiazol-5-tiol)

[00876] O composto título é preparado de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 566, usando (E/Z)-2-(2-etoxi-4-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)-N'-hidroxiacetimidamida (Exemplo 566-a) e 1,1'-tiocarbonildi-imidazol. LC-MS C: $t_R = 0,995$ min; $[M+H]^+ = 498,2$.

II. Ensaios Biológicos

[00877] Os compostos da presente invenção podem ser ainda

caracterizados com relação às suas propriedades farmacocinéticas e farmacológicas gerais utilizando-se ensaios convencionais amplamente conhecidos na técnica tais como ensaios de angiogênese ou ensaios da inibição do crescimento de tumores, ou, por exemplo, relacionados à sua biodisponibilidade em diferentes espécies (tais como ratos ou cachorros); ou quanto às suas propriedades com relação à segurança de fármacos e/ou propriedades toxicológicas utilizando-se ensaios convencionais amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, em relação à inibição enzimática do citocromo P450 e inibição dependente do tempo, ativação do receptor do pregnano X (PXR), ligação à glutathione, ou comportamento fototóxico.

Modelo de tumor de camundongo EMT-6

[00878] A linhagem celular EMT-6 é estabelecida a partir de um carcinoma mamário transplantável que surgiu em camundongos BALB / cCRGL após implante de nódulo alveolar mamário hiperplásico (Volence FJ, et al., J. Surg Oncol. 1980, 13 (1)). : 39-44), obtido a partir de ATCC (American Type culture collection, Manassas, Virginia, USA).

[00879] As células tumorais EMT-6 são cultivadas sob a forma de monocamada a 37°C em uma atmosfera umidificada (5% CO₂, 95% ar). RPMI 1640 que contém 2 mM L de glutamina suplementada com 10% de soro fetal bovino. Para uso experimental, as células tumorais são destacadas a partir do balão de cultura com tripsina. As células são contadas em um hemocitômetro e sua viabilidade é avaliada por exclusão de azul tripano.

[00880] Os tumores são induzidos em camundongos BALB / c fêmeas por injeção subcutânea de 1x10⁶ células EMT-6 em 200 µl de RPMI 1640 no flanco direito ou por injeção de 2,5x10⁵ células EMT-6 em 50 µL de RPMI1640 em tecido de almofada mamária fsbo. Para esta última injeção, camundongos BALB / c fêmeas são anestesiados com isoflurano e uma incisão de 5 mm é feita na pele sobre o tórax lateral para expor o tecido de almofada mamária fsbo. Após a injeção de células tumorais, a superfície

torácica é suavemente limpa com um cotonete de algodão embebido em etanol a 95% para matar as células tumorais, que podem vaziar a partir do local da injeção. A pele dos camundongos é fechada com suturas de cratera 4-0.

[00881] Os animais são monitorados diariamente quanto ao comportamento e sobrevivência duas vezes por semana para verificação do peso corporal e crescimento do tumor. A dimensão do tumor é medida com paquímetro e o volume do tumor é calculado de acordo com a fórmula que se segue: $\text{Volume do tumor} = (\text{largura}^2 \times \text{comprimento}) / 2$.

[00882] Quando os tumores atingem entre 60 e 100 mm³ (dependendo da experiência), o tratamento com antagonistas de EP2 e/ou EP4 é iniciado e é administrado diariamente durante pelo menos 3 semanas.

[00883] O peso do tumor é medido no final do estudo.

Ensaio Biológicos in vitro

[00884] As atividades antagônicas dos compostos da fórmula (I) nos receptores EP2 e EP4 são determinadas de acordo com o seguinte método experimental.

[00885] O ensaio é realizado utilizando-se as linhas de células PathHunter™ HEK 293 PTGER2 e PTGER4 b-travantes da DiscoverX. O sistema é baseado na Tecnologia de Complementação de Fragmentos Enzimáticos. Dois fragmentos de complementação da enzima b-galactosidase são expressos dentro de células transfectadas de forma estável. A porção maior de b-gal, denominada EA para Enzyme Acceptor, é fundida ao C-terminal de b-arresting 2. O fragmento menor, denominado ProLink™, é fundido a PTGER2 (EP2) ou PTRGER4 (EP4) sob o C-terminus. Ao ser ativado, o b-arresting é recrutado, o que força a interação do ProLink e EA, permitindo a complementação dos dois fragmentos de b-gal e a formação de uma enzima funcional que é capaz de hidrolisar o substrato e gerar um sinal quimioluminescente.

Ensaio de hEP 2 b-arresting:

[00886] As células HEK 293 PTGER2 b-arrestig (DiscoverX 93-021-4C1) são destacadas a partir de placas de cultura com um tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014), e coletadas em meio de crescimento (GM: DMEM + Glutamax -I (Invitrogen 32430) / 10% FCS, 1% penicilina / estreptomicina). 5000 células por poço de uma placa de 384 poços (branco com fundo branco Greiner 781080) são apresentadas em 20 por poço de GM. A placa é incubada sob 37°C, 5% de CO₂ por 24 horas.

[00887] Soluções de estoque de compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO, e diluídas em série em DMSO para as concentrações requeridas para curvas de resposta de dose de inibição (faixa de concentração testada 10µM-2nM ou 1µM-0,2nM).

[00888] PGE₂ (Cayman 14010, solução de estoque: 10 mM em DMSO) é usada na forma de agonista sob concentração final de 5µM, correspondente a EC₈₀.

[00889] Cinco microlitros de composto diluído são transferidos para a placa de ensaio. A placa é pré-incubada 15 minutos sob 37°C. Então cinco microlitros de PGE₂ (conc. Final 5µM) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada durante 120 minutos sob 37°C,.

[00890] Os componentes do PathHunter Glo Detection Kit são descongelados de acordo com instruções do fabricante : 1 parte Galacton Star Substrate com 5 partes de Emerald IITM Solution, e 19 partes de PathHunter Cell Assay Buffer, respectivamente. Doze reagentes são transferidos para uma placa de ensaio e incubados durante 1 hora sob a temperatura ambiente no escuro. As contagens de luminescência são lidas em leitora BMG Fluostar Optima de acordo com as instruções do fabricante.

[00891] Para cada concentração de composto, calcula-se a porcentagem de atividade em comparação com o valor de controle de DMSO como a média ± STDEV. (cada concentração é medida em duplicado)

[00892] Os valores e curvas de IC₅₀ são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site modelo 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

Ensaio de hEP4 b-arresting:

[00893] As células b-arrestin HEK 293PTGER4 (DiscoverX 93-030 4C1) são retiradas de placas de cultura com tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014), coletadas em meio de cultura (GM: DMEM + Glutamax -I (Invitrogen 32430) / 10% FCS, 1% penicilina / estreptomicina). 5000 células por poço de uma placa de 384 poços (branco com fundo branco Greiner 781080) são apresentadas em 20 por poço de GM. A placa é incubada sob 37°C, 5% de CO₂ por 24 horas.

[00894] Soluções de estoque de compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO, e diluídas em série em DMSO para as concentrações requeridas para curvas de resposta de dose de inibição (faixa de concentração testada 10µM-2nM ou 1µM-0,2nM).

[00895] PGE₂ (Cayman 14010, solução de estoque: 100uM em DMSO) é usada na forma de agonista sob concentração final de 20nM, correspondendo a EC₈₀.

[00896] Cinco microlitros de composto diluído são transferidos para a placa de ensaio. Placa pré-incubada 15 minutos sob 37°C. Então cinco microlitros de PGE₂ (conc. Final 5M) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada durante 120 minutos sob 37°C,.

[00897] Os componentes do PathHunter Glo Detection Kit são descongelados de acordo com instruções do fabricante : 1 parte Galacton Star Substrate com 5 partes de Emerald IITM Solution, e 19 partes de PathHunter Cell Assay Buffer, respectivamente. Doze reagentes são transferidos para uma placa de ensaio e incubados durante 1 hora sob a temperatura ambiente no escuro. As contagens de luminescência são lidas em leitora BMG Fluostar Optima de acordo com as instruções do fabricante.

[00898] Para cada concentração de composto, calcula-se a porcentagem de atividade em comparação com o valor de controle de DMSO como a média $\pm$ STDEV. (cada concentração é medida em duplicado)

[00899] Os valores e curvas de IC₅₀ são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site modelo 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

[00900] As atividade antagonistas dos compostos da fórmula (I) nos receptores EP2 e EP4 também são determinadas de acordo com o seguinte método experimental.

[00901] São utilizadas linhas de células tumorais humanas que expressam de forma endógena EP4 ou EP2 e o acúmulo de cAMP em células após a estimulação de PGE₂ é monitorado. As células de glioblastoma SF295 expressam alta EP2 endógena e não EP4, enquanto as células BT549 de câncer de mama, expressam altos níveis endógenos de EP4 e níveis muito baixos de EP2.

[00902] Como um método de detecção para o cAMP utilizou-se o kit Cisbio (ensaio de HTRF cAMP dinâmico 2 kit 20'000 Cisbio Cat. #62AM4PEC), que é baseado em um imunensaio competitivo que utiliza um anticorpo anti-cAMP marcado com Criptato e cAMP marcado com anticorpo anticAMP e cAMP marcado por d2. O cAMP nativo produzido por células ou cAMP não marcado (para a curva padrão) compete com o cAMP (aceitador) marcado com d2 adicionado exogenamente para a ligação ao Cryptate monoclonal anti-cAMP-Eu3 + (doador). Um sinal FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) só é obtido se o anticorpo anti-cAMP marcado se liga ao cAMP marcado com d2, assim o sinal específico (ou seja, transferência de energia) é inversamente proporcional à concentração de cAMP no padrão ou amostra.

Ensaio de hEP2 cAMP:

[00903] As células SF295 (NCI / N°. 0503170) são separadas a partir

de placas de cultura com um tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014) e recolhidas em meio de crescimento (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) / 10% FCS, 1% Penicilina / estreptomicina). As células são contadas, lavadas e ressuspensas em tampão de ensaio (AB; HBSS, 20 mM HEPES, 0,2% BSA; 2 mM IBMX). 4'000 células em 5µl de AB são semeadas por poço de uma placa de 384 cavidades de pequeno volume (preto com fundo plano, Greiner 784076).

[00904] As soluções de estoque dos compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO e diluídas em série em DMSO até às concentrações requeridas para as curvas de resposta à dose de inibição (faixa de concentração testada 30µM - 0,4nM; 30µM - 0,015nM ou 1µM - 0,01 nM)

[00905] PGE₂ (Cayman 14010, solução de estoque: 75µM em DMSO) é usado como agonista sob concentração final de 75 nM, correspondente a EC80.

[00906] Dois microlitros de cinco micrólitros de compostos diluídos são transferidos para a placa de ensaio. A placa é pré-incubada 45 minutos sob a temperatura ambiente. Subsequentemente, 2,5 microlitros de PGE₂ (conc. Final 75 nM) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada durante 30 minutos sob RT. São adicionados 5 µl de cada doador (anti-cAMP criptado) e aceitador (cAMP-d2) e a placa é incubada outra hora sob a temperatura ambiente no escuro e depois lida utilizando-se uma leitora BMG LABTECH PHERAstar (Excitação: 337 nm, Emissão: 620 e 665 nm).

[00907] Os valores de Delta F (fluorescência) obtidos (665 nm / 620 nM) são convertidos em valores de % cAMP utilizando-se as medições do calibrador de cAMP fornecido no kit. Para cada concentração do composto, calcula-se a percentagem de cAMP em comparação com o valor de controle de DMSO como média ± STDEV (cada concentração é medida em duplicado).

[00908] Os valores e curvas de IC_{50} são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site modelo 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

Ensaio de hEP4 cAMP:

[00909] As células BT549 (NCI / N°. 0507282) são separadas a partir de placas de cultura com um tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014) e recolhidas em meio de crescimento (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) / 10% FCS, 1% Penicilina / estreptomicina). As células são contadas, lavadas e ressuspensas em tampão de ensaio (AB; HBSS, 20 mM HEPES, 0,2% BSA; 2 mM IBMX). 4'000 células em 5µl de AB são semeadas por poço de uma placa de 384 cavidades de pequeno volume (preto com fundo plano, Greiner 784076).

[00910] As soluções de estoque dos compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO e diluídas em série em DMSO até às concentrações requeridas para as curvas de resposta à dose de inibição (faixa de concentração testada 30µM - 0,4nM; 30µM - 0,015nM ou 1µM - 0,01 nM)

[00911] PGE_2 (Cayman 14010, solução de estoque: 6µM em DMSO) é usado como agonista sob concentração final de 6nM, correspondente a EC80.

[00912] Dois microlitros de cinco micrólitros de compostos diluídos são transferidos para a placa de ensaio. A placa é pré-incubada 45 minutos sob a temperatura ambiente. Subsequentemente, 2,5 microlitros de PGE_2 (conc. Final 6 nM) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada durante 30 minutos sob RT. São adicionados 5 µl de cada doador (anti-cAMP criptado) e aceitador (cAMP-d2) e a placa é incubada outra hora sob a temperatura ambiente no escuro e depois lida utilizando-se uma leitora BMG LABTECH PHERAstar (Excitação: 337 nm, Emissão: 620 e 665 nm).

[00913] Os valores de Delta F (fluorescência) obtidos (665 nm / 620 nM) são convertidos em valores de % cAMP utilizando-se as medições do

calibrador de cAMP fornecido no kit. Para cada concentração do composto, calcula-se a percentagem de cAMP em comparação com o valor de controle de DMSO como média $\pm$ STDEV (cada concentração é medida em duplicado).

[00914] Os valores e curvas de IC₅₀ são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site modelo 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

[00915] As atividades antagonísticas (IC₅₀ em nM) nos ensaios de beta-arrestina e cAMP de compostos exemplificados são exibidas na *Tabela 7*:

Tabela 7:

Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
1	6	2	8	1	285		341	7520	513
2	113	3	79	1	286	198		86	515
3		1	26	2	287			515	520
4	11	4	2	3	288	156		85	523
5	39	5	28	3	289	144	964	358	525
6	11	6	37	4	290	163	438	194	527
7	21	14	12	5	291		815	269	538
8	5	22	1	6	292		1510	688	538
9	59	6	67	6	293			255	540
10	237	21	145	6	294			786	561
11		13	277	7	295		603	520	568
12	7	20	3	7	296	34	1600	61	583
13	12	9	15	8	297		2120	782	592
14	23	22	55	8	298			716	613
15	177	12	28	8	299	307	367	250	444
16		5	269	8	300			312	624
17	108	8	171	9	301			425	626
18	6	70	4	10	302			384	630
19		16	249	11	303	313	384	746	633
20	27	74	11	12	304			408	652
21		58	912	12	305	57	1350	232	653
22		20	395	13	306		610	274	654
23	15	3	19	14	307			677	658
24	72	18	52	15	308		866	926	674
25	96	16	98	22	309			>27700	677
26	19	22	19	16	310		937	564	683
27	75	16	19	17	311		310	538	685
28	135	96	74	61	312		556	2490	689
29	53	33	52	17	313			273	691
30	29	51	14	17	314	3460	378	9230	701
31		6	7740	18	315	134		73	703
32	199	56	161	18	316			792	729
33		11	537	18	317	501		233	751
34	6	25	8	18	318	408		247	753
35	359	23	194	18	319		1180	354	559
36		20	557	18	320			440	766

Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
37		16	281	22	321			562	772
38	226	123	210	28	322			809	814
39	4	14	2	19	323	438	1900	114	835
40	126	25	228	20	324			899	858
41	405	30	164	21	325	441		332	887
42	240	25	137	21	326	126	1070	160	910
43	54	44	43	21	327	296		159	920
44		24	283	21	328	287	919	108	938
45	127	5	185	21	329		798	755	956
46	47	19	45	22	330	158		249	1040
47	45	85	91	22	331	69		135	1180
48			66	22	332		415	12200	1510
49	10	223	8	23	333	359	128		
50	61	27	52	24	334	791	408	1630	230
51	230	22	207	25	335	100	12	268	3
52	318	63	158	25	336	225	113		
53	5	12	12	25	337	664	1320	1310	1430
54		68	331	27	338		15	459	64
55	844	25	335	16	339	66	10	90	22
56	538	27	190	28	340	12	3	104	11
57	195	34	191	28	341	12	14	41	36
58		13	9390	30	342	7	3	20	19
59	37	94	18	30	343	9	2	23	12
60		3	320	31	344	33	39	33	14
61	148	28	214	46	345		6	683	30
62		16	301	32	346		57	282	110
63	16	50	12	33	347		31	495	172
64	25	41	28	33	348	172	2	113	8
65		33	304	35	349	109	4	103	14
66		21	1220	35	350	83	21	51	10
67	123	40	110	36	351	475	79	236	167
68	65	70	46	49	352	42	5	142	24
69	438	59	222	38	353	237	9	115	109
70		209	441	38	354	41	32	27	56
71		24	301	39	355	55	29	46	95
72		37	892	39	356			2340	828
73	809	91	1770	39	357		22	967	17
74	450	257	151	40	358	538	138	219	90
75		86	483	41	359	40	9	61	2
76	360	120	221	42	360	137	69	183	44
77	47	154	25	43	361	187	116	270	68
78	141	21	219	44	362	20	6	21	1
79	43	56	83	44	363	479	59	534	35
80	17	32	37	45	364	151	52	37	18
81	122	1840	123	164	365	77	149	29	55
82		128	251	46	366	84	119	30	47
83	274	255	70	47	367	7	2	6	1
84		19	1280	47	368	221	66	119	37
85			87	49	369	66	91	9	31
86		79	445	49	370	438	105	312	81
87	173	85	134	51	371	86	88	48	68
88	107	59	64	53	372	75	195	111	200
89		17	19400	54	373	257	118	286	117
90		26	378	55	374	334	52	304	45
91		40	586	56	375	229	46	294	66
92		105	1680	57	376	50	13	188	11

Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
93	275	1260	85	118	377	8	68	27	92
94	423	49	528	59	378	20	36	110	66
95		25	447	59	379	51	155	87	245
96	148	92	57	61	380	16	17	124	54
97	192	147	78	63	381	51	126	165	119
98		33	314	64	382	160	81	675	222
99	16	60	13	67	383	177	194	650	270
100	35	176	29	67	384	145	28	577	59
101		30	102	35	385	30	71	180	134
102	9	141	6	70	386	64	28	453	54
103	51	18	89	71	387	61	49	205	62
104	12	91	13	71	388	45	13	626	51
105	40	53	76	73	389	51	25	231	57
106		135	831	74	390	264	29	590	32
107			950	76	391	131	19	243	6
108		66	740	77	392	66	292	156	111
109	34	101	12	78	393	155	166	439	81
110	56	179	61	81	394	163	80	639	70
111	115	89	49	81	395	4	98	5	128
112	40	127	69	82	396	2	44	1	20
113		179	251	82	397	7	35	25	34
114	222	640	222	85	398	9	26	30	18
115	243	53	682	85	399	10	30	40	48
116	76	135	23	86	400	2	44	2	37
117	53	131	61	88	401	331	114	739	236
118	34	74	66	88	402	22	61	48	131
119	32	113	41	90	403	57	65	135	112
120	114	61	111	92	404	20	80	27	71
121		42	283	93	405	9	79	7	18
122		19	324	95	406	45	62	220	101
123		353	588	97	407	22	66	21	44
124	113	215	95	99	408	29	24	126	20
125	116	226	129	99	409	260	57	486	87
126	8	66	6	101	410	153	113	665	170
127	181	109	101	103	411	97	31	325	94
128	151	192	76	103	412	20	40	57	79
129		35	494	104	413	62	41	119	38
130		23	423	106	414	219	48	505	88
131		68	353	106	415	63	52	106	57
132	82	161	66	107	416	245	82	123	83
133		42	482	109	417	38	174	31	240
134		63	358	84	418	10	54	45	148
135	198	172	171	115	419	3	30	29	85
136		29	677	120	420	27	30	257	119
137	14	124	4	120	421	84	22	247	27
138	74	358	61	120	422	249	23	492	18
139	85	157	131	121	423	49	10	230	6
140		95	459	121	424	424	80	782	89
141		131	328	122	425	65	152	226	356
142	121	180	177	127	426	9	46	22	48
143		22	787	128	427	17	90	17	190
144		91	751	132	428	7	41	7	50
145		90	519	134	429	52	60	66	38
146	258	361	115	137	430	69	66	185	40
147		219	571	141	431	179	52	460	43
148	174	46	126	141	432	20	87	10	72

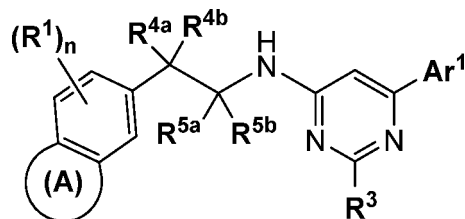
Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
149		194	619	144	433	30	19	57	13
150	230	222	219	144	434	26	58	25	95
151	32	618	35	145	435	46	110	28	80
152	119	352	111	145	436	16	31	110	57
153		757	340	146	437	104	41	227	37
154		99	25000	147	438	519	49	708	29
155	232	301	161	151	439	17	197	33	139
156	107	36	221	154	440	11	51	25	65
157	7	89	22	156	441	10	53	21	31
158	23	185	16	157	442	82	27	224	81
159	180	140	179	157	443	107	29	549	43
160	35	24	93	158	444	15	43	22	80
161		199	524	130	445	88	38	525	104
162		134	371	158	446	32	108	160	98
163	85	98	246	158	447	2	130	16	136
164	269	93	149	163	448	15	46	55	26
165		188	333	164	449	83	46	131	21
166		49	297	165	450	66	97	165	80
167		361	714	166	451	71	21	660	16
168	151	128	214	168	452	103	21	371	18
169	141	269	125	168	453	102	70	281	118
170	241	124	94	168	454	88	212	608	225
171	83	62	120	181	455	271	18	250	38
172	157	287	137	181	456	129	21	311	14
173		128	769	183	457	200	176		
174	409	88	269	90	458	550	104		
175		179	301	185	459	683	236		
176		179	293	185	460	207	161		
177		156	280	186	461	231	121		
178	30	164	54	188	462	325	197		
179		309	568	188	463	934	223		
180		55	692	188	464	300	87		
181		376	384	192	465	313	827	245	1400
182		79	645	195	466	206	171	190	1210
183	115	223	67	178	467	417	187		155
184	171	378	164	200	468	564	571		
185		258	452	200	469	502	480		
186		194	811	202	470	343	420		
187	74	144	64	206	471	207	300		
188	45	105	142	206	472	680	246		
189	158	108	530	208	473	137	275		
190	38	609	18	149	474	272	914		
191		279	329	208	475	663	62		114
192	76	153	69	210	476	428	264		
193	10	349	12	211	477	316	210		
194		325	295	212	478	788	242		
195		245	373	217	479	345	158		
196	21	199	37	217	480	170	207		
197	127	300	176	224	481	328	63		329
198		226	366	225	482	444	91		323
199	177	2160	62	138	483	26	115		
200	57	510	108	227	484	3	3		
201	83	111	133	229	485	125	122		
202		77	277	234	486	95	136		
203		352	687	237	487	59	136		
204	12	633	29	186	488	723	45		

Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
205	118	47	190	244	489	231	128		
206		304	572	248	490	90	144		
207		234	673	248	491	372	148		
208	8	130	5	248	492	204	142		
209	832	143	248	249	493	642	497		
210			794	252	494	340	209		
211			571	253	495	77	193		
212	255	340	50	253	496	588	908		
213	59		46	256	497	449	443		
214		216	674	258	498	163	107		
215	1590	379	650	259	499	180	169		
216		307	490	267	500	88	99		
217	238		321	272	501	196	808		
218	160	651	405	278	502	103	903		
219		202	486	129	503	102	157		
220	113		141	283	504	108	167		
221	8		2	285	505	427	929		
222			279	287	506	172	332		
223	329		199	288	507	170	209		
224	84	260	61	173	508	85	748		
225			923	289	509	29	356		
226	151		250	291	510	45	194		
227	142		88	293	511	304	423		
228	392		194	300	512	67	220		
229			483	304	513	158	347		
230		831	508	311	514	262	112		
231		286	5650	315	515	67	893		
232			382	321	516	23	930		
233	29		76	322	517	108	288		
234			113	325	518	116	176		
235			772	325	519	19	262		
236	121		147	327	520	19	107		
237	388	908	160	335	521	31	78		
238	55		75	343	522	131	204		
239	134		222	346	523	227	195		
240		598	816	346	524	231	257		
241	168		193	351	525	160	349		
242		495	443	351	526	96	269		
243	493	147	2100	355	527	892	337		
244			552	356	528	513	198		
245			304	358	529	699	55		
246			534	364	530	514	44		
247			797	365	531	624	110		
248	132	270	50	366	532	293	69		
249	196		171	368	533	211	53		
250	112	609	77	287	534	332	70		
251	105		132	369	535	871	42		
252	212		186	373	536	203	28		
253	521	671	158	373	537	670	76		
254	45	864	70	379	538	685	99		
255		788	272	380	539	452	225		
256			296	381	540	339	146		
257		417	282	389	541	604	88		
258			3610	390	542	609	91		
259			302	394	543	612	124		
260			880	404	544	851	452		

Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	Ex.	hEP2 b- arr IC ₅₀	hEP4 b- arr IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
261	53	396	20	406	545	394	25		
262	1300	186	855	424	546	980	166		
263			524	425	547	825	322		
264			11800	425	548	933	295		
265			11400	428	549	560	190		
266		444	537	428	550	371	63		
267			306	431	551	900	867		
268	25	688	47	342	552	577	385		
269	1640	588	6510	434	553	302	80		
270	1520	404	5660	435	554	739	884		
271			638	439	555	887	835		
272		679	458	295	556	246	19		
273	289	221	140	455	557	994	117		
274			1180	462	558	684	539		
275	67		102	468	559	168	67	372	19
276	79	1820	47	474	560	476	134		
277	51	437	14	324	561	388	103		
278	281		187	477	562	803	689		
279		743	559	489	563	985	582		
280			514	491	564	817	212		
281			524	494	565	58	23		
282			296	498	566	297	159		
283			618	502	567	255	264		
284		125	>28100	509					

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I)



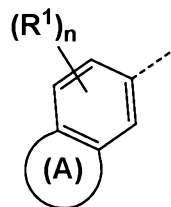
Fórmula (I)

para uso no tratamento de um câncer, em que o dito câncer é tratado por modulação de uma resposta imune compreendendo uma reativação do sistema imunológico no tumor;

em que o dito composto é opcionalmente usado em combinação com um ou mais agentes quimioterápicos e/ou radioterapia e/ou terapia alvejada;

em que os compostos da fórmula (I):

o anel (A) no fragmento:



representa um anel aromático de 5 ou 6 membros ou um anel não aromático de 5 a 7 membros, cujo anel (A) é fundido ao grupo fenila, em que independentemente o dito anel (A) opcionalmente contém um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que o dito fragmento é opcionalmente substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois, três ou quatro substituintes opcionais, em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila, (C_{2-3}) alquenila, (C_{2-3}) alquinila, (C_{1-3}) alcóxi, halogênio, -S- (C_{1-3}) alquila, (C_{1-3}) fluoroalquila, (C_{1-3}) fluoroalcóxi, ciano, oxo, -NR^{N7}R^{N8} em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

R^3 representa hidrogênio, metila ou trifluorometila;

R^{4a} e R^{4b} representam independentemente hidrogênio, metila, ou R^{4a} e R^{4b} juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam um grupo cicloprop-1,1-di-ila;

R^{5a} e R^{5b} representam independentemente hidrogênio, metila, ou R^{5a} e R^{5b} juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam um grupo cicloprop-1,1-di-ila;

Ar^1 representa

- fenila, ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros; em que a dita fenila ou heteroarila de 5 ou 6 membros é independentemente mono-, di- ou trissubstituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de

- (C_{1-6}) alquila;
- (C_{1-4}) alcóxi;
- (C_{1-3}) fluoroalquila, em que a dita (C_{1-3}) fluoroalquila é opcionalmente substituída com hidróxi;

- (C_{1-3}) fluoroalcóxi;
- halogênio;
- ciano;
- (C_{3-6}) cicloalquila, em que a dita (C_{3-6}) cicloalquila é não substituída ou monossubstituída com amino;

- (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossubstituída com hidróxi;

- (C_{3-6}) cicloalquil-oxi;
- hidróxi;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, em que
 - X^1 representa uma ligação direta, (C_{1-3}) alquilenos, $-O-(C_{1-3})$ alquilenos*, $-NH-(C_{1-3})$ alquilenos*, $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, eten-1,1-

di-ila, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-^*$, $-\text{CO}-$, ou (C_{3-5}) cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que é ligada ao grupo $-\text{CO}-\text{R}^{\text{O1}}$; e

➤ R^{O1} representa

- $-\text{OH}$;
- $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquila;
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S3}}$ em que R^{S3} representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que a (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, (C_{3-6}) cicloalquil- (C_{1-3}) alquilenos em que a (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, (C_{1-3}) fluoroalquila, ou $-\text{NH}_2$;

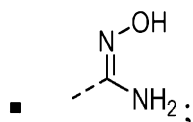
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{O4}}$, em que R^{O4} representa hidróxi, ou (C_{1-4}) alcóxi, ou $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alquila}]_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{\text{O5}}$, em que R^{O5} representa (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcóxi;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alquila}]_2$; ou

- (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metiloxi-;

- $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$;



- 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enila;

- hidroxi- (C_{1-4}) alquila;

- di-hidroxi- (C_{2-4}) alquila;

- hidroxi- (C_{2-4}) alcóxi;

- (C_{1-4}) alcoxi- (C_{2-4}) alcóxi;

- $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$ em que r representa o número inteiro 0 ou 1; e em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, hidroxi- (C_{2-4}) alquila, (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-4}) alquila, ou hidróxi;

- $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, em que X^2 representa $-(\text{CH}_2)_m-$, em que m representa o número inteiro 0 ou 1; ou X^2 representa $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, em que o

asterisco indica a ligação que é ligada ao grupo $-NR^{N1}R^{N2}$; e em que

➤ R^{N1} e R^{N2} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alcoxi- (C_{2-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila, ou (C_{2-3}) fluoroalquila;

➤ ou R^{N1} representa independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, e R^{N2} representa independentemente $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-\text{(C}_{1-3}\text{)}\text{alquila}$, $-\text{CO}-\text{(C}_{1-3}\text{)}\text{alquilen-OH}$, ou $-\text{CO}-\text{O}-\text{(C}_{1-3}\text{)}\text{alquila}$;

➤ ou R^{N1} e R^{N2} juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel saturado de 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um átomo de oxigênio ou enxofre do anel, em que o dito anel é não substituído, ou monossubstituído com oxo em um átomo de carbono do anel, ou dissubstituído com oxo em um átomo de enxofre do anel;

▪ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{N5}\text{R}^{N6}$ em que R^{N5} e R^{N6} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

▪ $-\text{SO}_2-\text{R}^{S1}$ em que R^{S1} representa hidróxi, (C_{1-4}) alquila, ou $-\text{NR}^{N7}\text{R}^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila;

▪ $-\text{S}-\text{R}^{S2}$ em que R^{S2} representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel;

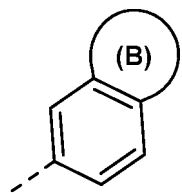
▪ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2; e em que HET^1 representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila, ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila;

▪ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, em que p representa o número inteiro 0 ou 1; e em que HET representa uma heteroarila de 5 ou 6 membros, em que a dita heteroarila de 5 ou 6 membros é não substituída, ou mono- ou dissubstituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alcóxi, $-\text{COOH}$, hidróxi, hidroxi- (C_{1-3}) alquila, (C_{3-5}) cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, ou $-\text{NR}^{N9}\text{R}^{N10}$ em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alcoxi- (C_{2-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila, ou (C_{2-3}) fluoroalquila;

₃)alquila, ou hidroxi-(C₂₋₄)alquila;

- ou Ar¹ representa uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros; em que a dita heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros é independentemente não substituída, mono-, ou dissubstituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C₁₋₄)alquila; (C₁₋₄)alcóxi; (C₁₋₃)fluoroalquila; (C₁₋₃)fluoroalcóxi; halogênio; ciano; hidróxi, ou - (C₀₋₃)alquileno-COOR^{O2} em que R^{O2} representa hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila;

- ou Ar¹ representa um grupo da estrutura (Ar-III):

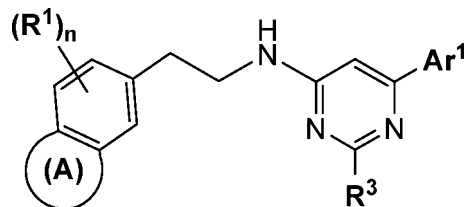


(Ar-III)

em que o anel (B) representa um anel não aromático de 5 ou 6 membros fundido ao grupo fenila, em que o anel (B) compreende um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio e oxigênio; em que o dito anel (B) é independentemente não substituído, mono-, ou dissubstituído, em que os substituintes são independentemente selecionados de oxo, (C₁₋₆)alquila e -(C₀₋₃)alquileno-COOR^{O3} em que R^{O3} representa hidrogênio ou (C₁₋₃)alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

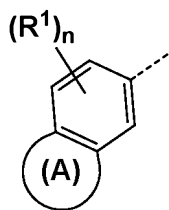
2. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (II)



Fórmula (II)

em que nos compostos da Fórmula (II)

o anel (A) no fragmento:

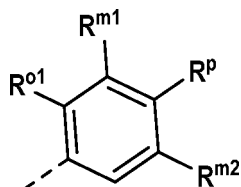


representa um anel aromático de 5 ou 6 membros ou um anel não aromático de 5 a 7 membros, em que o anel (A) é fundido ao grupo fenila, em que o dito anel (A) contém opcionalmente um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre; em que o dito fragmento é opcionalmente substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois, três ou quatro substituintes opcionais, em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila, (C_{2-3}) alquenila, (C_{2-3}) alquinila, (C_{1-3}) alcóxi, halogênio, $-S-(C_{1-3})$ alquila, (C_{1-3}) fluoroalquila, (C_{1-3}) fluoroalcóxi, ciano, oxo, $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

R^3 representa hidrogênio, ou metila;

Ar^1 representa

- um grupo fenila da estrutura (Ar-I):



(Ar-I)

em que

- R^p representa

➤ (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel,

em que a dita (C_{4-6}) cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossustituída com hidróxi;

➤ hidróxi;

➤ $-X^1-CO-R^{O1}$, em que

➤ X^1 representa uma ligação direta, (C_{1-3}) alquilenos, $-O-(C_{1-3})$ alquilenos, $-NH-(C_{1-3})$ alquilenos, $-S-CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, eten-1,1-

di-ila, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-^*$, $-\text{CO}-$, ou (C_{3-5}) cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que é ligada ao grupo $-\text{CO}-\text{R}^{\text{O1}}$; e

➤ R^{O1} representa

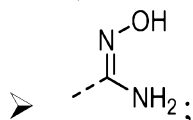
- $-\text{OH}$;
- $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ alquila;
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S3}}$ em que R^{S3} representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que a (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, (C_{3-6}) cicloalquil- (C_{1-3}) alquilenos em que a (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, (C_{1-3}) fluoroalquila, ou $-\text{NH}_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{O4}}$, em que R^{O4} representa hidróxi, ou (C_{1-4}) alcóxi, ou $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alquila}]_2$;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{\text{O5}}$, em que R^{O5} representa (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcóxi;

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{alquila}]_2$; ou

- (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metiloxi-;



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enila;

➤ hidroxi- (C_{1-4}) alquila;

➤ hidroxi- (C_{2-4}) alcóxi;

➤ $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N3}}\text{R}^{\text{N4}}$ em que r representa o número inteiro 0 ou 1; e em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, hidroxi- (C_{2-4}) alquila, (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-4}) alquila, ou hidróxi;

➤ $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$, em que R^{N1} representa independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, e R^{N2} representa independentemente $-\text{CO}-\text{H}$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ alquila, ou $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ alquilenos- OH ;

➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$ em que R^{N5} e R^{N6} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ em que $\text{R}^{\text{S}1}$ representa (C_{1-4}) alquila, ou $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$ em que $\text{R}^{\text{N}7}$ e $\text{R}^{\text{N}8}$ representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila;

➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2; e em que HET^1 representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila, ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila;

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, em que p representa o número inteiro 0 ou 1; e em que HET representa uma heteroarila de 5 membros, em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída, ou mono- ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alcóxi, $-\text{COOH}$, hidróxi, hidroxí- (C_{1-3}) alquila, (C_{3-5}) cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, ou $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ em que $\text{R}^{\text{N}9}$ e $\text{R}^{\text{N}10}$ representam independentemente hidrogênio, (C_{1-3}) alquila, ou hidroxí- (C_{2-4}) alquila;

▪ $\text{R}^{\text{m}1}$ representa

➤ hidrogênio;

➤ (C_{1-6}) alquila;

➤ (C_{1-4}) alcóxi;

➤ (C_{1-3}) fluoroalquila;

➤ (C_{1-3}) fluoroalcóxi;

➤ halogênio;

➤ (C_{3-6}) cicloalquila;

➤ (C_{3-6}) cicloalquil-oxi;

➤ hidróxi;

➤ hidroxí- (C_{2-4}) alcóxi;

➤ $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, em que X^2 representa uma ligação direta; ou X^2 representa $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-*$, em que o asterisco indica a ligação que é ligada ao grupo $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$; e em que $\text{R}^{\text{N}1}$ e $\text{R}^{\text{N}2}$ representam independentemente

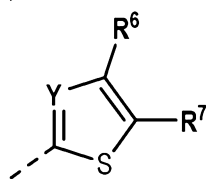
hidrogênio, (C₁₋₄)alquila, ou (C₃₋₆)cicloalquila;

➤ -S-R^{S2} em que R^{S2} representa (C₁₋₄)alquila, (C₃₋₆)cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel;

- R^{m2} representa hidrogênio, metila, fluoro, ou cloro; e
- R^{o1} representa hidrogênio; ou, caso R^{m2} represente

hidrogênio, R^{o1} representa hidrogênio ou fluoro;

• ou Ar¹ representa um grupo heteroarila de 5 membros da estrutura (Ar-II):



(Ar-II)

em que

▪ Y representa CR⁸ em que R⁸ representa hidrogênio ou halogênio; ou Y representa N;

- R⁷ representa

➤ (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel, em que a dita (C₄₋₆)cicloalquila contendo um átomo de oxigênio do anel é não substituída ou monossubstituída com hidróxi;

➤ -X¹-CO-R^{o1}, em que

➤ X¹ representa uma ligação direta, (C₁₋₃)alquilenos, -O-(C₁₋₃)alquilenos*, -NH-(C₁₋₃)alquilenos*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO-, ou (C₃₋₅)cicloalquilenos; em que os asteriscos indicam a ligação que é ligada ao grupo -CO-R^{o1}; e

➤ R^{o1} representa

- -OH;
- -O-(C₁₋₄)alquila;
- -NH-SO₂-R^{S3} em que R^{S3} representa (C₁₋₄)alquila, (C₃₋₆)cicloalquila em que a (C₃₋₆)cicloalquila contém opcionalmente um átomo de

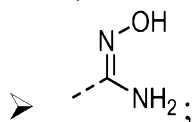
oxigênio do anel, (C₃₋₆)cicloalquil-(C₁₋₃)alquilenos em que a (C₃₋₆)cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, (C₁₋₃)fluoroalquila, ou -NH₂;

- -O-CH₂-CO-R^{O4}, em que R^{O4} representa hidróxi, ou (C₁₋₄)alcóxi, ou -N[(C₁₋₄)alquila]₂;

- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, em que R^{O5} representa (C₁₋₄)alquila ou (C₁₋₄)alcóxi;

- -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)alquila]₂; ou

- (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-il)-metiloxi-;



➤ 2-hidroxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enila;

➤ hidroxi-(C₁₋₄)alquila;

➤ hidroxi-(C₂₋₄)alcóxi;

➤ -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4} em que r representa o número inteiro 0 ou 1; e em que R^{N3} e R^{N4} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄)alquila, hidroxi-(C₂₋₄)alquila, (C₁₋₃)alcoxi-(C₂₋₄)alquila, ou hidróxi;

➤ -NR^{N1}R^{N2}, em que R^{N1} representa independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila, e R^{N2} representa independentemente -CO-H, -CO-(C₁₋₃)alquila, ou -CO-(C₁₋₃)alquilenos-OH;

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} em que R^{N5} e R^{N6} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄)alquila;

➤ -SO₂-R^{S1} em que R^{S1} representa (C₁₋₄)alquila, ou -NR^{N7}R^{N8} em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₃)alquila;

➤ -(CH₂)_q-HET¹, em que q representa o número inteiro 0, 1 ou 2; e em que HET¹ representa 5-oxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila, 3-oxo-2,3-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-5-ila, ou 5-tioxo-4,5-di-hidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ila;

➤ $-(CH_2)_p-HET$, em que p representa o número inteiro 0 ou 1; e em que HET representa uma heteroarila de 5 membros, em que a dita heteroarila de 5 membros é não substituída, ou mono- ou dissustituída, em que os substituintes são independentemente selecionados de (C_{1-4}) alquila, (C_{1-4}) alcóxi, $-COOH$, hidróxi, hidroxí- (C_{1-3}) alquila, (C_{3-5}) cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel, ou $-NR^{N9}R^{N10}$ em que R^{N9} e R^{N10} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-3}) alquila, ou hidroxí- (C_{2-4}) alquila;

▪ R^6 representa

➤ (C_{1-6}) alquila;

➤ (C_{1-4}) alcóxi;

➤ (C_{1-3}) fluoroalquila;

➤ (C_{1-3}) fluoroalcóxi;

➤ halogênio;

➤ hidróxi;

➤ (C_{3-6}) cicloalquila;

➤ (C_{3-6}) cicloalquil-oxi;

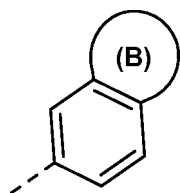
➤ hidroxí- (C_{2-4}) alcóxi;

➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$, em que X^2 representa uma ligação direta; ou X^2 representa $-O-CH_2-CH_2-*$, em que o asterisco indica a ligação que é ligada ao grupo $-NR^{N1}R^{N2}$; e em que R^{N1} e R^{N2} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila, ou (C_{3-6}) cicloalquila;

➤ $-S-R^{S2}$ em que R^{S2} representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila contendo opcionalmente um átomo de oxigênio do anel;

• ou Ar^1 representa uma heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros; em que a dita heteroarila bicíclica de 8 a 10 membros é independentemente monossustituída com $-(C_{0-3})$ alquileno- $COOR^{O2}$ em que R^{O2} representa hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

• ou Ar^1 representa um grupo da estrutura (Ar-III):

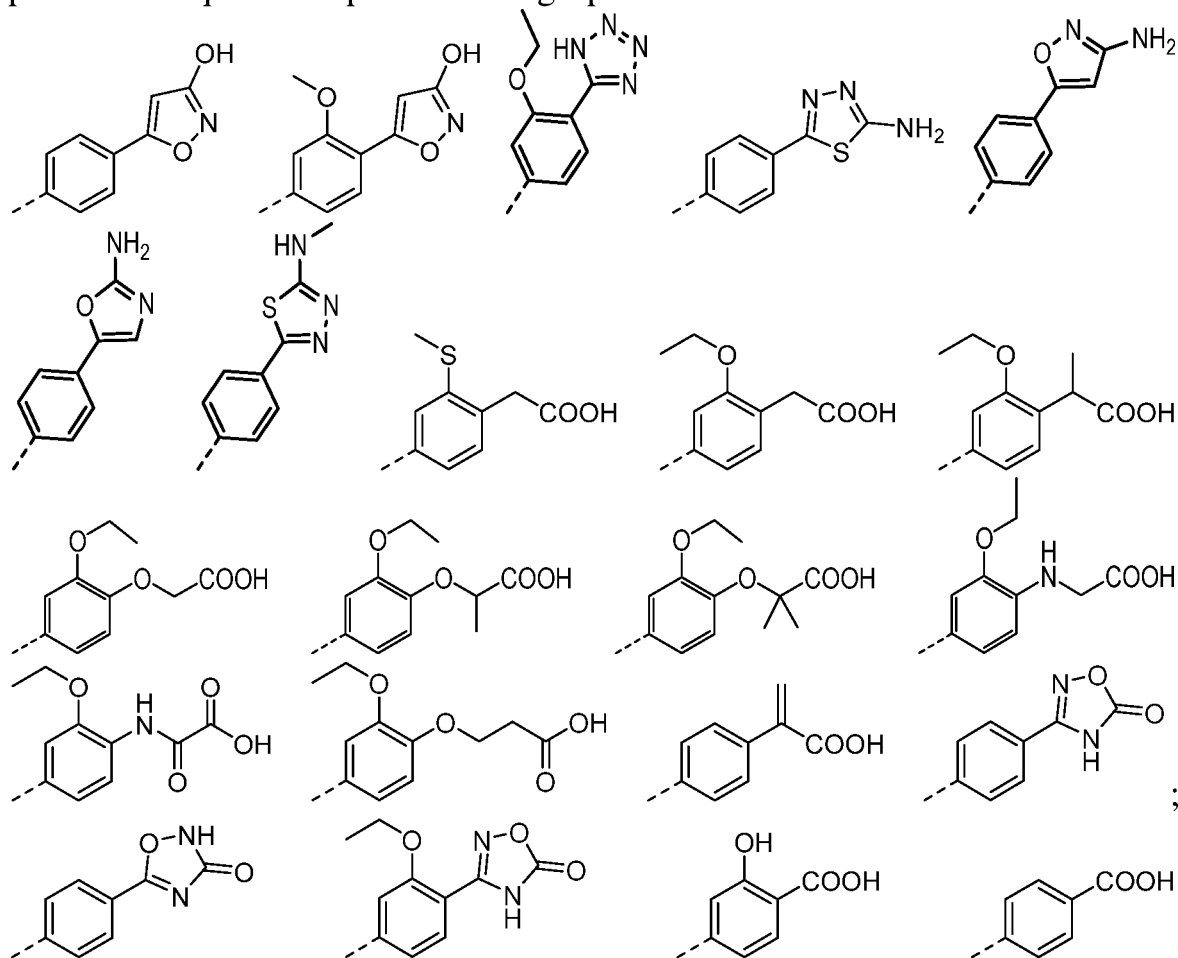


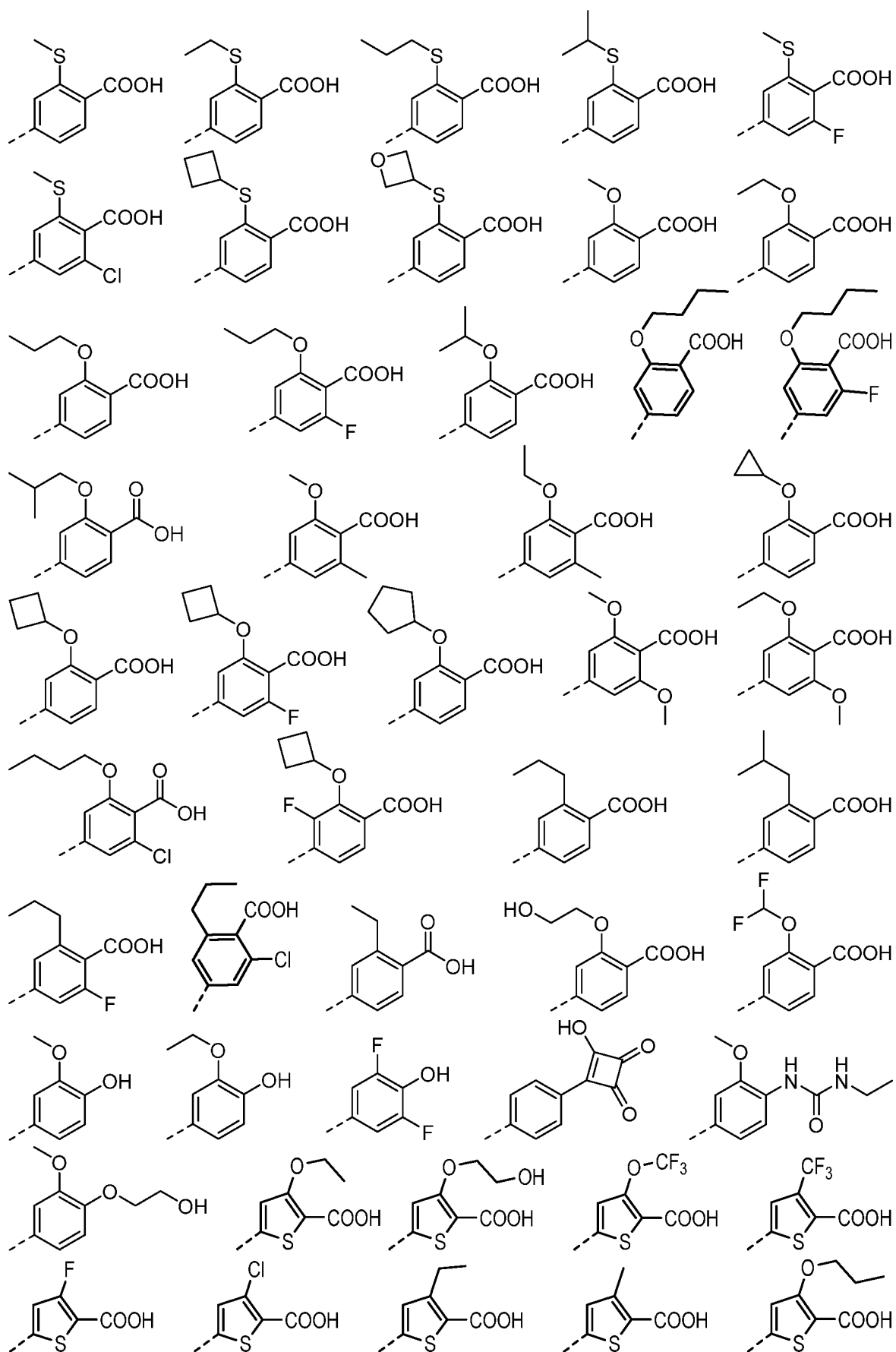
(Ar-III)

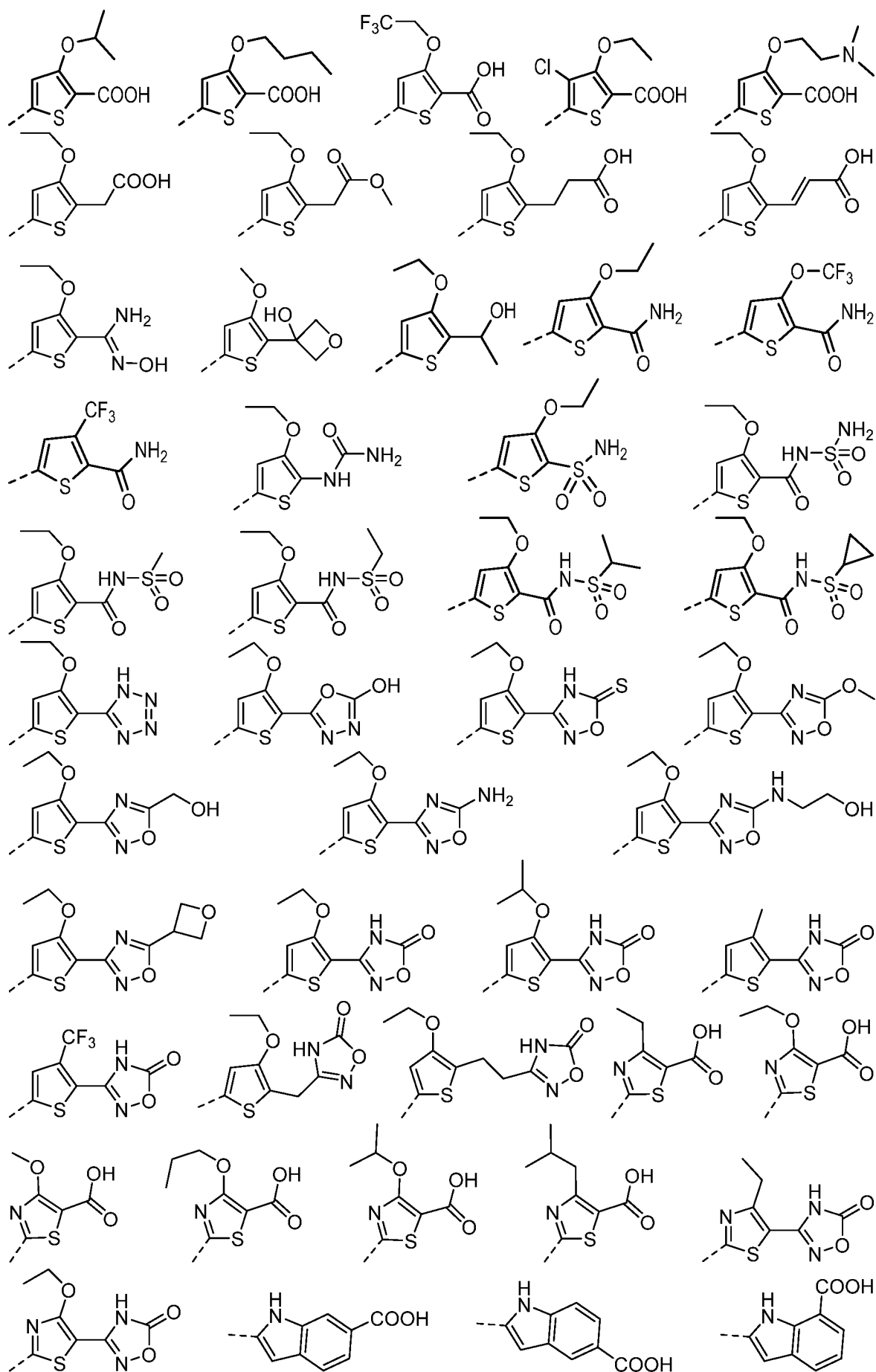
que é selecionado de 2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-6-ila, 3-metil-2-oxo-2,3-di-hidro-benzo-oxazol-5-ila, 1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-indazol-6-ila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-6-ila, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-ila, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinazolin-7-ila, e 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-7-ila;

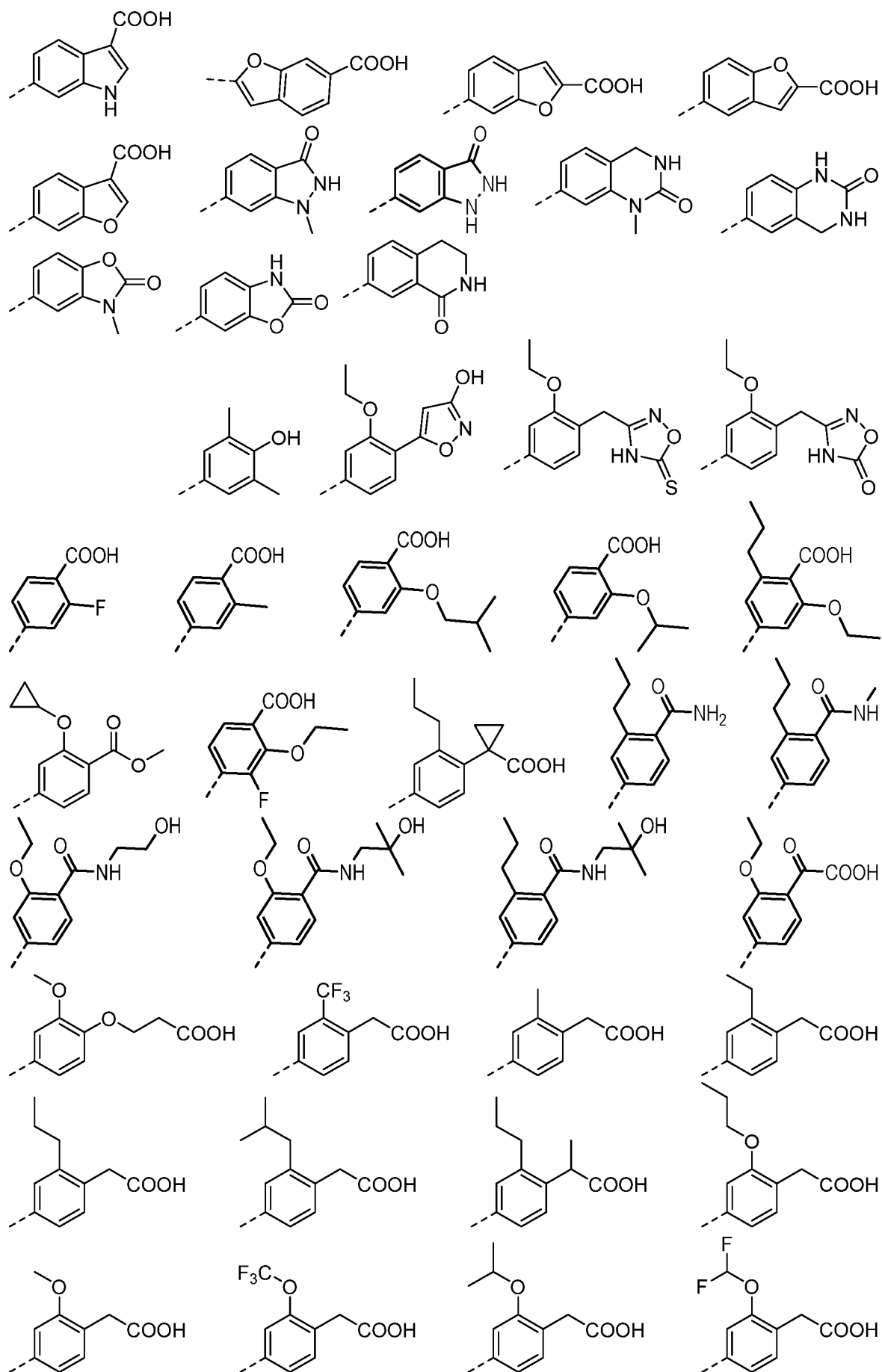
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

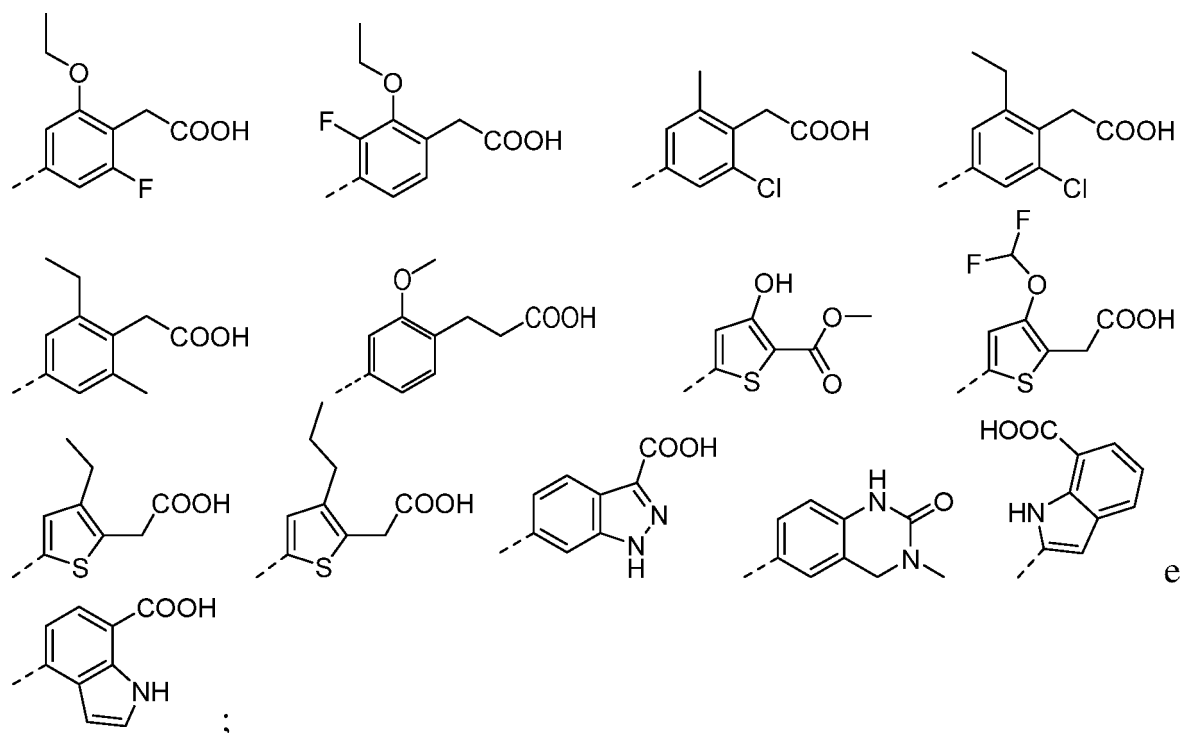
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Ar¹ representa um grupo selecionado de:





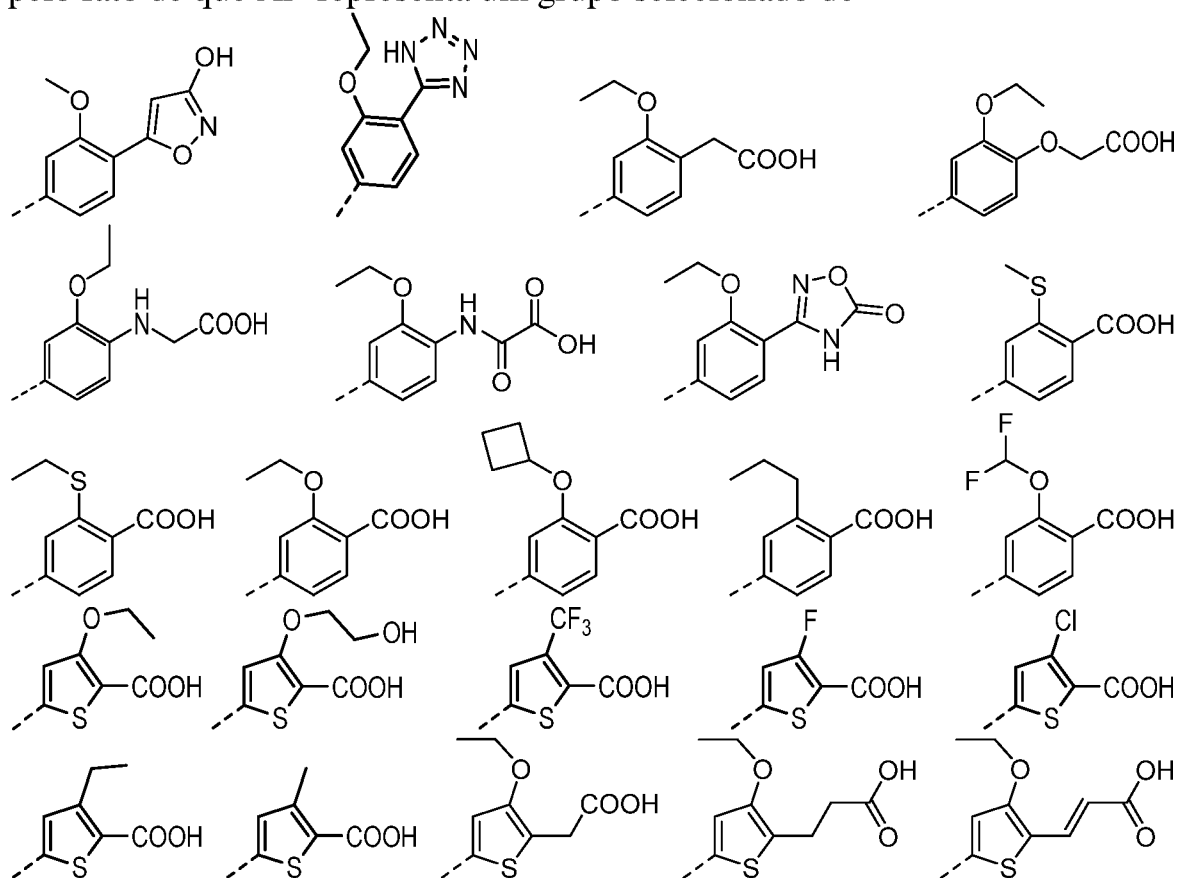


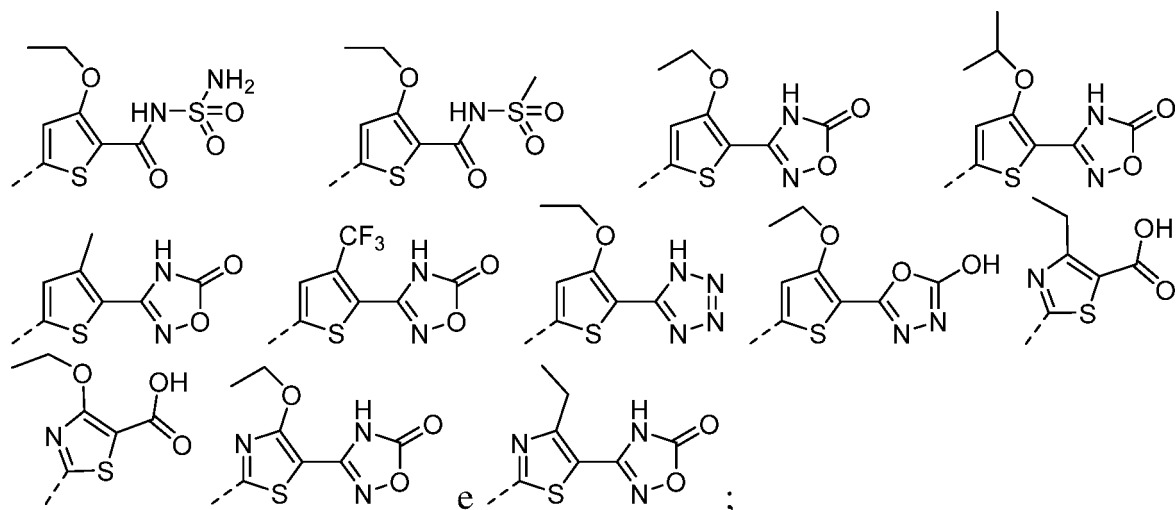




ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

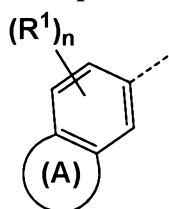
4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Ar¹ representa um grupo selecionado de





ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato de que no fragmento



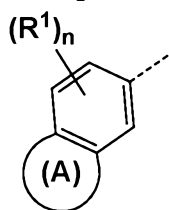
representa

- um grupo selecionado de benzofuranila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, indolila, indazolila, naftila, quinolinila, e isoquinolinila; cujo grupo é independentemente não substituído ou substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois, três, ou quatro substituintes, em que os ditos substituintes R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila, (C_{2-3}) alquenila, (C_{2-3}) alquinila, (C_{1-3}) alcóxi, halogênio, -S- (C_{1-3}) alquila, (C_{1-3}) fluoroalquila, (C_{1-3}) fluoroalcóxi, ciano, ou $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila; ou
- um grupo selecionado de 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofenila, benzo[1,3]dioxolila, 1,3-di-hidro-isobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, indanila, 5,6,7,8-tetra-hidro-naftalenila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, cromanila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, e 3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila; cujo grupo é independentemente não substituído ou substituído com $(R^1)_n$; em que $(R^1)_n$ representa um, dois, ou três substituintes, em que os ditos substituintes

R^1 são independentemente selecionados de (C_{1-3}) alquila, (C_{2-3}) alquenila, (C_{2-3}) alquinila, (C_{1-3}) alcóxi, halogênio, $-S-(C_{1-3})$ alquila, (C_{1-3}) fluoroalquila, (C_{1-3}) fluoroalcóxi, ciano, oxo, ou $-NR^{N7}R^{N8}$ em que R^{N7} e R^{N8} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato de que o fragmento



representa um grupo selecionado dos seguintes grupos a), b), c), e d), ou dos seguintes grupos e), f) e g):

a) benzotiofen-5-ila, benzotiofen-6-ila, 6-metil-benzotiofen-5-ila, 3-metil-benzotiofen-5-ila, 4-metil-benzotiofen-5-ila, 6-metoxi-benzotiofen-5-ila, 5-metoxi-benzotiofen-6-ila, 6-ciano-benzotiofen-5-ila, 3-ciano-benzotiofen-5-ila, 6-etoxi-benzotiofen-5-ila, 4-fluoro-7-metoxi-2-metil-benzotiofen-6-ila, benzoisotiazol-5-ila, benzotiazol-5-ila, benzotiazol-6-ila, benzofuran-5-ila, benzofuran-6-ila, 6-fluoro-benzofuran-5-ila, 6-metoxi-benzofuran-5-ila, 5-metoxi-benzofuran-6-ila, 2-fluoro-5-metoxi-benzofuran-6-ila, 6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-ila, 4,5-difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-ila, benzo-oxazol-6-ila, 1H-indol-5-ila, 1H-indol-6-ila, 1-metil-1H-indol-6-ila, 1-metil-1H-indol-5-ila, 6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-ila, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ila, 1-etil-1H-indol-6-ila, ou 5-metoxi-1-metil-1H-indazol-6-ila;

b) naftalen-2-ila, 3-cloro-naftalen-2-ila, 1-cloro-naftalen-2-ila, 8-fluoro-naftalen-2-ila, 1-fluoro-naftalen-2-ila, 3-metil-naftalen-2-ila, 1-metil-naftalen-2-ila, 1-amino-naftalen-2-ila, 3-etinil-naftalen-2-ila, 1-etinil-naftalen-2-ila, 1-vinil-naftalen-2-ila, 1,3-difluoro-naftalen-2-ila, 3-metoxi-naftalen-2-ila, 3-ciano-naftalen-2-ila, 1-ciano-naftalen-2-ila, 3-metilamino-

naftalen-2-ila, 1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 4-cloro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 4-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 3-etoxi-naftalen-2-ila, 3-metoxi-1-metil-naftalen-2-ila, 3-ciano-1-fluoro-naftalen-2-ila, 3-ciano-1-metil-naftalen-2-ila, 3-isopropoxi-naftalen-2-ila, ou 3-difluorometoxi-naftalen-2-ila;

c) quinolin-6-ila, 6-fluoro-isoquinolin-7-ila, 7-fluoro-isoquinolin-6-ila, 5-fluoro-quinolin-6-ila, 7-metil-quinolin-6-ila, 8-metil-quinolin-7-ila, 4-cloro-7-metil-quinolin-6-ila, 7-cloro-8-metil-quinolin-6-ila, 5,8-difluoro-quinolin-6-ila, ou 7-cloro-8-fluoro-quinolin-6-ila, 5,7-difluoro-quinolin-6-ila;

d) 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-cloro-2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 1,3-di-hidro-isobenzofuran-5-ila, 2,3-di-hidro-benzofuran-5-ila, 2,3-di-hidro-benzofuran-6-ila, indan-5-ila, 3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-ila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 8-cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 8-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 8-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, croman-7-ila, croman-6-ila, 6-cloro-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ila, 7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila, 7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-ila, 7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-ila, 7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-6-ila, ou 8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ila;

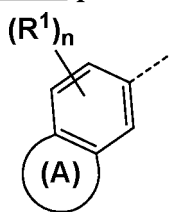
e) 7-metil-benzotiofen-5-ila, 7-metil-benzotiofen-6-ila, 4-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-cloro-benzotiofen-5-ila, 3-cloro-benzotiofen-5-ila, 3-cloro-7-fluoro-benzotiofen-5-ila, 7-fluoro-6-metoxi-benzotiofen-5-ila, 7-trifluorometil-benzotiofen-5-ila;

f) 3-etoxi-1-fluoro-naftalen-2-ila, 3-etoxi-1-metil-naftalen-2-ila; e

g) 7-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, caracterizado pelo fato de que o fragmento



representa

representa um grupo selecionado dos seguintes grupos a), b), c), e d):

a) benzotiofen-5-ila, 6-metil-benzotiofen-5-ila, 4-metil-benzotiofen-5-ila, 6-metoxi-benzotiofen-5-ila, 5-metoxi-benzotiofen-6-ila, 3-ciano-benzotiofen-5-ila, 6-etoxi-benzotiofen-5-ila, benzotiazol-5-ila, benzofuran-5-ila, 6-fluoro-benzofuran-5-ila, 6-metoxi-benzofuran-5-ila, 5-metoxi-benzofuran-6-ila, 6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-ila, 1H-indol-5-ila, ou 1H-indol-6-ila;

b) 1-metil-naftalen-2-ila, 1-etinil-naftalen-2-ila, 3-metoxi-naftalen-2-ila, 1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-ila, 3-etoxi-naftalen-2-ila, 3-metoxi-1-metil-naftalen-2-ila, ou 3-ciano-1-metil-naftalen-2-ila;

c) 7-cloro-8-fluoro-quinolin-6-ila, ou 5,7-difluoro-quinolin-6-ila;

d) 2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 6-difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-ila, 7-metil-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, ou 7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(3-ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(5-metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(3-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(8-fluoro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(5,7-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(3-difluorometoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-(2-hidroxi-etoxi)-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-[6-(2-croman-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-(3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico;

Ácido 4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(6-ciano-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-fluoro-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 2-difluorometoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 6-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-

benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-cloro-8-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-2-metil-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-4-metil-3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etinil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-[6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-8-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(6-Difluorometoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-ciclobutoxi-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-etoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-1H-indol-4-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 5-[6-(2-Benzo[d]isotiazol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2,3-Di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-[6-(2-Benzo-oxazol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(5-Metoxi-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metoxi-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(1,3-Di-hidro-isobenzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(4-cloro-7-metil-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(1-Metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(5-(6-((2-(1H-indol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-{5-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(5-(6-((2-(Benzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(3-Etoxi-5-(6-((2-(7-metil-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(3-Etoxi-5-(6-((2-(6-metoxibenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1H-indol-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-

tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(5-(6-((2-(1H-indol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-{5-[6-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(5-(6-((2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-3-etoxitiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(3-Etoxi-5-(6-((2-(7-fluoroquinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

{6-[4-Etoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-tiofen-2-il]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etil]-amina;

Ácido 4-Etoxi-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-carboxílico;

3-(4-Etoxi-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(4-Etoxi-2-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-(4-Etil-2-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(4-Etil-2-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiazol-5-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-Etoxi-5-(6-((2-(1-metilnaftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-N-sulfamoiltiofeno-2-carboxamida;

N-(3-Etoxi-5-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbonil)-metanossulfonamida;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 6-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzofuran-3-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(4-Metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-4-metil-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-(2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Fluoro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-

metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-[6-(2-Benzofuran-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(4-Cloro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-metoxi-3,4-di-hidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-metil-quinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(1-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(1-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(3-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-[6-(2-indan-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(8-Cloro-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(4,5-Difluoro-7-metoxi-2-metil-benzofuran-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-croman-7-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(3-Cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(1-metil-1H-indol-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(8-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(5-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(1-Amino-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-

6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(1-vinil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 2-Isobutil-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-metilsulfanil-2,3-di-hidro-

benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(6-Ciano-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-2-etoxi-fenoxi)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(5,8-difluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-isopropoxi-naftalen-2-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(1-Cloro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 5-[6-(2-benzotiazol-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Ciano-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-fluoro-7-metoxi-2-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(8-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-quinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(6-fluoro-isoquinolin-7-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido 5-{6-[2-(7-Fluoro-isoquinolin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Ciano-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(2,3-di-hidro-benzofuran-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(1-Fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-fenil)-acético;

Ácido {4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-2-etoxi-fenoxi}-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-3-metoxi-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(1,3-Difluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

3-{3-Etoxi-5-[6-(2-quinolin-6-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(3-Etoxi-5-(6-((2-(quinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

3-{3-Etoxi-5-[6-(2-naftalen-2-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-tiofen-2-il}-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona; e

3-(3-Etoxi-5-(6-((2-(naftalen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)tiofen-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

Ácido 5-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido 4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 3-etoxi-5-{6-[2-(7-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-fluoro-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(5-Fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético;

Ácido (2-Isobutil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-fenil)-acético;

Ácido (2-Isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-ciclobutoxi-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-Isopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 5-{6-[2-(7-Difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (2-Metoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(3-etoxi-1-fluoro-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-(4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenoxi)-propiónico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(7-etinil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-

6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(5-fluoro-7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(7-metoxi-5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

{6-[3-Etoxi-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etil]-amina;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutoxi-benzoico;

Ácido (3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzamida;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-benzoico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-6-metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido 2-(4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propiónico;

Ácido 4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Difluorometoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metilsulfanil-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(5-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (2-Difluorometoxi-4-{6-[2-(7-etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (3-Difluorometoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-tiona;

3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-tiol;

Ácido (4-{6-[2-(6-Metoxi-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-Butoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Etoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(5-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-fenil)-acético;

Ácido 2-Etil-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(7-Etoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etil-benzoico;

Ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(5-metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (4-{6-[2-(7-Metil-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(3-Ciano-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-etoxi-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(3-metoxi-1-metil-naftalen-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etoxi-6-fluoro-4-{6-[2-(4-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-acético;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-fenil)-acético;

Ácido 4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isobutil-benzoico;

Ácido 2-Isobutil-4-{6-[2-(7-metoxi-2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-propiónico;

Ácido (4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-isopropoxi-fenil)-acético;

Ácido 3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenoxi)-propiónico;

Ácido 3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida;

Ácido (4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-acético;

Ácido 2-{4-[6-(2-Benzo[b]tiofen-5-il-etilamino)-pirimidin-4-

il]-2-propil-fenil}-propiónico;

Ácido 2-(4-{6-[2-(4-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-2-propil-fenil)-propiónico;

Ácido 3-Etoxi-5-{6-[2-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

3-(4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-

4-il)fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-ona;

3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ol;

7-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-1-metil-3,4-di-hidro-1H-quinazolin-2-ona;

4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-

il}-2,6-dimetil-fenol;

Ácido 2-Etilsulfanil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 2-Ciclobutoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 3-(3-Etoxi-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-propiónico;

3-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-

pirimidin-4-il}-fenil)-4-hidroxi-ciclobut-3-eno-1,2-diona;

Ácido (2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-

etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-oxo-acético;

Éster metílico de ácido 2-Ciclopropoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido (2-Cloro-6-etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acético;

Ácido (2-Etil-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-6-metil-fenil)-acético;

Ácido (3-Etil-5-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-acético;

5-(2-Etoxi-4-{6-[2-(7-fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-isoxazol-3-ol;

5-(2-etoxi-4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-3(2H)-ona;

5-(4-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ol;

5-(4-(6-((2-(7-fluorobenzo[b]tiofen-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-2-metoxifenil)isoxazol-3(2H)-ona; e

(5-{6-[2-(7-Fluoro-benzo[b]tiofen-5-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3-propil-tiofen-2-il)-acético;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, como princípio ativo, um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso na prevenção ou tratamento de doenças selecionadas do

grupo que consiste em câncer; dor; endometriose; doença renal policística autossômica dominante; síndromes isquêmicas agudas em pacientes ateroscleróticos; pneumonia; e doenças neurodegenerativas; ou para uso no controle da fertilidade feminina.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso na prevenção ou tratamento de um câncer selecionado de melanoma; câncer de pulmão; câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; câncer do endométrio; câncer nos ovários; câncer cervical; e neuroblastoma.

14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de doenças selecionadas do grupo que consiste em câncer; dor; endometriose; doença renal policística autossômica dominante; síndromes isquêmicas agudas em pacientes ateroscleróticos; pneumonia; e doenças neurodegenerativas; ou no controle da fertilidade feminina.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de um câncer, em que o dito câncer é tratado por modulação de uma resposta imune compreendendo a reativação do sistema imunológico no tumor; em que o dito composto é opcionalmente usado em combinação com um ou mais agentes quimioterápicos e/ou radioterapia e/ou terapia alvejada.

16. Método de modulação de uma resposta imune em um indivíduo com um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou de um composto da fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou de um sal

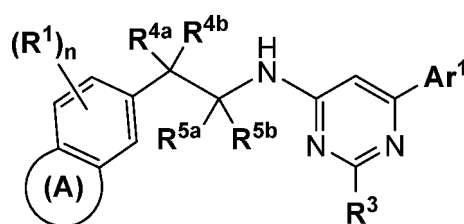
farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que a dita quantidade eficaz reativa o sistema imunológico no tumor do dito indivíduo.

17. Método de profilaxia ou tratamento de câncer; dor; endometriose; doença renal policística autossômica dominante; síndromes isquêmicas agudas em pacientes ateroscleróticos; pneumonia; e doenças neurodegenerativas; ou para o controle da fertilidade feminina, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um composto da fórmula (II) como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo.

RESUMO

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE MODULAÇÃO DE UMA RESPOSTA IMUNE EM UM INDIVÍDUO COM UM TUMOR, E, MÉTODO DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO

A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina da Fórmula (I)



Fórmula (I)

em que $(R^1)_n$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} e Ar^1 são como descritos na descrição e seu uso no tratamento de câncer por modulação de uma resposta imune compreendendo uma reativação do sistema imunológico no tumor. A invenção refere-se adicionalmente aos novos derivados de benzofurano e benzotiofeno da Fórmula (II) e seu uso como produtos farmacêuticos, à sua preparação, a sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e a seu uso como produtos farmacêuticos, a composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos da Fórmula (I), e especialmente a seu uso como moduladores dos receptores de prostaglandina 2 EP2 e/ou EP4.