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

(21) BR 112020020832-9 A2

(22) Data do Depósito: 12/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 19/01/2021

(54) Título: INIBIDORES DE BCL6

(51) Int. Cl.: C07D 498/04; C07D 498/08; C07D 498/20; C07D 513/04; C07D 471/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/04/2018 GB 1806132.5; 23/11/2018 GB 1819136.1.

(71) Depositante(es): CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED; THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL CANCER HOSPITAL.

(72) Inventor(es): BENJAMIN RICHARD BELLENIE; KWAI MING JACK CHEUNG; OWEN ALEXANDER DAVIS; SWEN HOELDER; ROSEMARY HUCKVALE; GAVIN COLLIE; MIRCO MENICONI; ALFIE BRENNAN; MATTHEW GARTH LLOYD.

(86) Pedido PCT: PCT GB2019051058 de 12/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/197842 de 17/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 09/10/2020

(57) Resumo: INIBIDORES DE BCL6. A presente invenção se refere a compostos de fórmula I que funcionam como inibidores da atividade de BCL6 (linfoma 6 de células B): Fórmula I em que X1, X2, R1, R2, R30, R31 e Anel A são, cada um, conforme definido no presente documento. A presente invenção também se refere a processos para a preparação desses compostos, a composições farmacêuticas que compreendem os mesmos e ao seu uso no tratamento de distúrbios proliferativos, como câncer, bem como outras doenças ou afecções nas quais a atividade de BCL6 está implicada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“INIBIDORES DE BCL6”.**

INTRODUÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a determinados compostos que funcionam como inibidores de atividade de BCL6 (linfoma de célula B 6). A presente invenção também refere-se a processos para a preparação desses compostos, para composições farmacêuticas que compreendem os mesmos, e ao seu uso no tratamento de distúrbios proliferativos, como câncer, assim como outras doenças ou afecções em que a atividade de BCL6 é implicada.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] BCL6 é um repressor de transcrição de dedo de zinco que desempenha um papel na formação e desenvolvimento de centros germinais, em que células B passam por hipermutação somática e recombinação dos genes de imunoglobulina, de modo a gerar diversidade em anticorpos contra uma variedade de antígenos estranhos (Dent et al., Science, 1997, 276, 589 a 592). BCL6 permite a proliferação de células B de produção de anticorpo através da repressão de genes envolvidos na resposta de danificação de DNA, parada de ciclo celular e apoptose. BCL6 media essa repressão através do recrutamento das proteínas correpressoras SMRT, NCoR e BCoR a um motivo de sulco estendido que se forma ao longo da interface de dímero do domínio de BCL6 BTB (BR-C, Ttk e Bab) (Ahmad et al., Mol Cell, 2003, 12, 1.551 a 1.564; Ghetu et al., Mol Cell, 2008, 29, 384 a 391). A regulação ascendente genética do gene BCL6, como visto em muitos linfomas, leva à proliferação de célula B maliciosa (Hatzi & Melnick, Trends Mol Med, 2014, 20, 343 a 352). Portanto, há uma necessidade de desenvolver agentes que inibem os efeitos tumorigênicos de BCL6, através de ligação seletiva ao domínio de BTB e prevenção de recrutamento de correpressor ou através da ligação ao domínio de BTB

e indução de degradação de proteína (Kerres et al. Cell Rep., 2017, 20, 2.860 a 2.875).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[003] De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção é fornecido um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento.

[004] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto conforme definido no presente documento, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura por adição com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[005] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um método para inibir atividade de BCL6, *in vitro* ou *in vivo*, em que o dito método compreende colocar uma célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente documento.

[006] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um método para inibir proliferação celular, *in vitro* ou *in vivo*, em que o dito método compreende colocar uma célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente documento ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[007] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um método para tratar uma doença ou distúrbio em que a atividade de BCL6 é implicada em um paciente que precisa de tal tratamento, em que o dito método compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou

um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente documento, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[008] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um método para tratar um distúrbio proliferativo em um paciente que precisa de tal tratamento, em que o dito método compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente documento ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[009] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um método para tratar câncer em um paciente que precisa de tal tratamento, em que o dito método compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente documento ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[010] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento para uso em terapia.

[011] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento, para uso no tratamento de uma afecção proliferativa.

[012] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um composto, ou um sal, hidrato ou solvato

farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade particular, o câncer é câncer humano.

[013] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento para uso na inibição de atividade de BCL6.

[014] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio em que a atividade de BCL6 é implicada.

[015] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido o uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma afecção proliferativa.

[016] Adequadamente, o distúrbio proliferativo é câncer, adequadamente um câncer humano (por exemplo, cânceres hematológicos como linfomas (que incluem linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL) e linfoma de célula T angioimunoblástico (AITL)), leucemias (que incluem leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia mieloide crônica (CML)) e mieloma múltiplo e tumores sólidos (que incluem glioma, câncer de mama, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) e carcinomas de célula escamosa (SCC) (que incluem SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário)).

[017] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido o uso de um composto ou um sal, hidrato ou solvato

farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[018] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um uso de um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para a inibição de atividade de BCL6.

[019] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio em que a atividade de BCL6 é implicada.

[020] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um processo para preparar um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento.

[021] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção é fornecido um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, obtenível, ou obtido, ou diretamente obtido através de um processo de preparação de um composto conforme definido no presente documento.

[022] De acordo com um aspecto adicional da presente invenção são fornecidos intermediários inovadores conforme definidos no presente documento que são adequados para uso em qualquer um dos métodos sintéticos apresentados no presente documento.

[023] Recursos, que incluem recursos opcionais, adequados e preferenciais, em relação a um aspecto da invenção também podem ser recursos, que incluem recursos opcionais, adequados e preferenciais, em relação a qualquer outro aspecto da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[024] A menos que seja afirmado de outra forma, os seguintes termos usados na especificação e nas reivindicações têm os seguintes significados apresentados abaixo.

[025] Deve ser verificado que referências a “tratar” ou ao “tratamento” incluem profilaxia, assim como o alívio de sintomas estabelecidos de uma afecção. “Tratar” ou “tratamento” de um estado, distúrbio ou afecção inclui, portanto: (1) prevenção ou retardamento do aparecimento de sintomas clínicos do estado, distúrbio ou afecção que se desenvolve em um ser humano que pode estar afligido com ou predisposto ao estado, distúrbio ou afecção, porém, não experiencia ou exibe ainda sintomas clínicos ou subclínicos do estado, distúrbio ou afecção, (2) inibição do estado, distúrbio ou afecção, *isto é,* paragem, redução ou retardamento do desenvolvimento da doença ou um relapso da mesma (no caso de tratamento de manutenção) ou pelo menos um sintoma clínico ou subclínico da mesma ou (3) mitigação ou atenuação da doença, *isto é,* causar regressão do estado, distúrbio ou afecção ou pelo menos um dos seus sintomas clínicos ou subclínicos.

[026] Uma “quantidade terapeuticamente eficaz” significa a quantidade de um composto que, quando administrada a um mamífero para tratamento de uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A “quantidade terapeuticamente eficaz” variará dependendo do composto, da doença e sua gravidade e da idade, peso, *etc.*, do mamífero a ser tratado.

[027] Neste relatório descritivo, o termo “alquila” inclui grupos alquila de cadeia tanto linear quanto ramificada. As referências aos grupos alquila individuais, como “propila”, são específicas somente da versão de cadeia linear e as referências aos grupos alquila de cadeia ramificada individuais, como “isopropila”, são específicas somente da

versão de cadeia ramificada. Por exemplo, “(1-6C)alquila” inclui (1-4C)alquila, (1-3C)alquila, propila, isopropila e *t*-butila.

[028] O termo “(m-nC)” ou “grupo (m-nC)” usado sozinho ou como um prefixo refere-se a qualquer grupo que tem m a n átomos de carbono.

[029] Um grupo "alquileno" é um grupo alquila que está posicionado entre e serve para conectar dois outros grupos químicos. Assim, "(1-6C)alquileno" significa um radical hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), 2-metilpropileno (-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-), pentileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-) e similares.

[030] O termo "alquenila" refere-se aos grupos alquila de cadeia linear e ramificada que compreendem 2 ou mais átomos de carbono, em que pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono está presente dentro do grupo. Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila e but-2,3-enila e inclui todos os isômeros geométricos (E/Z) possíveis.

[031] O termo "alquinila" refere-se aos grupos alquila de cadeia linear e ramificada que compreendem 2 ou mais átomos de carbono, em que pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono está presente dentro do grupo. Exemplos de grupos alquinila incluem acetilenila e propinila.

[032] “(3-10C)cicloalquila" significa um anel de hidrocarboneto que contém de 3 a 10 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e biciclo[2.2.1]heptila.

[033] “(3-10C)cicloalquenila” significa um anel de hidrocarboneto que contém de 3 a 10 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclo-hexenila ou ciclo-

heptenila, como 3-ciclo-hexen-1-ila, ou ciclo-octenila.

[034] O termo "alcóxi" refere-se aos grupos alquila de cadeia linear e ramificada ligados a O. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi e *t*-butóxi.

[035] O termo "haloalquila" ou "haloalcóxi" é usado no presente documento para se referir a um grupo alquila ou alcóxi, respectivamente, em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por átomos de halogênio (por exemplo, flúor). Exemplos de grupos haloalquila incluem $-CH_2F$, $-CHF_2$ e $-CF_3$. Exemplos de grupos haloalcóxi incluem $-OCH_2F$, e $-OCF_3$.

[036] O termo "aminoalquila" refere-se a um grupo alquila no qual um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por um grupo amino (NH_2). Exemplos de grupos aminoalquila incluem $-CH_2NH_2$ e $-C_2H_4NH_2$.

[037] O termo "halo" ou "halogeno" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, adequadamente flúor, cloro e bromo, mais adequadamente, flúor e cloro.

[038] O termo "carbociclila", "carbocíclico" ou "carbociclo" significa um sistema (ou sistemas) de anel que contém carbono espiro bicíclico ou em ponte, fundido, monocíclico, saturado ou parcialmente saturado, não aromático. Os anéis carbocíclicos monocíclicos contêm cerca de 3 a 12 (adequadamente de 3 a 7) átomos de anel. Os carbociclos bicíclicos contêm de 6 a 17 átomos membros, adequadamente 7 a 12 átomos membros, no anel. Anéis carbocíclicos bicíclicos podem ser sistemas de anel fundidos, espiro ou em ponte. Exemplos de grupos carbocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexenila e espiro[3.3]heptanila.

[039] O termo "heterociclila", "heterocíclico" ou "heterociclo" significa um sistema (ou sistemas) de anel heterocíclico espiro bicíclico ou em ponte, fundido, monocíclico, saturado ou parcialmente saturado,

não aromático. Os anéis heterocíclicos monocíclicos contêm de cerca de 3 a 12 (adequadamente de 3 a 7) átomos de anel, de 1 a 5 (adequadamente 1, 2 ou 3) heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel. Os heterociclos bicíclicos contêm de 7 a 17 átomos membros, adequadamente 7 a 12 átomos membros, no anel. Anéis heterocíclicos bicíclicos podem ser sistemas de anel fundidos, espiro ou em ponte. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem éteres cíclicos como oxiranila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, dioxanila e éteres cíclicos substituídos. Heterociclos que contêm nitrogênio incluem, por exemplo, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidrotriazinila, tetra-hidropirazolila e similares. Heterociclos que contêm enxofre típicos incluem tetra-hidrotienila, di-hidro-1,3-ditiol, tetra-hidro-2*H*-tiopirano e hexa-hidrotiepina. Outros heterociclos incluem di-hidro-oxatiolila, tetra-hidro-oxazolila, tetra-hidro-oxadiazolila, tetra-hidrodioxazolila, tetra-hidro-oxatiazolila, hexa-hidrotriazinila, tetra-hidro-oxazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetra-hidropirimidinila, dioxolinila, octa-hidrobenzofuranila, octa-hidrobenzimidazolila e octa-hidrobenzotiazolila. Para heterociclos que contêm enxofre, os heterociclos de enxofre oxidados que contêm grupos SO ou SO_2 também estão incluídos. Exemplos incluem as formas de sulfóxido e sulfona de tetra-hidrotienila e tiomorfolinila, como 1,1-dióxido de tetra-hidrotieno e 1,1-dióxido de tiomorfolinila. Heterociclos podem compreender 1 ou 2 substituintes de oxo (=O) ou tioxo (=S). Um valor adequado para um grupo heterociclila que transporta 1 ou 2 substituintes de oxo (=O) ou tioxo (=S) é, por exemplo, 2-oxopirrolidinila, 2-tioxopirrolidinila, 2-oxoimidazolidinila, 2-tioxoimidazolidinila, 2-oxopiperidinila, 2,5-dioxopirrolidinila, 2,5-dioxoimidazolidinila ou 2,6-dioxopiperidinila. Grupos heterociclila particulares são heterociclilas de 3 a 7 membros monocíclicas saturadas que contêm 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados dentre nitrogênio,

oxigênio ou enxofre, por exemplo azetidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, morfolinila, tetra-hidrotienila, 1,1-dióxido de tetra-hidrotienila, tiomorfolinila, 1,1-dióxido de tiomorfolinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila ou homopiperazinila. Como a pessoa habilidosa apreciaria, qualquer heterociclo pode estar ligado a outro grupo através de qualquer átomo adequado, como através de um átomo de carbono ou nitrogênio. No entanto, a referência no presente documento a piperidino ou morfolino refere-se a um anel de piperidin-1-ila ou morfolin-4-ila que está ligado através do nitrogênio anelar.

[040] Por “sistemas de anel em ponte” se entende sistemas de anel nos quais dois anéis compartilham mais do que dois átomos, consultar, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edição, Wiley Interscience, páginas 131 a 133, 1992. Exemplos de sistemas de anel de heterociclila em ponte incluem aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, aza-biciclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano e quinuclidina.

[041] Por “sistemas de anel bicíclicos espiro” se entende que os dois sistemas de anel compartilham um átomo de carbono espiro comum, *isto é,* o anel heterocíclico está ligado a um anel carbocíclico ou heterocíclico adicional através de um átomo de carbono espiro comum único. Exemplos de sistemas de anel espiro incluem 6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptanos, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanos, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano e 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano.

[042] O termo “heteroarila” ou “heteroaromático” significa um anel mono-, bi- ou policíclico aromático que incorpora um ou mais (por exemplo, 1 a 4, particularmente 1, 2 ou 3) heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. O termo heteroarila inclui tanto espécies monovalentes quanto espécies divalentes. Exemplos de

grupos heteroarila são grupos monocíclicos e bicíclicos que contêm de cinco a doze membros anelares e mais normalmente de cinco a dez membros anelares. O grupo heteroarila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de 5 ou 6 membros ou um anel bicíclico de 9 ou 10 membros, por exemplo, uma estrutura bicíclica formada a partir de anéis com cinco e seis membros fundidos ou dois anéis com seis membros fundidos. Cada anel pode conter até cerca de quatro heteroátomos tipicamente selecionados dentre nitrogênio, enxofre e oxigênio. Tipicamente, o anel de heteroarila conterá até 3 heteroátomos, mais normalmente até 2, por exemplo, um único heteroátomo. Em uma modalidade, o anel de heteroarila contém pelo menos um átomo de nitrogênio anelar. Os átomos de nitrogênio nos anéis de heteroarila podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não básicos como no caso de um nitrogênio de indol ou pirrol. Em geral, o número de átomos de nitrogênio básicos presentes no grupo heteroarila, que inclui quaisquer substituintes de grupo amino do anel, será menor do que cinco.

[043] Os exemplos de heteroarila incluem furila, pirrolila, tienila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, 1,3,5-triazenila, benzofuranila, indolila, isoindolila, benzotienila, benzoxazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotiazolila, indazolila, purinila, benzofurazanila, quinolila, isoquinolila, quinazolinila, quinoxalinila, cinolinila, pteridinila, naftiridinila, carbazolila, fenazinila, benzisoquinolinila, piridopirazinila, tieno[2,3-b]furanila, 2H-furo[3,2-b]-piranila, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinila, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolila, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolila, pirazino[2,3-d]piridazinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinila. “Heteroarila” abrange também sistemas de anel bi- ou policíclicos parcialmente aromáticos em que pelo menos um anel é um anel

aromático e um ou mais dentre os outros anéis são um anel saturado ou parcialmente saturado, não aromático, contanto que pelo menos um anel contenha um ou mais heteroátomos selecionados dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Exemplos de grupos heteroarila parcialmente aromáticos incluem, por exemplo, tetra-hidroisoquinolinila, tetra-hidroquinolinila, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, di-hidrobenzotienila, di-hidrobenzofuranila, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, benzo[1,3]dioxolila, 2,2-dioxo-1,3-di-hidro-2-benzotienila, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuranila, indolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,8-naftiridinila, 1,2,3,4-tetra-hidropirido[2,3-*b*]pirazinila e 3,4-di-hidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinila.

[044] Exemplos de grupos heteroarila com cinco membros incluem, porém, sem limitação, grupos pirrolila, furanila, tienila, imidazolila, furazanila, oxazolila, oxadiazolila, oxatriazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, triazolila e tetrazolila.

[045] Exemplos de grupos heteroarila com seis membros incluem, porém, sem limitação, piridila, pirazinila, piridazinila, pirimidinila e triazinila.

[046] Um grupo heteroarila bicíclico pode ser, por exemplo, um grupo selecionado dentre:

[047] um anel de benzeno fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares;

[048] um anel de piridina fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares;

[049] um anel de pirimidina fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[050] um anel de pirrol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares;

[051] um anel de pirazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[052] um anel de pirazina fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[053] um anel de imidazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[054] um anel de oxazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[055] um anel de isoxazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[056] um anel de tiazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[057] um anel de isotiazol fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1 ou 2 heteroátomos anelares;

[058] um anel de tiofeno fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares;

[059] um anel de furano fundido a um anel de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares;

[060] um anel de ciclo-hexila fundido a um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares; e

[061] um anel de ciclopentila fundido a um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros que contém 1, 2 ou 3 heteroátomos anelares.

[062] Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos que contêm um anel com seis membros fundido a um anel com cinco membros incluem, porém, sem limitação, grupos benzofuranila, benzotiofenila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, isobenzofuranila, indolila, isoindolila, indolizinila, indolinila, isoindolinila, purinila (por exemplo, adeninila, guaninila), indazolila, benzodioxolila e pirazolopiridinila.

[063] Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos que contêm dois anéis com seis membros fundidos incluem, porém, sem limitação, grupos quinolinila, isoquinolinila, cromanila, tiocromanila,

cromenila, isocromenila, cromanila, isocromanila, benzodioxanila, quinolizinila, benzoxazinila, benzodiazinila, piridopiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, ftalazinila, naftiridinila e pteridinila.

[064] O termo “arila” significa um anel aromático cíclico ou policíclico que tem de 5 a 12 átomos de carbono. O termo arila inclui tanto espécies monovalentes quanto espécies divalentes. Exemplos de grupos arila incluem, porém, sem limitação, fenila, bifenila, naftila e similares. Em uma modalidade particular, uma arila é fenila.

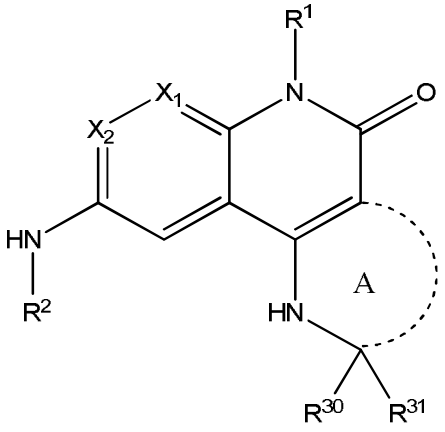
[065] O termo “opcionalmente substituído” refere-se a quaisquer grupos, estruturas ou moléculas que são substituídos e aqueles que não são substituídos. O termo "em que um/qualquer grupo CH, CH_2, CH_3 ou heteroátomo (isto é, NH) dentro de um grupo de R^1 é opcionalmente substituído " significa adequadamente que (qualquer) um dos radicais de hidrogênio do grupo R^1 é substituído por um grupo estipulado relevante.

[066] Quando os substituintes opcionais são escolhidos dentre “um ou mais” grupos deve-se entender que essa definição inclui todos os substituintes que são escolhidos dentre um dos grupos especificados ou os substituintes que são escolhidos dentre dois ou mais dos grupos especificados.

[067] A frase “composto da invenção” significa aqueles compostos que são revelados no presente documento, tanto genericamente como especificamente.

Compostos da invenção

[068] Em um aspecto, a presente invenção refere-se a compostos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou solvatos dos mesmos, que têm a fórmula estrutural (I), mostrada abaixo:



Fórmula (I)

em que:

[069] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, halogênio, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano ou NR^bR^c, em que R^b e R^c são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[070] X_2 é selecionado dentre N, CH, CF, CCl ou C-CH_3;

[071] R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

[072] -L-Y-Z

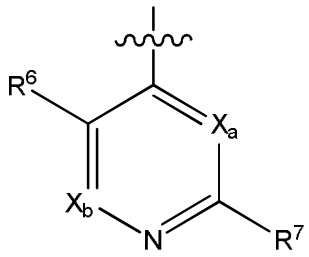
[073] em que:

[074] L está ausente ou é (1-3C)alquileno;

[075] Y está ausente ou é O, C(O), C(O)O ou C(O)N(R^e), em que R^e é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[076] Z é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[077] R^2 é selecionado dentre um grupo de Fórmula A mostrado abaixo:



Fórmula A

[078] em que:

[079] ~ denota o ponto de ligação;

[080] X_a é selecionado dentre N, CH ou CF;

[081] X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

[082] R^6 é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

[083] R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-4C)alquila, (1-4C)alcóxi, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenila, (2-4C)alquinila ou um grupo da fórmula:

[084] $-Y_3-Z_3$

[085] em que:

[086] Y_3 está ausente ou é O, S, SO, SO_2, $N(R^j)(CR^jR^k)_{q1}$ (em que q_1 é 0, 1 ou 2), C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R^j)$, $N(R^j)C(O)$, $N(R^j)C(O)N(R^k)$, $N(R^j)C(O)O$, $OC(O)N(R^j)$, $S(O)_2N(R^j)$ ou $N(R^j)SO_2$, em que R^j e R^k são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[087] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (2-4C)alquenila, (2-4C)alquinila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila ou heterociclila de 4 a 12 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, CO_2H, SO_2NH_2, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m, OR^l ou SR^l

em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila; ou Z^3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

[088] $-L_Z-W_Z$

[089] em que:

[090] L_Z é um (1-5C)alquileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila ou oxo; e

[091] W_Z é halo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, hidróxi, (1-4C)alcóxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ ou $NR^{xa}R^{xb}$, em que R^{xa} e R^{xb} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[092] R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, (1-4C)haloalquila ou ciano, em que cada substituinte (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, hidróxi, (1-2C)alcóxi, NR^uR^v, (1-2C)aminoalquila ou halo, em que R^u e R^v são independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[093] R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, ciano, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

[094] $Y_5-L_5-Z_5$

[095] em que:

[096] Y_5 está ausente ou é selecionado dentre C(O)O ou $C(O)N(R^w)$, em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[097] L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[098] Z_5 é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 6 membros; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-

2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano, nitro ou hidróxi; ou

[099] R^{30} e R^{31} estão ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formem um anel carbocíclico de 4 a 6 membros ou um anel heterocíclico; e

[100] o Anel A é um anel heterocíclico de 6 ou 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, espiro-ciclopropila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano ou hidróxi.

[101] Em um grupo particular de compostos da presente invenção, não mais que um dentre X_1 e X_2 é nitrogênio.

[102] Os compostos particulares da invenção incluem, por exemplo, compostos da Fórmula I, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos e/ou solvatos dos mesmos, em que, a menos que seja afirmado de outra forma, cada um dentre X_1, X_2, R^1, R^2, R^7, R^{30}, R^{31}, Anel A e quaisquer grupos substituintes associados têm qualquer um dos significados definidos anteriormente no presente documento ou em qualquer um dos parágrafos (1) a (64) doravante:-

[103] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, flúor, cloro, (1-2C)alcóxi, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCF_3, ciano ou NR^bR^c, em que R^b e R^c são independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[104] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, metila, flúor, cloro, hidróxi, OCH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCF_3, acetilenila, ciano ou NH_2;

[105] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, metila, flúor, cloro, hidróxi, OCH_3, CH_2F, CHF_2, acetilenila ou ciano;

[106] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, metila, flúor, cloro, OCH_3, acetilenila ou ciano;

[107] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, (1-2C)alquila ou (1-2C)alcóxi;

[108] X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, metila, OCH_3, flúor ou cloro;

[109] X_1 é selecionado dentre N ou CH;

[110] X_1 é N;

[111] X_1 é CH;

[112] X_2 é selecionado dentre CH, CF ou C-CH_3;

[113] X_2 é selecionado dentre CH ou CF;

[114] X_2 é CH;

[115] R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

[116] -L-Y-Z

[117] em que:

[118] L está ausente ou é (1-3C)alquileno;

[119] Y está ausente ou C(O), C(O)O ou C(O)N(R^e), em que R^e é selecionado dentre hidrogênio ou metila; e

[120] Z é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[121] R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

[122] -L-Z

[123] em que:

[124] L está ausente ou é (1-3C)alquileno; e

[125] Z é (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 ou 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente,

por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila.

[126] R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

[127] -L-Z

[128] em que:

[129] L está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[130] Z é (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, ou heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[131] R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

[132] -L-Z

[133] em que:

[134] L está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[135] Z é (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, metila, flúor, NR^gR^h ou OR^g, em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[136] R^1 é selecionado de hidrogênio, (1-6C)alquila ou um grupo da fórmula:

[137] -L-Z

[138] em que:

[139] L é (1-2C)alquileno; e

[140] Z é (3-6C)cicloalquila ou heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais

grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou metila.

[141] R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

[142] -L-Z

[143] em que:

[144] L está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[145] Z é uma (3-6C)cicloalquila, ou uma heterociclila de 4 a 6 membros; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, metila, flúor, NR^gR^h ou OR^g, em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[146] (19) R^1 é selecionado dentre hidrogênio, (1-6C)alquila ou (3-6C)cicloalquila, em que os grupos (1-6C)alquila ou (3-6C)cicloalquila são opcionalmente substituídos, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre metila, flúor, NR^gR^h ou OR^g, em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[147] (20) R^1 é (1-6C)alquila opcionalmente substituída, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre flúor, NR^gR^h ou OR^g, em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[148] (21) R^1 é (1-3C)alquila opcionalmente substituída, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre NR^gR^h ou OH, em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[149] (22) R^1 é (1-6C)alquila (por exemplo, metila);

[150] (23) R^1 é um grupo da fórmula:

[151] -L-Z

[152] em que:

[153] L é (1-2C)alquileno; e

[154] Z é (3-6C)cicloalquila; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, metila, flúor, NR^gR^h ou OR^g, em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[155] (24) R^1 é um grupo da fórmula:

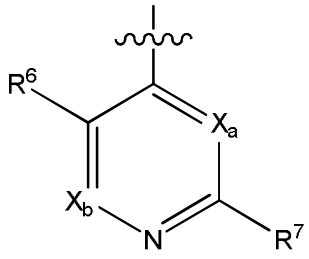
[156] -L-Z

[157] em que:

[158] L é CH_2; e

[159] Z é (3-4C)cicloalquila; em que Z é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre metila, flúor e OH;

[160] (25) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[161] em que:

[162] ~ denota o ponto de ligação;

[163] X_a é selecionado dentre N, CH ou CF;

[164] X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

[165] R^6 é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

[166] R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-4C)alquila, (1-4C)alcóxi, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, (2-4C)alquenila, (2-4C)alquinila ou um grupo da fórmula:

[167] $-Y_3-Z_3$

[168] em que:

[169] Y_3 está ausente ou é O, S, $N(R^j)(CR^jR^k)_{q1}$ (em que q_1 é 0, 1 ou 2), C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R^j)$ ou $N(R^j)C(O)$, em que R^j e R^k são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[170] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 12 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, ciclopropila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila; ou Z^3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

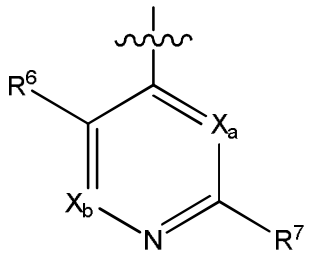
[171] $-L_Z-W_Z$

[172] em que:

[173] L_Z é um (1-5C)alquileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila ou oxo; e

[174] W_Z é halo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, hidróxi, (1-4C)alcóxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ ou $NR^{xa}R^{xb}$, em que R^{xa} e R^{xb} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[175] (26) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[176] em que:

[177] ~ denota o ponto de ligação;

[178] X_a é selecionado dentre N, CH ou CF;

[179] X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

[180] R^6 é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

[181] R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano ou um grupo da fórmula:

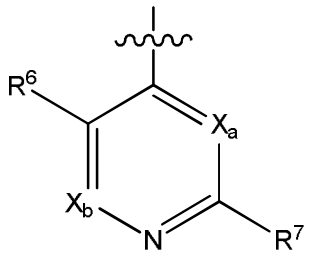
[182] $-Y_3-Z_3$

[183] em que:

[184] Y_3 está ausente ou é O, S, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R^j)$ ou $N(R^j)C(O)$, em que R^j é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[185] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 12 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, ciclopropila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila;

[186] (27) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[187] em que:

[188] ~ denota o ponto de ligação;

[189] X_a é selecionado dentre N, CH ou CF;

[190] X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou metila;

[191] R^6 é selecionado dentre flúor, cloro, bromo, metila, ciano ou acetilenila;

[192] R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano ou um grupo da fórmula:

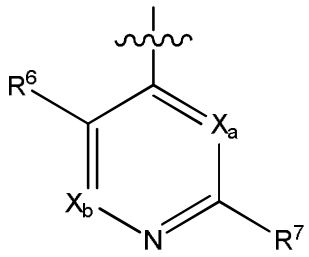
[193] $-Y_3-Z_3$

[194] em que:

[195] Y_3 está ausente ou é O, C(O), C(O)O ou C(O)N(R^j), em que R^j é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[196] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 11 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila;

[197] (28) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[198] em que:

[199] ~ denota o ponto de ligação;

[200] X_a é selecionado dentre N ou CH;

[201] X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo ou metila;

[202] R^6 é selecionado dentre flúor, cloro, bromo, metila, ciano ou acetilenila;

[203] R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano, (2-4C)alquenila, (2-4C)alquinila ou um grupo da fórmula:

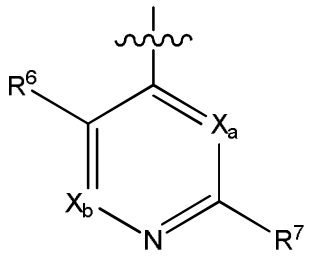
[204] $-Y_3-Z_3$

[205] em que:

[206] Y_3 está ausente ou é O, C(O), C(O)O ou $C(O)N(R^j)$, em que R^j é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[207] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou uma heterociclila de 4 a 8 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[208] (29) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[209] em que:

[210] ~ denota o ponto de ligação;

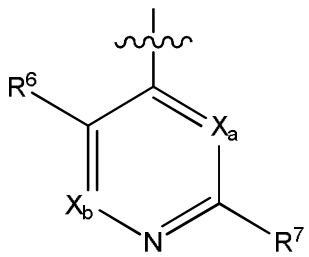
[211] X_a é selecionado dentre N ou CH;

[212] X_b é selecionado dentre CH, CCl, CF, CBr ou CCH_3;

[213] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[214] R^7 é selecionado dentre (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou uma heterociclila de 4 a 8 membros; em que cada (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 8 membros é opcionalmente substituída, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[215] (30) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[216] em que:

[217] ~ denota o ponto de ligação;

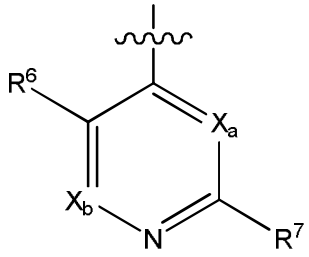
[218] X_a é selecionado dentre N ou CH;

[219] X_b é selecionado dentre CH, CCl, CF, CBr ou CCH_3;

[220] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[221] R^7 é selecionado dentre uma heteroarila de 5 ou 6 membros ou uma heterociclila de 4 a 8 membros; em que a dita heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 8 membros é opcionalmente substituída, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[222] (31) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[223] em que:

[224] ~ denota o ponto de ligação;

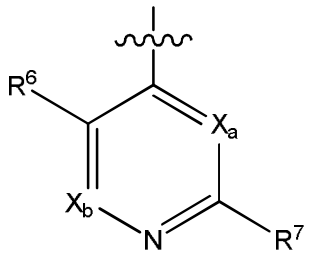
[225] X_a é selecionado dentre N ou CH;

[226] X_b é selecionado dentre CH, CCl ou CCH_3;

[227] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[228] R^7 é selecionado dentre uma heteroarila de 5 ou 6 membros ou uma heterociclila de 4 a 8 membros; em que a dita heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 8 membros é opcionalmente substituída, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano ou OH;

[229] (32) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[230] em que:

[231] ~ denota o ponto de ligação;

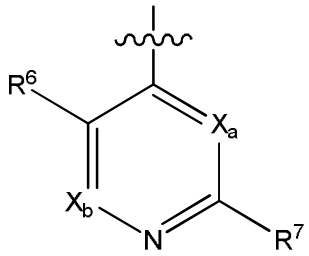
[232] X_a é selecionado dentre N ou CH;

[233] X_b é selecionado dentre CH, CCl ou CCH_3;

[234] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[235] R^7 é uma heterociclila de 4 a 8 membros (por exemplo, piperidinila); em que a dita heterociclila de 4 a 8 membros é opcionalmente substituída, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano ou OH;

[236] (33) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[237] em que:

[238] ~ denota o ponto de ligação;

[239] X_a é selecionado dentre N ou CH;

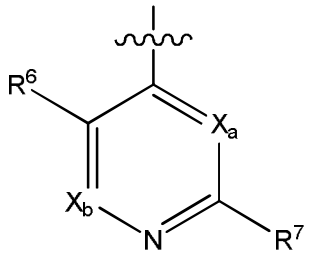
[240] X_b é selecionado dentre CH, CCl ou CCH_3;

[241] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[242] R^7 é piperidinila ou piperazinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos substituintes independentemente

selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano ou OH;

[243] (34) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[244] em que:

[245]  denota o ponto de ligação;

[246] X_a é CH;

[247] X_b é selecionado dentre CH ou CCl;

[248] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[249] R^7 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

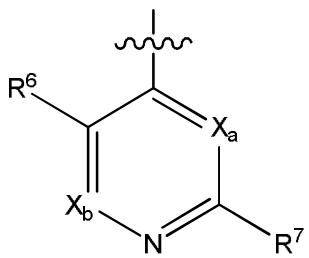
[250] $-Y_3-Z_3$

[251] em que:

[252] Y_3 é O, C(O), C(O)O ou C(O)N(R^j), em que R^j é hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[253] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, ou heterociclila de 4 a 11 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano ou OH;

[254] (35) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[255] em que:

[256]  denota o ponto de ligação;

[257] X_a é CH;

[258] X_b é selecionado dentre CH ou CCl;

[259] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[260] R^7 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

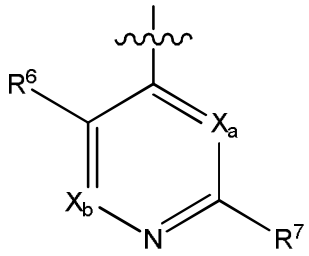
[261] $-Y_3-Z_3$

[262] em que:

[263] Y_3 é C(O) ou C(O)N(R^j), em que R^j é hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

[264] Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila ou heterociclila de 4 a 11 membros; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano ou OH;

[265] (36) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[266] em que:

[267]  denota o ponto de ligação;

[268] X_a é CH;

[269] X_b é CCl;

[270] R^6 é ciano;

[271] R^7 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

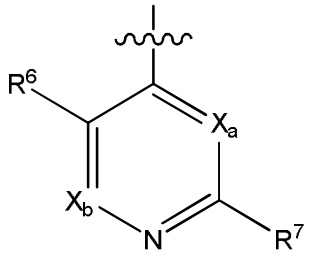
[272] $-Y_3-Z_3$

[273] em que:

[274] Y_3 é C(O); e

[275] Z_3 é azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; em que Z_3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, flúor, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano ou OH;

[276] (37) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[277] em que:

[278] ~ denota o ponto de ligação;

[279] X_a é N;

[280] X_b é selecionado dentre CH ou CCl;

[281] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[282] R^7 é selecionado dentre (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou uma heterociclila de 4 a 10 membros; em que R^7 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; ou R^7 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

[283] $-L_Z-W_Z$

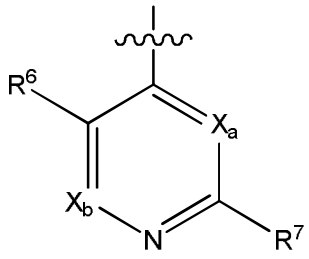
[284] em que:

[285] L_Z é um (1-3C)alquileno; e

[286] W_Z é halo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, hidróxi, (1-4C)alcóxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ ou $NR^{xa}R^{xb}$, em que R^{xa} e R^{xb}

são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[287] (38) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[288] em que:

[289] ~ denota o ponto de ligação;

[290] X_a é N;

[291] X_b é selecionado dentre CH ou CCl;

[292] R^6 é cloro ou flúor;

[293] R^7 é selecionado dentre heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 10 membros; cada R^7 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, OH ou $C(O)NR^lR^m$, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; ou

[294] R^7 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

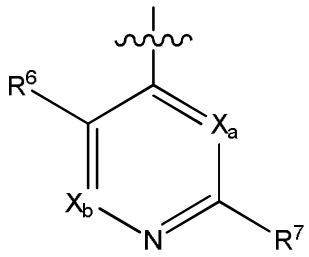
[295] $-L_Z-W_Z$

[296] em que:

[297] L_Z é um (1-2C)alquileno; e

[298] W_Z é flúor, (1-4C)haloalquila, ciano, hidróxi ou (1-2C)alcóxi;

[299] (39) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[300] em que:

[301] ~ denota o ponto de ligação;

[302] X_a é N;

[303] X_b é CH;

[304] R^6 é cloro ou flúor;

[305] R^7 é heterociclila de 4 a 10 membros opcionalmente substituída por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, OH ou $C(O)NR^lR^m$, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou metila; ou

[306] R^7 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

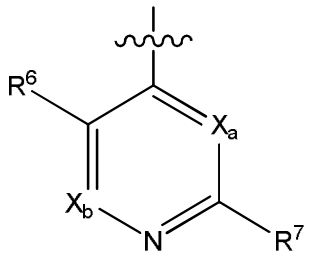
[307] $-L_Z-W_Z$

[308] em que:

[309] L_Z é CH_2; e

[310] W_Z é ciano, hidróxi ou metóxi;

[311] (40) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[312] em que:

[313] ~ denota o ponto de ligação;

[314] X_a é N;

[315] X_b é CH;

[316] R^6 é cloro ou flúor;

[317] R^7 é selecionado dentre piperidinila, piperazinila, morfolinila, pirrolidinila, 7,8-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-(5*H*)-ila, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]-octanila, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanila, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonanila, 2-oxa-6-aza-adamantanila, 8-azabiciclo[3.2.1]octanila, 3-azabiciclo[3.2.1]octanila, 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptanila, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanila, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanila e 3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanila, sendo que cada uma é opcionalmente substituída por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, OH, ou $C(O)NR^lR^m$, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou metila; ou

[318] R^7 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

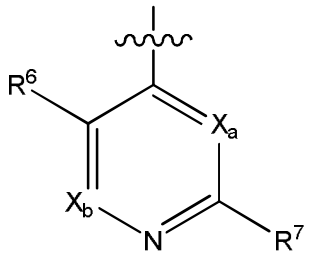
[319] $-L_Z-W_Z$

[320] em que:

[321] L_Z é CH_2; e

[322] W_Z é ciano, hidróxi ou metóxi;

[323] (41) R^2 é um grupo de Fórmula A mostrada abaixo:



Fórmula A

[324] em que:

[325] ~ denota o ponto de ligação;

[326] X_a é N;

[327] X_b é CH;

[328] R^6 é cloro ou flúor;

[329] R^7 é selecionado dentre piperidinila, piperazinila, 3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]-octanila, 3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonanila, 2-oxa-6-aza-adamantanila, 8-azabiciclo[3.2.1]octanila, 3-azabiciclo[3.2.1]octanila e 3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octanila, sendo que cada uma é opcionalmente substituída por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre metila, flúor, oxo, OH e CH_2OH;

[330] (42) R^7 é hidrogênio;

[331] (43) R^7 é um anel de heterociclila que contém nitrogênio de 4 a 10 membros ligado através de um nitrogênio anelar ao resto do composto de fórmula (I) e contém, opcionalmente, um segundo heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que o anel de heterociclila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila; ou Z^3 é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um grupo da fórmula:

[332] $-L_Z-W_Z$

[333] em que:

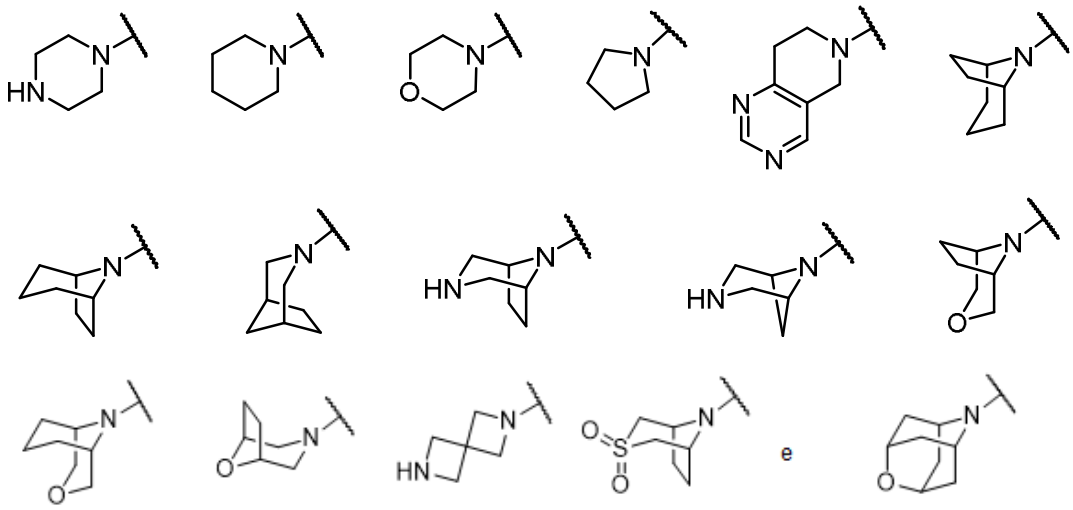
[334] L_Z é um (1-5C)alquileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila ou oxo; e

[335] W_Z é halo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, hidróxi, (1-4C)alcóxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ ou $NR^{xa}R^{xb}$, em que R^{xa} e R^{xb} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

[336] (44) R^7 é um grupo heterociclila bicíclico que contém

nitrogênio de 7 a 10 membros ligado através de um nitrogênio anelar ao resto do composto de fórmula (I) e que contém, opcionalmente, um segundo heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que o grupo heterociclila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, hidróxi, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio e (1-4C)alquila;

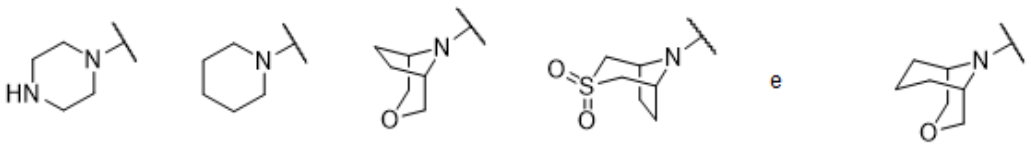
[337] (45) R^7 é selecionado dentre um dos seguintes grupos heterociclila:



,

[338] em que o anel de heterociclila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, hidróxi, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio e (1-4C)alquila; e em que o anel de heterociclila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por CH_2CN, CH_2OH ou CH_2OMe;

[339] (46) R^7 é selecionado dentre um dos seguintes anéis de heterociclila:



,

[340] em que o anel de heterociclila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre metila, flúor, oxo, OH e CH_2OH.

[341] (47) R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, (1-4C)haloalquila ou ciano, em que cada substituinte de (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-4C)alquila, ciclopropila, hidróxi, (1-2C)alcóxi, NR^uR^v ou halo, em que R^u e R^v são independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[342] (48) R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, (1-4C)haloalquila, ou ciano, em que cada substituinte de (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-4C)alquila, ciclopropila, hidróxi, (1-2C)alcóxi ou halo;

[343] (49) R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, (1-4C)haloalquila, ou ciano, em que cada substituinte de (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-4C)alquila, hidróxi, (1-2C)alcóxi ou halo;

[344] (50) R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila ou (1-4C)fluoroalquila, em que cada substituinte de (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais substituintes selecionados dentre hidróxi, (1-2C)alcóxi ou flúor;

[345] (51) R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila ou (3-4C)cicloalquila, em que cada substituinte de (1-4C)alquila e/ou (3-

4C)cicloalquila é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos flúor;

[346] (52) R^{30} é (1-4C)alquila (por exemplo, metila ou etila) ou ciclopropila;

[347] (53) R^{30} é ciclopropila;

[348] (54) R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, ciano, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

[349] Y_5-L_5-Z_5

[350] em que:

[351] Y_5 está ausente ou é selecionado dentre C(O)O ou C(O)N(R^w), em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

[352] L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[353] Z_5 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano, nitro ou hidróxi;

[354] (55) R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, ciano, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

[355] Y_5-L_5-Z_5

[356] em que:

[357] Y_5 está ausente ou é C(O)N(R^w), em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou metila;

[358] L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[359] Z_5 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano, nitro ou hidróxi;

[360] (56) R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, ciano, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

[361] Y_5-L_5-Z_5

[362] em que:

[363] Y_5 está ausente ou é C(O)N(R^w), em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou metila;

[364] L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[365] Z_5 é hidrogênio, (1-6C)alquila, ciclopropila ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano, nitro ou hidróxi.

[366] (57) R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

[367] Y_5-L_5-Z_5

[368] em que:

[369] Y_5 está ausente ou é C(O)N(R^w), em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou metila;

[370] L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

[371] Z_5 é (1-6C)alquila ou ciclopropila; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)alcóxi ou ciano;

[372] R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, metila, CF_3, CH_2OCH_3 ou $C(O)NHCH_3$;

[373] R^{31} é hidrogênio;

[374] R^{30} e R^{31} são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel carbocíclico de 4 a 6 membros;

[375] R^{30} e R^{31} são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel heterocíclico de 4 a

6 membros;

[376] (62) Anel A é um anel heterocíclico de 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, espiro-ciclopropila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, amino, ciano ou hidróxi.

[377] (63) Anel A é um anel heterocíclico de 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, amino, ciano, nitro ou hidróxi.

[378] (64) Anel A é um anel heterocíclico de 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é opcionalmente substituído, adicionalmente, por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, flúor, (1-2C)fluoroalquila, (1-2C)alcóxi ou ciano.

[379] Adequadamente, uma heteroarila é um anel de heteroarila de 5 ou 6 membros que compreende um, dois ou três heteroátomos selecionados dentre N, O ou S.

[380] Adequadamente, um grupo arila é fenila.

[381] Adequadamente, X_1 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (1) a (9) acima. Mais adequadamente, X_1 é conforme descrito no parágrafo (9) acima.

[382] Adequadamente, X_2 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (10) a (12) acima. Mais adequadamente, X_2 é conforme descrito no parágrafo (12) acima.

[383] Adequadamente, R^1 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima. Mais adequadamente, R^1 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (20) a (24) acima.

[384] Adequadamente, R^2 é conforme descrito em qualquer um

dos parágrafos (25) a (41) acima. Mais adequadamente, R^2 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (29) a (41) acima. Mais adequadamente, R^2 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (35) a (36) ou parágrafos (40) a (41) acima.

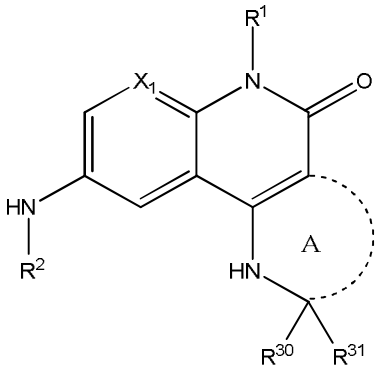
[385] Adequadamente, R^7 é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (42) a (46) acima. Mais adequadamente, R^{30} é conforme descrito no parágrafo (46) acima.

[386] Adequadamente, R^{30} é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (47) a (53) ou (60) a (61) acima. Mais adequadamente, R^{30} é conforme descrito no parágrafo (53) acima.

[387] Adequadamente, R^{31} é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima. Mais adequadamente, R^{31} é conforme descrito no parágrafo (59) acima.

[388] Adequadamente, Anel A é conforme descrito em qualquer um dos parágrafos (62) a (64) acima. Mais adequadamente, Anel A é conforme descrito no parágrafo (64) acima.

[389] Em um grupo particular de compostos da invenção, X_2 é CH, isto é, os compostos têm a fórmula estrutural Ia (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula Ia

[390] em que cada um dentre X_1, R^1, R^2, R^{30}, R^{31} e Anel A são conforme definidos acima no presente documento.

[391] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Ia:

[392] X_1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (1) a (9) acima;

[393] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[394] R^2 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (41) acima;

[395] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[396] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima; e

[397] Anel A é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (62) a (64) acima.

[398] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Ia:

[399] X_1 é conforme definido no parágrafo (9) acima;

[400] R^1 é conforme definido nos parágrafos (20) a (24) acima;

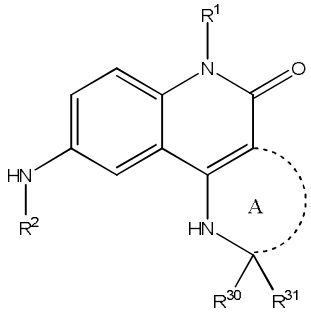
[401] R^2 é conforme definido nos parágrafos (35) a (36) ou parágrafos (40) a (41) acima;

[402] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

[403] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima; e

[404] Anel A é conforme definido no parágrafo (64) acima.

[405] Em um grupo particular de compostos da invenção, X_1 e X_2 são CH, isto é, os compostos têm a fórmula estrutural Ib (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula Ib

[406] em que cada um dentre R^1, R^2, $R^{30,}$ R^{31} e Anel A são conforme definidos acima no presente documento.

[407] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Ib:

[408] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[409] R^2 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (41) acima;

[410] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[411] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima; e

[412] Anel A é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (62) a (64) acima.

[413] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Ib:

[414] R^1 é conforme definido nos parágrafos (20) a (24) acima;

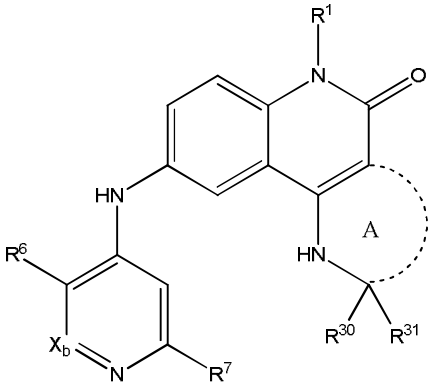
[415] R^2 é conforme definido nos parágrafos (35) a (36) ou parágrafos (40) a (41) acima;

[416] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

[417] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima; e

[418] Anel A é conforme definido no parágrafo (64) acima.

[419] Em um grupo particular de compostos da invenção, X_1, X_2 e X_a são CH e R^2 é conforme mostrado abaixo, isto é, os compostos têm a fórmula estrutural Ic_1 (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula Ic_1

[420] em que cada um dentre R^1, R^6, R^7, X_b, $R^{30,}$ R^{31} e Anel A são conforme definido acima no presente documento.

[421] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Ic_1:

[422] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[423] R^6 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (36) acima;

[424] R^7 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (36) acima;

[425] X_b é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (36) acima;

[426] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[427] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima; e

[428] Anel A é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (62) a (64) acima.

[429] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Ic_1:

[430] R^1 é conforme definido nos parágrafos (20) a (24) acima;

[431] R^6 é conforme definido no parágrafo (36) acima;

[432] R^7 é conforme definido no parágrafo (36) acima;

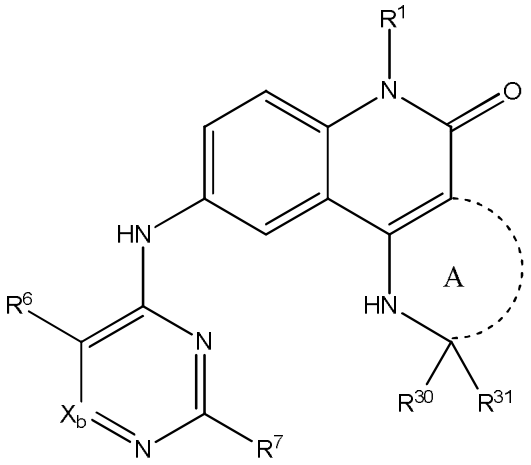
[433] X_b é conforme definido no parágrafo (36) acima;

[434] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

[435] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima; e

[436] Anel A é conforme definido no parágrafo (64) acima.

[437] Em um grupo particular de compostos da invenção, X_1 e X_2, são CH, X_a é N e R^2 é conforme mostrado abaixo, isto é, os compostos têm a fórmula estrutural Ic_2 (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula Ic_2

[438] em que cada um dentre R^1, R^6, R^7, X_b, $R^{30,}$ R^{31} e Anel A são conforme definido acima no presente documento.

[439] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Ic_2:

[440] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[441] R^6 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (33), e (37) a (41) acima;

[442] R^7 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (33), e (37) a (46) acima;

[443] X_b é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (33), e (37) a (41) acima;

[444] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[445] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54)

a (61) acima; e

[446] Anel A é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (61) a (64) acima.

[447] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Ic_2:

[448] R^1 é conforme definido no parágrafo (20) a (24) acima;

[449] R^6 é conforme definido no parágrafo (41) acima;

[450] R^7 é conforme definido no parágrafo (46) acima;

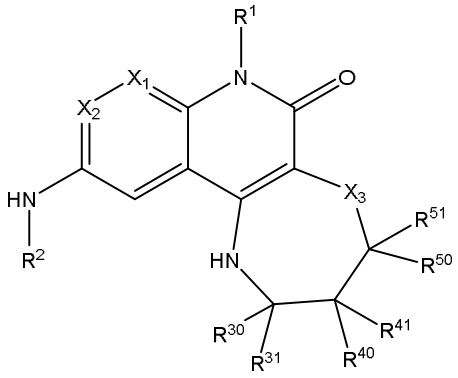
[451] X_b é conforme definido no parágrafo (41) acima;

[452] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

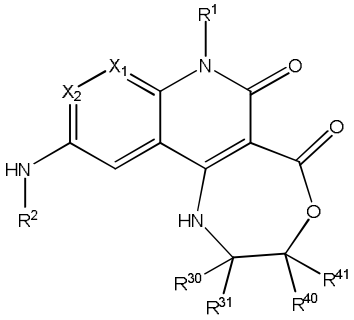
[453] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima; e

[454] Anel A é conforme definido no parágrafo (64) acima.

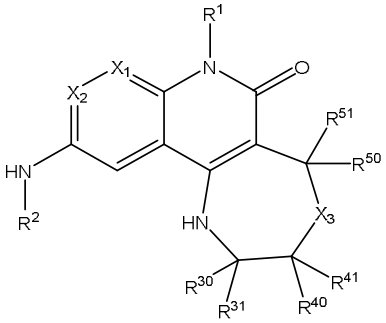
[455] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm a fórmula estrutural Id, Ie, If ou Ig (subdefinições da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



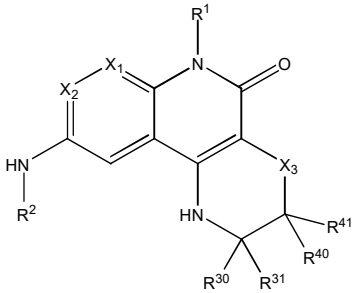
Fórmula Id



Fórmula Ie



Fórmula If



Fórmula 1g

[456] em que cada um dentre X_1, X_2, R^1, R^2, R^{30} e R^{31} são

conforme definido acima no presente documento, X_3 é CH_2, O, S, SO_2 ou NH e R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[457] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, estão ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formem um anel heterocíclico ou anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[458] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Id, Fórmula Ie, Fórmula If e/ou Fórmula Ig:

[459] X_1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (1) a (9) acima;

[460] X_2 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (10) a (12) acima;

[461] X_3 é O ou S;

[462] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[463] R^2 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (41) acima;

[464] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[465] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima; e

[466] R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente

selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[467] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[468] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Id, Fórmula Ie, Fórmula If e/ou Fórmula Ig:

[469] X_1 é conforme definido no parágrafo (9) acima;

[470] X_2 é conforme definido no parágrafo (12) acima;

[471] X_3 é O ou S;

[472] R^1 é conforme definido no parágrafo (22) acima;

[473] R^2 é conforme definido no parágrafo (41) acima;

[474] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

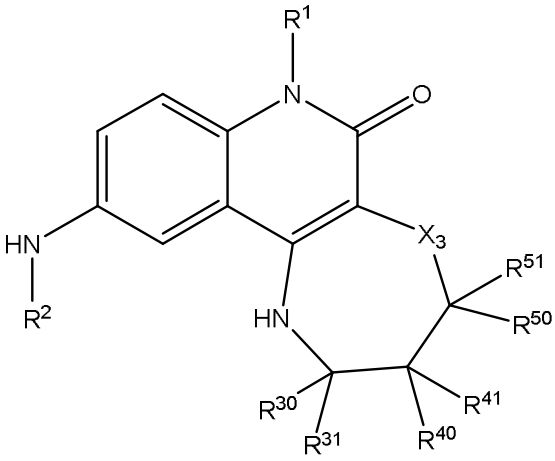
[475] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima;

[476] R^{40}, R^{41} e R^{50} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (3-6C)cicloalquila, halo ou ciano; e

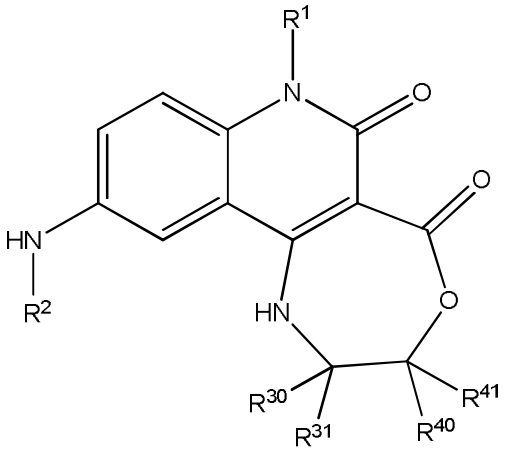
[477] R^{51} é hidrogênio; ou

[478] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel de ciclopropila.

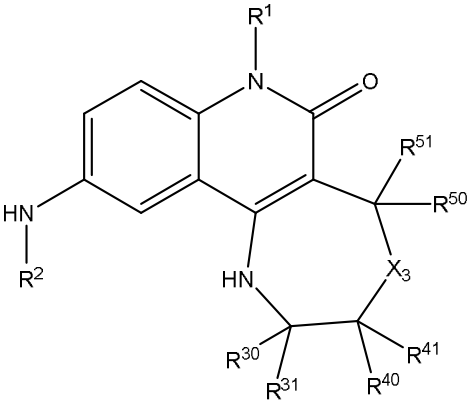
[479] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm a fórmula estrutural Ih, Ij, Ik ou Im (subdefinições da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



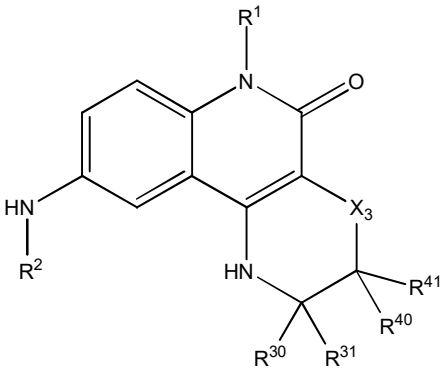
Fórmula Ih



Fórmula Ij



Fórmula Ik



Fórmula Im

[480] em que cada um dentre R^1, R^2, R^{30} e R^{31} são conforme definidos acima no presente documento, X_3 é selecionado dentre CH_2, O, S, SO_2 ou NH, e R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[481] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, estão ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formem um anel heterocíclico ou anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[482] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Ih, Ij, Ik e/ou Im:

[483] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13)

a (24) acima;

[484] R^2 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (41) acima;

[485] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[486] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima;

[487] X_3 é O ou S; e

[488] R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[489] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[490] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Ih, Ij, Ik e/ou Im:

[491] R^1 é conforme definido no parágrafo (22) acima;

[492] R^2 é conforme definido no parágrafo (41) acima;

[493] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

[494] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima;

[495] X_3 é O ou S;

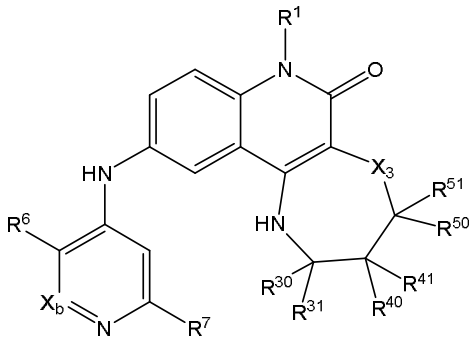
[496] R^{40}, R^{41} e R^{50} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (3-6C)cicloalquila, halo ou ciano; e

[497] R^{51} é hidrogênio; ou

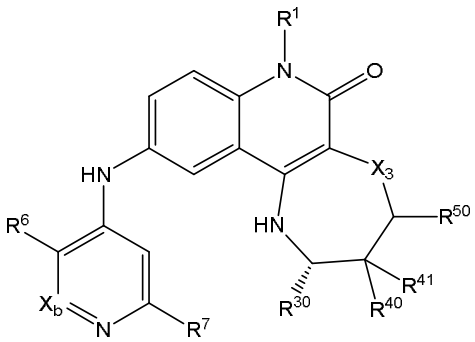
[498] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um

anel de ciclopropila.

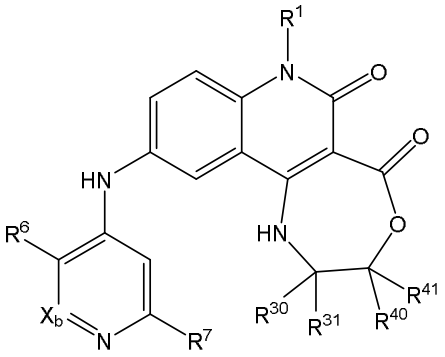
[499] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm a fórmula estrutural In, Io, Ip ou Iq (subdefinições da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma:



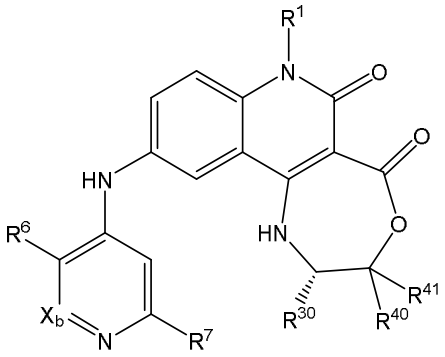
Fórmula In



Fórmula Io



Fórmula Ip



Fórmula 1q

[500] em que cada um dentre R^1, R^6, R^7, X_b, R^{30} e R^{31} são conforme definidos acima no presente documento, X_3 é selecionado dentre CH_2, O, S, SO_2 ou NH e R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[501] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, estão ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formem um

anel heterocíclico ou anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[502] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula In, Io, Ip e/ou Iq:

[503] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[504] R^6 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (36) acima;

[505] R^7 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (36), ou (42) a (46) acima;

[506] X_b é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (36) acima;

[507] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[508] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima;

[509] X_3 é selecionado dentre O ou S; e

[510] R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[511] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[512] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula In, Io, Ip e/ou Iq:

[513] R^1 é conforme definido no parágrafo (22) acima;

[514] R^6 é conforme definido no parágrafo (36) acima;

[515] R^7 é conforme definido no parágrafo (36) acima;

[516] X_b é conforme definido no parágrafo (36) acima;

[517] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

[518] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima;

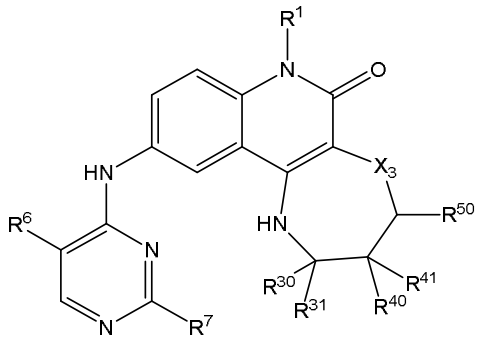
[519] X_3 é O ou S;

[520] R^{40}, R^{41} e R^{50} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (3-6C)cicloalquila, halo ou ciano; e

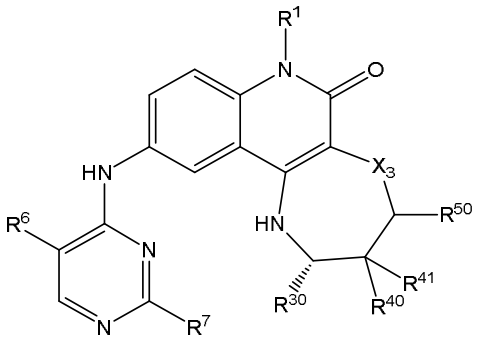
[521] R^{51} é hidrogênio; ou

[522] R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel de ciclopropila.

[523] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm a fórmula estrutural Is ou It (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato e/ou solvato da mesma:



Fórmula Is



Fórmula It

[524] em que cada um dentre R^1, R^6, R^7, R^{30} e R^{31} são conforme definidos acima no presente documento, X_3 é selecionado dentre CH_2, O, S, SO_2 ou NH e R^{40}, R^{41} e R^{50} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$ $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[525] R^{40} e R^{41} são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel carbocíclico ou anel heterocíclico de 3 a 6 membros.

[526] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Is ou It:

[527] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[528] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[529] R^7 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (33), e (37) a (46) acima;

[530] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53), ou (60) a (61) acima;

[531] R^{31} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (54) a (61) acima;

[532] X_3 é selecionado dentre O ou S; e

[533] R^{40}, R^{41} e R^{50} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

[534] R^{40} e R^{41} são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

[535] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Is ou It:

[536] R^1 é conforme definido no parágrafo (24) acima;

[537] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[538] R^7 é conforme definido no parágrafo (46) acima;

[539] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima;

[540] R^{31} é conforme definido no parágrafo (59) acima;

[541] X_3 é selecionado dentre O ou S; e

[542] R^{40}, R^{41} e R^{50} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo ou hidróxi; ou

[543] R^{40} e R^{41} são ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão presos, formem um anel de ciclopropila.

[544] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm qualquer uma das fórmulas estruturais Id a It mostradas acima, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas, em que R^{40} e R^{41} são independentemente selecionados dentre hidrogênio e flúor.

[545] Em uma modalidade adicional, os compostos têm qualquer uma das fórmulas estruturais Id a It mostradas acima, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas, em que R^{40} e R^{41} são ambos flúor.

[546] Em uma modalidade adicional, os compostos têm qualquer uma das fórmulas estruturais Id a It mostradas acima, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas, em que R^{40} e R^{41} são independentemente selecionados dentre hidrogênio e flúor e R^{30} é ciclopropila.

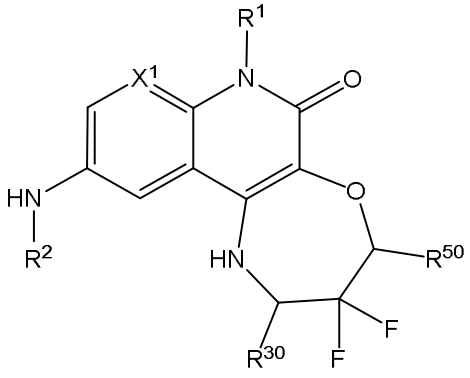
[547] Em uma modalidade adicional, os compostos têm qualquer uma das fórmulas estruturais Id a It mostradas acima, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas, em que R^{40} e R^{41} são independentemente selecionados dentre hidrogênio e flúor e R^{30} é ciclopropila e R^{31} é hidrogênio.

[548] Em uma modalidade adicional, os compostos têm qualquer uma das fórmulas estruturais Id a It mostradas acima, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas, em que R^{40} e R^{41} são ambos flúor e R^{30} é ciclopropila.

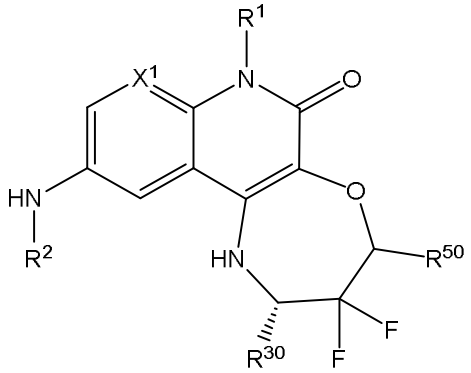
[549] Em uma modalidade adicional, os compostos têm qualquer uma das fórmulas estruturais Id a It mostradas acima, ou um sal, hidrato e/ou solvato farmaceuticamente aceitável das mesmas, em que R^{40} e

R^{41} são ambos flúor e R^{30} é ciclopropila e R^{31} é hidrogênio.

[550] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm a fórmula estrutural Iu ou Iv (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato e/ou solvato da mesma:



Fórmula Iu



Fórmula Iv

[551] em que cada um dentre X^1, R^1, R^2 e R^{30} e R^{50} são conforme definidos acima no presente documento.

[552] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Iu ou Fórmula Iv:

[553] X^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (1) a (9) acima;

[554] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[555] R^2 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (41) acima;

[556] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53) acima; e

[557] R^{50} é hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila ou halo.

[558] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Iu ou Iv:

[559] X^1 é conforme definido no parágrafo (7) acima;

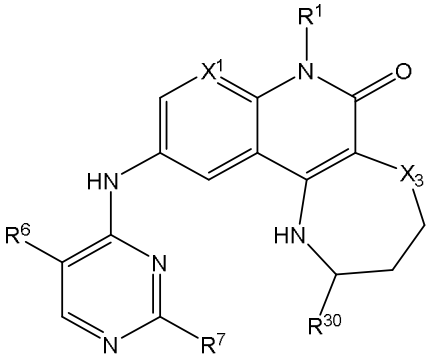
[560] R^1 é conforme definido no parágrafo (22) acima;

[561] R^2 é conforme definido no parágrafo (41) acima;

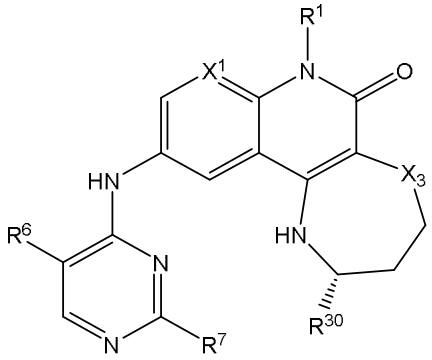
[562] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima; e

[563] R^{50} é hidrogênio.

[564] Em um grupo particular de compostos da invenção, os compostos têm a fórmula estrutural Iw ou Ix (uma subdefinição da Fórmula (I)) mostrada abaixo, ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato e/ou solvato da mesma:



Fórmula Iw



Fórmula Ix

[565] em que cada um dentre X^1, R^1, R^6, R^7 e R^{30} são conforme definidos acima no presente documento e X_3 é selecionado dentre CH_2, O, S, SO_2 ou NH.

[566] Em uma modalidade dos compostos da Fórmula Iw ou Ix:

[567] X^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (1) a (9) acima;

[568] R^1 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (13) a (24) acima;

[569] R^6 é selecionado dentre cloro, flúor ou ciano;

[570] R^7 é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (25) a (33), e (37) a (46) acima;

[571] R^{30} é conforme definido em qualquer um dos parágrafos (47) a (53) acima; e

[572] X_3 é selecionado dentre O ou S.

[573] Em outra modalidade dos compostos da Fórmula Iw ou Ix:

[574] X^1 é conforme definido no parágrafo (7) acima;

[575] R^1 é conforme definido no parágrafo (22) acima;

[576] R^6 é cloro;

[577] R^7 é conforme definido no parágrafo (46) acima;

[578] R^{30} é conforme definido no parágrafo (53) acima; e

[579] X_3 é O.

[580] Compostos particulares da presente invenção incluem qualquer um dos compostos exemplificados no presente pedido, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, e, em particular, qualquer um dos seguintes:

[581] (*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[582] (*R*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[583] 2-cloro-4-((2-etil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[584] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[585] (S)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[586] 2-cloro-4-((2,2,7-trimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[587] 2-cloro-4-((2-(metoximetil)-2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[588] 2-cloro-4-((2,3,3,7-tetrametil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[589] 2-cloro-4-((2',7'-dimetil-6'-oxo-1',2',6',7'-tetra-hidro-4'*H*-espiro[ciclopropano-1,3'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-10'-il)amino)nicotinonitrila;

[590] 2-cloro-4-(((2*S*,4*S*)-2,4,7-trimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[591] 2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

[592] 2-cloro-4-((2-etil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

[593] 2-cloro-4-((2-ciclopropil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

[594] 2-cloro-4-((2-ciclobutil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

[595] 2-cloro-4-((7'-metil-6'-oxo-3',4,4',5,6',7'-hexa-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-10'-il)amino)nicotinonitrila;

[596] 2-cloro-4-((2-(difluorometil)-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[597] 2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila ;

[598] (*R*)-2-ciclopropil-10-((5,6-dicloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[599] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[600] Ácido (*S*)-6-cloro-5-ciano-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

[601] Ácido (*R*)-6-cloro-5-ciano-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

[602] (*S*)-6-(azetidina-1-carbonil)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[603] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-6-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)nicotinonitrila;

[604] (*S*)-10-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[605] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-

carbonil)piridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[606] (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[607] (*R*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[608] 10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-(metoximetil)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[609] (*S*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[610] (*S*)-1-(5-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

[611] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[612] *(S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[613] (*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[614] (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[615] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[616] 10'-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7'-metil-3',4,4',5-tetra-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-6'(7'*H*)-ona;

[617] (*R*)-10-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[618] (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[619] (*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[620] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[621] (*R*)-10-((2-(2-oxa-6-aza-adamantan-6-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[622] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[623] (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[624] (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[625] (*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[626] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[627] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[628] (*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[629] (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[630] 2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[631] 2-cloro-4-((2,3,7-trimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[632] (*S*)-10-((5-cloro-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[633] (*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[634] (2*S*)-10-((2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[635] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[636] (*S*)-1-(5-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

[637] (*S*)-10-((5-cloro-2-(2-metil-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[638] (2*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[639] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[640] (2*S*)-10-((2-(3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[641] (*S*)-10-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[642] (2*S*)-10-((2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[643] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[644] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[645] (*S*)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

[646] (*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[647] 10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-

2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[648] *rac*-(2*S*,3*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[649] *rac*-(2*S*,3*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[650] *(S)*-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[651] (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[652] 2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexa-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-9-il)amino)nicotinonitrila;

[653] 2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]tiazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

[654] (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[655] 10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[656] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[657] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[658] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[659] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[660] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[661] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3S,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-(metilamino)etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[662] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[663] (*R*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[664] (*R*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[665] (*R*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[666] (*R*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[667] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[668] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[669] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[670] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[671] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[672] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[673] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[674] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[675] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[676] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,5-dióxido-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[677] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[678] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[679] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[680] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[681] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[682] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[683] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[684] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[685] (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[686] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[687] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[688] (*S*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[689] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[690] (*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[691] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[692] 2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[693] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-hidróxi-7,8-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5*H*)-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[694] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[695] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[696] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*S*,5*R*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[697] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-

difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[698] (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

[699] (1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

[700] (*S*)-10-((3-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[701] (*S*)-3-(4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrila;

[702] (*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[703] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[704] (2*S*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona; ou

[705] (*S*)-10-((5-cloro-2-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona.

[706] Compostos adicionais da presente invenção incluem qualquer um dos compostos exemplificados no presente pedido, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos e, em

particular, qualquer um dos seguintes:

[707] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[708] 2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[709] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[710] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,5-dióxido-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[711] (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[712] Ácido (*S*)-6-cloro-5-ciano-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

[713] Ácido (*R*)-6-cloro-5-ciano-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

[714] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-6-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)nicotinonitrila;

[715] (*S*)-10-((3-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[716] (*R*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[717] (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[718] (*R*)-10-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-

il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[719] (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[720] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[721] (*R*)-10-((2-(2-oxa-6-aza-adamantan-6-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[722] (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[723] (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[724] (*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[725] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[726] (*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[727] 10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[728] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[729] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[730] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[731] (*R*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[732] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[733] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[734] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[735] (*R*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[736] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[737] (*R*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-

[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[738] (*R*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[739] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[740] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[741] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[742] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[743] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[744] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

[745] (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[746] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[747] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-

c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[748] (*S*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[749] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[750] (*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[751] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[752] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[753] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[754] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-hidróxi-7,8-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5*H*)-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[755] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*S*,5*R*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[756] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[757] (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-

metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

[758] (1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

[759] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[760] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[761] (*S*)-3-(4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrila;

[762] (*S*)-10-((5-cloro-2-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[763] (2*S*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[764] (*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[765] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[766] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-

1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[767] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[768] (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[769] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona; ou

[770] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-(metilamino)etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona.

[771] Compostos adicionais da presente invenção incluem qualquer um dos compostos exemplificados no presente pedido, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos e, em particular, qualquer um dos seguintes:

[772] 2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[773] (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,5-dióxido-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[774] (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[775] Ácido (*R*)-6-cloro-5-ciano-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

[776] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-

6(7*H*)-ona;

[777] 10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[778] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[779] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[780] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[781] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[782] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[783] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[784] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

[785] (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[786] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[787] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[788] (*S*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[789] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[790] (*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[791] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[792] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-hidróxi-7,8-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5*H*)-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[793] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*S*,5*R*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[794] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

[795] (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

[796] (1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

[797] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[798] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[799] (*S*)-3-(4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrila;

[800] (*S*)-10-((5-cloro-2-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[801] (2*S*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[802] (*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[803] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona; ou

[804] (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-

azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona.

[805] Compostos adicionais da presente invenção incluem qualquer um dos compostos exemplificados no presente pedido, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos e, em particular, qualquer um dos seguintes:

[806] (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[807] (*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

[808] (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[809] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[810] (*S*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[811] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[812] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[813] (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-

hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[814] (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[815] (*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[816] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[817] (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona; ou

[818] (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona.

[819] Os vários grupos funcionais e substituintes que constituem os compostos da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, são tipicamente escolhidos de modo que o peso molecular do composto da fórmula (I) não exceda 1.000. Mais usualmente, o peso molecular do composto será menor do que 900, por exemplo menor do que 800 ou menor do que 750 ou menor do que 700 ou menor do que 650. Mais preferencialmente, o peso molecular é menor do que 600 e, por exemplo, é 550 ou menor.

[820] Um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácidos de um composto da invenção que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácidos com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico,

trifluoroacético, fórmico, cítrico, metanossulfonato ou maleico. Adicionalmente, um sal farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da invenção que é suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalinoterroso, por exemplo um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou um sal com uma base orgânica que origina um cátion farmaceuticamente aceitável, por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

[821] Os compostos que têm a mesma fórmula molecular mas diferem na natureza ou sequência de ligação dos seus átomos ou na disposição dos seus átomos no espaço são denominados “isômeros”. Os isômeros que diferem na disposição dos seus átomos no espaço são denominados “estereoisômeros”. Os estereoisômeros que não são imagens de espelho entre si são denominados “diastereoisômeros” mas aqueles que não são imagens não sobreponíveis entre si são denominados “enantiômeros”. Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, está ligado a quatro grupos diferentes, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta do seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciamento de Cahn e Prelog ou pelo modo no qual a molécula roda o plano de luz polarizada e designado como dextrorrotatório ou levorrotatório (*isto é,* como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma sua mistura. Uma mistura que contém proporções iguais dos enantiômeros é chamada uma “mistura racêmica”.

[822] Os compostos desta invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos; tais compostos podem ser portanto produzidos como estereoisômeros (R) ou (S) individuais ou como suas misturas. A

não ser que indicado de outro modo, a descrição ou nomeação de um composto particular na especificação e reivindicações se destina a inclui tanto enantiômeros individuais como suas misturas, racêmicas ou de outro modo. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (consultar discussão no Capítulo 4 de "*Advanced Organic Chemistry*", 4ª edição J. March, John Wiley e Sons, Nova Iorque, 2001), por exemplo, por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos ou por resolução de uma forma racêmica. Alguns dos compostos da invenção podem ter centros isoméricos geométricos (isômeros E e Z). Deve ser entendido que a presente invenção engloba todos os isômeros ópticos, diastereoisômeros e geométricos e suas misturas que possuem atividade antiproliferativa.

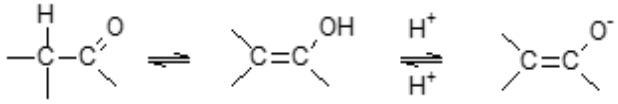
[823] A presente invenção engloba também compostos da invenção conforme definidos no presente documento que compreendem uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica que inclui 1H, 2H(D) e 3H (T); C pode estar em qualquer forma isotópica que inclui 12C, 13C e 14C; e O pode estar em qualquer forma isotópica que inclui 16O e 18O; e similares.

[824] Também deve ser entendido que certos compostos da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, podem existir em forma solvatada, assim como não solvatada como, por exemplo, forma hidratada. Deve ser entendido que a invenção engloba todas tais formas solvatadas que possuem atividade antiproliferativa.

[825] Também deve ser entendido que certos compostos da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, podem exibir polimorfismo e que a invenção engloba todas essas formas que têm atividade antiproliferativa.

[826] Os compostos da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, podem

existir em inúmeras formas tautoméricas diferentes e referências a compostos da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, incluem todas essas formas. Para evitar dúvidas, quando um composto pode existir em uma dentre várias formas tautoméricas, e apenas uma é especificamente descrita ou mostrada, todas as outras são, entretanto, englobadas pela Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix. Exemplos de formas tautoméricas incluem formas de ceto, enol e enolato como, por exemplo, nos seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado abaixo), imina/enamina, amida/álcool de imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol e nitro/aci-nitro.



[827] Os compostos da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, que contêm uma função de amina também podem formar óxidos N. Uma referência no presente documento a um composto da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ij, que contém uma função de amina também inclui o óxido N. Quando um composto contém várias funções de amina, um ou mais do que um átomo de nitrogênio pode ser oxidado para formar um óxido N. Exemplos particulares de óxidos N são os óxidos N de uma amina *terc*iária ou um átomo de nitrogênio de um heterociclo que contém nitrogênio. Os óxidos N podem ser formados através de tratamento da amina correspondente com um agente oxidante tal como peróxido de hidrogênio ou um perácido (por exemplo, um ácido peroxicarboxílico), consultar, por exemplo *Advanced Organic Chemistry,* por Jerry March, 4ª Edição, Wiley Interscience, páginas. Mais particularmente, os óxidos N podem ser preparados através do procedimento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509 a 514) no qual o composto de amina é reagido com ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA), por exemplo, em um solvente inerte tal como diclorometano.

[828] Os compostos de Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, podem ser administrados na forma de um profármaco que é decomposto no corpo humano ou animal para liberar um composto da invenção. Um profármaco pode ser usado para alterar as propriedades físicas e/ou as propriedades farmacocinéticas de um composto da invenção. Um profármaco pode ser formado quando o composto da invenção contém um grupo ou substituinte adequado ao qual um grupo modificador de propriedades pode estar preso. Os exemplos de profármacos incluem derivados de éster cliváveis *in vivo* que podem ser formados em um grupo carbóxi ou um grupo hidróxi em um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, e derivados de amida cliváveis *in vivo* que podem ser formados em um grupo carbóxi ou um grupo amino em um composto da Fórmula (I) ou subfórmulas Ia a Ix.

[829] Consequentemente, a presente invenção inclui aqueles compostos da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, conforme definido anteriormente no presente documento, quando disponibilizados por síntese orgânica e quando disponibilizados no corpo humano ou animal por meio de clivagem de um profármaco dos mesmos. Consequentemente, a presente invenção inclui aqueles compostos da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, que são produzidos por meios sintéticos orgânicos e também tais compostos que são produzidos no corpo humano ou animal por meio de metabolismo de um composto precursor, que é um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, pode ser um composto sinteticamente produzido ou um composto metabolicamente produzido.

[830] Um profármaco farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, é um que é com base em um parecer médico razoável como adequado para administração ao corpo humano ou animal sem atividades farmacológicas indesejáveis e sem toxicidade indevida.

[831] Várias formas de profármaco foram descritas, por exemplo, nos seguintes documentos:-

[832] Methods in Enzymology, volume 42, páginas 309 a 396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[833] *Design of Pro-drugs,* editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[834] A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen e

[835] H. Bundgaard, Capítulo 5 "*Design and Application of Pro-drugs*", por H. Bundgaard páginas 113 a 191 (1991);

[836] d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

[837] e) H. Bundgaard, *et al., Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);

[838] f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. *Bull*., 32, 692 (1984);

[839] g) T. Higuchi e V. Stella, "*Pro-Drugs as Novel Delivery Systems*", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; e

[840] h) E. Roche (editor), "*Bioreversible Carriers in Drug Design*", Pergamon Press, 1987.

[841] Um profármaco farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, que tem um grupo carbóxi é, por exemplo, um éster clivável *in vivo* do mesmo. Um éster clivável *in vivo* de um composto da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, que contém um grupo carbóxi é, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável que é clivado no corpo humano ou animal para produzir o ácido parental. Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres (1-6C)alquílicos como metila, etila e *terc*-butila, ésteres (1-6C)alcoximetílicos como ésteres metoximetílicos, ésteres (1-6C)alcanoiloximetílicos como ésteres pivaloiloximetílicos, ésteres 3-ftalidílicos, ésteres (3-

8C)cicloalquilcarboniloxi-(1-6C)alquílicos como ésteres ciclopentilcarboniloximetílicos e 1-ciclo-hexilcarboniloxietílicos, ésteres 2-oxo-1,3-dioxolenilmetílicos como ésteres 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetílicos e ésteres (1-6C)alcoxicarboniloxi-(1-6C)alquílicos, como ésteres metoxicarboniloximetílicos e 1-metoxicarboniloxietílicos.

[842] Um profármaco farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, que tem um grupo hidróxi é, por exemplo, um éster ou éter clivável *in vivo* do mesmo. Um éster ou éter clivável *in vivo* de um composto da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, que contém um grupo hidróxi é, por exemplo, um éster ou éter farmaceuticamente aceitável que é clivado no corpo humano ou animal para produzir o composto hidróxi parental. Grupos formadores de éster farmaceuticamente aceitáveis adequados para um grupo hidróxi incluem ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato (que incluem ésteres cíclicos fosfaramídicos). Grupos formadores de éster farmaceuticamente aceitáveis adequados adicionais para um grupo hidróxi incluem grupos (1-10C)alcanoíla, tais como grupos acetila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla substituída e fenilacetila, grupos (1-10C)alcoxicarbonila, tais como grupos etoxicarbonila, N,N-(1-6C)$_2$carbamoíla, 2-dialquilaminoacetila e 2-carboxiacetila. Exemplos de substituintes anelares nos grupos fenilacetila e benzoíla incluem aminometila, N-alquilaminometila, N,N-dialquilaminometila, morfolinometila, piperazin-1-ilmetila e 4-(1-4C)alquilpiperazin-1-ilmetila. O éter farmaceuticamente aceitável adequado que forma grupos para um grupo hidróxi inclui grupos α-aciloxialquila como grupos acetoximetila e pivaloiloximetila.

[843] Um profármaco farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, que tem um grupo carbóxi é, por exemplo, uma amida clivável *in vivo* do mesmo, por exemplo, uma amida formada com uma amina como amônia, uma (1-

4C)alquilamina como metilamina, uma [(1-4C)alquil]$_2$amina como dimetilamina, N-etil-N-metilamina ou dietilamina, uma (1-4C)alcóxi-(2-4C)alquilamina como 2-metoxietilamina, uma fenil-(1-4C)alquilamina como benzilamina e aminoácidos como glicina ou um éster dos mesmos.

[844] Um profármaco farmaceuticamente aceitável adequado de um composto da Fórmula I, ou subfórmulas Ia a Ix, que tem um grupo amino é, por exemplo, um derivado de amida clivável *in vivo* do mesmo. Amidas farmaceuticamente aceitáveis adequadas de um grupo amino incluem, por exemplo, uma amida formada com grupos (1-10C)alcanoíla, como um grupo acetila, benzoíla, fenilacetila e benzoíla substituída e fenilacetila. Exemplos de substituintes anelares nos grupos fenilacetila e benzoíla incluem aminometila, N-alquilaminometila, N,N-dialquilaminometila, morfolinometila, piperazin-1-ilmetila e 4-(1-4C)alquil)piperazin-1-ilmetila.

[845] Os efeitos *in vivo* de um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, podem ser exercidos em parte por um ou mais metabólitos que são formados dentro do corpo humano ou animal após a administração de um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix. Como declarado anteriormente no presente documento, os efeitos *in vivo* de um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, também podem ser exercidos por meio do metabolismo de um composto precursor (um profármaco).

[846] Embora a presente invenção possa se relacionar com qualquer composto ou grupo particular de compostos definido no presente documento através de recursos opcionais, preferenciais ou adequados ou de outro modo em termos de modalidades particulares, a presente invenção pode também se relacionar com qualquer composto ou grupo particular de compostos que exclua especificamente os ditos recursos opcionais, preferenciais ou adequados ou

modalidades particulares.

[847] Adequadamente, a presente invenção exclui quaisquer compostos individuais que não têm a atividade biológica definida no presente documento. Os seguintes compostos foram testados no ensaio de HTRF descrito na seção de Exemplos, porém, não exibiram a atividade desejada, na medida em que tiveram valores de IC_{50} maiores que 2,50 μM:

[848] (*R*)-2-ciclopropil-10-((2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-5-metoxipirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

[849] 2-cloro-4-((2,4,4,7-tetrametil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[850] 2-cloro-4-((2,2,7-trimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[851] (2*S*)-10-((2-(7-acetil-3,7-diazabiciclo[3.3.1]nonan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

[852] 2-cloro-4-((2-isopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

[853] 2-cloro-4-((2-(ciclopropilmetil)-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila; e

[854] 2-cloro-4-((2-ciclobutil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila.

[855] Em uma modalidade, os compostos da invenção são compostos da fórmula I conforme definido anteriormente no presente documento, desde que o composto não seja um dos compostos listados no parágrafo anterior.

Síntese

[856] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por qualquer técnica adequada conhecida na técnica. Processos

particulares para a preparação destes compostos são descritos adicionalmente nos exemplos acompanhantes.

[857] Na descrição dos métodos sintéticos descritos no presente documento e em quaisquer métodos sintéticos citados que são usados para preparar os materiais de partida deve ser entendido que todas as condições de reação propostas, que incluem escolha de solvente, atmosfera da reação, temperatura da reação, duração da experiência e procedimentos de processamento, podem ser selecionadas por uma pessoa habilidosa na técnica.

[858] É entendido por uma pessoa habilidosa na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente em várias porções da molécula tem de ser comparável com os reagentes e condições da reação utilizados.

[859] Será verificado que, durante a síntese dos compostos da invenção nos processos definidos no presente documento, ou durante a síntese de certos materiais de partida, pode ser desejável proteger certos grupos substituintes para evitar sua reação indesejada. O químico especialista verificará que, quando tal proteção é necessária, e como tais grupos protetores podem ser colocados, e mais tarde removidos.

[860] Para exemplos de grupos protetores, consultar um dos muitos textos gerais sobre o assunto, por exemplo, “*Protective Groups in Organic Synthesis*” por Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Os grupos protetores podem ser removidos por qualquer método conveniente descrito na literatura ou conhecido do químico especialista como apropriado para a remoção do grupo protetor em questão, sendo tais métodos escolhidos de modo a efetuar remoção do grupo protetor com a perturbação mínima de grupos em outro lugar na molécula.

[861] Assim, se os reagentes incluírem, por exemplo, grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi, pode ser desejável proteger o grupo em

algumas das reações mencionadas no presente documento.

[862] A título de exemplo, um grupo protetor adequado para um grupo amino ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo, um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcoxicarbonila, por exemplo, um grupo metoxicarbonila, etoxicarbonila ou *t*-butoxicarbonila, um grupo arilmetoxicarbonila, por exemplo, benziloxicarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo, benzoíla. As condições de desproteção para os grupos protetores acima variam necessariamente com a escolha de grupo protetor. Assim, por exemplo, um grupo acila, tal como um grupo alcanoíla ou alcoxicarbonila ou um grupo aroíla, pode ser removido por, por exemplo, hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio ou hidróxido de sódio. Alternativamente, um grupo acila como um grupo *terc*-butoxicarbonila pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonila como um grupo benziloxicarbonila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação através de um catalisador como paládio em carbono, ou por tratamento com um ácido de Lewis, por exemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo protetor alternativo adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido por tratamento com uma alquilamina, por exemplo, dimetilaminopropilamina, ou com hidrazina.

[863] Um grupo protetor adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo benzoíla, ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos protetores acima variarão necessariamente com a escolha de grupo protetor. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um grupo alcanoíla ou um grupo aroíla pode ser removido, por exemplo, por

hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio, sódio ou amônia. Alternativamente, um grupo arilmetila tal como um grupo benzila pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador tal como paládio-em-carbono.

[864] Um grupo protetor adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo esterificante, por exemplo, um grupo metila ou etila que pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio ou, por exemplo, um grupo *t*-butila que pode ser removido, por exemplo, por tratamento com um ácido, por exemplo, um ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético ou, por exemplo, um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador tal como paládio-em-carbono.

[865] Resinas podem ser também usadas como um grupo protetor.

[866] A metodologia empregada para sintetizar um composto da Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, variará dependendo da natureza de X_1, X_2, R^1, R^2, R^{30}, R^{31}, Anel A e quaisquer grupos substituintes associados aos mesmos. Processos adequados para a sua preparação são descritos adicionalmente nos Exemplos acompanhantes.

[867] Uma vez que um composto de Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, tiver sido sintetizado por um dentre os processos definidos no presente documento, os processos podem, então, compreender adicionalmente as etapas adicionais de:

[868] remoção de quaisquer grupos presentes;

[869] conversão do composto Fórmula (I) em outro composto de Fórmula (I);

[870] formação de um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo; e/ou

[871] formação de um profármaco do mesmo.

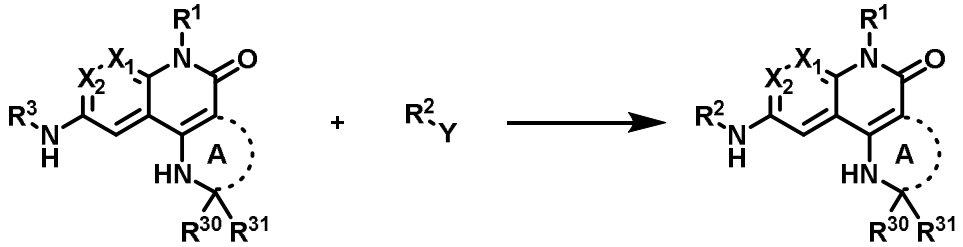
[872] Um exemplo de (ii) acima é quando um composto de Fórmula

(I) é sintetizado e, então, um ou mais dos grupos de X_1, X_2, R^1, R^2, R^{30}, R^{31}, Anel A podem ser adicionalmente reagidos para alterar a natureza do grupo e fornecer um composto alternativo de Fórmula (I).

[873] Os compostos resultantes de Fórmula (I), ou subfórmulas Ia a Ix, podem ser isolados e purificados com o uso de técnicas bem conhecidas na técnica.

[874] Os compostos de Fórmula (I) podem ser sintetizados pelas vias sintéticas gerais (Esquemas 1 a 10b) abaixo, exemplos específicos dos mesmos são descritos em maiores detalhes nos exemplos.

Esquema 1



[875] em que Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf, SOMe ou SO_2Me, R^3 é H ou formila, e R^1, R^2, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 e Anel A são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente.

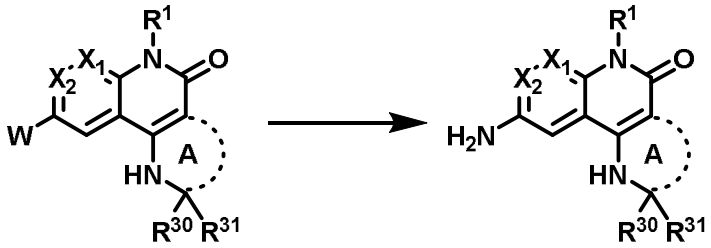
[876] A reação entre amina aromática (II) e haleto de arila ou R^2-Y equivalente para formar compostos de fórmula (I), conforme mostrado no Esquema 1, pode ser realizada em temperatura elevada (por exemplo, 60 a 180 ºC), com o uso de aquecimento convencional ou por micro-ondas, em um solvente ou mistura de solventes adequada, como NMP, DMA, DMF ou acetonitrila. A reação é executada na presença de uma base (como trietilamina ou DIPEA) ou sem base. As condições de reação alternativas incluem o uso de um catalisador de metal de transição como $Pd_2(dba)_3$ combinado com um ligante adequado como Xantphos, na presença de uma base como carbonato de césio em temperatura elevada, com o uso de um solvente adequado ou mistura

de solvente, como tolueno ou misturas de tolueno e DMF ou NMP. Quando Y é SOMe ou SO_2Me, condições de reação alternativas incluem o uso de um ácido, como TFA, em temperatura elevada (por exemplo, 70 ºC), com o uso de um solvente adequado, como trifluoroetanol. Quando R^3 é formila e Y é SO_2Me, condições de reação alternativas incluem o uso de uma base, como NaH, em temperatura elevada (por exemplo, 60 ºC), com o uso de um solvente adequado, como THF.

[877] Compostos (II) podem ser preparados com o uso de métodos como aqueles descritos nos Esquemas 2 e 3.

[878] Um composto de fórmula (I) pode ser convertido em outro composto de fórmula (I) através de métodos geralmente conhecidos por aqueles versados na técnica.

Esquema 2a



[879] Quando W é NO_2 ou um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf e R^1, R^{30}, R^{31}, X^1, X^2, Anel A são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente.

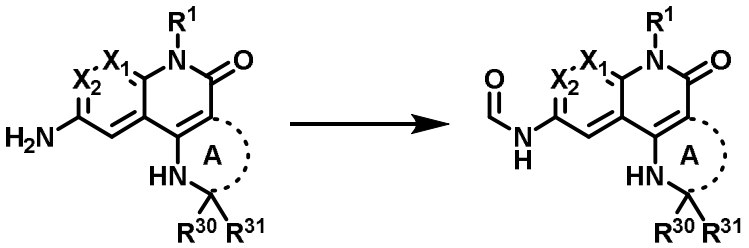
[880] A redução de compostos nitro (III, W=NO_2) em compostos amino (II) pode ser realizada através de diversos métodos que são bem conhecidos na técnica. Hidrogenação pode ser realizada na presença de um catalisador de metal como paládio, frequentemente na forma de paládio em carbono, em um solvente ou mistura de solventes apropriada como etanol, metanol, acetato de etila ou etanol/NMP em temperatura ambiente ou elevada (como 40 a 80 ºC) com o uso de aquecimento convencional ou por micro-ondas. Essas reações são executadas sob uma atmosfera de hidrogênio ou alternativamente por "hidrogenação de

transferência" com o uso de um reagente como formato de amônio ou trietilsilano. Um método alternativo usa cloreto de estanho(II) em um solvente ou mistura de solventes apropriada, como etanol e trifluoroetanol, em temperaturas elevadas como 120 ºC com o uso de aquecimento convencional ou por micro-ondas. Outras abordagens são conhecidas na técnica como reduções mediadas por metal de ferro ou zinco.

[881] A aminação de compostos halo (por exemplo, W=Cl) em aminas aromáticas (II) pode ser realizada através de métodos que são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, aminação catalisada por metal pode ser empregada, com o uso de uma fonte e ligante de metal. Condições para esse tipo de reação são conhecidas na literatura e incluem o uso de acetato de paládio e imina de benzofenona, conforme descrito em Shen *et al., Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371. Reações são tipicamente realizadas com o uso de uma base como sódio *terc*-butóxido em um solvente ou mistura de solventes apropriada como 1,2-dimetoxietano em temperaturas elevadas. Hidrólise do intermediário de imina pode ser realizada em um procedimento de pote único em ta com a adição de um ácido, como HCl. Aminas aromáticas (II) também podem ser formadas a partir de haletos de arila (por exemplo, W=Br) através da reação com amônia (por exemplo, a partir de solução de hidróxido de amônia) em um solvente apropriado como NMP, em temperaturas elevadas (como 140 °C), com o uso de aquecimento convencional ou por micro-ondas. Essas reações são tipicamente catalisadas com o uso de um catalisador de metal como óxido de cobre (I).

[882] Compostos (III) podem ser preparados através de métodos que incluem aqueles conforme mostrados nos Esquemas 4a a 4c , 7a a 7b, 8 e 9.

Esquema 2b



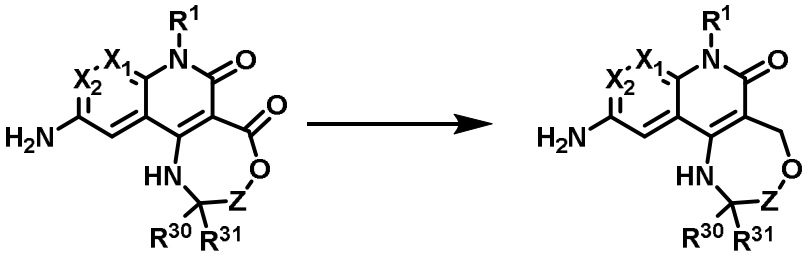
(II) (II-d)

[883] Quando R^1, R^{30}, R^{31}, X^1, X^2, Anel A são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente.

[884] Métodos para a preparação de compostos de formamida (II-d) são conhecidos na técnica. Por exemplo, isso pode ser realizado na presença de formato de fenila em um solvente apropriado, como diclorometano em temperatura ambiente.

[885] Compostos (II) podem ser preparados através dos métodos que incluem aqueles conforme mostrados nos Esquemas 2a e 3.

Esquema 3



(II-b) (II-c)

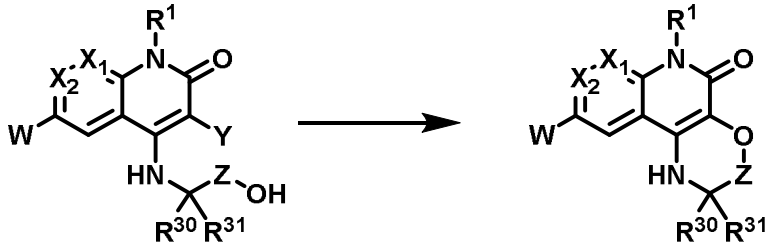
[886] Quando R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente. Z é um grupo metileno apropriadamente substituído (-$CR^{40}R^{41}$-), por exemplo (-CH_2-) ou (-CH(Me)-).

[887] Compostos de anilina (II-c) podem ser preparados através da redução de compostos (II-b). Essa reação pode ser realizada em temperaturas baixas (como 0 °C) em um solvente adequado, como THF, com vários agentes redutores conhecidos na técnica como boroidreto de sódio. Vários aditivos como ácidos de Lewis (por exemplo, eterato dietílico de trifluoreto de boro) podem ser usados.

[888] Compostos (II-b) podem ser preparados conforme descrito

no Esquema 2.

Esquema 4a

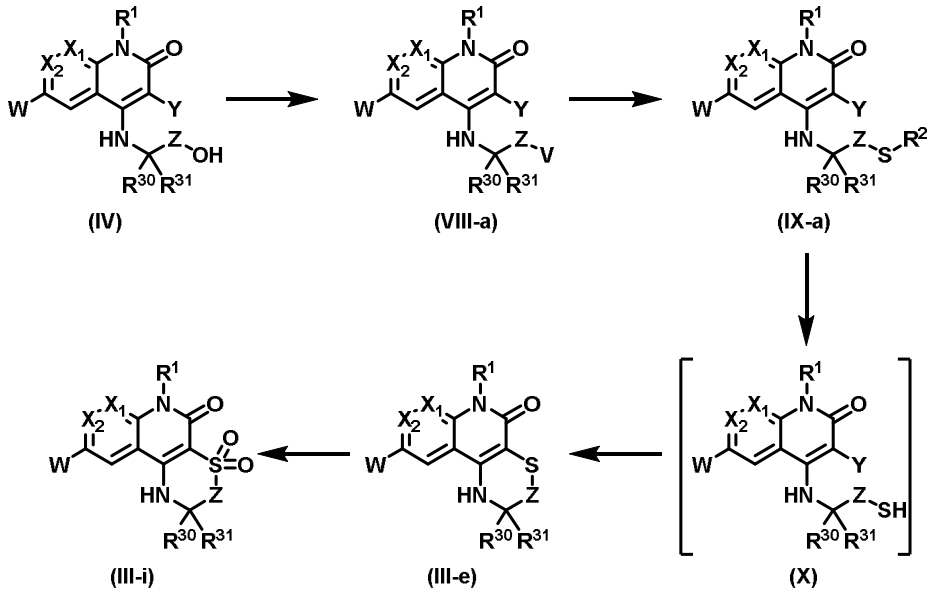


[889] quando W é conforme anteriormente definido, Y é um halogênio como Br ou I, e R^1, R^{30}, R^{31}, X^1, X^2 e Z é um grupo (1-2C)alquileno apropriadamente substituído, por exemplo (-CH_2-), (-CH_2CH_2-), (-CF_2CH_2) ou (-CH(Me)CH_2-).

[890] Compostos ciclizados (III-a) podem ser preparados através da ciclização intramolecular de compostos halogenados (IV). Essa reação pode ser realizada em temperatura elevada (como 60 ºC) em um solvente adequado como DMSO, DMF, 1,2-dicloroetano (DCE), 1,2-dimetoxietano (DME) ou THF (preferencialmente em THF) na presença de uma base (por exemplo, *terc*-butóxido de potássio ou *terc*-butóxido de lítio (preferencialmente *terc*-butóxido de lítio)). Condições de reação alternativas incluem o uso de um catalisador de metal de transição (como iodeto de cobre(I)), combinado com um ligante adequado (como 1,10-fenantrolina), na presença de uma base (como carbonato de césio) em temperatura elevada, com o uso de um solvente adequado (como NMP).

[891] Compostos halogenados (IV) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 5.

Esquema 4b

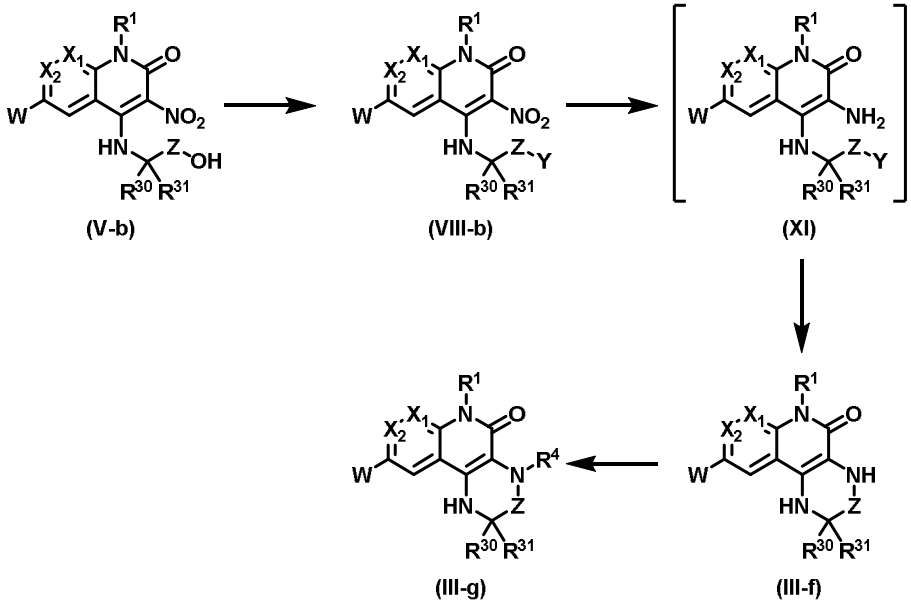


[892] quando V é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTs, R^2 é um grupo de proteção adequado como acetato, Y é um halogênio como Br ou I e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente, e Z é um ligante apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[893] A oxidação de compostos de sulfeto (III-e) em compostos de sulfona (III-i) pode ser realizada através de diversos métodos que são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, a oxidação pode ser realizada com o uso de um agente oxidante adequado como mCPBA, em um solvente ou mistura de solventes apropriada como diclorometano/acetonitrila, em temperaturas baixas (como 0 °C) ou ambiente. Composto (III-e) pode ser formado através da desproteção de tiol de IX-a seguida por deslocamento *in situ* de Y na posição 3 da quinolinona (X). Condições adequadas para essa transformação incluem o uso de um aditivo (como hidróxido de sódio) em um solvente apropriado (como metanol) em temperatura ambiente. Tiol protegido (IX-a) pode ser formado do deslocamento de grupo de saída V. Condições adequadas para essa transformação incluem o uso de temperatura elevada (como 50 °C) em um solvente apropriado (como DMF). Vários aditivos (como iodeto de sódio) também podem ser

usados. Agente alquilante (VIII-a) pode ser formado a partir do álcool correspondente (IV). Várias condições são conhecidas na técnica para essa ativação de um álcool; métodos adequados incluem tosilação com cloreto de tosila em piridina em temperatura ambiente. Composto (IV) pode ser preparado conforme descrito no Esquema 5.

Esquema 4c



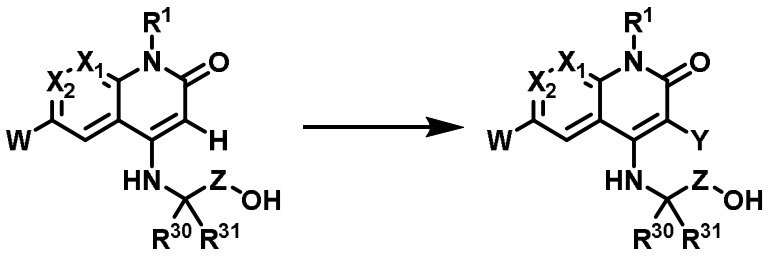
[894] quando W é conforme anteriormente definido, Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTs e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente, R^4 é (1-2C)alquila, ciclopropila ou (1-2C)haloalquila, e Z é um ligante apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[895] A redução de compostos nitro (VIII-b) em aminas aromáticas intermediárias (XI) pode ser realizada através de diversos métodos que são bem conhecidos na técnica. Hidrogenação pode ser realizada na presença de um catalisador de metal como paládio, frequentemente na forma de paládio em carbono, em um solvente ou mistura de solventes apropriada como etanol, metanol, acetato de etila ou etanol/NMP em temperatura ambiente ou elevada (como 60 a 75 ºC) com o uso de aquecimento convencional ou por micro-ondas. Essas reações são

executadas sob uma atmosfera de hidrogênio ou alternativamente por "hidrogenação de transferência" com o uso de um reagente como formato de amônio ou trietilsilano. Um método alternativo usa cloreto de estanho(II) em um solvente ou mistura de solventes apropriada, como etanol e trifluoroetanol, em temperaturas elevadas como 120 ºC com o uso de aquecimento convencional ou por micro-ondas. Outras abordagens são conhecidas na técnica como reduções mediadas por metal de ferro ou zinco. Ciclização *in situ* para compostos (III-f) pode ocorrer espontaneamente durante a etapa de redução ou com a adição de um aditivo (como DIPEA) em temperatura ambiente. Composto nitro (VIII-b) pode ser formado a partir do álcool correspondente (V-b). Várias condições são conhecidas na técnica para essa ativação de um álcool; métodos adequados incluem tosilação com cloreto de tosila em DCM em temperatura ambiente com o uso de uma base apropriada (como trietilamina). Vários aditivos (como DMAP) também podem ser usados. A funcionalização adicional do nitrogênio C3 pode ser realizada através de diversos métodos que são bem conhecidos na técnica para preparar o composto (III-g).

[896] Composto (V-b) pode ser preparado conforme descrito no Esquema 6b.

Esquema 5

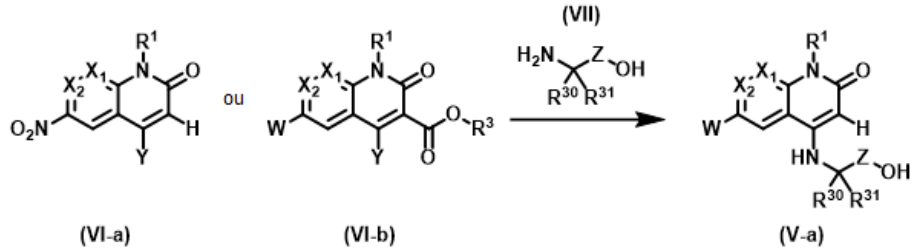


[897] quando W é conforme anteriormente definido, Y é um halogênio como Br ou I, e R^1, R^{30}, R^{31}, X^1, X^2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente e Z é um ligante apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[898] A preparação do composto (IV) pode ser realizada através da halogenação de compostos (V-a). Essa reação pode ser realizada em uma faixa de temperaturas (como 0 °C, ta ou 60 °C) em um solvente ou mistura de solventes adequada como DCM, metanol/água com um reagente de halogenação apropriado como *N*-bromossuccinimida ou iodo. Vários aditivos como ácidos (por exemplo, TFA) podem ser usados.

[899] Compostos (V-a) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 6a.

Esquema 6a



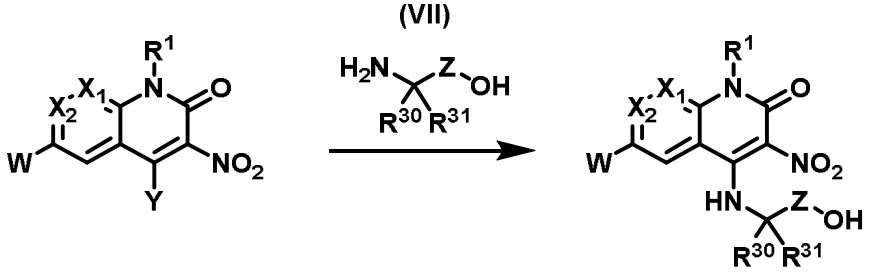
[900] quando Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf, R^3 é uma pequena alquila como metila ou etila, e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente, e Z é um ligante apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[901] Compostos nitro (V) podem ser preparados através da reação de aminoálcoois (VII) com haloaromático ou equivalente (VI-a). Essa reação pode ser realizada em temperaturas elevadas (como 80 a 200 ºC) em um solvente ou mistura de solventes adequada como NMP, NMP/THF ou com o uso da amina como solvente. Vários aditivos como bases (por exemplo, DIPEA, trietilamina) e catalisadores nucleofílicos (por exemplo, DMAP) podem ser usados. Para aminas menos nucleofílicas e mais estericamente prejudicadas, condições alternativas podem ser necessárias. Por exemplo, aminação catalisada por metal pode ser empregada, com o uso de uma fonte e ligante de metal.

Condições para esse tipo de reação são conhecidas na literatura e incluem o uso de acetato de paládio e BINAP conforme descrito em Naik *et al., J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5419. Reações são tipicamente realizadas com o uso de uma base como carbonato de césio em um solvente ou mistura de solventes apropriada como tolueno, novamente em temperaturas elevadas. Alternativamente, o uso de uma funcionalidade de éster (VI-b) pode servir para auxiliar o deslocamento de halogênio. O deslocamento de Y através de (VII) é realizado em temperatura elevada (como 90 a 160 ºC) em um solvente adequado, como NMP, MeCN ou THF, tipicamente com o uso de uma base como DIPEA. A remoção do grupo éster pode ser realizada através de métodos conhecidos, como a adição de cloreto de lítio ou hidróxido de sódio na mistura de reação e aquecimento adicional (por exemplo, a 90 a 160 ºC). Aquecimento por micro-ondas ou convencional pode ser empregado para as reações acima.

[902] Aminoálcoois (VII) foram obtidos a partir de fornecedores comerciais ou preparados através dos métodos que são conhecidos na técnica. Compostos (VI-a) e (VI-b) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 10a-b.

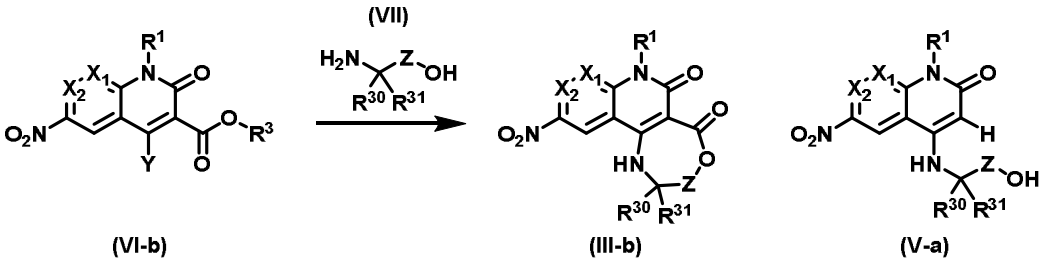
Esquema 6b



[903] quando W é conforme anteriormente definido, Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente e Z é um ligante apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[904] Compostos (V-b) podem ser preparados através da reação de aminoálcoois (VII) com haloaromático ou equivalente (VI-c). Essa reação pode ser realizada em temperaturas elevadas (como 140 ºC) em um solvente adequado (como NMP) com o uso de uma base apropriada (como DIPEA). Aminoálcoois (VII) foram obtidos a partir de fornecedores comerciais ou preparados através dos métodos que são conhecidos na técnica. Compostos (VI-c) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 10b.

Esquema 7a



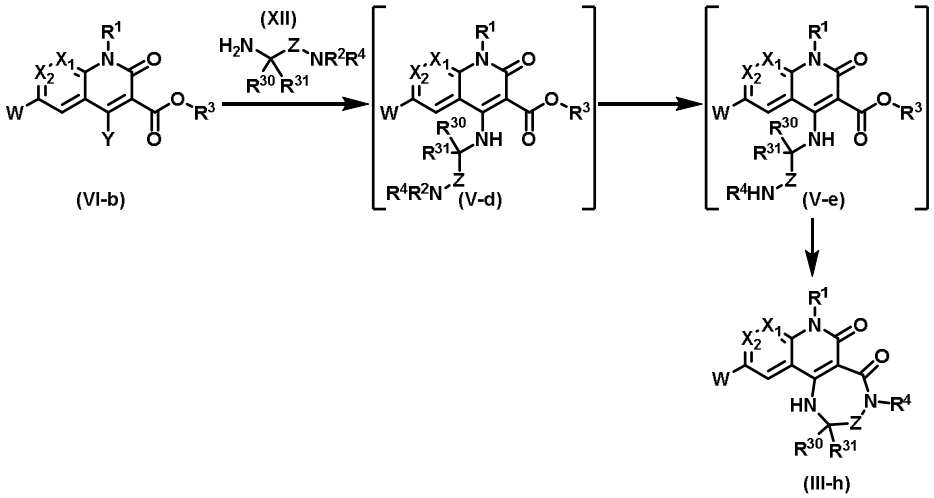
[905] quando Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf, R^3 é uma pequena alquila como metila ou etila, e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente, e Z é um ligante apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[906] Compostos nitro (III-b) podem ser preparados através da reação de aminoálcoois (VII) com composto (VI-b). O deslocamento de Y através de (VII) é realizado em temperatura elevada (como 160 ºC) em um solvente adequado, como NMP, tipicamente com o uso de uma base como DIPEA. A ciclização para lactona (III-b) pode ser realizada com a adição de um aditivo, como cloreto de lítio, na mistura de reação e aquecimento adicional (por exemplo, a 160 ºC). Aquecimento por micro-ondas ou convencional pode ser empregado para as reações acima. Esse procedimento pode formar misturas de compostos (III-b) e (V-a) que podem ser separados através de métodos padrão.

[907] Aminoálcoois (VII) foram obtidos a partir de fornecedores comerciais ou preparados através dos métodos que são conhecidos na

técnica. Compostos (VI-b) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 10b.

Esquema 7b

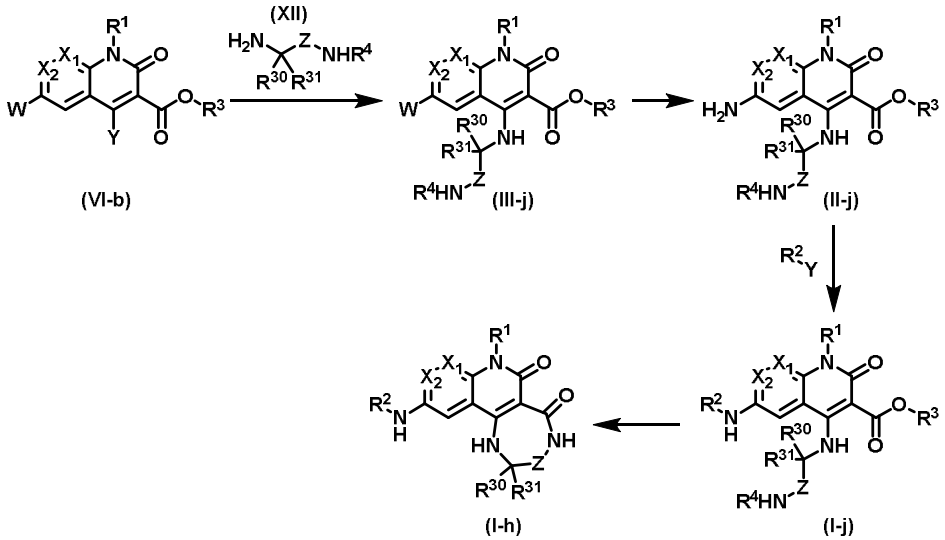


[908] quando W é conforme anteriormente definido, Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf, R^2 é um grupo de proteção adequado como Boc, R^3 é uma pequena alquila como metila ou etila, R^4 é H, (1-2C)alquila, ciclopropila, ou (2C)haloalquila, e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente e Z é um ligante de metileno apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[909] Compostos de lactama cíclicos (III-h) podem ser preparados em um procedimento de pote único a partir do composto (VI-b). Compostos (V-d) podem ser preparados através da reação de uma diamina adequadamente protegida (XII) com um haloaromático (ou equivalente) com uma funcionalidade éster (VI-b). O deslocamento de Y através da diamina (XII) é realizado em temperatura elevada (como 100 ºC) em um solvente adequado como acetonitrila, tipicamente com o uso de uma base como DIPEA. Desproteção de amina *in situ* pode ser alcançada com a adição de um ácido (como HCl em dioxano) em temperaturas elevadas (como 75 ºC). A ciclização pode, então, ser alcançada com a adição de um excesso de base (como DIPEA) em temperaturas elevadas (como 75 ºC).

[910] Diaminas adequadamente protegidas (XII) foram obtidas a partir de fornecedores comerciais ou preparadas através de métodos que são conhecidos na técnica. Compostos (VI-b) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 10b.

Esquema 7c



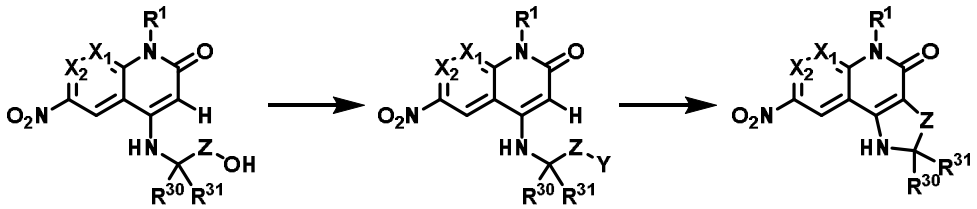
[911] quando W é conforme anteriormente definido, Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf, R^4 é um grupo de proteção adequado como Boc, R^3 é uma pequena alquila como metila ou etila, e R^2, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente e Z é um ligante de metileno apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[912] Uma via alternativa para compostos de lactama cíclicos (I-h) é mostrada no Esquema 7c. Compostos (III-j) podem ser preparados através da reação de diaminas adequadamente protegidas (XII) com uso de haloaromático ou equivalente (VI-b). deslocamento de Y através da diamina (XII) pode ser realizado em temperatura elevada (como 100°C) em um solvente adequado, como THF, tipicamente com o uso de uma base como DIPEA. A conversão de (III-j) em (II-j) pode ser realizada com o uso das condições descritas anteriormente no Esquema 2a. A conversão de (II-j) em (I-j) pode ser realizada com o uso das condições descritas anteriormente no Esquema 1. Formação de

compostos de lactama cíclicis (I-h) pode ser alcançada em um procedimento de pote único a partir dos compostos (I-j). Desproteção de amina pode ser alcançada em um solvente adequado, como THF, com a adição de um ácido (como HCl em dioxano) em temperaturas elevadas (como 70 °C). Ciclização *in situ* pode, então, ser alcançada com a adição de um excesso de base (como trietilamina) em temperaturas elevadas (como 70 °C).

[913] Diaminas adequadamente protegidas (XII) foram obtidas a partir de fornecedores comerciais ou preparadas através de métodos que são conhecidos na técnica. Compostos (VI-b) podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 10b.

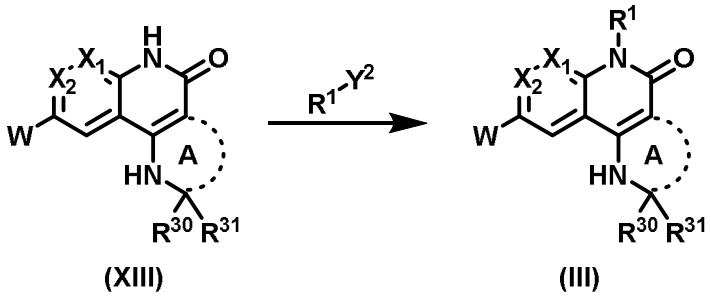
Esquema 8



[914] quando Y é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTs, e R^1, R^{30}, R^{31}, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente, e Z é um ligante de etileno apropriadamente substituído conforme definido anteriormente.

[915] Composto (III-d) pode ser formado através de ciclização na posição 3 de quinolinona, deslocando-se o grupo de saída Y. Condições adequadas para essa transformação incluem o uso de temperaturas elevadas (como 160 ºC) em um solvente apropriado (como NMP) com a adição de uma base (como DIPEA). Agente alquilante (VIII-d) pode ser formado a partir do álcool correspondente (V-a). Várias condições são conhecidas na técnica para essa ativação de um álcool; métodos adequados incluem tosilação com cloreto de tosila em piridina/DCM em temperatura ambiente. Composto (V-a) pode ser preparado conforme descrito no Esquema 6a.

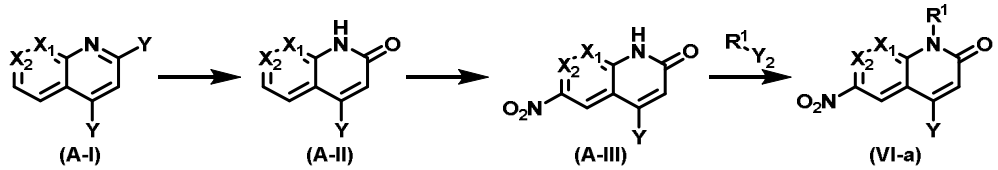
Esquema 9



[916] quando Y^2 é um halogênio como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf, W é conforme anteriormente definido, e R^1, R^{30}, R^{31}, X^1, X^2, Anel A são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente.

[917] Introdução de estágio tardio do grupo R^1 em compostos (XIII) pode ser realizada através da alquilação para formar compostos (III). As condições de alquilação são bem conhecidas na técnica, e incluem o uso de um haleto de alquila ou equivalente (R^1-Y^2, como ciclopropano de bromometila para R^1 = CH_2cPr) em um solvente apropriado como DMF, na presença de uma base como hidreto de sódio, ou carbonato de césio, em temperatura ambiente ou elevada (por exemplo, 80 ºC). A alquilação pode ocorrer em oxigênio ou em nitrogênio; a escolha de condições de reação pode modular a seletividade, e esses regioisômeros podem ser tipicamente separados com o uso de métodos conhecidos. Composto (XIII) pode ser preparado conforme descrito nos Esquemas 4a a 4c e 7a a 7b quando R^1 = H. A manipulação adicional de compostos (III) através de métodos conhecidos pode ser usada para modificar R^1.

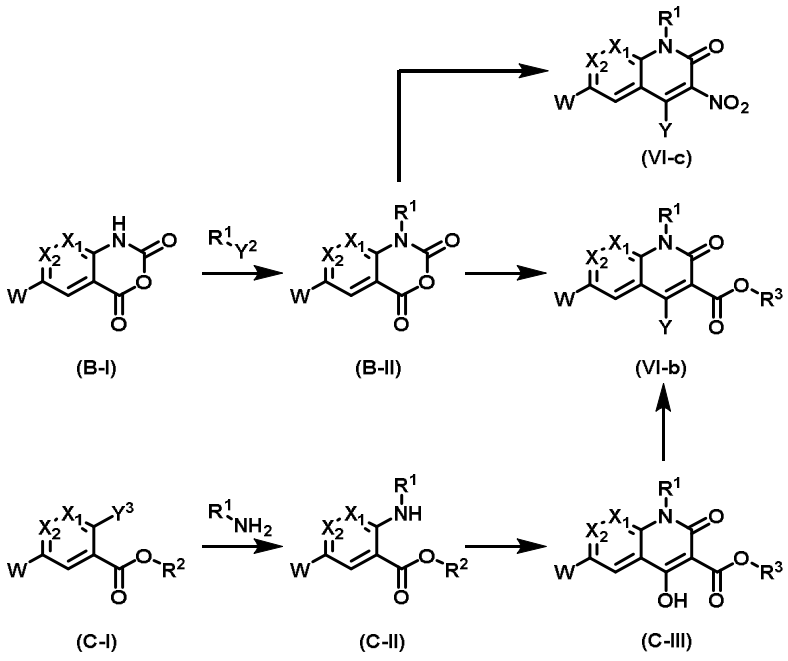
Esquema 10a



[918] quando Y são halogênios como Cl e R^1, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente.

[919] A introdução do grupo R^1 em compostos (A-III) pode ser executada por alquilação para formar compostos (VI-a). As condições de alquilação são bem conhecidas na técnica, e incluem o uso de um haleto de alquila ou equivalente (R^1-Y^2, como iodometano for R^1 = Me) em um solvente apropriado como DMF, na presença de uma base como hidreto de sódio, ou carbonato de césio, em temperatura ambiente ou elevada (por exemplo, 80 ºC). A alquilação pode ocorrer em oxigênio ou em nitrogênio; a escolha de condições de reação pode modular a seletividade, e esses regioisômeros podem ser tipicamente separados com o uso de métodos conhecidos. Compostos (A-III) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de métodos conhecidos, como a nitração de compostos (A-II) com o uso de condições que incluem aquelas mostradas em van Oeveren *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1527. Compostos (A-II) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de métodos conhecidos, como hidrólise de derivados de di-halo (A-I) com o uso das condições que incluem aquelas mostradas em Naik *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5419.

Esquema 10b



[920] quando W é conforme anteriormente definido, Y e Y^3 são independentemente escolhidos dentre halogênios como F, Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf ou OTs, Y^2 é independentemente escolhido dentre halogênios como Cl, Br, I ou uma alternativa adequada como OTf ou OTs, R^2 e R^3 são pequena alquila como metil ou etila, e R^1, X_1, X_2 são grupos adequados escolhidos dentre aqueles definidos anteriormente.

[921] A introdução do grupo R^1 em compostos (B-I) pode ser executada por alquilação para formar compostos (B-II). As condições de alquilação são bem conhecidas na técnica, e incluem o uso de um haleto de alquila ou equivalente (R^1-Y^2, como iodometano for R^1 = Me) em um solvente apropriado como DMF, na presença de uma base como hidreto de sódio, ou carbonato de césio, em temperatura ambiente ou elevada (por exemplo, 80 ºC). A alquilação pode ocorrer em oxigênio ou em nitrogênio; a escolha de condições de reação pode modular a seletividade, e esses regioisômeros podem ser tipicamente separados com o uso de métodos conhecidos. Compostos (VI-b) e (VI-c) podem ser preparados através de um processo de múltiplas etapas que começa do composto (B-II), pela analogia com um processo descrito na literatura (Coppola *et al.*, *Synthesis* **1981**, 391; Stadlbauer *et al.*, *J. Het. Chem.* **1998**, *35*, 627; Tomassoli *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1; Ohashi *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5496; Tomassoli *et al.*, *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1069; Gaeta *et al.*, WO 02/094203).

[922] Alternativamente, a introdução de um grupo R^1 em compostos (C-I) pode ser realizada com o deslocamento do grupo Y^3 através de uma amina substituída. Condições de S_NAr são bem conhecidas na técnica, e incluem o uso de uma amina substituída (R^1-NH_2, como metilamina para R^1 = Me) em um solvente apropriado como THF, em temperatura ambiente ou elevada (por exemplo, 40 ºC). Compostos (C-III) podem ser formados através de formação de ligação

de amida de pote único/ciclização de compostos (C-II). Condições adequadas para essa transformação incluem o uso de temperaturas elevadas (como 60 ºC) em um solvente apropriado (como DCM) com a adição de uma base (como trietilamina) e o reagente de acilação adequado (por exemplo, 3-cloro-3-oxopropanoato de etila). Compostos (C-III) podem ser convertidos no haleto correspondente (VI-b) com o uso de condições que são bem conhecidas na técnica, e incluem o uso de $POCl_3$ em temperatura elevada (por exemplo, 80 ºC).

Atividade Biológica

[923] Os ensaios biológicos descritos na seção dos Exemplos no presente documento podem ser usados para medir os efeitos farmacológicos dos compostos da presente invenção.

[924] Embora as propriedades farmacológicas dos compostos da Fórmula I variem com a alteração estrutural, conforme esperado, os compostos da invenção se mostraram ativos no ensaio de HTRF *in vitro*, no ensaio celular NanoBRET e, em alguns casos, também, no ensaio de degradação de SUDHL4 descrito na seção de Exemplos.

[925] Em geral, conforme ilustrado pelos dados do composto do Exemplo na Tabela 1, os compostos da invenção demonstram uma IC_{50} de 2,5 μM ou menos, que corresponde a uma pIC_{50} de 5,6 ou mais, no ensaio de HTRF descrito na seção de Exemplos. Compostos preferenciais da invenção demonstram uma IC_{50} de 500 nM ou menos, que corresponde a uma pIC_{50} de 6,3 ou mais, ou uma IC_{50} de 250 nM ou menos, que corresponde a uma pIC_{50} de 6,6 ou mais. Os compostos mais preferenciais da invenção demonstram uma IC_{50} de 100 nM ou menos, que corresponde a uma pIC_{50} de 7,0 ou mais. Os compostos com máxima preferência da invenção demonstram uma IC_{50} de 10 nM ou menos, que corresponde a uma pIC_{50} de 8,0 ou mais.

[926] No ensaio celular NanoBRET descrito no presente documento na seção de Exemplos, conforme ilustrado pelos dados de

composto do Exemplo na Tabela 2, os compostos da Fórmula I demonstram tipicamente uma pIC_{50} de 5,0 ou mais (preferencialmente 6,0 ou mais). Os compostos com máxima preferência da invenção demonstram uma pIC_{50} de 7,0 ou mais.

[927] No ensaio de degradação de SUDHL4 descrito no presente documento na seção de Exemplos, conforme ilustrado pelos dados de composto do Exemplo na Tabela 3, os compostos da Fórmula I também podem demonstrar uma pDC_{50} de 6,0 ou mais (preferencialmente 6,5 ou mais).

[928] Os seguintes dados foram gerados para os Exemplos:

Tabela 1

Exemplo	**HTRF pIC_{50} média (1 nM)**	**Exemplo**	**HTRF pIC_{50} média (1 nM)**
1a	6,89	8g	6,55
1b	5,97	8h	6,47
1c	6,32	8i	6,23
1d	7,41	8j	6,65
1e	6,07	8k	6,38
1f	6,24	8l	6,36
1g	6,30	8m	6,28
1h	5,99	8n	6,19
1i	5,97	8o	6,43
1j	6,67	8p	6,56
1k	5,91	8q	6,32
1l	6,22	9a	5,66
1m	6,20	9b	6,57
1n	5,70	10a	5,84
1o	6,14	11a	8,81
1p	5,67	11b	8,16
1q	8,35	11c	8,93
1r	6,51	12a	8,82
1s	7,83	12b	7,80
1t	6,00	12c	8,01
1u	8,15	12d	7,74
1v	8,58	12e	6,93

Exemplo	HTRF pIC_{50} média (1 nM)	Exemplo	HTRF pIC_{50} média (1 nM)
2a	7,26	12f	7,96
2b	8,05	12g	7,54
3a	6,88	12h	7,93
3b	7,32	12i	7,81
4a	6,21	12j	7,78
4b	6,70	12k	7,04
4c	6,85	12l	6,99
4d	7,99	12m	6,84
5a	7,03	12n	7,94
5b	6,09	12o	7,74
5c	6,43	12p	8,34
5d	6,83	12q	8,65
5e	6,18	12r	8,49
5f	6,07	12s	8,47
5g	6,88	12t	8,46
5h	7,01	12u	8,58
5i	6,70	12v	8,86
5j	5,79	12w	8,73
5k	7,22	12x	8,20
5l	7,49	12y	7,73
5m	6,93	12z	7,52
5n	7,97	13a	8,68
5o	7,64	13b	8,59
5p	6,24	13c	8,75
5q	7,63	13d	8,70
5r	7,41	13e	8,60
5s	7,13	13f	8,66
5t	6,61	13g	8,50
5u	8,08	13h	8,43
6a	7,01	13i	8,45
6b	6,78	13j	8,60
6c	6,71	14a	6,74
6d	6,67	14b	6,98
7a	6,72	15a	8,12
8a	6,97	15b	7,51
8b	6,85	15c	7,55

Exemplo	HTRF pIC_{50} média (1 nM)	Exemplo	HTRF pIC_{50} média (1 nM)
8c	6,80	16a	7,17
8d	6,78	17a	7,15
8e	6,69	18a	6,58
8f	6,67		

Tabela 2

Exemplo	Célula NanoBRET pIC_{50} média	Exemplo	Célula NanoBRET pIC_{50} média
1a	5,62	5r	7,36
1b	5,26	5s	6,63
1c	5,06	5u	7,54
1d	6,69	7a	4,72
1f	5,29	8a	5,02
1g	5,60	8b	5,66
1h	5,32	8c	4,75
1j	5,57	8f	5,16
1q	7,52	8g	4,87
1r	5,99	8m	4,50
1s	7,20	8o	5,03
1u	5,51	8p	4,59
1v	7,83	9b	5,70
3a	5,32	11a	8,30
3b	6,19	11b	7,49
4a	5,31	11c	8,19
4b	5,48	12a	7,73
4c	6,15	12b	7,22
5a	6,21	12d	7,06
5c	5,33	12f	6,53
5d	5,85	12g	6,11
5e	5,28	12h	6,84
5f	5,21	12i	6,83
5g	5,69	12j	6,63
5h	5,76	12u	7,83
5k	6,95	12v	8,08
5l	6,92	12w	7,96
5n	7,44	12x	6,84
5o	7,05	15a	7,54
5q	7,01		

Tabela 3

Exemplo	**SUDHL4** **pDC_{50} média**
5e	6,22
5f	6,63
5i	6,79
5m	6,84
5p	6,87
5t	6,54
8c	6,78
8g	6,50
12c	7,83

Composições Farmacêuticas

[929] De acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[930] As composições da invenção podem estar em uma forma adequada para uso oral (por exemplo como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersíveis, xaropes ou elixires), para uso tópico (por exemplo, como cremes, pomadas, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal ou intramuscular ou como um

supositório para dosagem retal).

[931] As composições da invenção podem ser obtidas por procedimentos convencionais usando excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Assim, as composições destinadas para uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes corantes, adoçantes, aromatizantes e/ou conservantes.

[932] Uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção para uso em terapia é uma quantidade suficiente para tratar ou prevenir uma afecção proliferativa citada no presente documento, abrandar a sua progressão e/ou reduzir os sintomas associados à condição.

[933] A quantidade de ingrediente ativo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única variará necessariamente dependendo do indivíduo tratado e da via de administração particular. Por exemplo, uma formulação destinada à administração oral em seres humanos conterá geralmente, por exemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agentes ativo (mais adequadamente de 0,5 a 100 mg, por exemplo, de 1 a 30 mg) misturados com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes que pode variar de cerca de 5 a cerca de 98 por cento da composição total.

[934] O tamanho da dose para propósitos terapêuticos ou profiláticos de um composto da fórmula I irão variar naturalmente de acordo com a natureza e gravidade das afecções, a idade e sexo do animal ou paciente e a via de administração, de acordo com princípios bem conhecidos da medicina.

[935] Quando se usa um composto da invenção para propósitos terapêuticos ou profiláticos será geralmente administrado tal que uma dose diária na faixa, por exemplo, 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal seja recebida, dada, caso necessário, em doses divididas. Em geral, doses menores serão administradas quando uma rota parenteral

é empregue. Assim, por exemplo, para administração intravenosa ou intraperitoneal, uma dose na faixa, por exemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal será geralmente usada. Similarmente, para administração por inalação, uma dose na faixa, por exemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal será usada. A administração oral pode ser também adequada, particularmente em forma de comprimidos. Tipicamente, as formas de dosagem unitárias conterão cerca de 0,5 mg a 0,5 g de um composto desta invenção.

Usos e Aplicações Terapêuticos

[936] A presente invenção fornece compostos que funcionam como inibidores de atividade de BCL6.

[937] A presente invenção, portanto, fornece um método para inibir atividade de BCL6, *in vitro* ou *in vivo*, em que o dito método compreende colocar uma célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme definido no presente documento.

[938] A presente invenção também fornece um método para tratar uma doença ou distúrbio em que a atividade de BCL6 é implicada em um paciente que precisa de tal tratamento, em que o dito método compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[939] A presente invenção fornece um método para inibir proliferação celular, *in vitro* ou *in vivo*, sendo que o dito método compreende colocar uma célula em contato com uma quantidade eficaz de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento.

[940] A presente invenção fornece um método para tratar de um distúrbio proliferativo em um paciente que necessita de tal tratamento,

sendo que o dito método compreende administrar ao dito paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[941] A presente invenção fornece um método para tratar câncer em um paciente que necessita de tal tratamento, sendo que o dito método compreende administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento.

[942] A presente invenção fornece um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento para uso em terapia.

[943] A presente invenção fornece um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento para uso no tratamento de uma afecção proliferativa.

[944] A presente invenção fornece um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica conforme definida no presente documento para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade particular, o câncer é câncer humano.

[945] A presente invenção fornece um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento para uso na inibição de atividade de BCL6 (isto é, na inibição de repressão transcricional de BCL6 e/ou ligação de correpressor).

[946] Foi constatado que certos compostos da presente invenção se ligam a BCL6 e iniciam a degradação de BCL6. Assim, a presente

invenção também fornece um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento para uso na degradação de BCL6.

[947] A presente invenção fornece um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio em que a atividade de BCL6 é implicada.

[948] A presente invenção fornece um uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma afecção proliferativa.

[949] A presente invenção fornece um uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer. Adequadamente, o medicamento é para uso no tratamento de cânceres humanos.

[950] A presente invenção fornece um uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para a inibição de atividade de BCL6 (isto é, na inibição de repressão transcricional de BCL6 e/ou ligação de correpressor).

[951] A presente invenção fornece um uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para a degradação de BCL6.

[952] A presente invenção fornece um uso de um composto, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido no presente documento na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio em que a atividade de BCL6 é implicada.

[953] O termo "distúrbio proliferativo" e "afecção proliferativa" são usados de modo intercambiável no presente documento e refere-sem a uma proliferação celular indesejada ou descontrolada de células excessivas ou anômalas, o que é indesejado, como, crescimento neoplástico ou hiperplástico, independentemente de ser *in vitro* ou *in vivo*. Os exemplos de afecções proliferativas incluem, porém, sem limitações, proliferação celular pré-maligna e maligna, que incluem, porém, sem limitações, neoplasmos e tumores malignos, cânceres (que incluem câncer de mama, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) e carcinomas de célula escamosa (SCC) (que incluem SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário), leucemias (que incluem leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia mieloide crônica (CML)), linfomas (que incluem leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia mieloide crônica (CML)), psoríase, doenças ósseas, distúrbios fibroproliferativos (por exemplo, de tecidos conectivos) e aterosclerose. Qualquer tipo de célula pode ser tratado, que incluem, porém, sem limitações, linfática, sanguínea, pulmonar, de cólon, de mama, ovariana, de próstata, de fígado, do pâncreas, do cérebro e da pele.

[954] O efeito anticanceroso pode surgir através de um ou mais mecanismos, que incluem, porém, sem limitação, a regulação da proliferação celular, a inibição da angiogênese (a formação de novos vasos sanguíneos), a inibição da metastização (a disseminação de um tumor a partir da sua origem), a inibição da invasão (a disseminação de células tumorais para estruturas normais da vizinhança) ou a promoção da apoptose (morte celular programada).

[955] O composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que é um inibidor de BCL6, tem usos terapêuticos potenciais em uma variedade de estados de doença mediada por BCL6. A expressão de BCL6 foi ligada a uma variedade de linfomas (Wagner et al., British J Haematology, 2010, 152, 3 a 12). A BCL6 é envolvida em

translocações cromossômicas em linfoma de célula B grande difuso (DLBCL) e foi relatado que inibidores de BCL6 matam células de DLBCL (Cerchietti et al., Cancer Cell, 2010, 17, 400 a 411), células foliculares de linfoma de grau baixo primário (Cardenas et al., Clin Cancer Res, 2017, 23(4), 885 a 893) e células de linfoma de Burkitt (Polo et al., Nat Med, 2004, 10, 1.329 a 1.335). A BCL6 é necessária para a formação de células T auxiliares foliculares (Hatzi et al., J Exp Med, 2015, 212(4), 539 a 553), o que eleva a possibilidade de que os inibidores de BCL6 possam ser usados para tratar o linfoma de célula T angioimunoblástico (AITL), em que BCL6 é fortemente expressada (Cortes & Palomero, Curr Opin Hematol, 2016, 23, 434 a 443).

[956] A BCL6 também foi implicada em células de leucemia que adquiriram resistência a inibidores de tirosina-cinase (TKIs). Os TKIs tipicamente falham ao erradicar as células de iniciação de leucemia, o que pode frequentemente causar a recorrência de leucemia após o tratamento inicial. A BCL6 foi identificada como um componente importante da trajetória de resistência ao fármaco de TKI tanto na leucemia linfoblástica aguda (ALL) de Ph+ (Duy et al., Nature, 2011, 473, 384 a 388) quanto na leucemia mieloide crônica (CML) de Ph+ (Hurtz et al., J Exp Med, 2011, 208(11), 2.163 a 2.174). Os inibidores de BCL6, portanto, podem ser usados para tratar ALL e CML em combinação com um TKI.

[957] Adicionalmente, os tumores sólidos não hematológicos podem ser tratados com um inibidor de BCL6. A BCL6 é amplificada em aproximadamente 50% de tumores de mama e é expressa em muitas linhagens celulares de câncer de mama, que incluem linhagens celulares de câncer de mama triplo negativo (Walker et al., Oncogene, 2015, 34, 1.073 a 1.082). A BCL6 também é importante para a sobrevivência e proliferação de células de câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), principalmente devido à repressão de genes

envolvidos em reparo de danos de DNA (Marullo et al., Proc 107th Annual Meeting AACR, 2016, Abstract nr 1271 e Deb et al., Cancer Res., 4 de abril de 2017, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3052). A amplificação de BCL6 também pode ser prevalente em carcinomas de célula escamosa (SCC) (que incluem SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário). Ademais, foi recentemente relatado que a inibição de BCL6 é um alvo terapêutico adequado para o glioma e glioblastoma (Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A,* 2017, 114(15), 3.981 a 3.986).

[958] De acordo com um aspecto adicional do relatório descritivo, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento para uso no tratamento de cânceres hematológicos como linfomas (que incluem linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL) e linfoma de célula T angioimunoblástico (AITL)), leucemias (que incluem leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia mieloide crônica (CML)) e mieloma múltiplo e de tumores sólidos (que incluem glioma, câncer de mama, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) e carcinomas de célula escamosa (SCC) (que incluem SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário)).

[959] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento para uso no tratamento de linfomas, que incluem DLBCL, FL, BL e AITL.

[960] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento para uso no tratamento de

DLBCL e FL.

[961] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento para uso no tratamento de leucemias, que incluem ALL e CML.

[962] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento para uso no tratamento de tumores sólidos, que incluem glioma, câncer de mama, NSCLC e SCC.

[963] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um método para tratar cânceres hematológicos como linfomas (que incluem DLBCL, FL, BL e AITL), leucemias (que incluem ALL e CML) e mieloma múltiplo, e de tumores sólidos (que incluem glioma, câncer de mama, NSCLC e SCC (que inclui SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário)) em um animal de sangue quente como o homem que precisa de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento.

[964] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um método para tratar linfomas, que incluem DLBCL, FL, BL e AITL, em um animal de sangue quente como o homem que precisa de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento.

[965] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um método para tratar DLBCL e FL, em

um animal de sangue quente como o homem que precisa de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento.

[966] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um método para tratar leucemias, que incluem ALL e CML, em um animal de sangue quente como o homem que precisa de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento.

[967] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido um método para tratar tumores sólidos (que incluem glioma, câncer de mama, NSCLC e SCC (que inclui SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário)) em um animal de sangue quente como o homem que precisa de tal tratamento, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento.

[968] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de cânceres hematológicos como linfomas (que incluem DLBCL, FL, BL e AITL), leucemias (que incluem ALL e CML) e mieloma múltiplo e de tumores sólidos (que incluem glioma, câncer de mama, NSCLC e SCC (que inclui SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário)).

[969] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido o uso de um composto de Fórmula (I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de linfomas, que incluem DLBCL, FL, BL e AITL.

[970] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de DLBCL e FL.

[971] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de leucemias, que incluem ALL e CML.

[972] De acordo com um recurso adicional desse aspecto do relatório descritivo, é fornecido o uso de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme definido anteriormente no presente documento na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de tumores sólidos (que incluem glioma, câncer de mama, NSCLC e SCC (que inclui SCC da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão e ovário)).

Vias de Administração

[973] Os compostos da invenção ou composições farmacêuticas que compreendem esses compostos podem ser administradas a um indivíduo através de qualquer via de administração conveniente, independentemente de ser de modo sistêmico, periférico ou tópico (isto é, no sítio de ação desejada).

[974] As vias de administração incluem, porém, sem limitação, oral (por exemplo, por ingestão); bucal; sublingual; transdérmica (que inclui,

por exemplo, por um adesivo, emplastro, *etc.*); transmucosal (que inclui, por exemplo, por um adesivo, emplastro, *etc.*); intranasal (por exemplo, por pulverização nasal); ocular (por exemplo, por colírios); pulmonar (por exemplo, por terapia de inalação ou insuflação usando, por exemplo, através de um aerossol, por exemplo, através da boca ou nariz); retal (por exemplo, por supositório ou enema); vaginal (por exemplo, por pessário); parenteral, por exemplo, por injeção, que inclui subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intracardíaca, intratecal, intraespinhal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intra-articular, subaracnoide e intraesternal; por implante de um depósito ou reservatório, por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente.

Terapias de Combinação

[975] O tratamento antiproliferativo definido anteriormente pode ser aplicado como uma única terapia ou pode envolver, adicionalmente ao composto da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de agentes antitumorais:-

[976] outros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e combinações dos mesmos, como usados em oncologia médica, tais como agentes alquilantes (por exemplo, cis-platina, oxaliplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalano, clorambucila, bussulfano, temozolamida e nitrosoureias); antimetabólitos (por exemplo, gencitabina e antifolatos tais como fluoropirimidinas como 5-fluorouracila e tegafur, raltitrexede, metotrexato, arabinosídeo de citosina e hidroxiureia); antibióticos antitumorais (por exemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, vinca alcaloides como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorrelbina e

taxoides como taxol e taxotere e inibidores de polocinase); e inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas como etoposídeo e teniposídeo, ansacrina, topotecano e camptotecina);

[977] Os agentes citostáticos como antiestrogênios (por exemplo tamoxifeno, fulvestrante, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno), antiandrogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida e acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuprorelina e buserelina), hormônios esteroides, que incluem progestagênios (por exemplo, acetato de megastrol) e corticosteroides (por exemplo, dexametasona, prednisona e prednisolona), inibidores de aromatase (por exemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano) e inibidores de 5α-redutase como finasterídeo;

[978] agentes anti-invasão [por exemplo, inibidores da família de c-Src cinase como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetra-hidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Pedido de Patente Internacional WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-{6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino}tiazol-5-carboxamida (dasatinibe, BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6.658 a 6.661) e bosutinibe (SKI-606) e inibidores de metaloproteinase como marimastat, inibidores da função receptora ativadora de plasminogênio de urocinase ou anticorpos para a Heparanase];

[979] inibidores da função de fator de crescimento: por exemplo, tais inibidores incluem anticorpos para o fator de crescimento e anticorpos para o receptor do fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastuzumabe [Herceptin™], o anticorpo anti-EGFR panitumumabe, o anticorpo anti-erbB1 cetuximabe [Erbitux, C225] e quaisquer anticorpos para o fator de crescimento ou receptor do fator de crescimento revelados por Stern *et al.* (*Critical reviews in oncology/haematology*, 2005, Volume 54, páginas 11 a 29); tais

inibidores incluem também inibidores de tirosina cinase, por exemplo, inibidores da família dos fatores de crescimento epidérmico (por exemplo, inibidores de tirosina cinases da família de EGFR tais como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinibe, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinibe, OSI-774) e 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inibidores de tirosina cinases erbB2 tais como lapatinibe); inibidores da família de fatores de crescimento de hepatócitos; inibidores da família de fatores de crescimento de insulina; inibidores da família de fatores de crescimento derivados de plaquetas tais como imatinibe e/ou nilotinibe (AMN107); inibidores de serina/treonina cinases (por exemplo, inibidores da sinalização de Ras/Raf tais como inibidores de farnesil transferase, por exemplo, sorafenibe (BAY 43-9006), tipifarnibe (R115777) e lonafarnibe (SCH66336)), inibidores de sinalização celular através de MEK e/ou AKT cinases, inibidores de c-kit, inibidores de abl cinase, inibidores de PI3 cinase, inibidores de Plt3 cinase, inibidores de CSF-1R cinase, inibidores de cinase do receptor IGF (fator de crescimento tipo insulina); inibidores de aurora cinase (por exemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 E AX39459) e inibidores de cinase dependentes de ciclina tais como inibidores de CDK2 e/ou CDK4;

[980] agentes antiangiogênicos tais como aqueles que inibem os efeitos do fator de crescimento endotelial vascular [por exemplo, o anticorpo antifator de crescimento celular endotelial vascular bevacizumabe (Avastin™) e, por exemplo, um inibidor da tirosina cinase receptora de VEGF, tal como vandetanibe (ZD6474), vatalanibe (PTK787), sunitinibe (SU11248), axitinibe (AG-013736), pazopanibe (GW 786034) e 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metóxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Exemplo 240 dentro do documento

WO 00/47212), compostos tais como aqueles revelados nos Pedidos de Patentes Internacionais WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 e WO 98/13354 e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo, linomida, inibidores da função de integrina αvβ3 e angiostatina)];

[981] agentes de danificação vascular tais como Combretastatina A4 e compostos revelados nos Pedidos de Patentes Internacionais WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 e WO 02/08213;

[982] um antagonista do receptor de endotelina, por exemplo, zibotentano (ZD4054) ou atrasentano;

[983] terapias antissenso, por exemplo, aquelas que são visadas aos alvos listados acima, tais como ISIS 2503, um antissenso anti-ras;

[984] abordagens de terapia de genes que incluem, por exemplo, abordagens para substituir genes aberrantes tais como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, abordagens de GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos visados a genes), tais como aquelas que usam citosina deaminase, timidina cinase ou uma enzima nitrorredutase bacteriana e abordagens para aumentar a tolerância dos pacientes à quimioterapia ou radioterapia tais como terapia de genes de resistência a múltiplos fármacos; e

[985] abordagens de imunoterapia que incluem, por exemplo, abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade de células tumorais de pacientes, tais como transfecção com citocinas tais como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, abordagens para diminuir a anergia de células T, abordagens que usam células imunes transfectadas tais como células dendríticas transfectadas com citocinas, abordagens que usam linhas de células tumorais transfectadas com citocinas e abordagens que usam anticorpos anti-idiotípicos.

[986] Em uma modalidade particular, o tratamento antiproliferativo definido anteriormente pode envolver, adicionalmente ao composto da invenção, cirurgia convencional ou radioterapia ou quimioterapia, em que a quimioterapia pode incluir um ou mais agentes antitumorais selecionados de procarbazina, carmustina, lomustina, irinotecano, temozolomida, cisplatina, carboplatina, metotrexato, etoposídeo, ciclofosfamida, ifosfamida e vincristina.

[987] Em outra modalidade particular, o tratamento antiproliferativo definido anteriormente no presente documento pode envolver, além do composto da invenção, cirurgia ou radioterapia ou quimioterapia convencionais, em que a quimioterapia pode incluir um ou mais agentes quimioterapêuticos selecionados dentre um inibidor da família BCL-2 (por exemplo, Venetoclax e/ou navitoclax), um inibidor de BTK (por exemplo, Ibrutinibe, Acalabrutinibe, Tirabrutinibe (ONO/GS-4059), BGB-3111 ou Spebrutinibe (CC-292), um inibidor de TNF (por exemplo, Lenalidomida) ou um inibidor de EZH2 (por exemplo, Tazmetostat, CPI-1205, PF-06821497, GSK126, GSK343 ou EPZ011989).

[988] Tal tratamento conjunto pode ser alcançado por meio da dosagem simultânea, sequencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. Tais produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem descrita anteriormente no presente documento e o outro agente farmaceuticamente ativo dentro de sua faixa de dosagem aprovada.

[989] De acordo com esse aspecto da invenção é fornecida uma combinação para uso no tratamento de um câncer (por exemplo, um câncer envolvendo um tumor sólido) que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro agente antitumoral.

[990] De acordo com este aspecto da invenção é fornecida uma

combinação para uso no tratamento de uma afecção proliferativa, tal como câncer (por exemplo, um câncer que envolve um tumor sólido) que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, e qualquer um dos agentes antitumorais listados acima no presente documento.

[991] De acordo com esse aspecto da invenção, é fornecida uma combinação para uso no tratamento de um câncer que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente no presente documento, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um inibidor de tirosina cinase.

[992] De acordo com esse aspecto da invenção, é fornecida uma combinação para uso no tratamento de leucemia (como ALL ou CML) que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente no presente documento, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um inibidor de tirosina cinase.

[993] De acordo com esse aspecto da invenção, é fornecida uma combinação para uso no tratamento de linfomas que compreende um composto da invenção conforme definido anteriormente no presente documento, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um inibidor de EZH2.

[994] Em um aspecto adicional da invenção é fornecido um composto da invenção ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer em combinação com outro agente antitumoral opcionalmente selecionado de um listado acima no presente documento.

[995] Em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um composto da invenção ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer em combinação

com um inibidor de tirosina cinase, opcionalmente selecionado de um listado acima no presente documento.

[996] Em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um composto da invenção ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de leucemia (como ALL ou CML) em combinação com um inibidor de tirosina cinase, opcionalmente selecionado de um listado acima no presente documento.

[997] Em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um composto da invenção ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer em combinação com um inibidor de EZH2, opcionalmente selecionado de um listado acima no presente documento.

[998] Em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um composto da invenção ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de linfomas em combinação com um inibidor de EZH2, opcionalmente selecionado de um listado acima no presente documento.

[999] No presente documento, onde o termo “combinação” é usado deve ser entendido que este refere-se a administração simultânea, separada ou sequencial. Em um aspecto da invenção, “combinação” refere-se a administração simultânea. Em outro aspecto da invenção, “combinação” refere-se a administração separada. Em um aspecto adicional da invenção, “combinação” refere-se a administração sequencial. Onde a administração é sequencial ou separada, o atraso na administração do segundo componente não deve ser tal que perca o efeito benéfico da combinação.

[1000] De acordo com um aspecto adicional da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção, ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com um agente antitumor (opcionalmente

selecionado de um listado acima no presente documento), em associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

EXEMPLOS

Abreviações

[1001] APCI ionização química de pressão atmosférica

[1002] aq. Aquoso

[1003] Ar Argônio

[1004] br amplo (em espectro de RMN)

[1005] conc. concentrado

[1006] d dupleto (no espectro de RMN)

[1007] dba dibenzilidenoacetona

[1008] DCM diclorometano

[1009] DIPEA N,N-di-isopropiletilamina

[1010] DMA dimetilacetamida

[1011] DMF N,N-dimetilformamida

[1012] DMSO dimetilsulfóxido

[1013] ESI ionização de eletroaspersão

[1014] Et_2O éter dietílico

[1015] EtOAc acetato de etila

[1016] EtOH etanol

[1017] FID decaimento de indução livre

[1018] h hora ()

[1019] HATU óxido N de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanamino

[1020] HPLC Cromatografia de Líquido de Alto Desempenho

[1021] HRMS espectrometria de massa de alta resolução

[1022] KP-Sil Biotage KP-Sil (50uM de sílica irregular)

[1023] LCMS cromatografia de líquido e espectrometria de massa

[1024] MeOH metanol

[1025] MeCN acetonitrila

[1026] MS espectrometria de massa

[1027] Ms mesila (metanossulfonila)

[1028] m multipleto (no espectro de RMN)

[1029] MHz megahertz

[1030] min minuto (s)

[1031] mins minuto (s)

[1032] ml mililitro (s)

[1033] m/z razão de massa para carga

[1034] NMP N-metilpirrolidinona

[1035] RMN ressonância magnética nuclear

[1036] Pd/C paládio em carvão ativado

[1037] ppm partes por milhão

[1038] q quarteto (no espectro de RMN)

[1039] QToF Tempo de voo quadrupolar

[1040] quin. quinteto (no espectro de RMN)

[1041] Tr, TR tempo de retenção (em LCMS)

[1042] ta temperatura ambiente

[1043] s singleto (no espectro de RMN)

[1044] SCX-2 troca de cátion forte (por exemplo, colunas de Isolute® SCX-2)

[1045] sex. sexteto (no espectro de RMN)

[1046] t tripleto (no espectro de RMN)

[1047] Tf triflato (sulfonato de trifluorometano)

[1048] TFA ácido trifluoroacético

[1049] THF tetra-hidrofurano

[1050] T3P anidrido propilfosfônico

[1051] ul microlitros

[1052] UPLC Cromatografia de Líquido de Ultra Desempenho

[1053] Xantphos 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Métodos analíticos: LCMS

Método T2

[1054] A análise de LC/MS e HRMS foi realizada em um detector de arranjo de díodo e HPLC da série Agilent 1200 acoplado a um espectrômetro de massa de tempo de voo de 6210 com fonte de APCI/ESI de multimodo dupla. A separação analítica foi executada a 40°C em uma coluna de Flash de Merck Chromolith (RP-18e, 25 x 2 mm) com o uso de uma taxa de fluxo de 1,5 ml/min em uma eluição de gradiente de 2 minutos com detecção em 254 nm. A fase móvel foi uma mistura de metanol (solvente A) e água (solvente B), em que ambos contêm ácido fórmico a 0,1%. A eluição de gradiente foi da seguinte forma: 5:95 (A/B) a 100:0 (A/B) ao longo de 1,25 min, 100:0 (A/B) por 0,5 min e, então, reversão de volta para 5:95 (A/B) ao longo de 0,05 min, por fim 5:95 (A/B) por 0,2 min.

Método T4

[1055] Como para o método T2, exceto, a 30°C, com o uso de uma taxa de fluxo de 0,75 ml/min em uma eluição de gradiente de 4 minutos da seguinte forma: 5:95 (A/B) a 100:0 (A/B) ao longo de 2,5 min, 100:0 (A/B) por 1 min, e, então, reversão de volta para 5:95 (A/B) ao longo de 0,1 min, por fim 5:95 (A/B) por 0,4 min.

Método X2

[1056] A análise de LC/MS e HRMS foi realizada em um detector de arranjo de díodo e UPLC de Waters Acquity acoplado a um espectrômetro de massa Waters G2 QToF encaixado a uma fonte de ESI/APCI de multimodo. A separação analítica foi executada a 30°C em uma coluna de Phenomenex Kinetex C18 (30 x 2,1 mm, 2,6u, 100A) com o uso de uma taxa de fluxo de 0,5 ml/min em uma eluição de gradiente de 2 minutos com detecção em 254 nm. A fase móvel foi uma mistura de metanol (solvente A) e água (solvente B), em que ambos contêm ácido fórmico a 0,1%. A eluição de gradiente foi da seguinte forma: 10:90 (A/B) a 90:10 (A/B) ao longo de 1,25 min, 90:10 (A/B) por

0,5 min e, então, reversão de volta para 10:90 (A/B) ao longo de 0,15 min, por fim 10:90 (A/B) por 0,1 min.

Método X4

[1057] Como para o método X2, exceto pelo uso de uma taxa de fluxo de 0,3 ml/min em uma eluição de gradiente de 4 minutos da seguinte forma: 10:90 (A/B) a 90:10 (A/B) ao longo de 3 min, 90:10 (A/B) por 0,5 min e, então, reversão de volta para 10:90 (A/B) ao longo de 0,3 min, por fim 10:90 (A/B) por 0,2 min.

Métodos analíticos: RMN

[1058] Os dados de RMN foram coletados em um espectrômetro de Bruker Avance 500 equipado com uma sonda de BBO/QNP de 5 mm ou em um espectrômetro de Bruker Avance Neo 600 equipado com uma Crio-sonda de TCI de 5 mm. Os espectros de ^{1}H e ^{13}C se referiram ao solvente deuterado interno. Todos os dados de RMN foram adquiridos à temperatura de 298 K. Todos os dados foram adquiridos e processados com o uso de Bruker Topspin 2.1 ou Bruker Topspin 4.

[1059] Os espectros de RMN de ^{1}H foram adquiridos com o uso de uma sequência de pulso de 1D zg30 padrão de Bruker com 16 varreduras. A largura de varredura foi de 20,5 ppm, e o FID continha pontos de dados de domínio de tempo de 64k.

Métodos de purificação

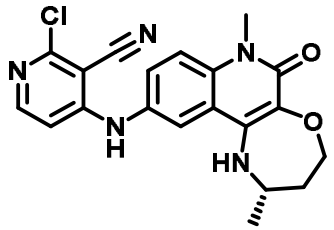
[1060] A menos que seja descrito de outra forma no texto, a purificação de HPLC preparatória foi realizada em um Agilent 6120 MS-Prep LC com o uso de uma coluna ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 mm (ou 30 mm) que usa um gradiente de 15 min de água:metanol (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico) – por exemplo 90:10 a 0:100 ou 60:40 a 0:100 – a uma taxa de fluxo de 20 ml/min^{-1} (ou 40 ml/min^{-1} para a coluna de 30 mm).

[1061] A cromatografia de coluna de flash foi executada com o uso de colunas pré-embaladas de SNAP KP-Sil da Biotage. A cromatografia

de fase reversa foi executada com o uso de colunas de 12 g e 30 g SNAP Ultra C-18 da Biotage, conforme exigido.

Compostos Exemplificativos

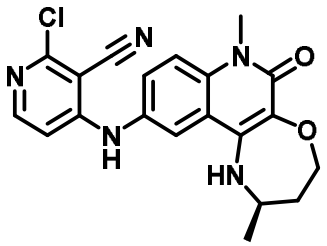
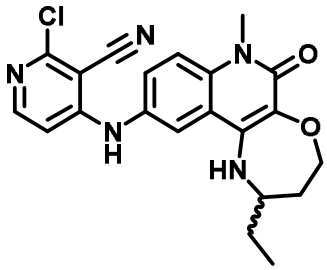
Exemplo 1a: *(S)*-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila

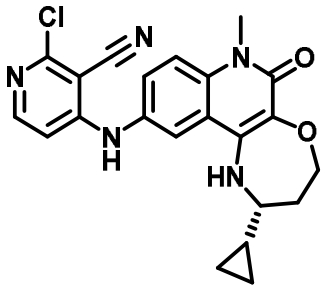
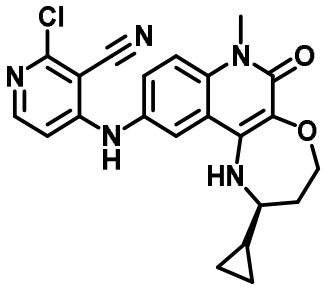
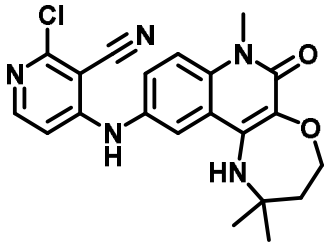


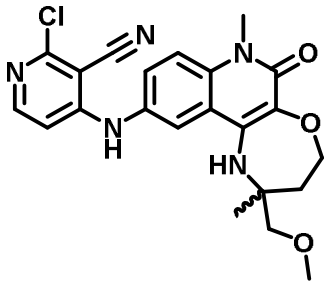
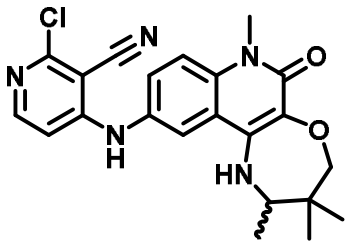
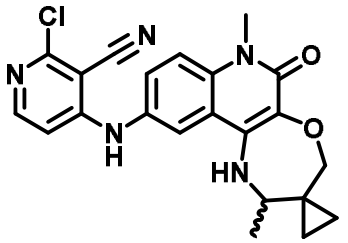
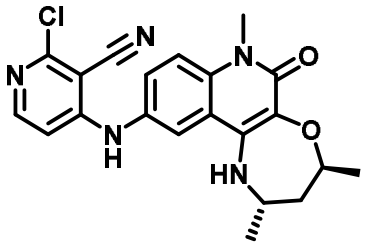
[1062] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1a**, 9 mg, 0,034 mmol) e 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila (9 mg, 0,054 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP anidra (0,6 ml) foi adicionada seguido por trietilamina (14 ul, 0,10 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 90 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta, fosse diluída com DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada com o uso de cromatografia de fase reversa (C-18 de 12 g da Biotage; 10% a 100% de MeOH em H_2O (em que ambos contêm 0,1% de ácido fórmico) que fornece o composto do título (7 mg, 53%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,37–4,30 (m, 1 H), 4,28–4,22 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,26–2,19 (m, 1 H),1,92–1,84 (m, 1 H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,58 min; m/z calculado para $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396,1222, Encontrado: 396,1215.

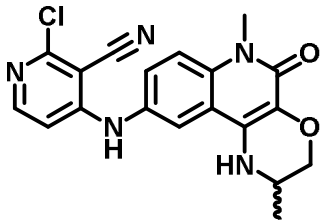
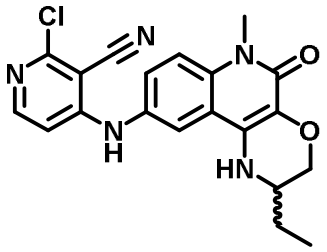
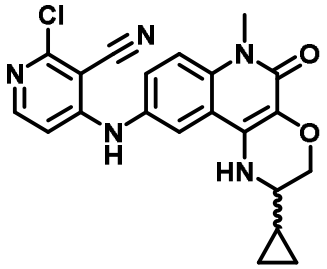
[1063] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo**

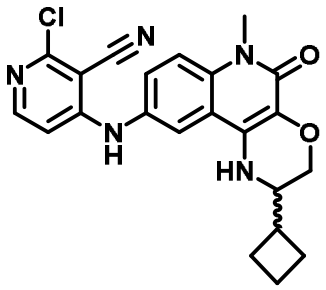
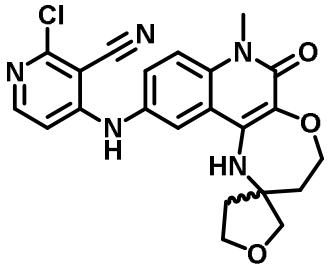
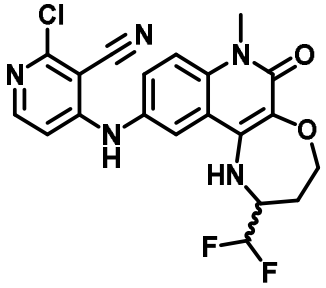
1a, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela. Para o **Exemplo 1c**, DIPEA foi usada em vez de trietilamina e purificação foi conduzida por HPLC. Para o **Exemplo 1t**, uma etapa de purificação adicional por HPLC preparatória foi conduzida. Para o **Exemplo 1u**, DIPEA foi usada em vez de trimetilamina e a reação foi aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 4 h.

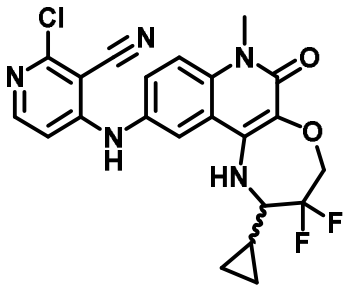
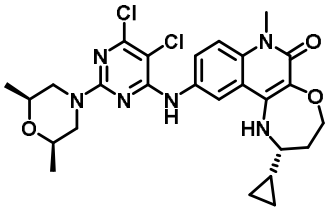
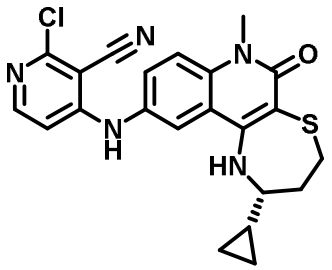
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 1b: (*R*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,37–4,30 (m, 1 H), 4,28–4,22 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,26–2,19 (m, 1 H),1,92–1,84 (m, 1 H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,58 min; m/z calculado para $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396,1222, Encontrado: 396,1213.	**Intermediário A1b:** (*R*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1c: 2-cloro-4-((2-etil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,46–4,26 (m, 2 H), 3,84–3,77 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,34–2,25 (m, 1 H), 1,93–1,85 (m, 1 H), 1,85–1,80 (m, 1 H), 1,75–1,65 (m, 1 H), 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,69 min; m/z calculado para $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 410,1378, Encontrado: 410,1372.	**Intermediário A1c:** 10-amino-2-etil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1d: (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,41–4,35 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,92 (td, *J* = 9,4, 3,7 Hz, 1 H), 2,37–2,29 (m, 1 H), 2,12–2,06 (m, 1 H), 1,24–1,16 (m, 1 H), 0,66–0,57 (m, 2 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,32–0,28 (m, 1 H). LCMS (Método T4) TR 2,73 min; m/z calculado	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

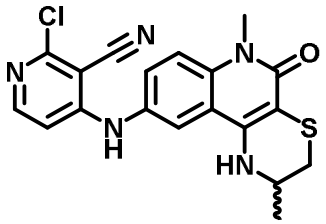
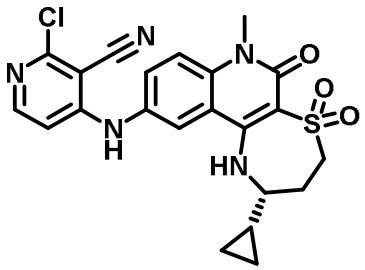
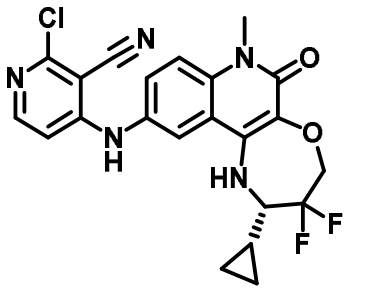
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	para $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 422,1378, Encontrado: 422,1360.	
Exemplo 1e: (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,41–4,35 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,92 (td, *J* = 9,4, 3,7 Hz, 1 H), 2,37–2,29 (m, 1 H), 2,12–2,06 (m, 1 H), 1,24–1,16 (m, 1 H), 0,66–0,57 (m, 2 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,32–0,28 (m, 1 H). LCMS (Método T4) TR 2,73 min; m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 422,1378, Encontrado: 422,1369.	**Intermediário A1e:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1f: 2-cloro-4-((2,2,7-trimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,25 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 1,45 (s, 6 H); LCMS (Método T4) TR 2,64 min; m/z calculado para $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 410,1378, Encontrado: 410,1370.	**Intermediário A2a:** 10-amino-2,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1g: 2-cloro-4-((2-(metoximetil)-2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,30–4,21 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,95–1,90 (m, 1 H), 1,42 (s, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,65 min; m/z calculado para $C_{22}H_{23}ClN_5O_3^+$ [M+H]$^+$: 440,1484, Encontrado: 440,1437	**Intermediário A2b:** 10-amino-2-(metoximetil)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
		
Exemplo 1h: 2-cloro-4-((2,3,3,7-tetrametil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09–8,07 (m, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,39–7,36 (m, 1 H), 7,32 (s l, 1 H), 6,94 (s l, 1 H), 6,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,07 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,05 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 3,87–3,81 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,62 (s l, 1 H), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,80 min; m/z calculado para $C_{22}H_{23}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 424,1535, Encontrado: 424,1510.	**Intermediário A1f:** 10-amino-2,3,3,7-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1i: 2-cloro-4-((2',7'-dimetil-6'-oxo-1',2',6',7'-tetra-hidro-4'*H*-espiro[ciclopropano-1,3'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-10'-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,35 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,67 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 3,32–3,30 (m, 1 H), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,60–0,55 (m, 2 H), 0,49–0,45 (m, 1 H), 0,39–0,36 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,63 min; m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 422,1378, Encontrado: 422,1356.	**Intermediário A1g:** 10'-amino-2',7'-dimetil-1',2'-di-hidro-4'*H*-espiro[ciclopropano-1,3'-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin]-6'(7'*H*)-ona
Exemplo 1j: 2-cloro-4-(((2*S*,4*S*)-2,4,7-trimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,53–4,47 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,06–2,00 (m, 1 H), 1,98–1,93 (m, 1 H), 1,41 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método X4) TR 2,70 min; m/z calculado para $C_{21}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 410,1384, Encontrado: 410,1389.	**Intermediário A1h:** (2*S*,4*S*)-10-amino-2,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7H)-ona

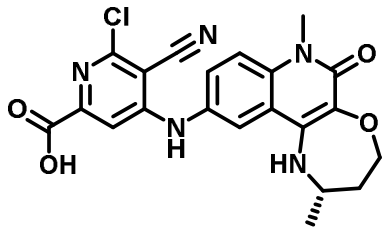
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 1k: 2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,98 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 3,80–3,72 (m, 4 H), 3,70–3,64 (m, 1 H), 1,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,51 min; m/z calculado para $C_{19}H_{17}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 382,1065, Encontrado: 382,1042.	**Intermediário A3:** 9-amino-2,6-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona
Exemplo 1l: 2-cloro-4-((2-etil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 7,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,19 (dd, *J* = 10,6, 2,8 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50–3,45 (m, 1 H), 1,77–1,69 (m, 1 H), 1,66–1,58 (m, 1 H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,62 min; m/z calculado para $C_{20}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 396,1222, Encontrado: 396,1211.	**Intermediário A1i:** 9-amino-2-etil-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona
Exemplo 1m: 2-cloro-4-((2-ciclopropil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,30 (dd, *J* = 10,5, 3,0 Hz, 1 H), 4,08 (dd, *J* = 10,5, 5,8 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,87–2,83 (m, 1 H), 1,02–0,95 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,62–0,56 (m, 1 H), 0,52–0,47 (m, 1 H), 0,43–0,37 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,65 min; m/z calculado para $C_{21}H_{19}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 408,1222, Encontrado: 408,1211.	**Intermediário A1j:** 9-amino-2-ciclopropil-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona
Exemplo 1n: 2-cloro-4-((2-ciclobutil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,05–3,98 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,53–3,49 (m, 1 H), 2,60–2,50 (m, 1 H), 2,14–2,04 (m, 2 H), 2,03–1,84 (m, 4 H); LCMS (Método T4) TR 2,78 min; m/z calculado	**Intermediário A1k:** 9-amino-2-ciclobutil-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	para $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 422,1378, Encontrado: 422,1264.	
Exemplo 1o: 2-cloro-4-((7'-metil-6'-oxo-3',4,4',5,6',7'-hexa-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-10'-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1 H), 8,07–7,96 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,20–4,12 (m, 2 H), 3,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,86–3,80 (m, 1 H), 3,80–3,76 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,36–2,29 (m, 1 H), 2,19–2,09 (m, 2 H), 1,98–1,92 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,46 min; m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_5O_3^+$ [M+H]$^+$: 438,1327, Encontrado: 438,1319.	**Intermediário A2c:** 10'-amino-7'-metil-3',4,4',5-tetra-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-6'(7'*H*)-ona
Exemplo 1p: 2-cloro-4-((2-(difluorometil)-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,45–7,40 (m, 3 H), 6,94 (s l, 1 H), 6,63 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,04 (dt, *J* = 55,8 Hz (J_{H-F}), 4,8 Hz, 1 H), 4,53–4,44 (m, 2 H), 4,24 (d l, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 4,14–4,05 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,40–2,33 (m, 1 H), 2,25–2,18 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,56 min; m/z calculado para $C_{20}H_{17}ClF_2N_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 432,1033, Encontrado: 432,1027.	**Intermediário A2d:** 10-amino-2-(difluorometil)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1q: 2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,47–7,43 (m, 2 H), 7,39 (s l, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,63 (dd, *J* = 16,3, 13,3 Hz, 1 H), 4,41 (ddd, *J* = 26,9, 13,3, 6,1 Hz, 1 H), 4,21–4,16 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,34 (ddt, *J* = 20,5, 10,0, 2,6 Hz, 1 H), 1,37–1,31 (m, 1 H), 0,91–0,86 (m, 1 H), 0,77–0,68 (m, 2 H), 0,33–0,28 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,76 min;	**Intermediário A1l:** 10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	$C_{22}H_{19}ClF_2N_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 458,1195, Encontrado: 458,1189.	
Exemplo 1r: (*R*)-2-ciclopropil-10-((5,6-dicloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94–7,77 (m, 1 H), 7,60–7,54 (m, 1 H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 4,49–4,40 (m, 3 H), 4,35–4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3 H), 3,64–3,56 (m, 2 H), 2,98 (td, *J* = 10,1, 3,7 Hz, 1 H), 2,64–2,55 (m, 2 H), 2,42–2,35 (m, 1 H), 2,05–1,98 (m, 1 H), 1,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H), 1,14–1,08 (m, 1 H), 0,74–0,63 (m, 2 H), 0,40–0,29 (m, 2 H); LCMS (Método T4) TR 3,65 min; m/z calculado para $C_{26}H_{31}Cl_2N_6O_3^+$ [M+H]$^+$: 545,1835, Encontrado: 545,1837.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário I1:** (2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(4,5,6-tricloropirimidin-2-il)morfolina
Exemplo 1s: (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 4,32–4,29 (m, 1 H), 3,99–3,91 (m, 1 H), 3,75 (ddd, J = 14,6, 11,8, 5,6 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,94 (dd, J = 14,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,25–2,16 (m, 1 H), 2,07–1,98 (m, 1 H), 1,06–0,99 (m, 1 H), 0,74–0,66 (m, 1 H), 0,63–0,56 (m, 1 H), 0,44–0,37 (m, 1 H), 0,30–0,23 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,81 min; m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_5OS^+$ [M+H]$^+$: 438,1150, Encontrado: 438,1142.	**Intermediário A8a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1t: 2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]tiazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,41–7,36 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,61 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,66 (s l, 1 H), 3,90–3,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,02 (dd, *J* = 12,6, 2,6 Hz, 1 H), 2,77 (dd, *J* = 12,6, 7,5 Hz, 1 H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,57 min; m/z calculado	**Intermediário A8b:** 9-amino-2,6-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]tiazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	para $C_{19}H_{17}ClN_5OS^+$ [M+H]$^+$: 398,0838, Encontrado: 398,0837.	
Exemplo 1u: (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,5-dióxido-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s l, 1 H), 8,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,60 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,60–3,51 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,20 (dd, *J* = 15,1, 6,2 Hz, 1 H), 3,05–3,00 (m, 1 H), 2,36–2,25 (m, 1 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 0,67–0,58 (m, 1 H), 0,50–0,43 (m, 1 H), 0,23–0,21 (m, 2 H); LCMS (Método T4) TR 2,49 min; m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_5O_3S^+$ [M+H]$^+$: 470,1048, Encontrado: 470,1044.	**Intermediário A9a:** 5,5-dióxido de (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 1v: (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,47–7,43 (m, 2 H), 7,38 (s l, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,65 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J* = 16,3, 13,3 Hz, 1 H), 4,41 (ddd, *J* = 26,9, 13,3, 6,1 Hz, 1 H), 4,18–4,14 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,38–3,30 (m, 1 H), 1,38–1,31 (m, 1 H), 0,91–0,86 (m, 1 H), 0,77–0,68 (m, 2 H), 0,33–0,28 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,77 min m/z calculado para $C_{22}H_{19}ClF_2N_5O_2^+$ [M+H]$^+$: 458,1195, Encontrado: 458,1194.	**Intermediário A1m:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

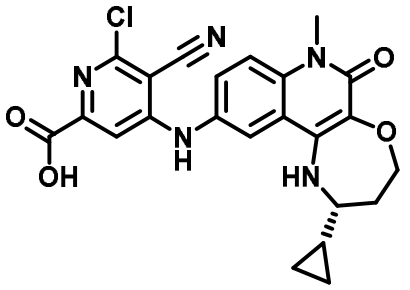
Exemplo 2a: Ácido (*S*)-6-cloro-5-ciano-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico



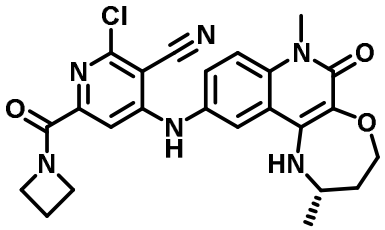
[1064] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1a**, 13 mg, 0,049 mmol) e ácido 4,6-dicloro-5-cianopicolínico (15 mg, 0,071 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP anidra (0,5 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, diluída com DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (13 mg, 61%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,67 (s l, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 8,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 5,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 4,20–4,09 (m, 2 H), 3,92–3,86 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,81–1,73 (m, 1 H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,46 min; m/z calculado para $C_{21}H_{19}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 440,1120, Encontrado: 440,1114.

[1065] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 2a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 2b: Ácido (*R*)-6-cloro-5-ciano-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 7,97 (s l, 1 H), 7,65–7,61 (m, 1 H), 7,56–7,51 (m, 1 H), 7,37 (s l, 1 H), 4,43–4,36 (m, 1 H), 4,25–4,18 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,95–2,89 (m, 1 H), 2,37–2,28 (m, 1 H),	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	2,13–2,06 (m, 1 H), 1,23–1,17 (m, 1 H), 0,65–0,57 (m, 2 H), 0,41–0,34 (m, 1 H), 0,33–0,27 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,49 min; m/z calculado para $C_{23}H_{21}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 466,1282, Encontrado: 466,1295.	*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

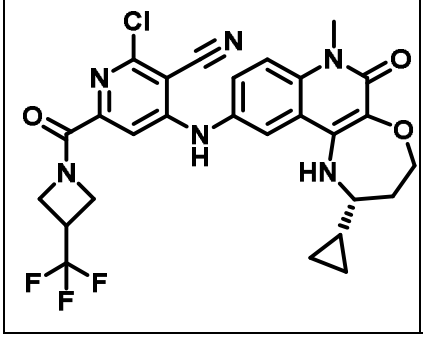
Exemplo 3a: (*S*)-6-(azetidina-1-carbonil)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila



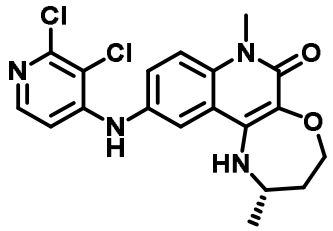
[1066] DIPEA (14 ul, 0,079 mmol) seguida por T3P (50% em peso em EtOAc, 25 mg, 0,040 mmol) e azetidina (2 ul, 0,0282 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de ácido (*S*)-6-cloro-5-ciano-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico (**Exemplo 2a**, 12 mg, 0,026 mmol) em DMF (0,5 ml) em ta. A mistura de reação foi agitada em ta por 90 min. Água (8 gotas) foi adicionada para arrefecer bruscamente a reação. A suspensão aquosa foi dissolvida em DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (4 mg, 29%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44–7,31 (m, 4 H), 7,03 (s, 1 H), 4,74–4,66 (m, 2 H), 4,48–4,41 (m, 1 H), 4,41–4,33 (m, 1 H), 4,20–4,14 (m, 2 H), 4,08–4,00 (m, 1 H), 3,94–3,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,38–2,32 (m, 2 H), 2,29–2,21 (m, 1 H), 1,85–1,78 (m, 1 H), 1,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,77 min; m/z calculado

para $C_{24}H_{24}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 479,1593, Encontrado: 479,1578.

[1067] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 3a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário (s)
Exemplo 3b: (*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-6-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,38–7,35 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 4,91 (dd, *J* = 11,5, 9,3 Hz, 1 H), 4,74 (dd, *J* = 11,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,52–4,45 (m, 1 H), 4,34–4,27 (m, 2 H), 4,24–4,17 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,38–3,29 (m, 1 H), 3,03–2,95 (m, 1 H), 2,40–2,33 (m, 1 H), 2,08–2,00 (m, 1 H), 1,14–1,07 (m, 1 H), 0,72–0,61 (m, 2 H), 0,40–0,31 (m, 2 H); LCMS (Método X4) TR 3,18 min; m/z calculado para $C_{27}H_{25}ClF_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 573,1628, Encontrado: 573,1646.	**Exemplo 2b:** Ácido (*R*)-6-cloro-5-ciano-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico

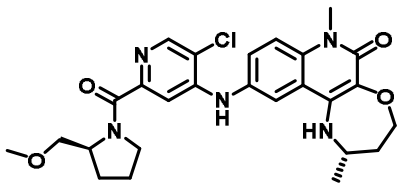
Exemplo 4a: (*S*)-10-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

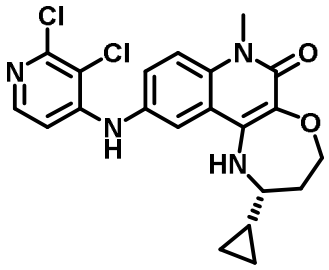


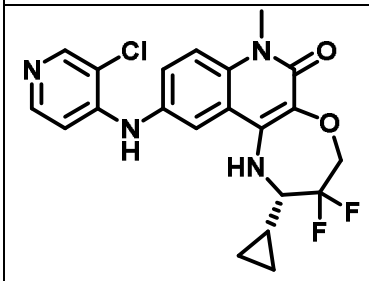
[1068] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1a**, 7 mg, 0,027 mmol), 2,3-dicloro-4-iodopiridina (9 mg, 0,032 mmol), carbonato de césio (71 mg, 0,22 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,5 mg, 0,003 mmol) e Xantphos (9 mg, 0,016 mmol). O frasco de reação foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. DMF anidra (0,2 ml) e tolueno (0,6 ml) foram

adicionados e Ar foi borbulhado através da mistura de reação por 5 mins. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta. A água (10 ml) foi adicionada, e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (1,2 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna Ultra C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (5 mg, 48%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 4,37–4,31 (m, 1 H), 4,28–4,23 (m, 1 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,25–2,19 (m, 1 H), 1,92–1,85 (m, 1 H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,72 min; m/z calculado para $C_{19}H_{19}Cl_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 405,0880, Encontrado: 405,0879.

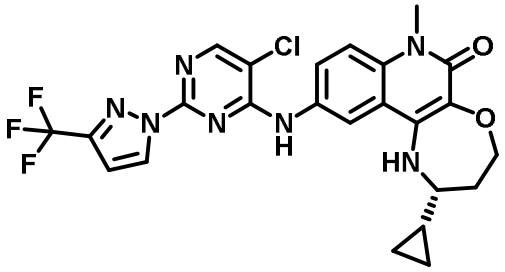
[1069] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 4a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela. **Exemplo 4b** foi purificado por HPLC preparatória. Para o **Exemplo 4d**, a mistura de reação foi aquecida a 80 °C sob irradiação de micro-ondas por 4 h.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário (s)
Exemplo 4b: (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	Composto existe como uma mistura de rotâmeros: <u>*Rotâmero A:*</u> ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,32 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,67–7,59 (m, 1 H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,40–4,33 (m, 1H), 4,33–4,25 (m, 1 H), 4,30–4,27 (m, 1 H), 4,10–4,03 (m, 1 H), 3,75 (s, 3	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário G1:** (*S*)-(4,5-dicloropiridin-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário (s)
	H), 3,65–3,58 (m, 2 H), 3,55–3,48 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,30–2,20 (m, 1 H), 2,08–1,85 (m, 4H), 1,85–1,75 (m, 1 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); *Rotâmero B:* ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,32 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,67–7,59 (m, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1 H), 4,62–4,55 (m, 1 H), 4,40–4,33 (m, 1 H), 4,33–4,25 (m, 1 H), 4,10–4,03 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,65–3,58 (m, 2 H), 3,55–3,48 (m, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,30–2,20 (m, 1 H), 2,20–1,95 (m, 1 H), 2,08–1,85 (m, 4 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método X4) TR 2,59 min; m/z calculado para $C_{26}H_{31}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$: 512,2064, Encontrado: 512,2062.	2-il)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona
Exemplo 4c: (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,40–7,38 (m, 2 H), 7,38–7,36 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,68 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 4,52–4,45 (m, 1 H), 4,33–4,28 (m, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,97 (dt, *J* = 10,0, 3,6 Hz, 1 H), 2,40–2,33 (m, 1 H), 2,08–2,00 (m, 1 H), 1,14–1,07 (m, 1 H), 0,73–0,62 (m, 2 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,34–0,29 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,85 min; m/z calculado para $C_{21}H_{21}Cl_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 431,1036, Encontrado: 431,1017	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 4d: (*S*)-10-((3-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 8,29 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 9,0, 1,9 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 4,53–4,36 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,32–3,24 (m, 1 H), 1,42–1,35 (m, 1 H), 0,81–0,73 (m, 1 H) 0,66–0,55 (m, 2 H), 0,35–0,28 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,06 min; m/z	**Intermediário A1m:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário (s)
	calculado para $C_{21}H_{20}ClF_2N_4O_2^+$ $[M+H]^+$: 433,1233, Encontrado: 433,1237.	

Exemplo 5a: (*R*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: (R)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1070] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1d**, 19 mg, 0,065 mmol) e 2,4,5-tricloropirimidina (20 mg, 0,110 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP anidra (0,65 ml) foi adicionada seguida por DIPEA (45 ul, 0,26 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, diluída com DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 80% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (24 mg, 84%) como um sólido

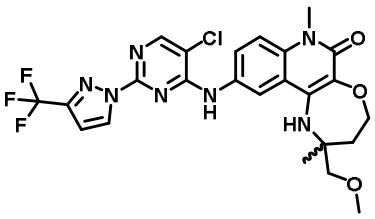
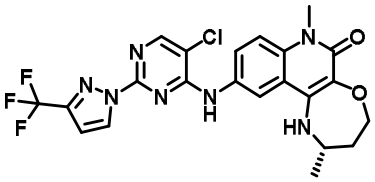
vermelho/marrom. LCMS (Método X2) TR, 1,42 min; m/z 432,1000 $[M+H]^+$

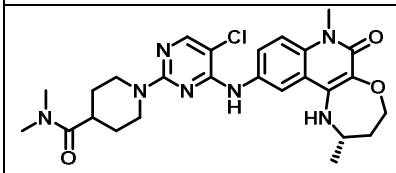
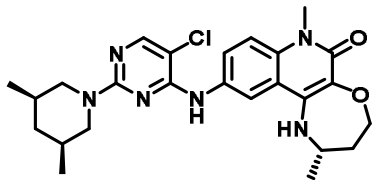
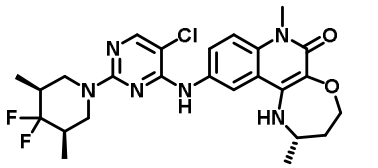
Etapa 2: (R)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

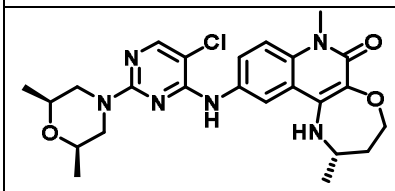
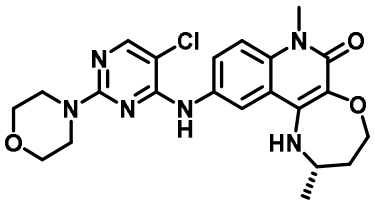
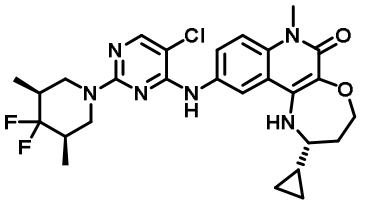
[1071] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 1; 9 mg, 0,021 mmol), 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (28 mg, 0,207 mmol) e carbonato de césio (67 mg, 0,204 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP anidra (0,8 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 180 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, diluída com DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 50 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (7 mg, 62%) como um sólido bege. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d l, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,54–4,47 (m, 1 H), 4,37 (s l, 1 H), 4,35–4,29 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,96 (dt, *J* = 9,7, 3,3 Hz, 1 H), 2,41–2,32 (m, 1 H), 2,11–2,03 (m, 1 H), 1,13–1,05 (m, 1 H), 0,66–0,59 (m, 1 H), 0,50–0,43 (m, 1 H), 0,35–0,28 (m, 1 H), 0,27–0,21 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,25 min; m/z calculado para $C_{24}H_{22}ClF_3N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 532,1475, Encontrado: 532,1500.

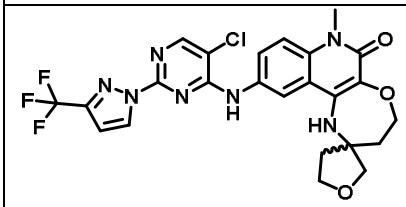
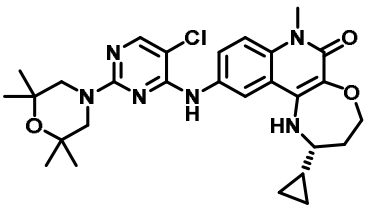
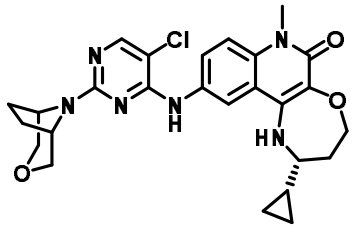
[1072] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 5a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada. Nenhuma purificação foi conduzida durante a etapa

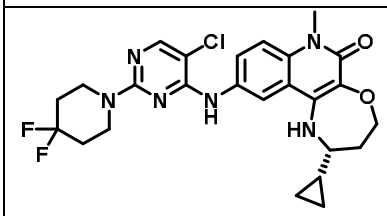
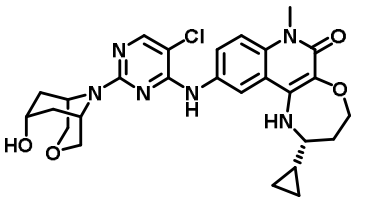
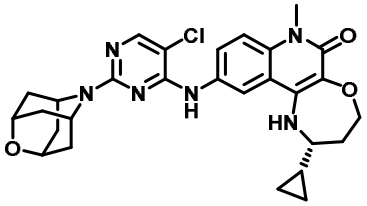
1 nos **Exemplos 5b** a **5h, 5k** e **5p** a **5t**. Nos **Exemplos 5d** a **5i** e **5k** a **5t**, DIPEA foi usada em vez de carbonato de césio. **Exemplos 5c** a **5f** foram purificados por HPLC preparatória.

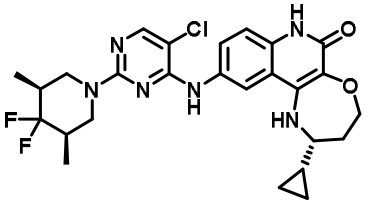
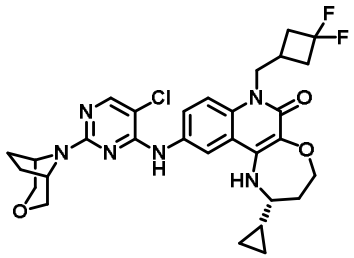
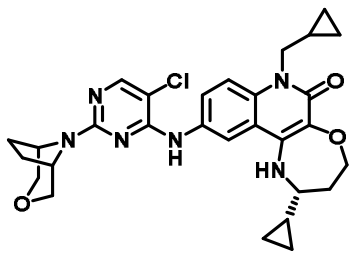
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 5b: 10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-(metoximetil)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,32–4,24 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,07–2,02 (m, 1 H), 1,94–1,88 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H); LCMS (Método T4) TR 3,02 min; m/z calculado para $C_{24}H_{24}ClF_3N_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 550,1576, Encontrado: 550,1551.	**Intermediário A2b:** 10-amino-2-(metoximetil)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5c: (*S*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, DMF-d_7) δ 9,83 (s l, 1 H), 8,75–8,63 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,94 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 5,60 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,34 (ddd, *J* = 11,8, 7,8, 5,5 Hz, 1 H), 4,17 (ddd, *J* = 11,8, 6,3, 5,5 Hz, 1 H), 4,03–3,97 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 2,19 (dddd, *J* = 13,9, 7,8, 6,3, 3,4 Hz, 1 H), 1,87 (ddt, *J* = 13,9, 9,8, 5,4 Hz, 1 H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 3,01 min; m/z calculado para $C_{22}H_{20}ClF_3N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 506,1314, Encontrado: 506,1282.	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5d: (*S*)-1-(5-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 9,1, 2,0 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 4,41–4,30 (m, 1 H), 4,27–4,18 (m, 1 H), 4,07–3,98 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,02–2,88 (m, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,25–2,18 (m, 1 H), 1,94–1,82 (m, 1 H), 1,77–1,58 (m, 4	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

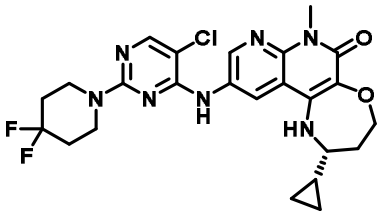
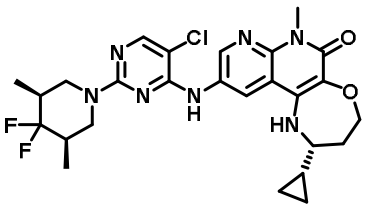
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,37 min; m/z calculado para $C_{26}H_{33}ClN_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 526,2328, Encontrado: 526,2297.	
Exemplo 5e: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,56–4,50 (m, 2 H), 4,35 (ddd, *J* = 11,9, 8,1, 5,6 Hz, 1 H), 4,24 (ddd, *J* = 11,8, 6,6, 5,0 Hz, 1 H), 4,10–4,00 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,28 (ddd, *J* = 13,2, 11,5, 3,3 Hz, 2 H), 2,24–2,19 (m, 1 H), 1,89 (ddt, *J* = 13,8, 10,3, 5,3 Hz, 1 H), 1,85–1,78 (m, 1 H), 1,60–1,50 (m, 2 H), 1,43 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 0,80 (q, J = 12,1 Hz, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,94 min; m/z calculado para $C_{25}H_{32}ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 483,2270, Encontrado: 483,2358.	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5f: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,07 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 9,5, 3,7 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 3,9 Hz, 1 H), 4,56–4,48 (m, 2 H), 4,40–4,30 (m, 1 H), 4,30–4,22 (m, 1 H), 4,10–4,00 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,75–2,62 (m, 2 H), 2,37–2,15 (m, 1 H), 2,05–1,82 (m, 3 H), 1,42 (t, *J* = 5,1 Hz, 3 H), 1,00 (t, *J* = 5,4 Hz, 6 H); LCMS (Método T4) TR 3,19 min; m/z calculado para $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 519,2081, Encontrado: 519,2082.	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5g: (*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,11–8,07 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,38–4,31 (m, 3 H), 4,25–4,20 (m, 1 H), 4,06–3,99 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,60–3,54 (m, 2 H), 2,53–2,45 (m, 2 H), 2,25–2,19 (m, 1 H), 1,91–1,84 (m, 1 H),	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H); LCMS (Método T4) TR 2,82 min; m/z calculado para $C_{24}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 485,2062, Encontrado: 485,2047.	
Exemplo 5h: (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,07–8,03 (m, 1 H), 7,99–7,96 (m, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,53–7,48 (m, 1 H), 4,37–4,30 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 4,05–3,98 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,70–3,67 (m, 4 H), 3,67–3,62 (m, 4 H), 2,26–2,18 (m, 1 H), 1,92–1,85 (m, 1 H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método X4) TR 2,62 min; m/z calculado para $C_{22}H_{26}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 457,1755, Encontrado: 457,1758.	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5i: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1 H), 7,78 (s l, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,66–4,58 (m, 2 H), 4,45 (ddd, *J* = 12,1, 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,37–4,20 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,00 (dt, *J* = 10,2, 3,7 Hz, 1 H), 2,79–2,70 (m, 2 H), 2,41–2,35 (m, 1 H), 2,06–1,91 (m, 3 H), 1,13–1,09 (m, 1 H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 0,73–0,68 (m, 1 H), 0,68–0,63 (m, 1 H), 0,40–0,35 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,28 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 545,2238, Encontrado: 545,2222.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5j: 10'-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7'-metil-3',4,4',5-tetra-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-6'(7'*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s l, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,11–8,06 (m, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 4,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 4,35 (s, 1 H), 3,99 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,89 (dd, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,63 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 2,44–2,38 (m, 1 H), 2,25	**Intermediário A2c:** 10'-amino-7'-metil-3',4,4',5-tetra-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-6'(7'*H*)-ona

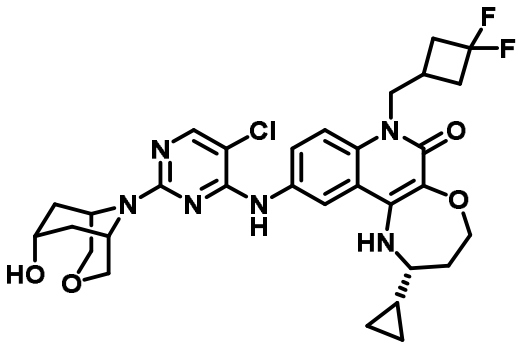
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	(t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 2,07–2,00 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,91 min; m/z calculado para $C_{24}H_{22}ClF_3N_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 548,1419, Encontrado: 548,1404.	
Exemplo 5k: (*R*)-10-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,49–4,43 (m, 1 H), 4,38–4,33 (m, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,63–3,57 (m, 4 H), 2,99 (dt, *J* = 10,1, 3,7 Hz, 1 H), 2,42–2,35 (m, 1 H), 2,05–1,97 (m, 1 H), 1,26 (s, 6 H), 1,23 (s, 6 H), 1,14–1,07 (m, 1 H), 0,73–0,67 (m, 1 H), 0,67–0,62 (m, 1 H), 0,39–0,34 (m, 1 H), 0,34–0,29 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,10 min; m/z calculado para $C_{28}H_{36}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 539,2532, Encontrado: 539,2506.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5l: (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1 H), 7,73–7,66 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,55 (s l, 2 H), 4,50–4,44 (m, 1 H), 4,34–4,29 (m, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 3,80 (dd, *J* = 10,5, 7,4 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,63 (aparent t, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 2,96 (dt, *J* = 10,1, 3,4 Hz, 1 H), 2,41–2,34 (m, 1 H), 2,10–1,95 (m, 5 H), 1,13–1,06 (m, 1 H), 0,73–0,63 (m, 2 H), 0,39–0,30 (m, 2 H); LCMS (Método X4) TR 2,77 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 509,2068, Encontrado: 509,2059.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5m: (*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,75 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 4,26–4,21 (m, 1 H), 4,15–4,11 (m, 1 H), 3,76–3,70 (m, 4 H), 3,55 (s, 3 H), 2,89–2,84 (m, 1 H), 2,22–2,15 (m, 1 H),	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	2,02–1,90 (m, 4 H), 1,28–1,17 (m, 2 H), 0,58–0,48 (m, 2 H), 0,40–0,35 (m, 1 H), 0,29–0,24 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,07 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}F_2ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 517,1925, Encontrado: 517,1924.	
Exemplo 5n: (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 5,74 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,33–4,17 (m, 2 H), 4,15–4,10 (m, 1 H), 3,89–3,73 (m, 2 H), 3,69 (s, 1 H), 3,64 (dt, *J* = 11,7, 3,5 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,86 (tt, *J* = 7,9, 3,5 Hz, 1 H), 2,25–1,90 (m, 4 H), 1,73–.49 (m, 2 H), 1,26–1,20 (m, 1 H), 0,58–0,49 (m, 2 H), 0,40–0,35 (m, 1 H), 0,29–0,24 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,80 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 539,2168, Encontrado: 539,2187.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5o: (*R*)-10-((2-(2-oxa-6-aza-adamantan-6-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,70 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 5,70 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 4,97 (s l, 1 H), 4,71 (s l, 1 H), 4,28–4,21 (m, 1 H), 4,16–4,10 (m, 1 H), 4,10–4,05 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 2,88–2,82 (m, 1 H), 2,23–2,15 (m, 1 H), 2,03–1,93 (m, 2 H), 1,74–1,65 (m, 4 H), 1,30–1,18 (m, 4 H), 0,57–0,47 (m, 2 H), 0,40–0,34 (m, 1 H), 0,29–0,23 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,71 min; m/z calculado para $C_{28}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 535,2219, Encontrado: 535,2209.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5p: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 5,74 (d, *J*	**Intermediário A6a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
c]quinolin-6(7*H*)-ona 	= 3,6 Hz, 1 H), 4,43 (s l, 2 H), 4,24–4,20 (m, 1 H), 4,12–4,08 (m, 1 H), 2,88–2,84 (m, 1 H), 2,62–2,57 (m, 2 H), 2,26–2,21 (m, 1 H), 2,02–1,95 (m, 3 H), 1,26–1,20 (m, 1 H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 0,57–0,48 (m, 2 H), 0,39–0,35 (m, 1 H), 0,28–0,24 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,47 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 531,2087, Encontrado: 531,2095.	[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5q: (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1 H), 7,73 (s l, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,64–4,50 (m, 3 H), 4,49–4,42 (m, 2 H), 4,36–4,31 (m, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 3,80 (dd, *J* = 10,6, 7,4 Hz, 2 H), 3,63 (aparent t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,98 (dt, *J* = 10,0, 3,5 Hz, 1 H), 2,71–2,56 (m, 5 H), 2,43–2,36 (m, 1 H), 2,11–2,06 (m, 2 H), 2,05–1,95 (m, 3 H), 1,13–1,05 (m, 1 H), 0,73–0,68 (m, 1 H), 0,68–0,63 (m, 1 H), 0,39–0,30 (m, 2 H); LCMS (Método T4) TR 2,99 min; m/z calculado para $C_{30}H_{34}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 599,2343, Encontrado: 599,2379.	**Intermediário A5b:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5r: (*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,01–7,97 (m, 2 H), 7,94 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,52–4,46 (m, 2 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,28 (dt, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 2 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,76 (dd, *J* = 10,9, 5,6 Hz, 2 H), 3,59 (dd, *J* = 10,9, 5,5 Hz, 2 H), 2,99–2,92 (m, 1 H), 2,38– 2,31 (m, 1 H), 2,15–2,06 (m, 1 H), 2,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,99–1,94 (m, 2 H), 1,35–1,19 (m, 2 H), 0,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 0,56–0,49 (m, 4 H), 0,45–0,40 (m, 1 H), 0,37–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,98 min; m/z	**Intermediário A5a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	calculado para $C_{29}H_{34}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 549,2375, Encontrado: 549,2381.	
Exemplo 5s: (*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,25–4,19 (m, 1 H), 3,85–3,80 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 2,96 (dt, *J* = 9,4, 3,6 Hz, 1 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,15–2,08 (m, 1 H), 1,98–1,90 (m, 4 H), 1,25–1,18 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,43–0,38 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,09 min; m/z calculado para $C_{24}H_{27}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 518,1877, Encontrado: 518,1898.	**Intermediário A7a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona
Exemplo 5t: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona; 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 4,54–4,46 (m, 2 H), 4,44–4,37 (m, 1 H), 4,25–4,19 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,95 (dt, *J* = 9,4, 3,7 Hz, 1 H), 2,69 (dt, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 2 H), 2,38–2,30 (m, 1 H), 2,15–2,07 (m, 1 H), 2,01–1,88 (m, 2 H), 1,25–1,18 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H), 0,67–0,60 (m, 2 H), 0,42–0,38 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,67 min; m/z calculado para $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 546,2195, Encontrado: 546,2197.	**Intermediário A7a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona

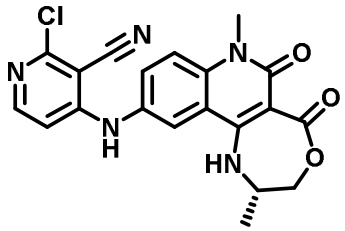
Exemplo 5u: (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



[1073] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A5b**; 6,5 mg, 0,017 mmol) e DIPEA (12 ul, 0,069 mmol). Uma solução de (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (**Intermediário J1**; 7,0 mg, 0,022 mmol) em isopropanol (0,7 ml) foi, então, adicionada e o frasco foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. A mistura de reação foi aquecida a 140 °C em um bloco de aquecimento por 18 h. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada até ta e DIPEA adicional (20 ul, 0,11 mmol) foi adicionada. O frasco foi vedado novamente com uma tampa e aquecido a 140 °C em um bloco de aquecimento por mais 6 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. A mistura de reação foi dissolvida em DMSO (1 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 60 a 90% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o produto desejado que foi executado em conjunto com uma impureza. O produto bruto foi purificado adicionalmente por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 50% a 100% de EtOAc em ciclo-hexano seguido por 0% a 20% de MeOH em EtOAc) que fornece um sólido esbranquiçado. O sólido foi dissolvido em MeOH e passou por uma coluna SCX-2 (1 g), que elui com MeOH (15 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (20 ml). A fração básica foi concentrada em vácuo, o que fornece o composto do

título (1,8 mg, 17%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,56 (dd, *J* = 14,4, 7,2 Hz, 2 H), 4,54 (dd, *J* = 14,4, 6,9 Hz, 2 H), 4,41–4,36 (m, 1 H), 4,24–4,19 (m, 1 H), 3,94–3,86 (m, 3 H), 3,80–3,74 (m, 2 H), 2,96 (dt, *J* = 9,5, 3,6 Hz, 1 H), 2,70–2,50 (m, 5 H), 2,38–2,30 (m, 1 H), 2,25–2,16 (m, 2 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,82–1,74 (m, 2 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,37 (m, 1 H), 0,37–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,02 min; m/z calculado para $C_{31}H_{36}ClF_2N_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 629,2449, Encontrado: 629,2436.

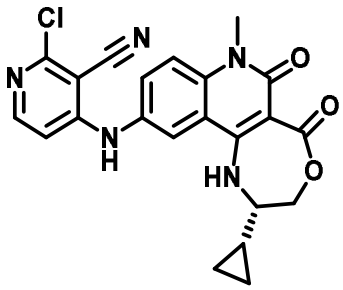
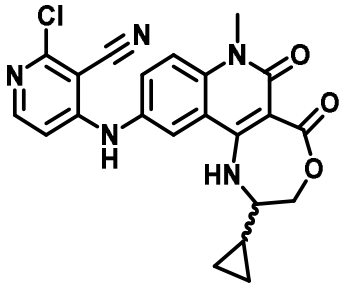
Exemplo 6a: (*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxaze-pino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila

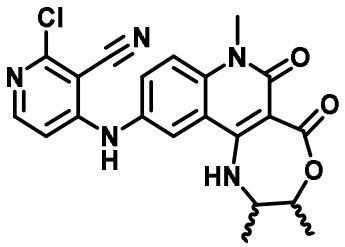


[1074] Uma suspensão de DIPEA (10 ul, 0,077 mmol), 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila (6 mg, 0,036 mmol) e (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona (**Intermediário B1a**, 7 mg, 0,026 mmol) em NMP (1,5 ml) foi agitada sob irradiação de micro-ondas a 160 °C por 1 h. A mistura de reação bruta foi diretamente purificada por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece o composto do título (1 mg, 10%) como um sólido marrom claro que foi subsequentemente lavado com Et_2O e seco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMF-d_7) δ 8,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,81 (dd, *J* = 13,0, 1,5 Hz, 1 H), 4,63 (dd, *J* = 13,0, 5,5 Hz, 1 H), 4,24–4,30 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS

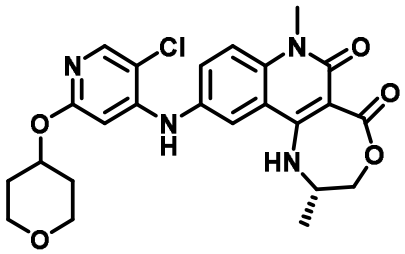
(Método T4) TR 2,35 min; m/z calculado para $C_{20}H_{17}ClN_5O_3^+$ [M+H]+: 410,1014, Encontrado: 410,1007.

[1075] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 6a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 6b: (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,70–7,65 (m, 2 H), 6,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 12,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,60 (dd, *J* = 12,9, 5,7 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,26 (ddd, *J* = 8,7, 5,6, 1,5 Hz, 1 H), 1,11 (qt, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 1 H), 0,70 (tdd, *J* = 8,2, 5,6, 4,4 Hz, 1 H), 0,64 (tdd, *J* = 8,7, 5,6, 4,4 Hz, 1 H), 0,57 (dq, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 1 H), 0,43 (ddd, *J* = 10,4, 9,4, 5,0 Hz, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,46 min; m/z calculado para $C_{22}H_{19}ClN_5O_3^+$ [M+H]$^+$: 436,1171, Encontrado: 436,1158.	**Intermediário B1b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 6c: 2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,68–7,66 (m, 2 H), 6,73 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,73 (dd, *J* = 12,9, 1,5 Hz, 1 H), 4,66–4,55 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,29–3,23 (m, 1 H), 1,15–1,05 (m, 1 H), 0,75–0,65 (m, 1 H), 0,65–0,60 (m, 1 H), 0,60–0,52 (m, 1 H), 0,43 (ddd, *J* = 10,4, 9,4, 5,0 Hz, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,47 min; m/z calcd para $C_{22}H_{19}ClN_5O_3^+$ [M+H]$^+$: 436,1171, Encontra: 436,1157.	**Intermediário B1c:** 10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 6d: 2-cloro-4-((2,3,7-trimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila	Composto isolado como uma mistura de diastereoisômeros (*d.r.* 2:1, *diastereoisômero A*:*diastereoisômero B*): Diastereoisômero A: ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,67–7,64 (m, 2 H), 6,74 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 5,13–5,07 (m, 1 H), 3,94–3,88 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 3	**Intermediário B1d**: 10-amino-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

	H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); *Diastereoisômero B*: ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 8,02–8,01 (m, 1 H), 7,67–7,64 (m, 2 H), 6,72 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,94–3,88 (m, 1 H), 3,88–3,82 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,44 min; m/z calculado para $C_{21}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$: 424,1171, Encontrado: 424,1158.	

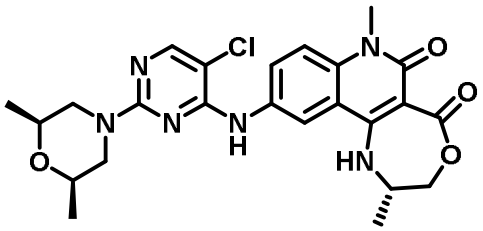
Exemplo 7a: (*S*)-10-((5-cloro-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona



[1076] Uma mistura de carbonato de césio (95 mg, 0,293 mmol), Xantphos (13 mg, 0,022 mmol), (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona (**Intermediário B1a**, 10 mg, 0,037 mmol), 5-cloro-4-iodo-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridina (**Intermediário H1**, 12 mg, 0,037 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (3 mg, 0,004 mmol) foi suspensa em uma mistura de tolueno (3 ml) e DMF (0,5 ml). A suspensão resultante foi agitada sob irradiação de micro-ondas a 140 °C por 1 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi diluído com água e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) forneceu o composto do título (4 mg, 23%) como um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN (600 MHz,

DMF-d_7) δ 8,50 (s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,85 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,75 (s l, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,28 (tt, *J* = 8,6, 4,1 Hz, 1 H), 4,81 (dd, *J* = 12,9, 1,6 Hz, 1 H), 4,65 (dd, *J* = 12,9, 5,6 Hz, 1 H), 4,32–4,23 (m, 1 H), 4,02 (dt, *J* = 11,5, 4,4 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,67 (ddd, *J* = 11,5, 9,4, 2,8 Hz, 2 H), 2,21–2,07 (m, 2 H), 1,83–1,70 (m, 2 H), 1,54 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método X4) TR 2,49 min; m/z calculado para $C_{24}H_{26}ClN_4O_5^+$ $[M+H]^+$: 485,1586, Encontrado: 485,1542.

Exemplo 8a: (*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona



Etapa 1: (S)-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino-[6,5-c]quinolina-5,6(1H,7H)-diona

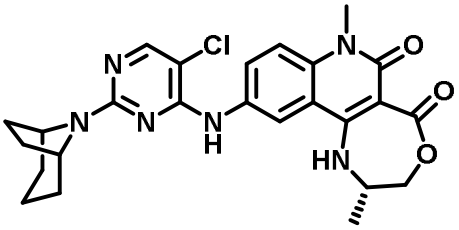
[1077] Uma suspensão de 2,4,5-tricloropirimidina (12 mg, 0,066 mmol), (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona (**Intermediário B1a**, 20 mg, 0,073 mmol) e DIPEA (20 ul, 0,110 mmol) em NMP (1,5 ml) foi agitada sob irradiação de micro-ondas a 140 °C por 1 h. A mistura de reação que contém (*S*)-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona foi dividida em alíquotas a serem usadas na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR, 1,27 min; m/z 420,1 $[M+H]^+$

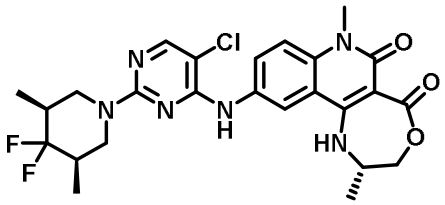
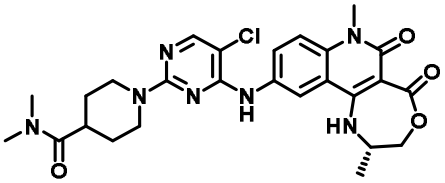
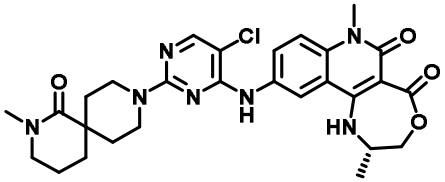
Etapa 2: (S)-10-((5-cloro-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1H,7H)-diona

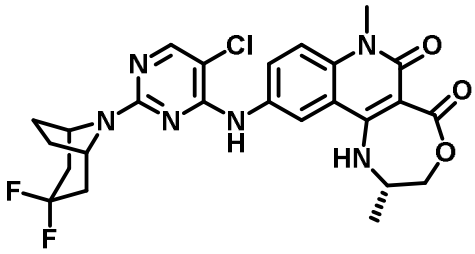
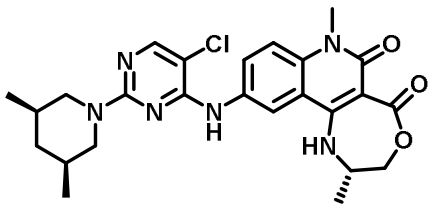
[1078] Uma mistura de (*S*)-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,7-

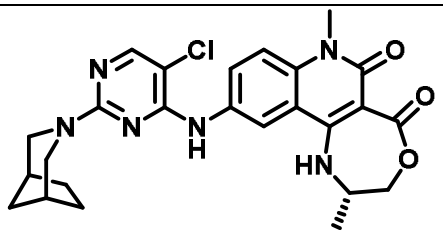
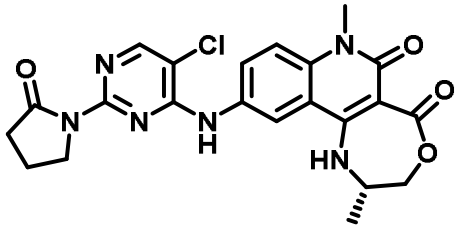
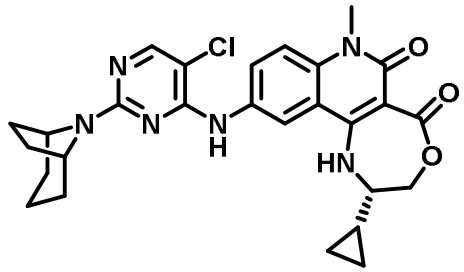
dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona bruta (da etapa 1; 5 mg, 0,012 mmol), (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolina (7 mg, 0,060 mmol) e DIPEA (6 ul, 0,036 mmol) em NMP (1,5 ml) foi agitada sob irradiação de micro-ondas a 140 °C por 1 h. A mistura de reação bruta foi diretamente purificada por HPLC preparatória (3 execuções; gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece o composto do título (2 mg, 34% durante 2 etapas) como um óleo marrom. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 4,44 (dd, *J* = 12,8, 5,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J* = 13,1 Hz, 2 H), 4,14–3,98 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,61–3,51 (m, 2 H), 2,49 (dt, *J* = 13,7, 10,2 Hz, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,15 (m, 6 H); LCMS (Método T4) TR 2,55 min; m/z calculado para $C_{24}H_{28}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 499,1855, Encontrado: 499,1827.

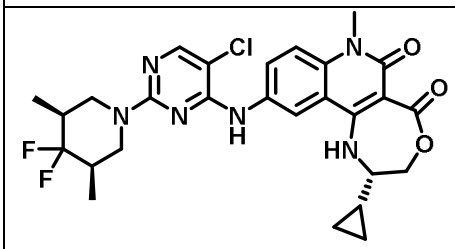
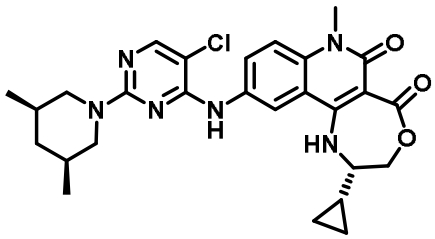
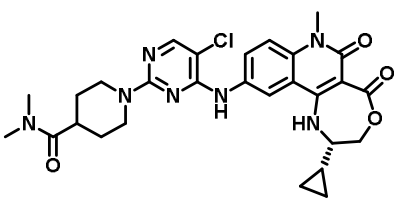
[1079] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 8a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada.

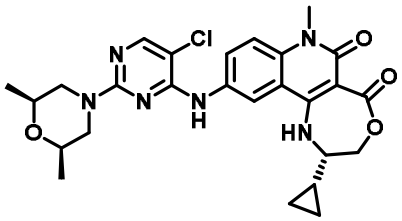
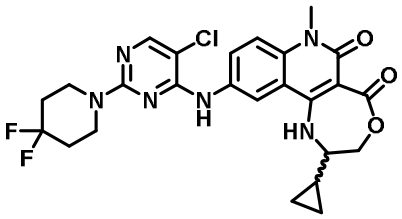
Exemplo	**Dados e comentários**	**Intermediário**
Exemplo 8b: (2*S*)-10-((2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,18 (s, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 4,52–4,45 (m, 2 H), 4,44 (dd, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,05–1,98 (m, 2 H), 1,95–1,85 (m, 1 H), 1,85–1,75 (m, 5 H), 1,59–1,51 (m, 1 H), 1,48–1,42 (m, 1 H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,30 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 495,1906, Encontrado: 495,1889.	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 8c: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 4,55–4,47 (m, 2 H), 4,44 (dd, *J* = 13,0, 5,0 Hz, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,78–2,58 (m, 2 H), 2,01–1,83 (m, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,96 (d, *J* = 6,6, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,97 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Encontrado: 533,1857.	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8d: (*S*)-1-(5-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,87 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 4,60–4,54 (m, 2 H), 4,42 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 3,02–2,94 (m, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,91–2,87 (m, 1 H), 1,75–1,55 (m, 4 H), 1,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,15 min; m/z calculado para $C_{26}H_{31}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 540,2121, Encontrado: 540,2098.	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8e: (*S*)-10-((5-cloro-2-(2-metil-1-oxo-2,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,62 (dd, *J* = 12,9, 1,4 Hz, 1 H), 4,40 (dd, *J* = 12,9, 5,1 Hz, 1 H), 4,25–4,18 (m, 2 H), 4,07–4,00 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,35 (aparent. t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 3,38–3,34 (m, 2 H), 3,24–3,16 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,37 (aparent. t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 2,13–1,97 (m, 2 H), 1,95–1,80 (m, 2 H), 1,52–	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	1,42 (m, 2 H), 1,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,28 min; m/z calculado para $C_{28}H_{33}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 566,2277, Encontrado: 566,2258.	
Exemplo 8f: (2*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 4,62–4,55 (m, 2 H), 4,45 (dd, *J* = 13,0, 5,2 Hz, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,24–1,95 (m, 8 H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,71 min; m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 531,1717, Encontrado: 531,1694.	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8g: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,18 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,64 (dd, *J* = 12,9, 1,4 Hz, 1 H), 4,52–4,44 (m, 2 H), 4,41 (dd, *J* = 12,9, 5,1 Hz, 1 H), 4,13–4,00 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 2,25 (ddd, *J* = 13,0, 11,3, 8,2 Hz, 2 H), 1,86–1,73 (m, 1 H), 1,58–1,45 (m, 2 H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, *J* = 6,6, 3 H), 0,78 (q, *J* = 12,1 Hz, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,67 min; m/z calculado para $C_{25}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 497,2062, Encontrado: 497,2080.	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8h: (2*S*)-10-((2-(3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (dd, *J* = 13,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,45 (dd, *J* = 13,0, 5,2 Hz, 1 H), 4,19–4,12 (m, 2 H), 4,07 (ddd, *J* = 6,8, 5,2, 1,4 Hz, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,91 (tt, *J* = 13,6, 1,7 Hz, 2 H), 2,30–2,22 (m, 2	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

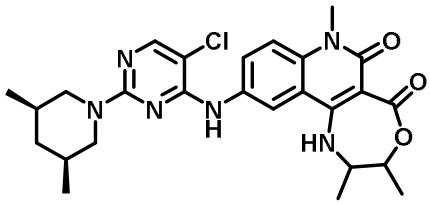
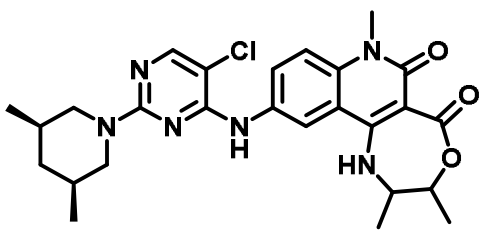
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	H), 1,79–1,65 (m, 2 H), 1,64–1,61 (m, 2 H), 1,56–1,48 (m, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,47 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 495,1906, Encontrado: 495,1885.	
Exemplo 8i: (*S*)-10-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, DMF-d_7) δ 9,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 9,40 (s l, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,96–7,94 (s l, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,93 (dd, *J* = 12,9, 1,4 Hz, 1 H), 4,57 (dd, *J* = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 4,46–4,34 (m, 1 H), 4,30–4,21 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,45–2,40 (m, 1 H), 2,39–2,27 (m, 2 H), 2,16–2,04 (m, 1 H), 1,61 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,62min; m/z calculado para $C_{22}H_{22}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 469,1386, Encontrado: 469,1383.	**Intermediário B1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8j: (2*S*)-10-((2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,14–8,11 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 12,9, 1,4 Hz, 1 H), 4,60 (dd, *J* = 12,9, 5,5 Hz, 1 H), 4,52–4,43 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,28–3,22 (m, 1 H), 2,04–1,98 (m, 2 H), 1,96–1,88 (m, 1 H), 1,88–1,78 (m, 4 H), 1,61–1,50 (m, 1 H), 1,50–1,37 (m, 2 H), 1,20–1,07 (m, 1 H), 0,76–0,70 (m, 1 H), 0,69–0,62 (m, 1 H), 0,62–0,55 (m, 1 H), 0,47–0,42 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,44 min; m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 521,2062, Encontrado: 521,2046.	**Intermediário B1b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8k: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1 H), 7,93 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,74 (dd, *J* = 12,9, 1,4 Hz,	**Intermediário B1b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	1 H), 4,59 (dd, *J* = 12,9, 5,2 Hz, 1 H), 4,55–4,47 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,27–3,16 (m, 1 H), 2,75–2,65 (m, 2 H), 2,06–1,84 (m, 2 H), 1,20–1,12 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,77–0,70 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,57 (m, 1 H), 0,50–0,40 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,06 min; m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 559,2030, Encontrado: 559,2012.	metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8l: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,97 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 4,62–4,56 (m, 2 H), 4,57–4,45 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,25–3,14 (m, 1 H), 2,32–2,20 (m, 2 H), 1,62–1,48 (m, 2H), 1,20–1,12 (m, 1 H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,86 (d, *J* = 6,6, 3 H), 0,79 (q, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 0,75– 0,70 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,58 (m, 1 H), 0,48–0,42 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,80 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 523,2219, Encontrado: 523,2200.	**Intermediário B1b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8m: (*S*)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,00–7,95 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 4,62–4,53 (m, 3 H), 3,68 (s, 3 H), 3,30–3,20 (m, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 3,02–2,86 (m, 3 H), que se sobrepõe a 2,93 (s, 3 H), 1,77–1,54 (m, 4 H), 1,16–1,07 (m, 1 H), 0,76–0,70 (m, 1 H), 0,69–0,62 (m, 1 H), 0,62–0,58 (m, 1 H), 0,48–0,42 (m, 1 H);	**Intermediário B1b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	LCMS (Método T4) TR 2,29 min; m/z calculado para $C_{28}H_{33}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 566,2277, Encontrado: 566,2263.	
Exemplo 8n: (*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,95 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,74 (dd, *J* = 13,0, 1,4 Hz, 1 H), 4,59 (dd, *J* = 12,9, 5,2 Hz, 2 H), 4,35 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,62–3,52 (m, 2 H), 3,27–3,18 (m, 1 H), 2,51 (ddd, *J* = 24,3, 13,2, 10,6 Hz, 2 H), 1,15 (m, 6 H), 0,77–0,72 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,57 (m, 1 H), 0,48–0,43 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,68 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 525,2012, Encontrado: 525,1997.	**Intermediário B1b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8o: 10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, DMF-d_7) δ 9,25 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,11 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,77 (d l, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,96 (dd, *J* = 12,9, 1,2 Hz, 1 H), 4,70 (dd, *J* = 12,9, 4,7 Hz, 1 H), 4,06–3,96 (m, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 3,46 (dt, *J* = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 2,25–2,12 (m, 4 H), 1,40–1,26 (m, 1 H), 0,86–0,78 (m, 2 H), 0,76–0,70 (m, 1 H), 0,66–0,60 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,82 min; m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 531,1717, Encontrado: 531,1702.	**Intermediário B1c:** 10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

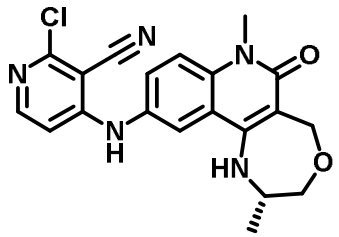
[1080] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 8a**. **Exemplo 8p** e **Exemplo 8q** representam um par de diastereoisômeros quando um é *cis* e um é *trans* através do anel de

oxazepinona. Os compostos foram separados por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) com a eluição do **Exemplo 8p** primeiro seguido pelo **Exemplo 8q**. Não se determinou de forma inequívoca qual é a estrutura *cis* e qual é a *trans*. Ambos os compostos são racêmicos.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 8p: *rac*-(2*S*,3*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona ou *rac*-(2*S*,3*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,83 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,11–5,05 (m, 1H), 4,52–4,44 (m, 2 H), 3,87–3,81 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,25 (q, *J* = 12,7 Hz, 2 H), 1,85–1,75 (m, 1 H), 1,60–1,48 (m, 2 H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,85 (d, *J* = 6,6, Hz, 3 H), 0,84 (d, *J* = 6,6, Hz, 3 H), 0,83–0,74 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,72 min; m/z calculado para $C_{26}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 511,2219, Encontrado: 511,2208.	**Intermediário B1d**: 10-amino-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona
Exemplo 8q: *rac*-(2*S*,3*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona ou *rac*-(2*S*,3*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,55–4,41 (m, 2 H), 3,94–3,86 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,30–2,22 (m, 2 H), 1,85–1,78 (m, 1 H), 1,61–1,47 (m, 2 H), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,84–0,75 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,81 min; m/z calculado para $C_{26}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 511,2219, Encontrado: 511,2225.	**Intermediário B1d**: 10-amino-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona

Exemplo 9a: (*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,5,6,7-hexa-

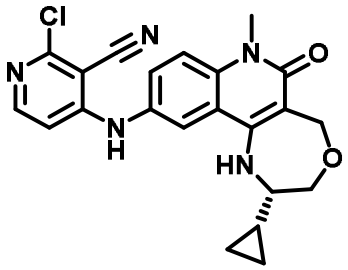
hidro-[1,4]oxaze-pino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila



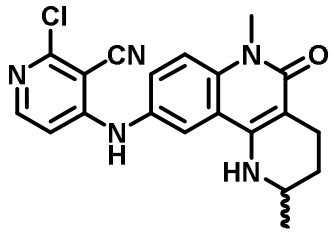
[1081] Uma suspensão de DIPEA (7 ul, 0,041 mmol), 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila (3 mg, 0,019 mmol) e (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3,5,7-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-6(1*H*)-ona (**Intermediário B2a**, 4 mg, 0,014 mmol) em NMP (1,5 ml) foi agitada sob irradiação de micro-ondas a 160 °C por 1 h. A mistura de reação bruta foi diretamente purificada por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece o composto do título (1 mg, 19%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (600 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,84 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 3,96 (ddd, *J* = 9,2, 6,5, 3,0 Hz, 1 H), 3,93 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,64 (dd, *J* = 11,1, 8,9 Hz, 1 H), 1,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H). LCMS (Método T4) TR 2,53 min; m/z calculado para $C_{20}H_{19}ClN_5O_2$+ $[M+H]^+$: 396,1222, Encontrado: 396,1214.

[1082] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 9a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 9b: (*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 8,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,89– 4,88 (m, 2 H; abaixo do pico de H_2O) 4,00 (dd, *J*	**Intermediário B2b:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3,5,7-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	= 11,4, 3,1 Hz, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 11,4, 8,1 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (ddd, *J* = 10,0, 8,1, 3,1 Hz, 1 H), 1,12–1,02 (m, 1 H), 0,70–0,50 (m, 2 H), 0,46–0,28 (m, 2 H); LCMS (Método T4) TR 2,67 min; m/z calculado para $C_{22}H_{21}ClN_5O_2^+$ $[M+H]^+$: 422,1378, Encontrado: 422,1367.	tetra-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-6(1*H*)-ona

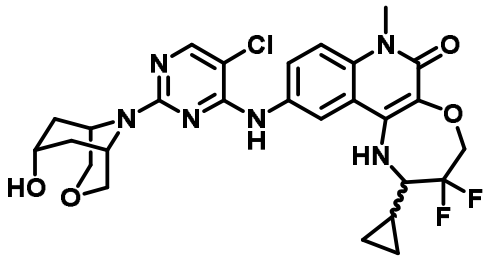
Exemplo 10a: 2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexa-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-9-il)amino)nicotinonitrila



[1083] A um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) que contém 9-amino-2,6-dimetil-2,3,4,6-tetra-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-5(1*H*)-ona (**Intermediário C1**; 12 mg, 0,05 mmol) foi adicionado 2,4-dicloropiridina-3-carbonitrila (11 mg, 0,06 mmol), NMP (0,51 ml) e trietilamina (14 ul, 0,10 mmol). O frasco foi vedado e purgado com argônio por 5 min. O frasco foi, então, aquecido a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi diluída com MeCN e diretamente purificada por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece o composto do título (10 mg, 51%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 7,44–7,37 (m, 3 H), 6,92 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,58–3,47 (m, 1 H), 2,86 (ddd, *J* = 17,6, 5,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,60 (ddd, *J* = 17,6, 10,5, 5,9 Hz, 1 H), 2,09–2,00 (m, 1 H), 1,69–1,52 (m, 1 H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS (Método X4) TR 2,60 min; m/z calculado para $C_{20}H_{19}ClN_5O^+$ $[M+H]^+$: 380,1278,

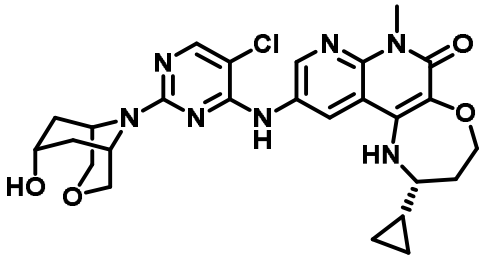
Encontrado: 380,1280.

Exemplo 11a: 10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

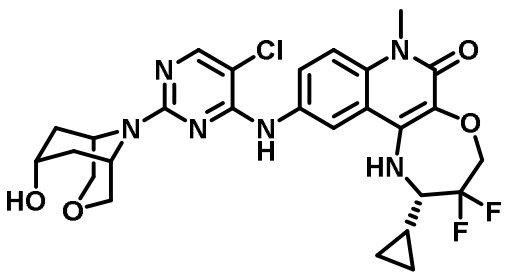


[1084] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com 10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1l**; 15 mg, 0,047 mmol) e (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfonil)-pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (**Intermediário J2**; 17 mg, 0,050 mmol). 2.2.2-trifluoroetanol (1,0 ml) foi adicionado seguido por ácido trifluoroacético (4,00 ul, 0,052 mmol). O frasco de reação foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. A mistura de reação foi aquecida a 70 °C em um bloco de aquecimento por 18 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido novamente em DMSO (1 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (7 mg, 27%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,02–7,99 (m, 2 H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,62–4,37 (m, 4 H), 3,94–3,84 (m, 3 H), 3,79–3,73 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,30–3,26 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 2 H), 1,83–1,73 (m, 2 H), 1,43–1,36 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,95 min; m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 575,1985, Encontrado: 575,1973.

[1085] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 11a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 11b: (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 4,68–4,33 (m, 3 H), 4,25–4,19 (m, 1 H), 3,94–3,85 (m, 3 H), 3,79–3,72 (m, 5 H), 2,95 (dt, *J* = 9,4, 3,5 Hz, 1 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,23–2,15 (m, 2 H), 2,14–2,07 (m, 1 H), 1,83–1,73 (m, 2 H), 1,25–1,18 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,94 min; m/z calculado para $C_{26}H_{31}ClN_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 540,2126, Encontrado: 540,2137.	**Intermediário A7a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona e **Intermediário J2:** (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol

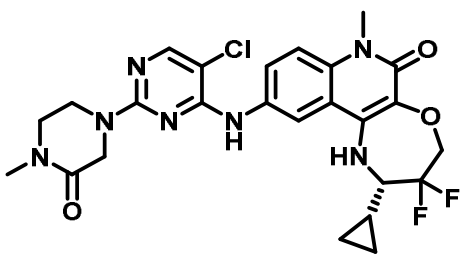
Exemplo 11c: (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



[1086] Um frasco de micro-ondas (2-5 ml volume) foi carregado com

(*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1m**; 29 mg, 0,09 mmol) e (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfonil)-pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (**Intermediário J2**; 36 mg, 0,11 mmol). Trifluoroetanol (1,0 ml) foi adicionado seguido por ácido trifluoroacético (7,7 ul, 0,10 mmol). O frasco de reação foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. A mistura de reação foi aquecida a 70 °C em um bloco de aquecimento por 20 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido novamente em DMSO (1 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)). As frações que contêm produto foram passadas por uma coluna SCX-2 (2 g), que elui com MeOH (15 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (30 ml). A fração básica foi concentrada em vácuo, o que fornece o composto do título (16 mg, 31%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,02–7,99 (m, 2 H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,62–4,37 (m, 4 H), 3,94–3,84 (m, 3 H), 3,79–3,73 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,30–3,26 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 2 H), 1,83–1,73 (m, 2 H), 1,43–1,36 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,98 min; m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 575,1985, Encontrado: 575,1987.

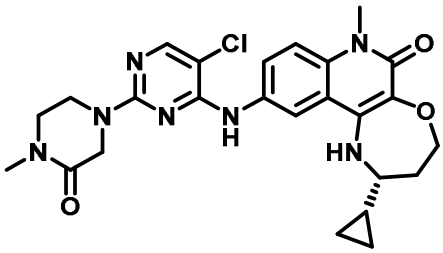
Exemplo 12a: (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

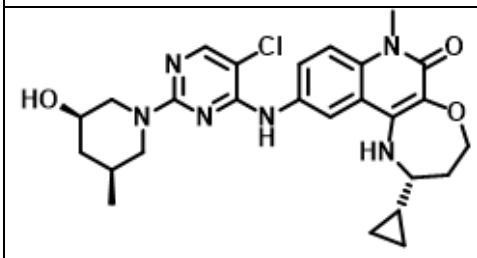
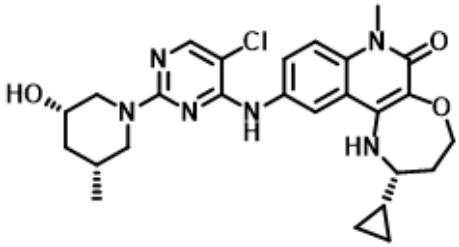
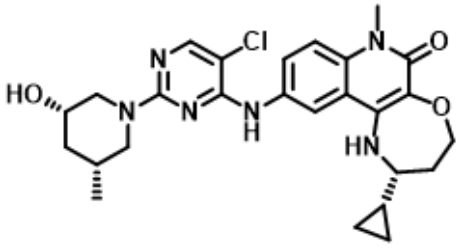
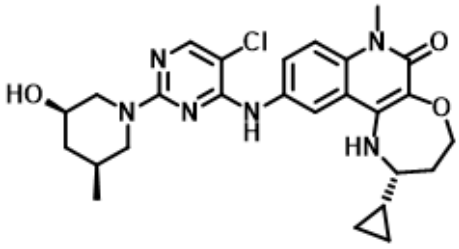


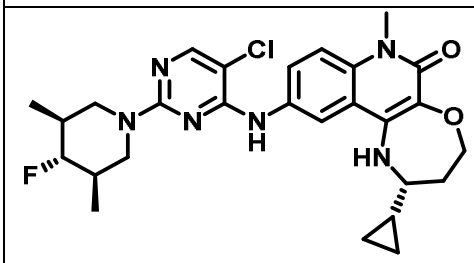
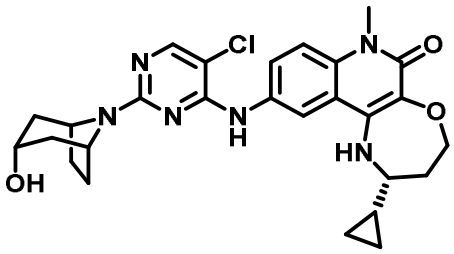
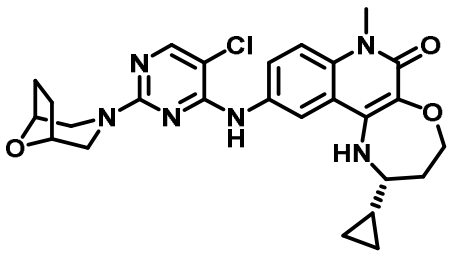
[1087] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A10a**; 7 mg, 0,015 mmol), 1-metilpiperazin-2-ona (4 mg, 0,037 mmol) e DIPEA (13 ul, 0,075 mmol). O frasco de reação foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. NMP (0,65 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi dissolvida em DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna Ultra C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 60 a 80 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)). As frações que contêm produto foram combinadas, passadas por uma SCX-2 (1 g), MeOH adicional (10 ml) foi passou por 2 N de amônia metanólica (25 ml) e o produto foi eluído com o mesmo. O solvente foi removido em vácuo, o que fornece o composto do título (5 mg, 57%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,38 (m, 2 H), 4,24 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H), 3,98–3,92 (m, 1 H), 3,92–3,87 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,47–3,39 (m, 2 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,42–1,37 (m, 1 H), 0,82–0,75 (m, 1 H) 0,68–0,57 (m, 2 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,85 min; m/z calculado para $C_{25}H_{27}ClF_2N_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 546,1832, Encontrado: 546,18342.

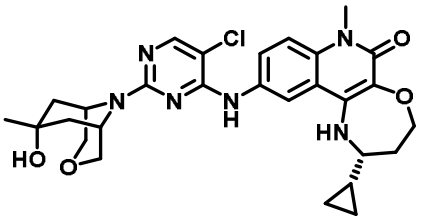
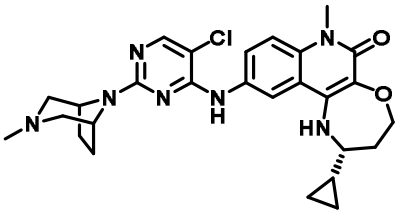
[1088] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 12a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada. Para o **Exemplo 12c**, **Exemplo 12d**, **Exemplo 12e** e **Exemplo 12u**, reações foram aquecidas a 140 °C em um bloco de aquecimento por 2 a 3 h. Para o **Exemplo 12f**, **Exemplo 12i**, **Exemplo 12p**, **Exemplo 12s**, **Exemplo 12t** e **Exemplo 12x**, reações foram

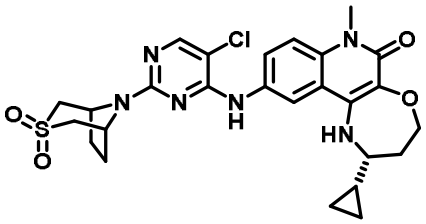
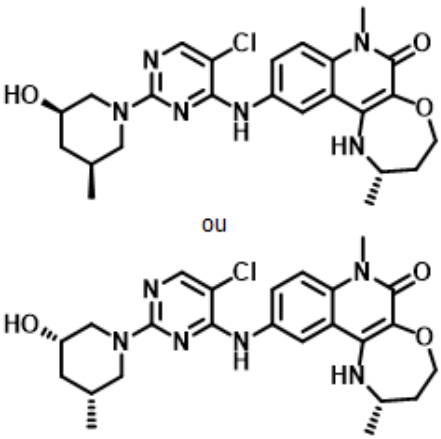
aquecidas a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 90 min a 3 h. Para o **Exemplo 12n** e **Exemplo 12o**, reações foram aquecidas a 140°C sob irradiação de micro-ondas por 1 h seguido por 140 °C em um bloco de aquecimento por 4 h. Para o **Exemplo 12v**, a reação foi aquecida a 140 °C em um bloco de aquecimento por 6 h. Para o **Exemplo 12h** a reação foi aquecida a 160 °C em um bloco de aquecimento de um dia para o outro. Para o **Exemplo 12j** e **Exemplo 12w**, reações foram aquecidas a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 10 a 12 h. Para o **Exemplo 12c** e **Exemplo 12d**, a etapa de purificação por SCX-2 não foi conduzida. Uma etapa de purificação adicional por cromatografia de fase normal foi necessária para o **Exemplo 12h** e **Exemplo 12x**.

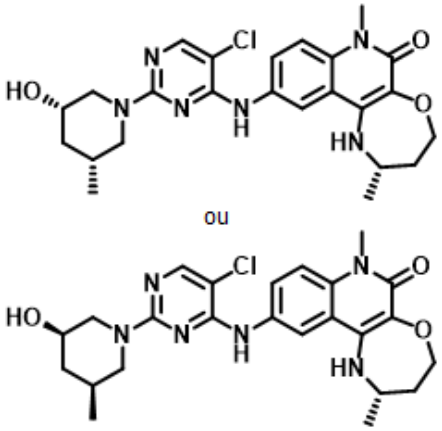
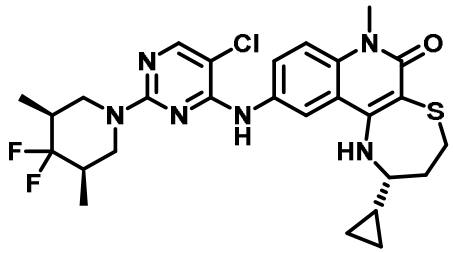
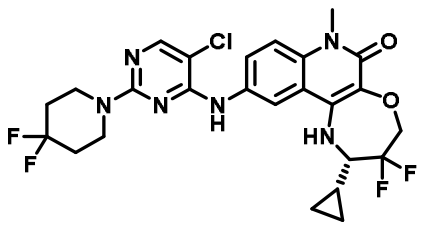
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 12b: (*R*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,00 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,27–4,15 (m, 3 H), 3,98–3,88 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,43 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,94 (dt, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,36–2,29 (m, 1 H), 2,14–2,07 (m, 1 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 0,67–0,60 (m, 2 H), 0,42–0,37 (m ,1 H), 0,35–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,78 min; m/z calculado para $C_{25}H_{29}ClN_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 510,2020, Encontrado: 510,2023.	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12c: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona:ácido fórmico (1:2)	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,13 (s, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99–7,90 (m, 2 H), 7,52 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1 H), 4,53–4,47 (m, 1 H), 4,43–4,37 (m, 1 H), 4,22–4,16 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,57–3,50 (m, 1 H), 2,96 (td, *J* = 9,6, 3,4 Hz, 1 H), 2,47 (dd, *J* = 12,5, 10,5 Hz, 1 H), 2,39–2,27 (m, 2 H), 2,16–	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e

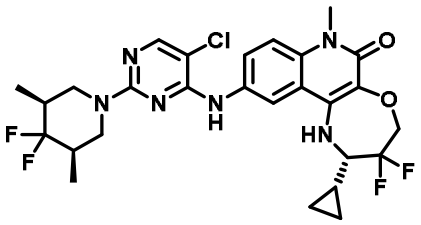
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
 ou 	2,05 (m, 2 H), 1,62 (ddt, *J* = 15,0, 11,6, 5,2 Hz, 1 H), 1,24 (dtd, *J* = 17,3, 8,3, 7,8, 3,7 Hz, 1 H), 1,08 (q, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,68–0,63 (m, 2 H), 0,46–0,41 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1H); LCMS (Método T4) TR 2,70 min; m/z calculado para $C_{26}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 511,2219, Encontrado: 511,2219.	**Intermediário M2a:** (3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol
Exemplo 12d: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona:ácido fórmico (1:1)  ou 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 8,18 (s, 1 H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,98–7,92 (m, 2 H), 7,51 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,76–4,69 (m, 1 H), 4,51–4,46 (m, 1 H), 4,43–4,37 (m, 1 H), 4,22–4,15 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,53 (tt, *J* = 10,9, 4,6 Hz, 1 H), 2,95 (td, *J* = 9,6, 3,5 Hz, 1 H), 2,47 (dd, *J* = 12,4, 10,5 Hz, 1 H), 2,40–2,24 (m, 2 H), 2,15–2,03 (m, 2 H), 1,67–1,57 (m, 1 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 1,07 (q, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,69–0,62 (m, 2 H), 0,45–0,40 (m, 1 H), 0,34 (dd, *J* = 9,9, 4,4 Hz, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,70 min; m/z calculado para $C_{26}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 511,2219, Encontrado: 511,2230.	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário M2b:** (3*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol
Exemplo 12e: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,58–4,50 (m, 2 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m,	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-

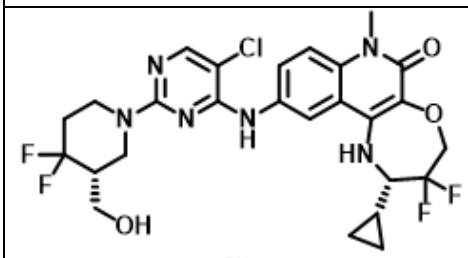
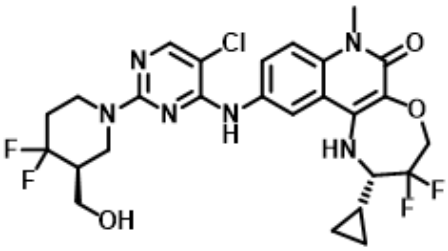
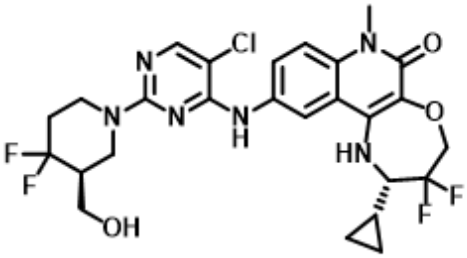
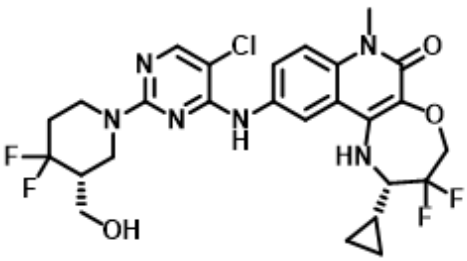
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	1 H), 3,84 (dt, *J* = 49,9, 9,9 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,96 (td, *J* = 9,5, 3,6 Hz, 1 H), 2,57–2,48 (m, 2 H), 2,38–2,31 (m, 1 H), 2,15–2,08 (m, 1 H), 1,75–1,65 (m, 2 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H), 0,69–0,63 (m, 2 H), 0,45–0,40 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1H); LCMS (Método T4) TR 3,13 min; m/z calculado para $C_{27}H_{33}ClFN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 527,2332, Encontrado: 527,2320.	1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário O1:** cloridrato de (3*S*,4*r*,5*R*)-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidina
Exemplo 12f: (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (s l, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,51–4,44 (m, 2 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,21–4,15 (m, 1 H), 4,01–3,98 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (dt, *J* = 9,5, 3,4 Hz, 1 H), 2,36–2,25 (m, 3 H), 2,14–2,06 (m, 3 H), 1,98–1,91 (m, 2 H), 1,72 (dd, *J* = 14,4, 6,2 Hz, 2 H), 1,24–1,18 (m, 1 H), 0,68–0,62 (m, 2 H), 0,43–0,38 (m, 1 H), 0,38–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,43 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 523,2224, Encontrado: 523,2228.	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12g: (*R*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,41–4,36 (m, 3 H), 4,22–4,16 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J* = 12,8, 6,3 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,12–3,05 (m, 2 H), 2,95 (dt, *J* = 9,6, 3,5 Hz, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,14–2,06 (m, 1 H), 1,92–1,85 (m, 2 H), 1,79–1,72 (m, 2 H), 1,25–1,19 (m, 1 H),	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

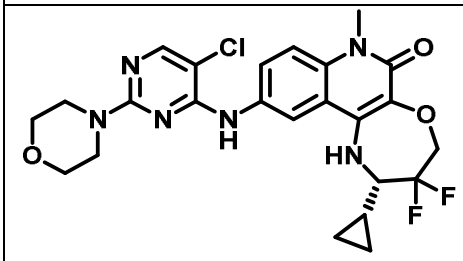
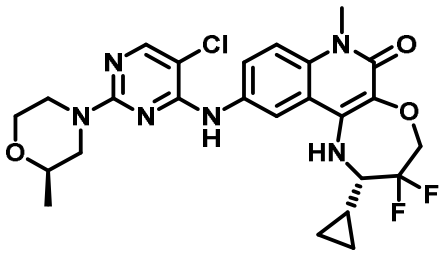
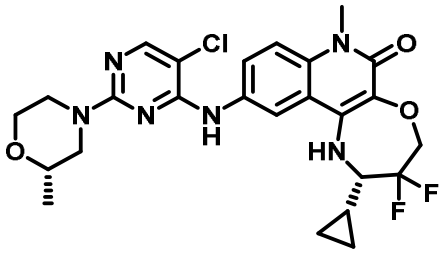
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	0,69–0,62 (m, 2 H), 0,44–0,39 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,93 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 509,2068, Encontrado: 509,2073.	
Exemplo 12h: (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 7,99 (s, 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,88–7,85 (m, 1 H), 7,50 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,55 (s l, 2 H), 4,41–4,35 (m, 1 H), 4,22–4,16 (m, 1 H), 3,96–3,90 (m, 2 H), 3,81–3,76 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,92 (td, *J* = 9,5, 3,6 Hz, 1 H), 2,36–2,28 (m, 1 H), 2,12–2,05 (m, 1 H), 2,03–1,95 (m, 2 H), 1,84–1,76 (m, 2 H), 1,25–1,17 (m, 1 H), 1,16 (s, 3 H), 0,67–0,60 (m, 2 H), 0,42–0,37 (m, 1 H), 0,34–0,28 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,90 min; m/z calculado para $C_{28}H_{34}ClN_6O_4^+$ $[M+H]^+$: 553,2325, Encontrado: 553,2332.	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário P1:** (1*R*,5*S*,7*s*)-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol
Exemplo 12i: (*R*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 7,99–7,94 (m, 3 H), 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,56–4,49 (m, 2 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,22–4,15 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,93 (dt, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,73–2,67 (m, 2 H), 2,37–2,29 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,13–2,06 (m, 1 H), 1,98–1,89 (m, 4 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 0,68–0,62 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,36–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,43 min; m/z calculado para $C_{27}H_{33}ClN_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 522,2379, Encontrado: 522,2360.	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12j: (*R*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (s, 1 H), 7,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H),	**Intermediário A10b:** (*R*)-2-

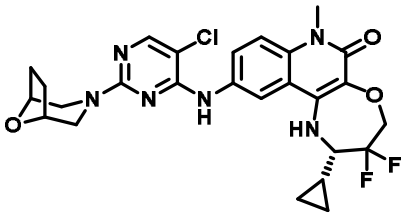
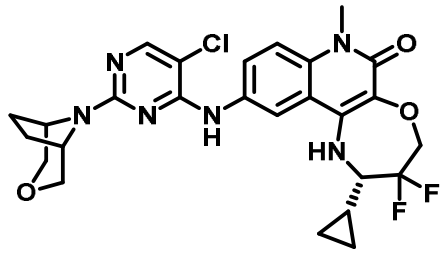
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	7,86 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,92–4,87 (m, 1 H), 4,84–4,82 (m, 1 H; under H_2O pico), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,23–4,18 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,45 (dt, *J* = 13,8, 3,3 Hz, 2 H), 3,19 (d, *J* = 13,8 Hz, 2 H), 2,95 (dt, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,45–2,38 (m, 2 H), 2,36–2,30 (m, 1 H), 2,19–2,14 (m, 2 H), 2,13–2,07 (m, 1 H), 1,27–1,20 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,42–0,38 (m, 1 H), 0,34–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,82 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClN_6O_4S^+$ $[M+H]^+$: 557,1732, Encontrado: 557,1729.	ciclopropil-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12k: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,59 (s l, 1 H), 4,36 (s l, 1 H), 4,18–4,06 (m, 2 H), 3,93–3,88 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,34 (tt, *J* = 10,5, 4,6 Hz, 1 H), 2,33 (dd, *J* = 12,3, 10,5 Hz, 1 H), 2,18 (t, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 2,14–2,02 (m, 1 H), 1,95–1,88 (m, 1 H), 1,79–1,75 (m, 1 H), 1,53–1,45 (m, 1 H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H), 0,95 (q, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 0,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,53 min; m/z calculado para $C_{24}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 485,2062, Encontrado: 485,2056.	**Intermediário A10d:** (*S*)-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário M2a:** (3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol
Exemplo 12l: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,47 (s l, 1 H),	**Intermediário A10d:** (*S*)-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-2,7-

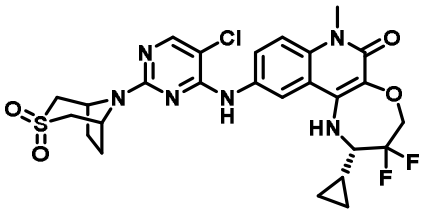
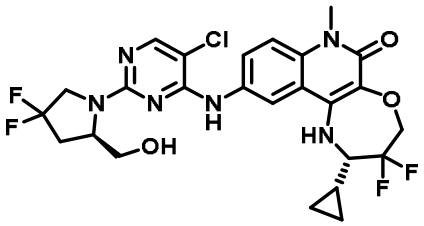
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona  ou	4,93 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,23–4,03 (m, 2 H), 3,93–3,86 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,36–3,32 (m, 1 H), 2,33 (dd, *J* = 12,3, 10,4 Hz, 1 H), 2,19 (t, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 2,14–2,05 (m, 1 H), 1,97–1,90 (m, 1 H), 1,80–1,75 (m, 1 H), 1,59–1,46 (m, 1 H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,96 (q, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H); LCMS (Método T4) TR 2,53 min; m/z calculado para $C_{24}H_{30}ClN_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 485,2062, Encontrado: 485,2064.	dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário M2b:** (3*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol
Exemplo 12m: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1 H), 7,76–7,64 (m, 2 H), 7,30 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,65–4,56 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 3,98–3,90 (m, 1 H), 3,77–3,66 (m, 4 H), 2,98–2,89 (m, 1 H), 2,79–2,68 (m, 2 H), 2,26–2,15 (m, 1 H), 2,06–1,87 (m, 3 H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 1,05–0,95 (m, 1 H), 0,73–0,64 (m, 1 H), 0,62–0,53 (m, 1 H), 0,43–0,35 (m, 1 H), 0,30–0,21 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 3,35 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}ClF_2N_6OS^+$ $[M+H]^+$: 561,2009, Encontrado: 561,1998.	**Intermediário A10c**: (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12n: (*S*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,56–4,46 (m, 1 H), 4,46–4,37 (m, 1 H), 3,85–3,80 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,34–3,28 (m, 1 H), 1,98–1,90 (m, 4 H), 1,42–1,36 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,58 (m,1 H), 0,38–	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	0,32 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,33 min; m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 553,1742, Encontrado: 553,1738.	ona
Exemplo 12o: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,36 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,33–3,27 (m, 1 H), 2,72–2,65 (m, 2 H), 1,98–1,88 (m, 2 H), 1,43–1,37 (m, 1 H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,68–0,57 (m, 2 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,61 min; m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClF_4N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 581,2055, Encontrado: 581,2065.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12p: (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,07–8,00 (m, 3 H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,58–4,39 (m, 3 H), 4,30 (d, *J* = 14,2 Hz, 1 H), 3,91 (dd, *J* = 11,2, 3,9 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,52–3,46 (m, 1 H), 3,46–3,40 (m, 1 H), 3,32–3,25 (m, 2 H), 2,18–2,08 (m, 1 H), 2,08–1,97 (m, 1 H), 1,97–1,84 (m, 1 H), 1,46–1,37 (m, 1 H), 0,85–0,78 (m, 1 H), 0,72–0,66 (m, 1 H), 0,65–0,59 (m, 1 H), 0,40–0,33 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,96 min; m/z calculado para $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 583,1842, Encontrado: 583,1832.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário N2a:** (*R*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*S*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
 ou 		
Exemplo 12q: (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona  ou 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,08–8,00 (m, 3 H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,55–4,40 (m, 3 H), 4,27 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 3,90 (dd, *J* = 11,1, 4,0 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,53–3,44 (m, 2 H), 3,31–3,27 (m, 2 H), 2,19–2,07 (m, 1 H), 2,06–1,97 (m, 1 H), 1,97–1,84 (m, 1 H), 1,48–1,38 (m, 1 H), 0,85–0,77 (m, 1 H), 0,71–0,59 (m, 2 H), 0,40–0,33 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,96 min; m/z calculado para $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 583,1842, Encontrado: 583,1835.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário N2b:** (*S*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol
Exemplo 12r: (*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,52–4,36 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,69–3,66 (m, 4 H),	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-

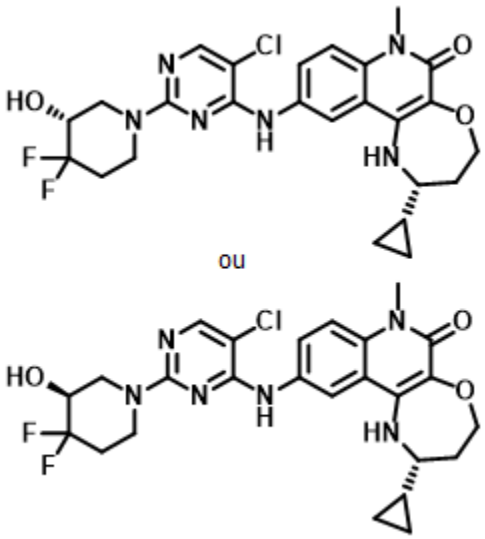
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	3,65–3,62 (m, 4 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 1,44–1,37 (m, 1 H), 0,83–0,75 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,58 (m ,1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,84 min; m/z calculado para $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 519,1717, Encontrado: 517,1720.	difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12s: (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,52–4,36 (m, 2 H), 4,34 (aparent. d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 4,26 (aparent. d, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 11,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,57–3,49 (m, 2 H), 3,34–3,27 (m, 1 H), 2,96–2,90 (m, 1 H), 2,59 (dd, *J* = 13,0, 10,5 Hz, 1 H), 1,44–1,36 (m, 1 H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,63–0,58 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,95 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Encontrado: 533,1874.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12t: (*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,06 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,52–4,37 (m, 2 H), 4,33 (aparent. d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 4,27 (aparent. d, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 3,88 (dd, *J* = 11,5, 2,7 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,58–3,50 (m, 2 H), 3,31–3,26 (m, 1 H), 2,96–2,90 (m, 1 H), 2,58 (dd, *J* = 13,1, 10,5 Hz, 1 H), 1,44–1,37 (m, 1 H), 1,15 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 0,83–0,76 (m, 1 H), 0,69–	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

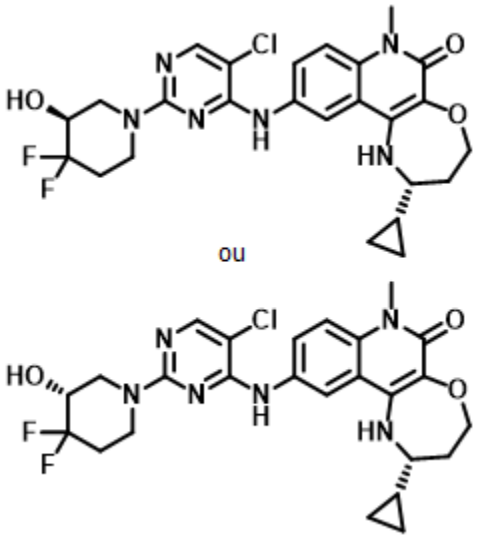
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,95 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Encontrado: 533,1879.	
Exemplo 12u: (*S*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,39 (m, 2 H), 4,39–4,35 (m, 2 H), 4,09–4,03 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 3,10–3,05 (m, 2 H), 1,92–1,85 (m, 2 H), 1,78–1,72 (m, 2 H), 1,43–1,36 (m, 1 H), 0,83–0,76 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,39–0,33 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,87 min; m/z calculado para $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 545,1874, Encontrado: 545,1874.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12v: (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,03 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,93 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,52–4,36 (m, 4 H), 3,74–3,70 (m, 5 H), 3,58–3,54 (m, 2H), 3,34–3,27 (m, 1 H), 2,04–1,97 (m, 2 H), 1,97–1,91 (m, 2 H), 1,43–1,35 (m, 1 H), 0,82–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,80 min; m/z calculado para $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 545,1874, Encontrado: 545,1880.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12w: (*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dióxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,06 (s, 1 H, Ar-H), 8,04 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H, Ar-H), 7,87 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz,	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	1 H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,92–4,83 (m, 2 H), 4,53–4,38 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,45 (dt, *J* = 13,8, 3,4 Hz, 2 H), 3,35–3,27 (m, 1 H), 3,21–3,15 (m, 2 H), 2,44–2,37 (m, 2 H), 2,20–2,13 (m, 2 H), 1,44–1,37 (m, 1 H), 0,82–0,75 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,38–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,90 min; m/z calculado para $C_{26}H_{28}ClF_2N_6O_4S^+$ $[M+H]^+$: 593,1544, Encontrado: 593,1543.	dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 12x: (*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,94 (aparent. d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,37 (m, 2 H), 4,38–4,31 (m, 1 H), 4,03 (aparent. q, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 3,80–3,73 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,70–3,64 (m, 2 H), 3,35–3,27 (m, 1 H), 2,60–2,43 (m, 2 H), 1,45–1,37 (m, 1 H), 0,81–0,75 (m, 1 H), 0,69–0,63 (m, 1 H), 0,63–0,57 (m, 1 H), 0,37–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,95 min; m/z calculado para $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 569,1686, Encontrado: 569,1679.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

[1089] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 12a** a partir do **Intermediário A10b:** cloridrato de (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]ox-azepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e *rac*-4,4-difluoropiperidin-3-ol. **Exemplo 12y** e **Exemplo 12z** representam um par de enantiômeros quando um é o (*R*)-piperidinol e o outro é o (*S*)-piperidinol. Não se

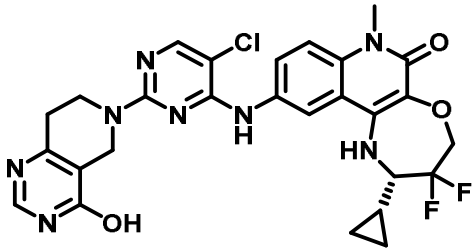
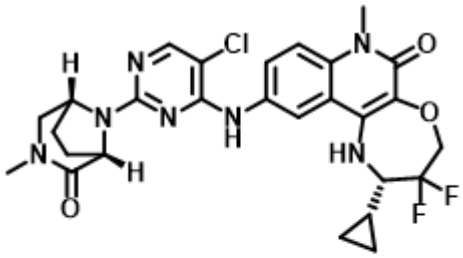
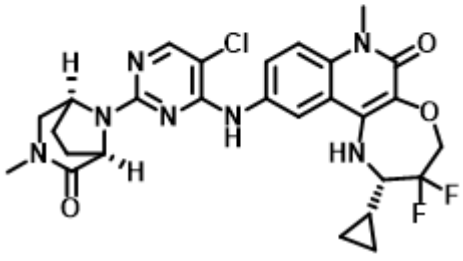
determinou qual é o (*R*)-enantiômero e qual é o (*S*)-enantiômero. Os compostos foram separados através de SFC quiral preparatória com o uso do seguinte método. A mistura racêmica foi dissolvida para 9 mg/ml em EtOH:CH_2Cl_2 (5:4) e foi, então, purificada através de SFC (Lux A1 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm), 40:60 de EtOH:CO_2 (0,2% em v/v de NH_3); taxa de fluxo 50 ml/min^{-1}). O enantiômero de eluição anterior foi identificado como **Exemplo 12y** e o enantiômero de eluição posterior foi identificado como **Exemplo 12z**. Frações combinadas de cada um foram, então, concentradas em vácuo antes de serem armazenadas em um forno a vácuo a 35 °C e 5 mbar, o que fornece **Exemplo 12y** (19 mg) e **Exemplo 12z** (17 mg) como sólidos brancos. Análise de pureza quiral foi determinada através de SFC (Amy-C (4,6mm x 250 mm, 5 µm), 40:60 de EtOH:CO_2 (0,2% em v/v de NH_3); taxa de fluxo 4 ml/min^{-1}).

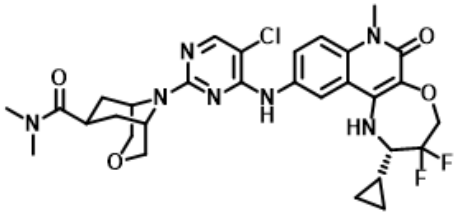
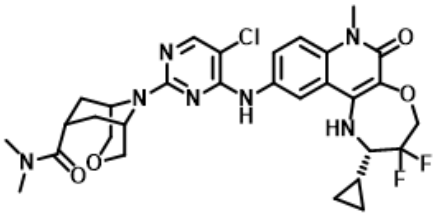
Exemplo	Dados e comentários
Exemplo 12y: (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,95–3,89 (m, 1 H), 3,84–3,78 (m, 3 H), 3,77–3,73 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,95 (dt, *J* = 9,4, 3,4 Hz, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,24–2,14 (m, 1 H), 2,14–2,07 (m, 1 H), 1,93–1,83 (m, 1 H), 1,26–1,19 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,45–0,38 (m, 1 H), 0,37–0,29 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,84 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Encontrado: 533,1877; *ee* = 99,6%; TR 3,19 min.
Exemplo 12z: (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,53

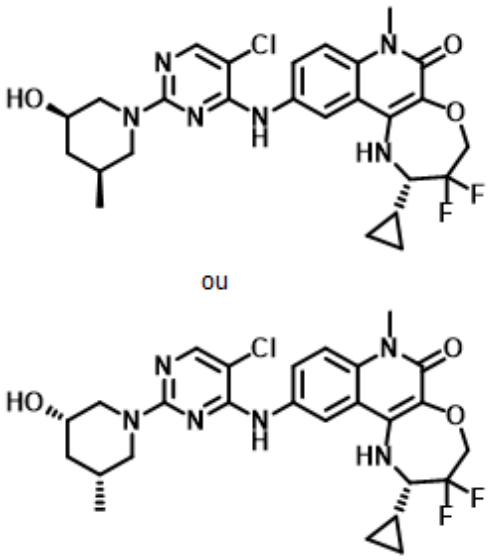
Exemplo	Dados e comentários
7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona  ou	(d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,23–4,17 (m, 1 H), 3,99–3,92 (m, 1 H), 3,87–3,81 (m, 1 H), 3,80–3,73 (m, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 2,95 (dt, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,22–2,07 (m, 2 H), 1,93–1,83 (m, 1 H), 1,26–1,21 (m, 1 H), 0,68–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,85 min; m/z calculado para $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 533,1874, Encontrado:533,1861; *ee* = 99,4%; TR 3,75 min.

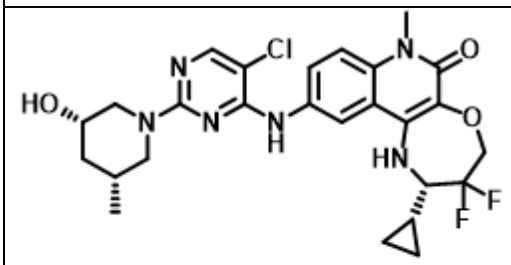
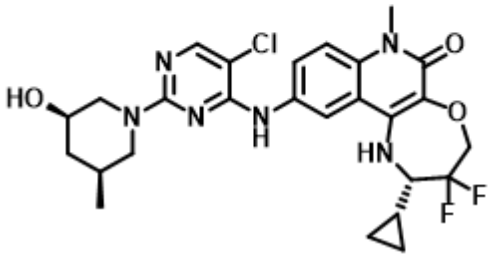
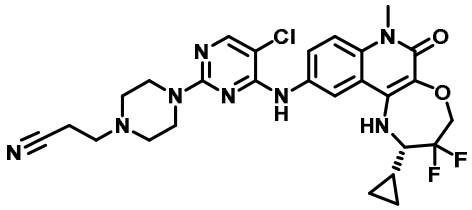
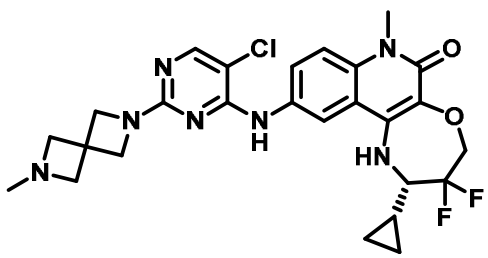
[1090] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 12a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e amina apropriada. Para o **Exemplo 13a**, a reação foi aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 8 h. Para o **Exemplo 13b** e **Exemplo 13c**, as reações foram aquecidas a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 8 h e 12 h, respectivamente. Para o **Exemplo 13f**, a reação foi aquecida a 120 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. Para o **Exemplo 13g** e **Exemplo 13h**, acetonitrila foi usada em vez de NMP e as reações foram aquecidas a 80 °C em um bloco de aquecimento por 1 h e 12 h, respectivamente. Para o **Exemplo 13i**, a reação foi aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 10 h. Para o **Exemplo 13j**, a reação foi aquecida a 140 °C em um bloco de aquecimento por 46 h. Para o **Exemplo 13a** a **Exemplo 13c**, purificação foi conduzida com o uso de HPLC preparatória. **Exemplo 13b** foi isolado como uma mistura

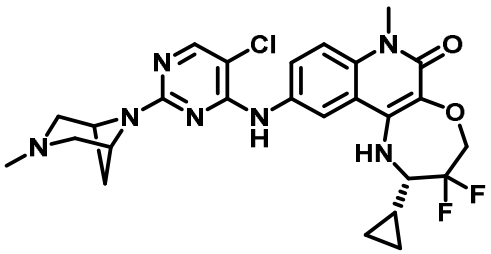
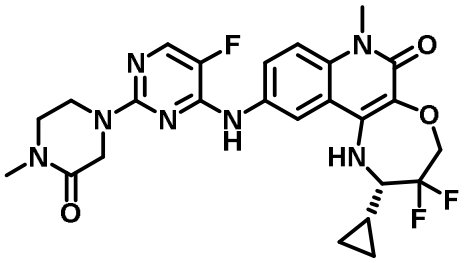
de diastereoisômeros. **Exemplo 13c** foi isolado como uma mistura de *endo*-isômeros e *exo*-isômeros. Para o **Exemplo 13g** e **Exemplo 13h**, a etapa de purificação por SCX-2 não foi conduzida.

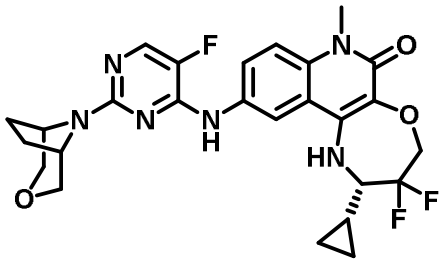
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 13a: (*S*)-10-((5-cloro-2-(4-hidróxi-7,8-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5*H*)-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,08–8,06 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,52–4,45 (m, 2 H), 4,04–3,94 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,32–2,28 (m, 1 H), 2,78–2,71 (m, 2 H), 1,43–1,35 (m, 1 H), 0,82–0,73 (m, 1 H), 0,68–0,56 (m, 2 H), 0,38–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 2,91 min; m/z calculado para $C_{27}H_{26}ClF_2N_8O_3^+$ $[M+H]^+$: 583,1784, Encontrado: 583,1786.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 13b: (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*S*,5*R*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona e (*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona  e 	Composto isolado como uma mistura de diastereoisômeros (*d.r.* 1:1, *diastereoisômero A*:*diastereoisômero B*): <u>*Diastereoisômero A*</u>: ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,08–8,03 (m, 2 H), 7,92–7,84 (m, 1 H), 7,59 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 4,49–4,45 (m, 1 H), 3,79–3,76 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,32–3,27 (m, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 12,0, 2,1 Hz, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,26–2,19 (m, 2 H), 2,00–1,92 (m, 2 H), 1,55–1,42 (m, 1 H), 0,85–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,56 (m, 2 H), 0,40–0,32 (m, 1 H); <u>*Diastereoisômero B*</u>: ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s l, 1 H), 8,08–8,03 (m, 1 H), 7,92–7,84 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,76–4,71 (m, 3 H), 4,49–4,45 (m, 1 H),	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário P2:** *rac*-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-2-ona

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	3,82–3,79 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,32–3,27 (m, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 12,0, 2,1 Hz, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,36–2,27 (m, 2 H), 2,10–2,03 (m, 2 H), 1,55–1,42 (m, 1 H), 0,85–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,56 (m, 2 H), 0,47–0,40 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,29 min; m/z calculado para $C_{27}H_{29}ClF_2N_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 572,1989, Encontrado: 572,1986.	
Exemplo 13c: (1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida e (1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida  e 	Composto isolado como uma mistura de *endo*-isômeros e *exo*-isômeros (*razão* de 1,0:1,3, *endo*- : *exo*-): *endo-isômero*: ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,06 (s l, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,60–4,54 (m, 1 H), 4,54–4,56 (m, 1 H), 4,46–4,33 (m, 2 H), 4,27–4,17 (m, 1 H), 4,05–3,98 (m, 1 H), 3,98–3,88 (m, 1 H), 3,85–3,77 (m, 2 H), 3,76–3,72 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,11–1,92 (m, 2 H), 1,87–1,75 (m, 2 H), 1,47–1,39 (m, 1 H), 0,83–0,73 (m, 1 H), 0,72–0,55 (m, 2 H), 0,40–0,28 (m, 1H); *exo-isômero*:: ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,15 (s l, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,60–4,54 (m, 1 H), 4,54–4,56 (m, 1 H), 4,46–4,33 (m, 2 H), 4,27–4,17 (m, 1 H), 4,05–3,98 (m, 1 H), 3,98–3,88 (m, 1 H), 3,85–3,77 (m, 2 H), 3,76–3,72 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,11–1,92 (m, 2 H), 1,87–	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário P3:** (1*R*,5*S*)-N,N-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida

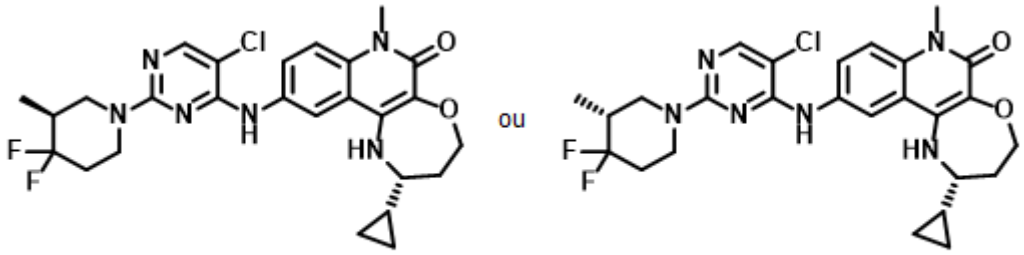
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	1,75 (m, 2 H), 1,39–1,28 (m, 1 H), 0,83–0,73 (m, 1 H), 0,72–0,55 (m, 2 H), 0,40–0,28 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,00 min; m/z calculado para $C_{30}H_{35}ClF_2N_7O_4^+$ $[M+H]^+$: 630,2407, Encontrado: 630,2404.	
Exemplo 13d: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona  ou 	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,20 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,49–4,30 (m, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,36–3,18 (m, 2 H), 2,33 (dd, *J* = 12,4, 10,4 Hz, 1 H), 2,18 (t, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 1,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 1,55–1,45 (m, 1 H), 1,37–1,29 (m, 1 H), 0,95 (q, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 0,83 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,75–0,68 (m, 1 H), 0,55–0,47 (m, 2 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,77 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2030, Encontrado: 547,2004.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 13e: (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidróxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,20 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 4,88–4,80 (m, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,50–4,25 (m, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 3,36–3,18 (m, 2 H), 2,32 (dd, *J* = 12,3, 10,4 Hz, 1 H), 2,18 (t, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 1,91 (q, *J* = 5,7, 5,0 Hz, 1 H), 1,55–1,44 (m, 1 H), 1,36–1,28 (m, 1 H), 0,94 (q, *J* = 11,8 Hz,	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
 ou 	1 H), 0,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,74–0,67 (m, 1 H), 0,56–0,47 (m, 2 H), 0,38–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,77 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2030, Encontrado: 547,2014.	6(7*H*)-ona
Exemplo 13f: (*S*)-3-(4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrila 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,90 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,37 (m, 2 H), 3,73–3,68 (m, 7 H), 3,35–3,28 (m, 1 H), 2,70–2,66 (m, 2 H), 2,66–2,62 (m, 2 H), 2,54–2,50 (m, 4 H), 1,44–1,36 (m, 1 H), 0,83–0,76 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,64–0,57 (m, 1 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,51 min; m/z calculado para $C_{27}H_{30}ClF_2N_8O_2^+$ $[M+H]^+$: 571,2143, Encontrado: 571,2129.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 13g: (*S*)-10-((5-cloro-2-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona:ácido fórmico (1: 2) 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,49 (s l, 2 H), 8,05 (dd, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,54–4,38 (m, 2 H), 4,25–4,16 (m, 8 H), 3,72 (s, 3 H), 3,36–3,32 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H), 1,45–1,38 (m, 1 H), 0,84-0,77 (m, 1 H), 0,71–0,65 (m, 1 H), 0,65–0,59 (m, 1 H), 0,39–0,33 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,25 min;	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
	m/z calculado para $C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 544,2034, Encontrado: 544,2020.	6(7*H*)-ona
Exemplo 13h: (2*S*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona:ácido fórmico (1:1) 	^{1}H RMN (600 MHz, MeOD-d_4) δ 8,39 (s l, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,37 (m, 2 H), 4,36–4,30 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,41–3,36 (m, 2 H), 3,36–3,32 (m, 1 H), 3,30–3,25 (m, 2 H), 2,74–2,68 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 1,43–1,35 (m, 1 H), 0,84–0,77 (m, 1 H), 0,71–0,65 (m, 1 H), 0,65–0,58 (m, 1 H), 0,39–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,43 min; m/z calculado para $C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 544,2034, Encontrado: 544,2018.	**Intermediário A10a:** (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 13i: (*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,38 (m, 2 H), 4,25 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 3,98–3,93 (m, 1 H), 3,93–3,87 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,45 (aparent. t, *J* = 5,4 Hz, 2 H), 3,36–3,28 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,45–1,37 (m, 1 H), 0,81–0,76 (m, 1 H) 0,67–0,57 (m, 2 H), 0,38–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,64 min; m/z calculado para $C_{25}H_{27}F_3N_7O_3^+$ $[M+H]^+$: 530,2122, Encontrado: 530,2107.	**Intermediário A10e:** (*S*)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona
Exemplo 13j: (*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-	^{1}H RMN (600 MHz, MeOD-d_4) δ 8,02 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 3,8	**Intermediário A10e:** (*S*)-10-((2-cloro-5-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,53–4,37 (m, 4 H), 3,75 (aparent.d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,59–3,55 (m, 2H), 3,34–3,27 (m, 1 H), 2,04–1,98 (m, 2 H), 1,97–1,90 (m, 2 H), 1,42–1,36 (m, 1 H), 0,83–0,76 (m, 1 H), 0,69–0,58 (m, 2 H), 0,39–0,33 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,58 min; m/z calculado para $C_{26}H_{28}F_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 529,2169, Encontrado: 529,2151.	fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

Exemplo 14a: (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

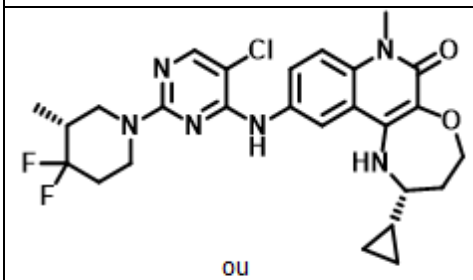
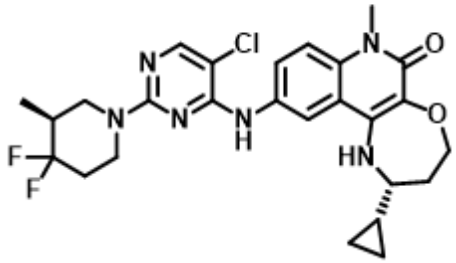


[1091] Um frasco que contém (*S*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina ou (*R*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina (**Intermediário L2a**; 10 mg, 0,035 mmol), DIPEA (20 ul, 0,089 mmol), e (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1d**; 10 mg, 0,035 mmol) em NMP (0,56 ml) foi aquecido a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 3 h. A mistura de reação foi diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna Ultra C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 45 a 100% de MeOH em H_2O (que contém

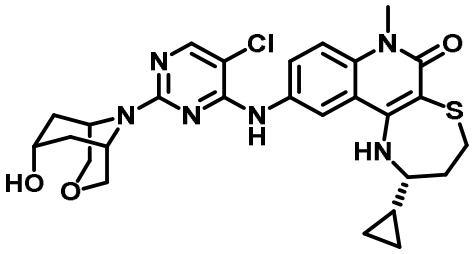
0,1% de ácido fórmico)). Na mistura resultante foi adicionado (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxaze-pino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1d**; 10 mg, 0,035 mmol), NMP (0,56 ml) e 3 M de HCl aq (0,1 ml) e a reação foi aquecida em um bloco de aquecimento a 80 °C por 22 h. A mistura de reação foi diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna Ultra C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 45 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece o composto do título (4 mg, 21%) como um sólido cinza. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,34 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1 H), 4,52–4,44 (m, 1 H), 4,41–4,34 (m, 1 H), 4,20 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 4,10 (d, *J* = 13,0 Hz, 1 H), 3,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H), 3,47–3,39 (m, 1 H), 3,20–3,13 (m, 2 H), 2,48–2,40 (m, 1 H), 2,29–2,14 (m, 3 H), 2,13–2,01 (m, 1 H), 1,37–1,29 (m, 1 H), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,73–0,64 (m, 2 H), 0,51–0,45 (m, 1 H), 0,40–0,34 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,47 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 531,2087, Encontrado: 531,2091.

[1092] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 14a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 14b: (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,10 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,45–4,38 (m, 1 H), 4,31–4,21 (m, 2 H), 4,17 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,38 (td, *J* = 12,8, 11,5, 3,1 Hz, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 13,7, 10,6 Hz, 1 H), 2,98 (td, *J* = 9,4, 3,3 Hz, 1 H), 2,40–2,31 (m, 1 H), 2,19–2,08 (m, 3 H), 2,03–1,90 (m, 1 H), 1,28–1,20 (m, 1 H), 1,02	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxaze-pino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e **Intermediário L2b:** (*R*)-4,5-

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
 ou 	(d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,66 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 0,44–0,39 (m, 1 H), 0,37–0,32 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,47 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 531,2087, Encontrado: 531,2084.	dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina ou (*S*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina

Exemplo 15a: (*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

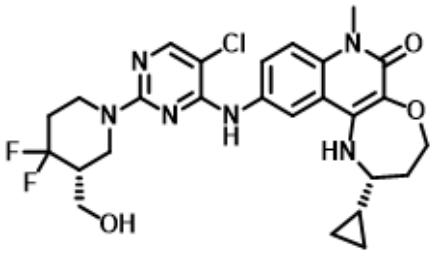
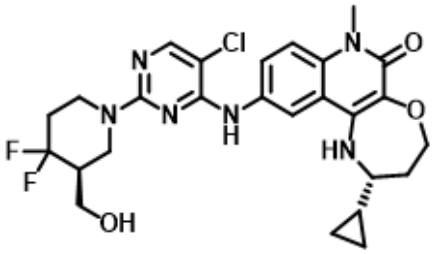
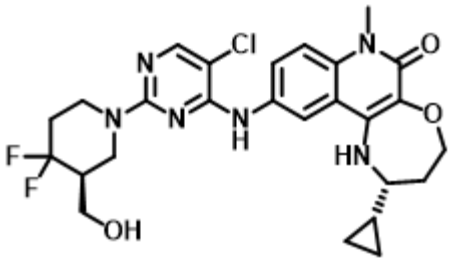
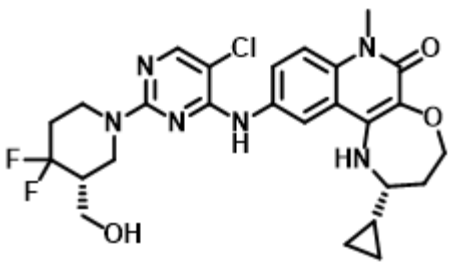


[1093] A uma solução de (*R*)-*N*-(2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)formamida (**Intermediário A8c**; 5 mg, 0,015 mmol) em THF (0,30 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral; 10 mg, 0,25 mmol). A mistura foi agitada por 15 min, então, resfriada até 0 °C e (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]-nonan-7-ol (**Intermediário J2**; 15 mg, 0,045 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 h. THF adicional (0,3 ml) e hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral; 10 mg, 0,25 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida até ta e agitada de um dia para o outro. A mistura foi, então, aquecida em um frasco vedado até 60 °C por

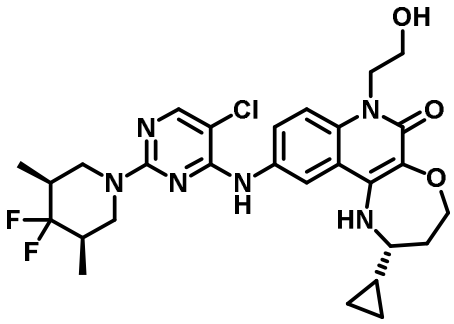
3 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, água foi adicionada com cuidado na mistura que foi, então, concentrada para remover THF. O resíduo foi diluído com DMSO (1,2 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna Ultra C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)). As frações que contêm produto foram combinadas, passadas por uma SCX-2 (2 g), e o produto foi eluído com 2 N de amônia metanólica. O solvente foi removido em vácuo, o que fornece o composto do título (3 mg, 36%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1 H), 7,74–7,61 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,67–5,53 (m, 1 H), 4,74–4,65 (m, 1 H), 4,54–4,46 (m, 1 H), 4,33–4,29 (m, 1 H), 3,98–3,89 (m, 4 H), 3,83–3,78 (m, 2 H), 3,75–3,69 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 2,95 (dd, *J* = 14,6, 6,2 Hz, 1 H), 2,27–2,15 (m, 3 H), 2,06–1,98 (m, 1 H), 1,92–1,83 (m, 2 H), 1,03–0,94 (m, 1 H), 0,75–0,66 (m, 1 H), 0,62–0,54 (m, 1 H), 0,44–0,37 (m, 1 H), 0,31–0,22 (m, 1 H). LCMS (Método T4) TR 2,93 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}ClN_6O_3S$ $[M+H]^+$: 555,1940, Encontrado: 555,1931.

[1094] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Exemplo 15a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela e pirimidina substituída apropriada. Para o **Exemplo 15b** e **Exemplo 15c**, as reações foram agitadas a 60 °C imediatamente após a adição da sulfona. Adicionalmente, devido à hidrólise do material de partida de sulfona sob as condições de reação, equivalentes adicionais de sulfona foram adicionados sequencialmente para obter conversões superiores para os produtos desejados.

Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
Exemplo 15b: (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,03 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,52 (d,	**Intermediário A11a:** (*R*)-*N*-(2-ciclopropil-7-metil-

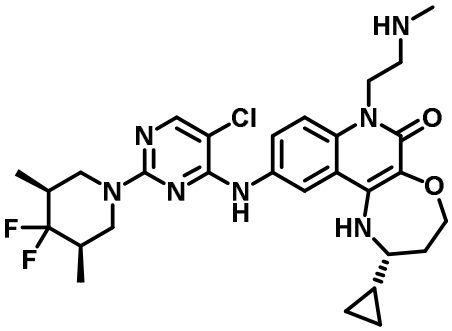
Exemplo	Dados e comentários	Intermediário
hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona  ou 	*J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,59–4,53 (m, 1 H), 4,42–4,36 (m, 1 H), 4,34–4,29 (m, 1 H), 4,22–4,16 (m, 1 H), 3,90 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,52–3,47 (m, 1 H), 3,42–3,36 (m, 1 H), 3,24 (dd, *J* = 13,5, 10,0 Hz, 1 H), 2,95 (dt, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,16–2,06 (m, 2 H), 2,05–1,96 (m, 1 H), 1,95–1,84 (m, 1 H), 1,26–1,18 (m, 1 H), 0,69–0,61 (m, 2 H), 0,44–0,38 (m, 1 H), 0,37–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,08 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2036, Encontrado: 547,2029.	6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)formamida e **Intermediário K2b:** (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol
Exemplo 15c: (*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona ou (*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona  ou 	^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,04 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,55–4,49 (m, 1 H), 4,42–4,37 (m, 1 H), 4,32–4,26 (m, 1 H), 4,21–4,16 (m, 1 H), 3,89 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,51–3,47 (m, 1 H), 3,45–3,40 (m, 1 H), 3,29–3,25 (m, 1 H), 2,94 (dt, *J* = 9,4, 3,6 Hz, 1 H), 2,37–2,29 (m, 1 H), 2,16–2,08 (m, 2 H), 2,05–1,96 (m, 1 H), 1,95–1,84 (m, 1 H), 1,26–1,19 (m, 1 H), 0,69–0,61 (m, 2 H), 0,45–0,39 (m, 1 H), 0,36–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,08 min; m/z calculado para $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 547,2036, Encontrado: 547,2042.	**Intermediário A11a:** (*R*)-*N*-(2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)formamida e **Intermediário K2a:** (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

Exemplo 16a: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



[1095] Boroidreto de sódio (1,4 mg, 0,037 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-((*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-6-oxo-1,3,4,6-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-7(2*H*)-il)acetaldeído (**Intermediário A12a**; 5,4 mg, 0,009 mmol) em metanol anidro (0,5 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 h. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com $NaHCO_3$ aq. saturado (0,1 ml) e agitada por 15 min. DMSO (0,5 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi concentrada em vácuo para remover o MeOH. A mistura de reação bruta em DMSO (mais 0,6 ml de DMSO usado para lavar o frasco) foi diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 30 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (4 mg, 76%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,58-4,49 (m, 2 H), 4,46 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 4,42–4,37 (m, 1 H), 4,24–4,18 (m, 1 H), 3,85 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,95 (dt, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 1 H), 2,74–2,65 (m, 2 H), 2,37–2,30 (m, 1 H), 2,14–2,06 (m, 1 H), 2,01–1,88 (m, 2 H), 1,25–1,19 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 0,68–0,60 (m, 2 H), 0,43–0,37 (m, 1 H), 0,35–0,29 (m, 1 H); LCMS (Método X4) TR 3,46 min; m/z calculado para $C_{28}H_{34}ClF_2N_6O_3^+$ $[M+H]^+$: 575,2349, Encontrado: 575,2351.

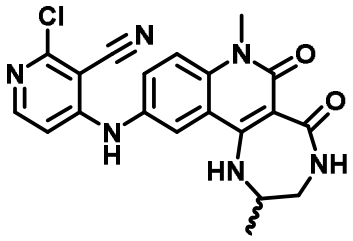
Exemplo 17a: (*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-(metilamino)etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



[1096] Metilamina (2 M em THF; 0,20 ml, 0,400 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 2-((*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-6-oxo-1,3,4,6-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-7(2*H*)-il)acetaldeído (**Intermediário A12a**; 6,5 mg, 0,011 mmol) em THF (0,2 ml) sob Ar. A mistura de reação foi agitada em ta por 5 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (6,0 mg, 0,028 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 25 °C por 3 d. Após esse tempo, DCE (0,5 ml) foi adicionado assim como metilamina adicional (2 M em THF; 1,5 ml) e triacetoxiboroidreto de sódio (22 mg, 0,1 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por mais 18 h. Após esse tempo metilamina adicional (2 M em THF; 0,5 ml) foi adicionada seguido por acetato de sódio (12 mg) e triacetoxiboroidreto de sódio (19 mg). A mistura de reação foi agitada a 45 °C por 24 h. Após esse tempo, algumas gotas de água foram adicionadas e a mistura de reação foi concentrada em vácuo. A mistura de reação bruta foi dissolvida novamente em DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 30 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece uma mistura de produtos. As frações que contêm produto foram combinadas, concentradas em vácuo e purificadas novamente por cromatografia de

flash (coluna de pipeta, 0% a 5% a 10% a 25% de MeOH em CH_2Cl_2) que fornece o composto do título (1 mg, 13%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,63–4,59 (m, 2 H), 4,56–4,51 (m, 2 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 4,27–4,22 (m, 1 H), 3,29–3,25 (m, 2 H), 2,99 (dt, *J* = 9,4, 3,5 Hz, 1 H), 2,73–2,66 (m, 5 H), 2,39–2,32 (m, 1 H), 2,16–2,09 (m, 1 H), 2,00–1,91 (m, 2 H), 1,27–1,22 (m, 1 H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H), 0,69–0,61 (m, 2 H), 0,42–0,37 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método T4) TR 2,85 min; m/z calculado para $C_{29}H_{37}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$: 588,2660, Encontrado: 588,2671.

Exemplo 18a: 2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila

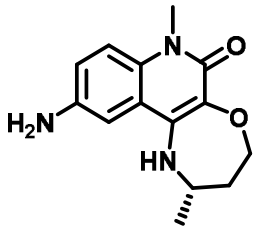


[1097] A uma solução de 4-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (**Intermediário B3a;** 62 mg, 0,11 mmol) em THF (2 ml) foram adicionados 4 M de HCl em dioxano (279 ul, 1,12 mmol) e a mistura de reação foi aquecida até 70 °C por 15 min. Mais 4 M de HCl em dioxano (279 ul, 1,12 mmol) foram adicionados e o aquecimento continuou por 90 min. A mistura de reação ácida foi arrefecida bruscamente com trietilamina (389 ul, 2,79 mmol) e aquecida a 70 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até ta e diluída com água. Os solventes orgânicos foram removidos em vácuo e a mistura de reação foi purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 5 a 50% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece o composto do

título (9 mg, 18%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,03–8,01 (m, 1 H), 8,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,62–7,61 (m, 2 H), 6,71 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,97–3,93 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,58 (dd, *J* = 13,4, 1,7 Hz, 1 H), 3,39–3,27 (m, 1 H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H); LCMS (Método X4) TR 2,01 min; m/z calculado para $C_{20}H_{18}ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$: 409,1180, Encontrado: 409,1088.

Compostos intermediários

Intermediário A1a: (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: (S)-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1098] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 10 a 20 ml) foi carregado com 4-cloro-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (**Intermediário F1**; 800 mg, 3,4 mmol) e (*S*)-3-aminobutan-1-ol (446 mg, 5,0 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP anidra (10 ml) foi adicionada seguida por DIPEA (1,2 ml, 6,9 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 160 °C em um bloco de aquecimento por 20 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (100 ml). O extrato orgânico foi lavado com água (2 x 25 ml). As lavagens aquosas foram combinadas e adicionalmente extraídas com EtOAc (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A mistura de reação bruta foi carregada a seco em sílica e purificada por cromatografia de flash (50 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) que fornece (*S*)-4-((4-

hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (547 mg, 56%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,37 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 4,57 (t, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 3,80–3,71 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,53–3,48 (m, 2 H), 1,94–1,87 (m, 1 H), 1,67–1,60 (m, 1 H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

Etapa 2: (S)-3-bromo-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1099] Ácido trifluoroacético (0,72 ml, 9,4 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de *N*-bromossuccinimida (509 mg, 2,9 mmol) e (*S*)-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 547 mg, 1,9 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (10 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min, então, em ta por 30 min. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e lavada com água (30 ml) seguido por $NaHCO_3$ aq. saturado (3 x 30 ml). As lavagens aquosas foram combinadas e adicionalmente extraídas com EtOAc (30 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A mistura de reação bruta foi carregada a seco em sílica e purificada por cromatografia de flash (25 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) que fornece (*S*)-3-bromo-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (532 mg, 77%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 9,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 5,82 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,51 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,28–4,19 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,51–3,46 (m, 2 H), 1,90–1,82 (m, 1 H), 1,79–1,71 (m, 1 H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 3 H).

Etapa 3: (S)-2,7-dimetil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1100] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com (*S*)-3-bromo-4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-

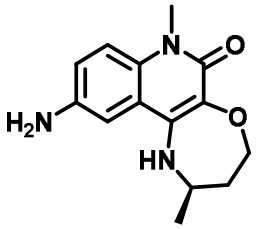
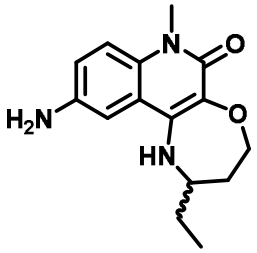
6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 2; 111 mg, 0,30 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. DMSO anidro (4 ml) foi adicionado seguido por *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 0,54 ml, 0,54 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C sob irradiação de micro-ondas por 50 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. Água (10 ml) foi adicionada seguida por EtOAc (10 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc (10 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e concentrados em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (1,2 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 45 a 75% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece (*S*)-2,7-dimetil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (36 mg, 41%) como um sólido amarelo escuro. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,33 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,49–4,38 (m, 2 H), 4,14–4,08 (m, 1 H), 4,01 (s l, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,23–2,26 (m, 1 H), 1,91–1,84 (m, 1 H), 1,47 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H).

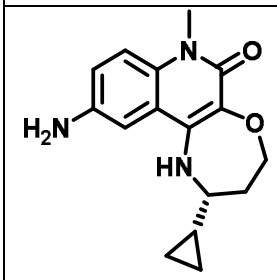
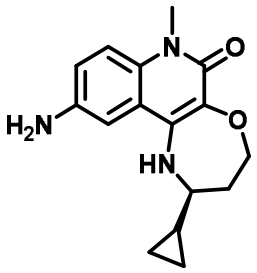
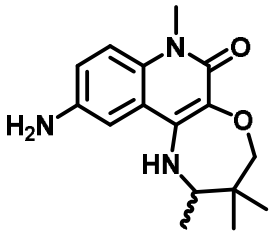
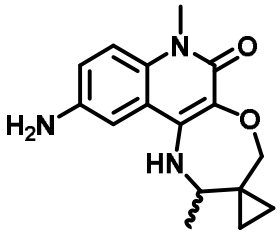
Etapa 4: (S)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

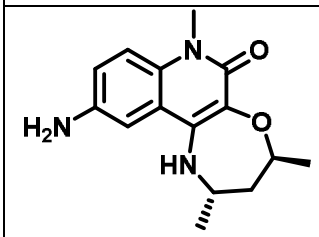
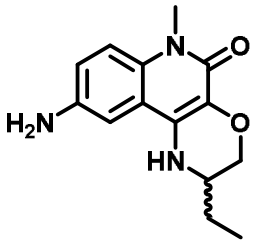
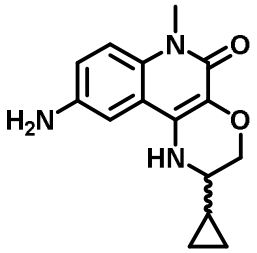
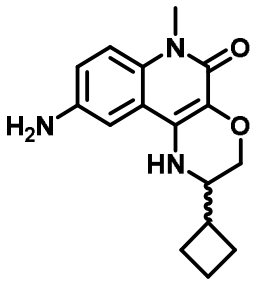
[1101] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*S*)-2,7-dimetil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 3; 356 mg, 0,12 mmol), Pd/C (10% em peso, 6,3 mg) e formato de amônia (53 mg, 0,85 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. Metanol anidro (1,2 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 20 min. A mistura de reação foi resfriada até ta, a tampa removida e formato de amônia adicional (33 mg, 0,52 mmol) e Pd/C (10% em peso, 2,6 mg) foram adicionados. O frasco de reação foi vedado novamente e

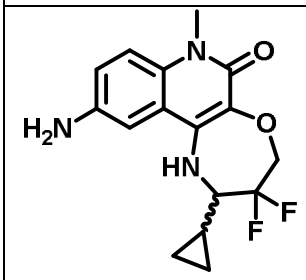
aquecido a 80 °C por mais 10 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta, fosse filtrada através de Celite™, e os sólidos lavados com MeOH (40 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo, dissolvido novamente em MeOH e passado através de uma coluna SCX-2 (2 g), que elui com MeOH (40 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (40 ml). A fração de amônia metanólica foi concentrada em vácuo, o que fornece o composto do título (22 mg, 67%) como um sólido amarelo escuro que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR, 0,41 min; m/z 260,1382 $[M+H]^+$

[1102] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário A1a**, a partir dos aminoálcoois mostrados na Tabela. Um procedimento alternativo para a Etapa 1 foi conduzido para a preparação do **Intermediário A1l**. Detalhes desse procedimento são descritos abaixo para a preparação do **Intermediário A1d**.

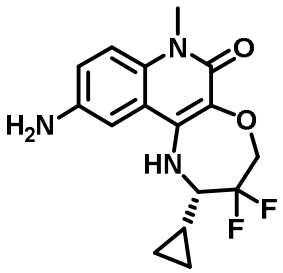
Intermediário	**Dados e comentários**	**Aminoálcool/Intermediário**
Intermediário A1b: (*R*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,41 min; m/z 260,1362 $[M+H]^+$.	(*R*)-3-aminobutan-1-ol
Intermediário A1c: 10-amino-2-etil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,84 min; m/z 274,2 $[M+H]^+$.	3-aminopentan-1-ol
Intermediário A1d: (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	LCMS (Método T2) TR 0,92 min; m/z 286,1516 $[M+H]^+$.	**Intermediário D1a:** (*R*)-3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool/Intermediário
		
Intermediário A1e: (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,92 min; m/z 286,1510 $[M+H]^+$.	**Intermediário D1b:** (*S*)-3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol
Intermediário A1f: 10-amino-2,3,3,7-tetrametil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,96 min; m/z 288,1674 $[M+H]^+$.	3-amino-2,2-dimetilbutan-1-ol
Intermediário A1g: 10'-amino-2',7'-dimetil-1',2'-di-hidro-4'*H*-espiro[ciclopropano-1,3'-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin]-6'(7'*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,74 min; m/z 286,1518 $[M+H]^+$.	(1-(1-aminoetil)ciclopropil)metanol
Intermediário A1h: (2*S*,4*S*)-10-amino-2,4,7-trimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	LCMS (Método T2) TR 0,79 min; m/z 274,1519 $[M+H]^+$.	**Intermediário E1:** (2*S*,4*S*)-4-aminopentan-2-ol

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool/Intermediário
		
Intermediário A1i: 9-amino-2-etil-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,44 min; m/z 260,1362 $[M+H]^+$.	2-aminobutan-1-ol
Intermediário A1j: 9-amino-2-ciclopropil-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,57 min; m/z 272,1359 $[M+H]^+$.	2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol
Intermediário A1k: 9-amino-2-ciclobutil-6-metil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,95 min; m/z 286,1514 $[M+H]^+$.	2-amino-2-ciclobutiletan-1-ol
Intermediário A1l: 10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	LCMS (Método T2) TR 1,00 min; m/z 322,1454 $[M+H]^+$.	3-amino-3-ciclopropil-2,2-difluoropropan-1-ol

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool/Intermediário
		

Intermediário A1m: (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: (S)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1103] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 10 a 20 ml) foi carregado com cloridrato de (*S*)-3-amino-3-ciclopropil-2,2-difluoropropan-1-ol (1,02 g, 5,43 mmol) e 4-cloro-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (**Intermediário F2**; 1,41 g, 4,52 mmol). O frasco de reação foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. Acetonitrila anidra (15 ml) foi adicionada seguida por DIPEA (2 ml, 11,48 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 12 h. A mistura de reação foi transferida para um frasco e 2 M de hidróxido de sódio (13,5 ml, 27 mmol) foram adicionados. Um condensador de refluxo foi preso e a mistura de reação foi aquecida a 85 °C por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até ta. Água (40 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi acidificada até pH 5 com 3 M de HCl. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H_2O (150 ml) e seco, o que fornece (*S*)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-

hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (1,41 g, 88%) como um sólido esbranquiçado que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,40 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 3,90–3,71 (m, 2 H), 3,57–3,45 (m, 4 H), 1,38–1,29 (m, 1 H), 0,71–0,64 (m, 1 H), 0,63–0,56 (m, 1 H), 0,53–0,46 (m, 1 H), 0,27–0,20 (m, 1 H); LCMS (Método X2) TR 1,15 min; m/z 354,1270 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (S)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1104] Ácido trifluoroacético (1,2 ml, 15,67 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de (*S*)-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 1,14 g, 3,21 mmol) e *N*-bromossuccinimida recentemente recristalizada (572 mg, 3,21 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (21 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 15 min. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (60 ml) e lavada com $NaHCO_3$ aq. saturado (3 x 30 ml). As lavagens aquosas foram adicionalmente extraídas com CH_2Cl_2 (60 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (30 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo, o que fornece (*S*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (1,39 g, 100%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,43 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 5,86 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 5,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,05–3,95 (m, 1 H), 3,89–3,74 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,29–1,21 (m, 1 H), 0,68–0,62 (m, 1 H), 0,62–0,51 (m, 2 H), 0,50–0,44 (m, 1 H); LCMS (Método X2) TR 1,31 min; m/z 432,0369 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (S)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino-[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

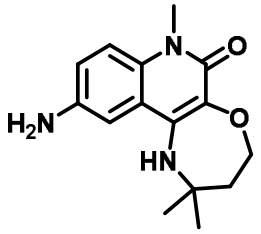
[1105] *Terc*-butóxido de lítio (1 M em THF; 5,14 ml, 5,14 mmol) foi adicionado a uma suspensão de (*S*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-2,2-difluoro-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitro-quinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 2; 1,39 g, 3,21 mmol) em THF (32 ml) sob Ar. Um condensador de refluxo e balão de Ar foram encaixados e a mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 15 min. A mistura de reação foi resfriada até ta. A água (40 ml) foi adicionada, e a mistura aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (2 x 40 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo, o que fornece (*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (1,08 g, 96%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,35 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 4,54–4,37 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H, NCH_3), 3,29–3,22 (m, 1 H), 1,39–1,31 (m, 1 H), 0,76–0,69 (m, 1 H), 0,58–0,49 (m, 2 H), 0,37–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X2) TR 1,29 min; m/z 352,1105 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (S)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1106] Um frasco de 100 ml foi carregado com (*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 3; 1,08 g, 3,09 mmol) e 10% em peso de Pd/C (108 mg). O frasco de reação foi lavado com Ar, e etanol (15 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 60 °C sob uma atmosfera de H_2 por 1 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi filtrada através de celite, os sólidos lavados com EtOH (60 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo, o que fornece o composto do título (1,03 g, 100%) como um sólido laranja que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método X2) TR 0,89 min; m/z 322,1370 $[M+H]^+$.

[1107] Essa síntese alternativa também foi usada para a síntese em larga escala de Intermediário A1a e Intermediário A1d.

Intermediário A2a: 10-amino-2,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: 4-((4-hidróxi-2-metilbutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1108] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com 4-cloro-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (**Intermediário F2**; 310 mg, 1,0 mmol) e 3-amino-3-metilbutan-1-ol (178 mg, 1,7 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP anidra (3,5 ml) foi adicionada seguida por DIPEA (0,52 ml, 2,9855 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. Permitiu-se que a reação resfriasse até ta. A tampa foi removida e cloreto de lítio (239 mg, 5,6 mmol) foi adicionado. O frasco de reação foi vedado novamente com uma tampa e aquecido a 160 °C em um bloco de aquecimento por 3 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi, então, adicionada gota-a-gota na água (25 ml). A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (1,5 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (2 execuções; coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)). As frações que contêm o produto impuro foram combinadas e concentradas em vácuo e dissolvidas em

DMF (1,5 ml). A mistura de DMF foi adicionada gota-a-gota em água agitada (10 ml). A mistura aquosa foi agitada por 30 min. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido foi lavado com água (50 ml) e seco, o que fornece 4-((4-hidróxi-2-metilbutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (29 mg, 10%) como um sólido creme. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,37 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 5,12 (t, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 3,66–3,62 (m, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 1,93 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 1,44 (s, 6 H).

Etapa 2: 3-bromo-4-((4-hidróxi-2-metilbutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1109] Ácido trifluoroacético (15 ul, 0,20 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de *N*-bromossuccinimida (22 mg, 0,13 mmol) e 4-((4-hidróxi-2-metilbutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 29 mg, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (0,5 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 20 min. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com $NaHCO_3$ aq. saturado (2 x 20 ml). As lavagens aquosas foram combinadas e extraídas com EtOAc (20 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A mistura de reação bruta foi carregada a seco em sílica e purificada por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) que fornece 3-bromo-4-((4-hidróxi-2-metilbutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (20 mg, 53%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 9,4, 2,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 5,05 (s l, 1 H), 3,75–3,73 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 1,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Etapa 3: 2,2,7-trimetil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1110] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi

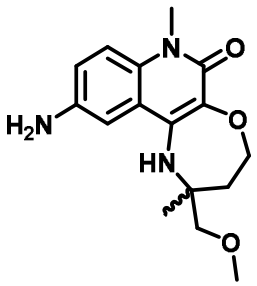
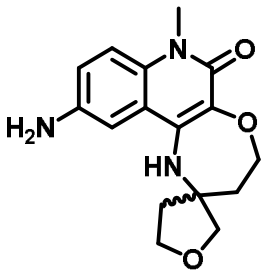
carregado com 3-bromo-4-((4-hidróxi-2-metilbutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 2; 20 mg, 0,05 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. DMSO anidro (0,68 ml) foi adicionado seguido por *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 92 ul, 0,09 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C sob irradiação de micro-ondas por 50 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. Água (10 ml) foi adicionada seguida por EtOAc (10 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e concentrados em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (1 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 45 a 65% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece 2,2,7-trimetil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (5 mg, 29%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 4,13 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 1,41 (s, 6 H).

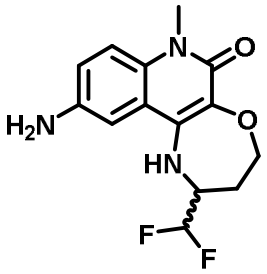
Etapa 4: 10-amino-2,2,7-trimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1111] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com 2,2,7-trimetil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 3; 5 mg, 0,015 mmol), Pd/C (10% em peso, 0,5 mg) e formato de amônia (8 mg, 0,13 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. Metanol anidro (0,5 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 10 min. A mistura de reação foi resfriada até ta, a tampa removida e formato de amônia adicional (5 mg, 0,08 mmol) e Pd/C (10% em peso, 0,5 mg) foram adicionados. O frasco de reação foi vedado novamente com uma

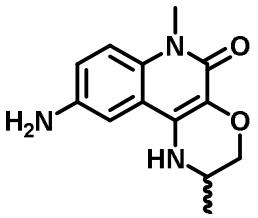
tampa e aquecido a 80 °C por mais 10 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta, fosse filtrada através de Celite™, e os sólidos lavados com MeOH (30 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo, dissolvido novamente em MeOH e passado através de uma coluna SCX-2 (1 g), que elui com MeOH (20 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (30 ml). A fração de amônia metanólica foi concentrada em vácuo, o que fornece o composto do título (4 mg, 99%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR, 0,72 min; m/z 274,1538 $[M+H]^+$

[1112] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário A2a**, a partir do aminoálcool mostrado na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool
Intermediário A2b: 10-amino-2-(metoximetil)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,81 min; m/z 304,1625 $[M+H]^+$.	3-amino-4-metóxi-3-metilbutan-1-ol
Intermediário A2c: 10'-amino-7'-metil-3',4,4',5-tetra-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-6'(7'*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,34 min; m/z 302,1487 $[M+H]^+$.	2-(3-aminotetra-hidrofuran-3-il)etan-1-ol

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool
Intermediário A2d: 10-amino-2-(difluorometil)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método X2) TR 0,61 min; m/z 296,1224 $[M+H]^+$.	3-amino-4,4-difluorobutan-1-ol

Intermediário A3: 9-amino-2,6-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona



Etapa 1: 4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1113] Uma suspensão de 4-cloro-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (**Intermediário F1**; 250 mg, 1,05 mmol), 2-aminopropan-1-ol (236 mg, 3,14 mmol) e DIPEA (0,36 ml, 2,10 mmol) em NMP (4,19 ml) foi aquecida até 160 °C em um bloco de aquecimento por 24 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. Água (3 ml) foi adicionada na mistura de reação e após 5 min um precipitado amarelo se formou. A mistura aquosa foi adicionada em água (20 ml). Após 15 min, o precipitado foi filtrado, lavado com água (100 ml) e seco, o que forneceu 4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,66–3,52 (m, 5H), 3,43–3,36 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 2: 4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-iodo-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1114] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com 4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 52 mg, 0,19 mmol) e iodo (145 mg, 0,57 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. Metanol anidro (1,2 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 60 °C sob irradiação de micro-ondas por 30 min. Água (0,6 ml) foi adicionada, a mistura de reação foi aquecida a 60 °C sob irradiação de micro-ondas por mais 90 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta, fosse diluída com MeOH e diretamente carregada a seco em sílica. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 15% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu 4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-iodo-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (29 mg, 38%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,40 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 3,99–3,90 (m, 1 H), 3,86–3,76 (m, 5 H), 3,71 (dd, *J* = 11,2, 5,9 Hz, 1 H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

Etapa 3: 2,6-dimetil-9-nitro-2,3-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[2,3-c]quinolin-5(6H)-ona

[1115] Um frasco de micro-ondas (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com 4-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-iodo-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 2; 29 mg, 0,07 mmol), 1,10-fenantrolina (6 mg, 0,03 mmol), iodeto de cobre(I) (3 mg, 0,02 mmol) e carbonato de césio (46 mg, 0,14 mmol). O frasco de reação foi evacuado sob pressão reduzida por 30 min. O frasco de reação foi lavado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente lavado com Ar. NMP anidra (2,4 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 120 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta. A água (5 ml) foi adicionada, e a mistura aquosa foi

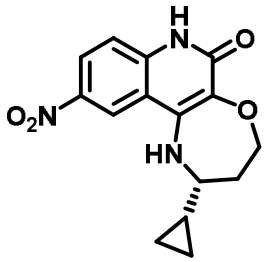
extraída com CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 15% de MeOH em CH_2Cl_2). As frações que contêm produto foram combinadas, concentradas em vácuo e passadas por uma coluna SCX-2 (5 g), que elui com MeOH (50 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (50 ml). A fração de MeOH foi coletada e concentrada em vácuo. O produto impuro foi diluído com DMSO (0,8 ml) e purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece 2,6-dimetil-9-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona (8 mg, 41%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,32 (dd, *J* = 9,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,43 (s l, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 10,5, 2,7 Hz, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 10,5, 7,3 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,76–3,72 (m, 1 H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

Etapa 4: 9-amino-2,6-dimetil-2,3-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[2,3-c]quinolin-5(6H)-ona

[1116] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com 2,6-dimetil-9-nitro-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona (da etapa 3; 11 mg, 0,0392 mmol), Pd/C (10% em peso, 2 mg) e formato de amônia (13 mg, 0,20 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. Metanol anidro (0,4 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 90 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta, fosse filtrada através de Celite™ e os sólidos lavados com MeOH (20 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo, dissolvido novamente em MeOH e passado através de uma coluna SCX-2 (2 g), que elui com MeOH (30 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (30 ml). A fração de amônia metanólica foi

concentrada em vácuo, o que fornece o composto do título (8 mg, 81%) como um sólido esbranquiçado que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR, 0,21 min; m/z 246,1253 $[M+H]^+$

Intermediário A4: (*R*)-2-ciclopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: (R)-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1117] Uma mistura de 4-cloro-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (**Intermediário F3**; 2,0 g, 6,74 mmol), (*R*)-3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol (Intermediário D1a; 1,09 g, 9,44 mmol), e DIPEA (2,94 ml, 16,9 mmol) em acetonitrila (13,5 ml) foi aquecida a 80 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada até ta, e 2 M de hidróxido de sódio (16,9 ml, 33,7 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 13 h. Mais 2 M de hidróxido de sódio (16,9 ml, 33,7 mmol) foram adicionados e a agitação a 80 °C continuou por mais 16 h. O solvente orgânico foi removido em vácuo e a mistura aquosa foi acidificada até pH 4 com o uso de 2 M de HCl aq. A suspensão aquosa foi, então, lavada com EtOAc (10 x 200 ml). O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o produto bruto purificado por cromatografia de flash (25 g de KP-sil; 0% a 20% de MeOH em EtOAc) para fornecer produto bruto como um sólido amarelo (1,7 g). O produto bruto foi suspenso em água e filtrado, lavado, adicionalmente, com 100 ml de água e seco de um dia para o outro no ar, o que fornece (*R*)-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (1,14 g, 56%) como um sólido amarelo. LCMS (Método T2) TR 1,19 min; m/z 304,13 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (R)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1118] Ácido trifluoroacético (1,44 ml, 18,74 mmol) foi adicionado a uma mistura agitada de *N*-bromossuccinimida (1,01 g, 5,67 mmol) e (*R*)-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 1,14 g, 3,76 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (38 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc (50 ml) e água (75 ml). A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (50 ml) e os produtos orgânicos foram combinados, lavados com $NaHCO_3$ aq. saturado, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo, o que fornece (*R*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (1,69 g) como um sólido verde escuro que contém 0,5 equiv. de succinimida através de RMN que foi usada sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR 1,33 min; m/z 384,04 $[M+H]^+$.

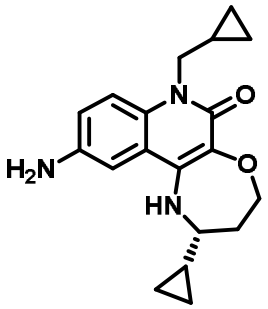
Etapa 3: (R)-2-ciclopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1119] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*R*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,26 mmol) e DMSO (1,0 ml), evacuado e preenchido com argônio. *Terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 0,47 ml, 0,47 mmol) foi, então, adicionado e a mistura de reação foi aquecida até 65 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h.

[1120] 4 lotes repetidos como acima. Um lote conduzido com o uso de 67 mg de (*R*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona e 0,32 ml de *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF) e 1,00 ml de DMSO. Todos os lotes combinaram para purificação. Purificação por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 30 a 70% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) forneceu o composto do título como um sólido

marrom (110 mg, 38% durante 2 etapas). LCMS (Método T2) TR, 1,28 min; m/z 302,12 $[M+H]^+$

Intermediário A5a: (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



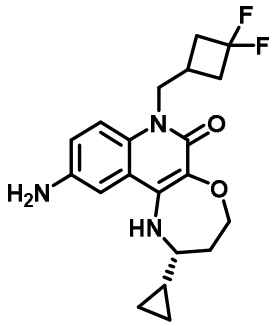
Etapa 1: (R)-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino-[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1121] Uma suspensão de (*R*)-2-ciclopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A4**) (46 mg, 0,15 mmol) e carbonato de césio (74 mg, 0,23 mmol) em DMF (1,4 ml) foi agitada em ta por 15 min sob argônio. A isso foi adicionado ciclopropano de bromometila (29 ul, 0,30 mmol) e a mistura de reação foi agitada em ta de um dia para o outro. Água foi adicionada e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (4 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g, KP-Sila, 30% a 80% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu (*R*)-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (30 mg, 56%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 4,49 (ddd, J = 12,0, 8,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,38–4,32 (m, 1 H), 4,27 (dd, J = 6,9, 4,5 Hz, 2 H), 3,09–2,99 (m, 1 H), 2,40 (ddt, J = 19,6, 6,8, 3,8 Hz, 1 H), 1,43 (s, 5H), 1,23–1,11 (m, 2 H), 0,80–0,69 (m, 2 H), 0,64–0,48 (m, 4 H), 0,42–0,34 (m, 2 H); LCMS (Método T2) TR 1,50 min; m/z 356 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (R)-10-amino-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino-[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

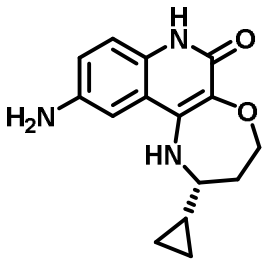
[1122] A uma suspensão de (*R*)-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 30 mg, 0,08 mmol) em etanol (8,0 ml) foi adicionado formato de amônia (53 mg, 0,84 mmol) e Pd/C (10% em peso, 9 mg). O frasco foi lavado com nitrogênio e aquecido até 80 °C por 30 min. O produto foi diretamente carregado em uma coluna SCX-2 (2 g) e lavado com metanol. O produto foi eluído com 2 M de amônia metanólica, e concentrado em vácuo, o que fornece o composto do título (12 mg, 42%) como um sólido marrom. ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,38 (ddd, J = 11,8, 7,5, 5,4 Hz, 1 H), 4,21 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 2 H), 4,13 (dt, J = 11,8, 5,9 Hz, 1 H), 2,86 (td, J = 9,6, 3,6 Hz, 1 H), 2,31 (dddd, J = 13,6, 7,5, 5,9, 3,6 Hz, 1 H), 2,08 (ddt, J = 13,8, 9,6, 5,6 Hz, 1 H), 1,32–1,17 (m, 2 H), 0,70–0,61 (m, 2 H), 0,52–0,45 (m, 4 H), 0,45–0,36 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método T2) TR 1,09 min; m/z 326 $[M+H]^+$.

[1123] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário A5a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela. Para o **Intermediário A5b**, cromatografia de fase reversa foi conduzida após a etapa de redução.

Intermediário	Dados e comentários	Intermediário
Intermediário A5b: (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 1,21 min; m/z 376,1937 $[M+H]^+$.	Intermediário A4: (*R*)-2-ciclopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona e 3-(bromometil)-1,1-difluorociclobutano

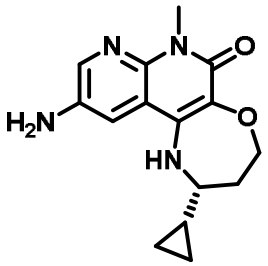
Intermediário A6a: (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-

[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



[1124] Uma mistura de (*R*)-2-ciclopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A4**; 12 mg, 0,04 mmol) e cloreto de estanho(II) (30 mg, 0,16 mmol) foi suspensa em etanol (0,23 ml) e trifluoroetanol (0,08 ml), e aquecida a 120 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura bruta foi transportada sem nenhuma purificação. LCMS (Método T2) TR 0,50 min; m/z 272,14 $[M+H]^+$.

Intermediário A7a: (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxaze-pino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: (R)-6-cloro-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

[1125] Um frasco de micro-ondas (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com (*R*)-3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol (Intermediário D1a; 139 mg, 1,2 mmol), 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etila (**Intermediário F4**; 201 mg, 0,67 mmol), DIPEA (0,30 ml, 1,7 mmol) e MeCN (2,7 ml). O frasco de reação foi lavado com Ar e vedado com uma tampa. A mistura de reação foi aquecida a 90 °C sob irradiação de micro-ondas por 2 h. A mistura de reação foi transferida para um frasco e 2 M de hidróxido de sódio (2,0 ml, 4,0 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 95

°C por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com água (10 ml) e seco, o que fornece (*R*)-6-cloro-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (136 mg, 66%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,49 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 3,57–3,50 (m, 4 H), 3,50–3,44 (m, 1 H), 3,27–3,20 (m, 1 H), 1,89–1,82 (m, 1 H), 1,82–1,73 (m, 1 H), 1,08–1,00 (m, 1 H), 0,52–0,47 (m, 1 H), 0,41–0,36 (m, 1 H), 0,28–0,21 (m, 2 H); LCMS (Método T2) TR 1,40 min; m/z 308,116 $[M+H]^+$

Etapa 2: (R)-3-bromo-6-cloro-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

[1126] Ácido trifluoroacético (0,17 ml, 2,2 mmol) foi adicionado em uma mistura agitada de *N*-bromossuccinimida (117 mg, 0,66 mmol) e (*R*)-6-cloro-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 135 mg, 0,44 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (3,0 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 25 min. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 ml) e lavada com $NaHCO_3$ aq. saturado (2 x 10 ml). As lavagens aquosas foram combinadas e extraídas com EtOAc (20 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu (*R*)-3-bromo-6-cloro-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (137 mg, 81%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 5,57 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,62 (dd, *J* = 5,1, 4,3 Hz, 1 H), 3,69–3,63 (m, 4 H), 3,63–3,57 (m, 1 H), 3,57–3,51 (m, 1 H), 1,98–1,91 (m, 1 H), 1,91–1,82 (m, 1 H), 1,08–1,00 (m, 1 H), 0,44–0,36 (m, 1 H), 0,31–0,24 (m, 1 H), 0,19–0,11 (m, 1 H), -0,01– -0,07 (m, 1 H); LCMS (Método T2) TR 1,45 min; m/z 386,025 $[M+H]^+$

Etapa 3: (R)-10-cloro-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c][1,8]-naftiridin-6(7H)-ona

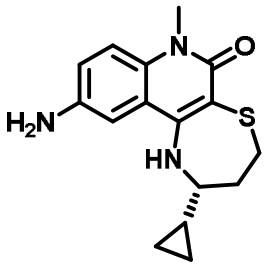
[1127] Um frasco de micro-ondas (volume de 2 a 5 ml) foi carregado com (*R*)-3-bromo-6-cloro-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona (da etapa 2; 137 mg, 0,35 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. DMSO anidro (4,71 ml) foi adicionado seguido por *terc*-butóxido de potássio (1 M em THF; 0,64 ml, 0,64 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C sob irradiação de micro-ondas por 80 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. Água (20 ml) foi adicionada seguida por EtOAc (20 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc (2 x 20 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml) e concentrados em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em DMSO (1 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 60 a 84% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece (*R*)-10-cloro-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona (41 mg, 38%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 4,27–4,15 (m, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 2,93–2,86 (m, 1 H), 2,24–2,16 (m, 1 H), 2,03–1,95 (m, 1 H), 1,22–1,14 (m, 1 H), 0,57–0,48 (m, 2 H), 0,38–0,33 (m, 1 H), 0,29–0,23 (m, 1 H); LCMS (Método T2) TR 1,45 min; m/z 306,117 $[M+H]^+$

Etapa 4: (R)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c][1,8]-naftiridin-6(7H)-ona

[1128] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*R*)-10-cloro-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona (da etapa 3; 32

mg, 0,10 mmol), imina de benzofenona (27 mg, 0,15 mmol), *terc*-butóxido de sódio (15 mg, 0,15 mmol), acetato de paládio(II) (2,3 mg, 0,010 mmol) e Josiphos (5,7 mg, 0,010 mmol). 1,2-dimetoxietano anidro (0,40 ml) foi adicionado e o frasco foi vedado com uma tampa e Ar foi borbulhado através da mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida a 70 °C em um bloco de aquecimento por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e 3 M de HCl (0,9 ml) foram adicionados para hidrólise de imina. A mistura foi agitada em ta por 2 h. A mistura de reação foi diretamente passada por uma coluna SCX-2 (2 g), que elui com água (10 ml), MeOH (20 ml) e 2 N de amônia metanólica (20 ml). A fração básica foi concentrada em vácuo, o que fornece o composto do título (30 mg, 99%, 0,12 mmol) como um sólido amarelo escuro que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR 1,10 min; m/z 287,139 [M+H]+.

Intermediário A8a: (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro[1,4]tiaze-pino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



Etapa 1: 4-metilbenzenossulfonato de (R)-3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropila

[1129] O material de partida: (*R*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona foi preparada com o uso das etapas 1 a 2, conforme mostrado para o **Intermediário A1d.**

[1130] A uma solução de (*R*)-3-bromo-4-((1-ciclopropil-3-hidroxipropil)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0,50 mmol) em piridina (5,0 ml) resfriada até 0 °C foi adicionado cloreto de tosila (289 mg, 1,51 mmol). A mistura foi agitada com aquecimento até

ta por 2 h. Cloreto de tosila adicional (289 mg, 1,51 mmol) foi adicionado e a mistura agitada de um dia para o outro em ta. A mistura de reação foi despejada em 5% de HCl aq., então, extraída com CH_2Cl_2. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com HCl 5% aq., secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de flash (25 g de KP-sil; 20% a 75% de EtOAc em ciclo-hexano) que fornece 4-metilbenzenossulfonato de (*R*)-3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropila (127 mg, 46%) como um sólido amarelo. LCMS (Método T2) TR 1,56 min; m/z 550,06 $[M+H]^+$.

Etapa 2: (R)-S-(3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropil)etanotioato

[1131] A uma solução de 4-metilbenzenossulfonato de (*R*)-3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropila (da etapa 1; 60 mg, 0,11 mmol) em DMF (1,1 ml) foi adicionado tioacetato de potássio (25 mg, 0,22 mmol) seguido por iodeto de sódio (1,6 mg, 0,01 mmol). A solução foi aquecida até 50 °C e agitada por 4 h. A mistura foi resfriada até ta e arrefecida bruscamente pela adição de água. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. O resíduo (diluído em DMSO (1 ml)) foi purificado com o uso de cromatografia de flash de fase reversa (Ultra C-18 SNAP de 12 g da Biotage, 30 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece (*R*)-*S*-(3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropil)etanotioato (38 mg, 77%) como um óleo marrom. LCMS (Método T2) TR 1,56 min; m/z 456,04 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (R)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1132] A uma suspensão de (*R*)-*S*-(3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-

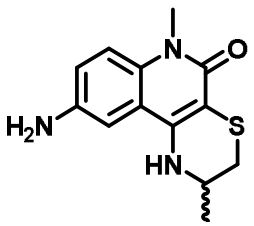
oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropil)etanotioato (da etapa 2; 38 mg, 0,084 mmol) em metanol (0,84 ml), resfriada até 0 °C sob uma atmosfera de ar foi adicionado NaOH 15% aq. (0,50 ml, 0,084 mmol). A agitação continuou com aquecimento até ta de um dia para o outro. A mistura foi concentrada em vácuo para remover o metanol. DMSO (1,5 ml) e algumas gotas de água foram, então, adicionados. A solução foi purificada com o uso de cromatografia de flash de fase reversa (Ultra C-18 SNAP de 12 g da Biotage, 30 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (17 mg, 61%) como um óleo amarelo. LCMS (Método T2) TR 1,45 min; m/z 332,11 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (R)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

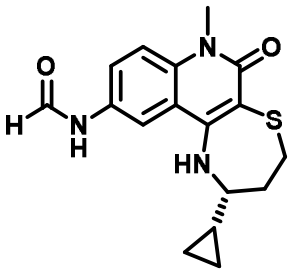
[1133] A uma suspensão de (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 3; 17 mg, 0,051 mmol) em etanol (1,0 ml) foi adicionado formato de amônia (32 mg, 0,51 mmol) e Pd/C (10% em peso, 10). Um frasco foi vedado e evacuado, então, reabastecido com argônio três vezes. Um frasco foi, então, colocado em um bloco de drysyn preaquecido até 60 °C e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi diretamente passada por uma coluna SCX-2 (2 g), e o produto de composto do título eluído com amônia metanólica. (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiaze-pino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (6 mg, 39%) foi obtida como um sólido amarelo. LCMS (Método T2) TR, 1,07 min; m/z 302,13 $[M+H]^+$

[1134] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário A8a**, a partir do aminoálcool mostrado na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool

Intermediário A8b: 9-amino-2,6-dimetil-2,3-di-hidro-1*H*-[1,4]tiazino[2,3-*c*]quinolin-5(6*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 0,48 min; m/z 262,1034 $[M+H]^+$.	2-aminopropan-1-ol

Intermediário A8c: (*R*)-*N*-(2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)formamida



[1135] Etapa 1 é análoga àquela usada para a preparação do **Intermediário A8a**.

Etapa 2: (R)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

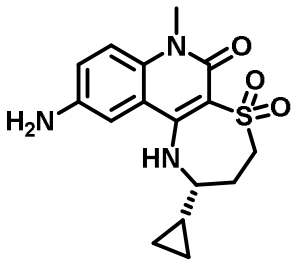
[1136] A uma solução de 4-metilbenzenossulfonato de (*R*)-3-((3-bromo-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)-3-ciclopropilpropila (da etapa 1; 176 mg, 0,32 mmol) em DMF (3,2 ml) foi adicionado tioacetato de potássio (73 mg, 0,64 mmol) seguido por iodeto de sódio (5 mg, 0,032 mmol). A solução foi aquecida até 50 °C e agitada por 3 h. Uma vez resfriado até ta, hidróxido de sódio 15% aq. (1,00 ml, 0,32 mmol) foi adicionado por meio de seringa. Permitiu-se que a mistura agitasse em ta de um dia para o outro. Água (5 ml) foi adicionada na mistura, o que forma um precipitado que foi coletado sob filtração de vácuo e lavado adicionalmente com água e seco em vácuo, o que fornece (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona que foi usada sem purificação

adicional. LCMS (Método X2) TR, 1,35 min; m/z 354,09 $[M+H]^+$

Etapa 3: (R)-N-(2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-c]quinolin-10-il)formamida

[1137] A uma suspensão de (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 2; 106 mg, 0,32 mmol) em etanol (3,2 ml) foi adicionado formato de amônia (202 mg, 3,20 mmol) e 10% em peso de Pd/C (34 mg). Um frasco foi vedado e evacuado, então, reabastecido com argônio três vezes. O frasco foi, então, colocado em um bloco de drysyn pré-aquecido até 60°C. Após agitação por 1 h mais Pd/C e formato de amônia (mesmas quantidades que acima) foram adicionados e agitação continuou em 60°C por mais 2 h. A mistura foi filtrada através de um coxim de Celite e concentrada em vácuo. O resíduo foi absorvido em etanol (4 ml) e cloreto de estanho(II) (243 mg, 1,28 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 120 °C sob irradiação de micro-ondas por um total de 9 h 30 min. A mistura de reação foi resfriada até ta, e NaOH 15% aq. (2 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60 °C de um dia para o outro. Uma vez resfriada, a mistura foi concentrada, então, o resíduo absorvido em CH_2Cl_2 e lavado com água. Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (Biotage KP-Sil 25 g; 0 a 10% de MeOH em CH_2Cl_2). As frações que contêm produto foram combinadas, concentradas em vácuo e adicionalmente purificadas por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece o composto do título (5 mg, 5% durante 2 etapas) como um óleo amarelo. LCMS (Método T2) TR, 1,31 min; m/z 330,12 $[M+H]^+$ *N.B.* ***Intermediário A8a****: (R)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro[1,4]tiaze-pino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona (13 mg, 13% durante 2 etapas) também foi isolado durante essa reação.*

Intermediário A9a: 5,5-dióxido de (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona



[1138] Etapas 1 a 3 são análogas àquelas usadas para a preparação do **Intermediário A8a**.

Etapa 4: 5,5-dióxido de (R)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

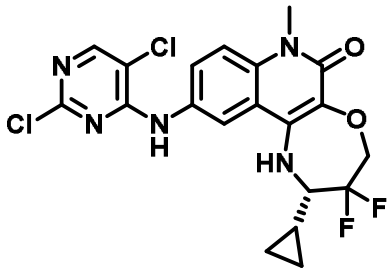
[1139] Ácido 3-cloroperoxibenzoico (126 mg, 0,56 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (62 mg, 0,19 mmol) em uma mistura de CH_2Cl_2 (1,87 ml) e acetonitrila (1,87 ml) resfriada até 0 °C. Após 15 min permitiu-se que a mistura esquentasse até ta e fosse agitada por 24 h. A mistura foi arrefecida bruscamente por adição de $NaHCO_3$ 10% aq. e $Na_2S_2O_3$ aq. sat. A mistura foi, então, extraída 3 vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram combinados, lavados com Na_2CO_3 10% aq., salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo, o que fornece 5,5-dióxido de (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (45 mg, 66%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR 1,20 min; m/z 364,0943 $[M+H]^+$.

Etapa 5: 5,5-dióxido de (R)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1140] Uma mistura de 5,5-dióxido de (*R*)-2-ciclopropil-7-metil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino-[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 4; 20 mg, 0,055 mmol) e cloreto de estanho(II) (42 mg, 0,22 mmol) em etanol (0,67 ml) e trifluoroetanol (0,22 ml) foi aquecida a 70 °C por 1

h. A mistura de reação foi carregada em um cartucho de SCX-2 em 1:1 de 1 M de HCl:MeOH, lavada com MeOH, então, eluída com 2 M de NH3 em MeOH, que fornece o composto do título (16 mg, 87%) como um vidro amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método X2); TR 1,54 min; m/z 334,1224 $[M+H]^+$.

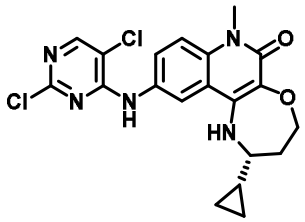
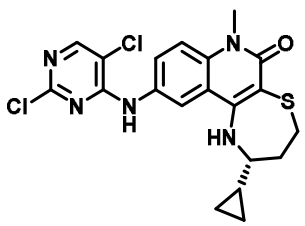
Intermediário A10a: (*S*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

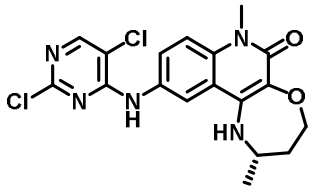
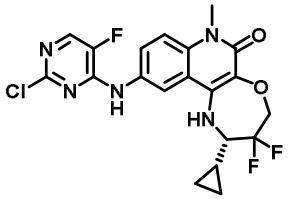


[1141] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1m**; 800 mg, 2,49 mmol) e 2,4,5-tricloropirimidina (531 mg, 2,89 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. NMP (3 ml) foi adicionada seguida por DIPEA (1,7 ml, 9,76 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta. A mistura de reação foi adicionada em água (10 ml) e um precipitado bege se formou. Água adicional (10 ml) foi adicionada e a mistura aq. foi agitada por 5 min. O precipitado foi filtrado, lavado com água (25 ml) e seco, o que fornece o composto do título (1,16 g, 100%) como um sólido bege que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,52–4,44 (m, 1 H), 4,43–4,34 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,28–3,23 (m, 1 H), 1,35–1,27 (m, 1 H), 0,77–0,67 (m, 1 H), 0,56–0,49 (m, 2 H), 0,36–0,30 (m, 1 H); LCMS (Método X2); TR

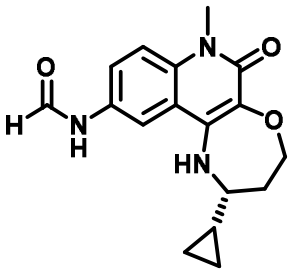
1,60 min; m/z 468,0796 $[M+H]^+$.

[1142] O seguinte exemplo tabulado foi preparado através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário A10a**, a partir do intermediário (ou intermediários) mostrado na Tabela. Para o **Intermediário A10b** e **Intermediário A10c**; em vez de precipitação, as misturas de reação brutas foram diretamente purificadas por cromatografia de fase reversa com o uso das condições mostradas na Tabela para fornecer os compostos do título. Para o **Intermediário A10d**; em vez de precipitação, a mistura de reação bruta foi diretamente purificada por HPLC preparatória com o uso das condições mostradas na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Intermediário	Condições de purificação
Intermediário A10b: (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método X2) TR 1,39 min; m/z 432,1075 $[M+H]^+$.	**Intermediário A1d:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	Coluna C-18 de 30 g da Biotage; 20 a 90% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)
Intermediário A10c: (*R*)-2-ciclopropil-10-((2,5-dicloropirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método T2) TR 1,57 min; m/z 448,0739 $[M+H]^+$.	**Intermediário A8a:** (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro[1,4]tiaze-pino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	Coluna Ultra C-18 de 12 g da Biotage; 10 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)
Intermediário A10d: (*S*)-10-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-	LCMS (Método X2) TR 1,32 min; m/z 406,0842 $[M+H]^+$.	**Intermediário A1a:** (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-	Gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de

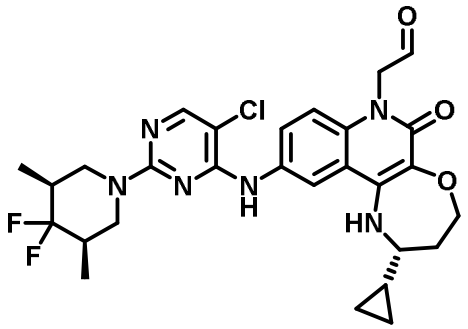
Intermediário	Dados e comentários	Intermediário	Condições de purificação
[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 		hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}
Intermediário A10e: (*S*)-10-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona 	LCMS (Método X2) TR 1,59 min; m/z 452,1104 $[M+H]^+$.	**Intermediário A1m:** (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona	n/a

Intermediário A11a: (*R*)-*N*-(2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)formamida



[1143] Uma mistura de (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A1d**; 61 mg, 0,21 mmol) e formato de fenila (25 ul, 0,23 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (0,60 ml) foi agitada em ta por 1 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu o composto do título (32 mg, 48%) como um sólido amarelo. LCMS (Método X2) TR 1,00 min; m/z 314,1499 $[M+H]^+$

Intermediário A12a: 2-((*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-6-oxo-1,3,4,6-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-7(2*H*)-il)acetaldeído



Etapa 1: (R)-2-ciclopropil-7-(2,2-dimetoxietil)-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino-[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

[1144] Um frasco de micro-ondas (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com (*R*)-2-ciclopropil-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (**Intermediário A4**; 69 mg, 0,23 mmol) e carbonato de césio (82 mg, 0,25 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. DMF (1,5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada em ta por 30 min. 2-bromo-1,1-dimetoxietano (82 ul, 0,69 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 3 h. Após esse tempo, 2-bromo-1,1-dimetoxietano adicional (40 ul, 0,34 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por mais 2 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, diluída com EtOAc (15 ml) e água (10 ml) foi adicionada. As camadas foram separadas e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 15 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 60% a 100% de EtOAc em ciclo-hexano (5 CV) seguido por 0% a 3% de MeOH em EtOAc (10 CV)) forneceu (*R*)-2-ciclopropil-7-(2,2-dimetoxietil)-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (42 mg, 47%) como um sólido amarelo escuro. ^{1}H RMN (500

MHz, metanol-d_4) δ 8,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,34 (dd, *J* = 9,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,54–4,45 (m, 2 H), 4,45–4,38 (m, 1 H), 4,33–4,26 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,02 (dt, *J* = 9,1, 3,9 Hz, 1 H), 2,41–2,33 (m, 1 H), 2,20–2,11 (m, 1 H), 1,34–1,28 (m, 1 H), 0,77–0,63 (m, 2 H), 0,48–0,43 (m, 1 H), 0,36–0,31 (m, 1 H); LCMS (Método X2) TR 1,34 min; m/z 358,1378 $[M\text{-}MeOH+H]^+$

Etapa 2: (R)-10-amino-2-ciclopropil-7-(2,2-dimetoxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-ona

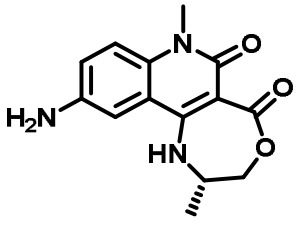
[1145] Um frasco de micro-ondas (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com (*R*)-2-ciclopropil-7-(2,2-dimetoxietil)-10-nitro-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 1; 42 mg, 0,11 mmol) e 10% em peso de Pd/C (5 mg). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. Etanol (1 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 60 °C sob uma atmosfera de H_2 por 1 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi filtrada através de celite, os sólidos lavados com EtOH (25 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo, o que fornece (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-(2,2-dimetoxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (38 mg, 99%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método X2) TR 0,89 min; m/z 328,1776 $[M\text{-}MeOH+H]^+$.

Etapa 3: 2-((R)-10-((5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-6-oxo-1,3,4,6-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-7(2H)-il)acetaldeído

[1146] Um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml) foi carregado com (*R*)-10-amino-2-ciclopropil-7-(2,2-dimetoxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona (da etapa 2; 36 mg, 0,10 mmol) e 5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-4-(metilsulfonil)pirimidina (**Intermediário J3**; 70 mg, 0,21 mmol).

Trifluoroetanol (1 ml) foi adicionado seguido por ácido trifluoroacético (8,4 ul, 0,11 mmol). O frasco de reação foi lavado com Ar, com borbulhamento de Ar através da mistura de reação, e vedado com uma tampa. A mistura de reação foi aquecida a 60 °C em um bloco de aquecimento por 2 h 30 min. Após esse tempo, a tampa foi removida e 5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-4-(metilsulfonil)pirimidina adicional (**Intermediário J3**; 41 mg, 0,12 mmol) e ácido trifluoroacético (8,4 ul, 0,11 mmol) foram adicionados. O frasco foi vedado novamente e aquecido a 60 °C por mais 16 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, e o precipitado resultante foi filtrado e lavado com Et_2O. O precipitado foi identificado como **Intermediário J3** hidrolisado. O filtrado foi transferido com o uso de metanol para um frasco de micro-ondas (volume de 0,5 a 2,0 ml). Ácido trifluoroacético (0,3 ml) e água (0,5 ml) foram adicionados para facilitar desproteção de acetal. O frasco de reação foi vedado novamente com uma tampa e aquecido a 60 °C em um bloco de aquecimento por 1 h seguido por 80°C por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. A mistura bruta aquosa foi diluída com DMSO (0,8 ml) e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 10 a 30 a 100% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)), que fornece o composto do título (7 mg, 11%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método X2) TR 1,62 min; m/z 605,2466 $[M+MeOH+H]^+$.

Intermediário B1a: (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona



Etapa 1: (S)-2,7-dimetil-10-nitro-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-

c]quinolina-5,6(1H,7H)-diona

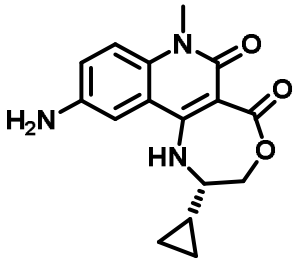
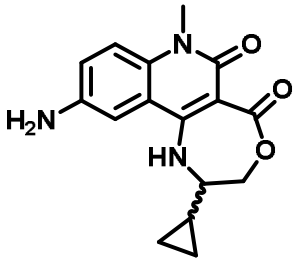
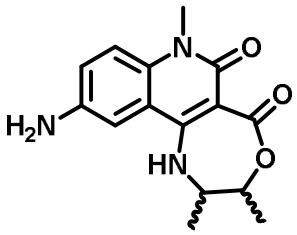
[1147] Uma suspensão de 4-cloro-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (**Intermediário F2;** 132 mg, 0,43 mmol), (*S*)-2-aminopropan-1-ol (64 mg, 0,85 mmol) e DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) em NMP (1,5 ml) foi agitada sob irradiação de micro-ondas a 160 °C por 1 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A tampa foi removida e cloreto de lítio (108 mg, 2,55 mmol) foi então adicionado. O frasco de reação foi vedado novamente com uma tampa e a mistura foi adicionalmente agitada sob irradiação de micro-ondas a 160 °C por 1 h. A mistura de reação bruta foi diretamente purificada por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece (*S*)-2,7-dimetil-10-nitro-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona (48 mg, 37%) como um sólido marrom claro. ^{1}H RMN (500 MHz, DMF-d_7) δ 9,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,48 (dd, *J* = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,20 (s l, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 13,0, 1,2 Hz, 1 H), 4,49 (dd, *J* = 13,0, 5,1 Hz, 1 H), 4,20 (q, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

Etapa 2: (S)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1H,7H)-diona

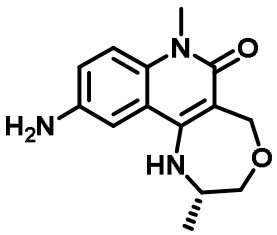
[1148] (*S*)-2,7-dimetil-10-nitro-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona (da etapa 1; 48 mg, 0,16 mmol) e Pd/C (10% em peso, 3 mg) foram suspensos em EtOH (4 ml) sob Ar. A mistura evacuada e preenchida com H_2 3 vezes. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de H_2 por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite™ e os sólidos lavados com MeOH. O filtrado foi concentrado em vácuo, o que fornece o composto do título (40 mg, 92%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR, 0,19 min; m/z 274,1 $[M+H]^+$

[1149] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através

de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário B1a**, a partir dos aminoálcoois mostrados na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Aminoálcool
Intermediário B1b: (*S*)-10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	LCMS (Método T2) TR 0,53 min; m/z 300,1 $[M+H]^+$.	Cloridrato de (*S*)-2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol
Intermediário B1c: 10-amino-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	LCMS (Método T2) TR 0,53 min; m/z 300,1 $[M+H]^+$.	Cloridrato de 2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol
Intermediário B1d: 10-amino-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona 	LCMS (Método T2) TR 0,52 min; m/z 288,1 $[M+H]^+$.	3-aminobutan-2-ol

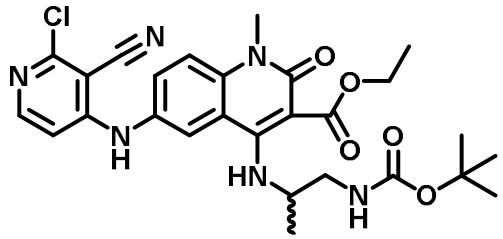
Intermediário B2a: (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3,5,7-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-6(1*H*)-ona



[1150] Eterato dietílico de trifluoreto de boro (~50% de BF_3; 0,1 ml,

0,41 mmol) foi adicionado em uma suspensão agitada de (*S*)-10-amino-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona (**Intermediário B1a**; 12 mg, 0,042 mmol) em THF (4 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 15 min, após isso boroidreto de sódio (5 mg, 0,127 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por mais 2 h. A reação foi arrefecida bruscamente com a adição de metanol. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. Salmoura foi adicionada no resíduo e a mistura aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 5% de MeOH em EtOAc) forneceu o composto do título (4 mg, 32%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 7,34 (dd, *J* = 9,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 2,4, 1,4 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 3,92 (dt, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1 H), 3,86 (ddt, *J* = 12,1, 6,6, 3,0 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,60 (ddd, *J* = 11,2, 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

Intermediário B3a: 4-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-6-((2-cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila



Etapa 1: 4-((1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

[1151] 4-cloro-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (**Intermediário F2**; 325 mg, 1,05 mmol), (2-aminopropil)carbamato de *terc*-butila (200 mg, 1,15 mmol) e DIPEA (0,2 ml, 1,15 mmol) foram combinados em um frasco de micro-ondas e dissolvidos em THF (5,2 ml). A mistura de reação foi, então, aquecida

até 100 °C por 16 h. A amina em excesso foi adicionada em 1 ml de THF seguido por DIPEA (50 ul) e o aquecimento continuou por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, dividida entre EtOAC (25 ml) e água (25 ml). A camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc (25 ml) e os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (50 ml), secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo, o que fornece 4-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (606 mg, 129%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T4) Tr, 2,87 min; m/z 449,2078 $[M+H]^+$ *Nota:* A LCMS mostrou uma mistura do produto desejado e material de partida de amina. Essa mistura foi transportada assumindo-se 100% de conversão.

Etapa 2: 6-amino-4-((1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

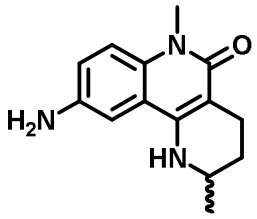
[1152] 4-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (da etapa 1; 50 mg, 0,11 mmol), Pd/C (10% em peso; 1,2 mg) e formato de amônia (70 mg, 1,11 mmol) foram combinados em um frasco de micro-ondas que foi vedado e colocado sob uma atmosfera de argônio alternando-se vácuo e argônio três vezes. Etanol (0,64 ml) foi, então, adicionado e a mistura de reação aquecida até 70 °C por 2 h. A mistura de reação foi filtrada sobre Celite e o solvente removido em vácuo. O produto bruto foi dividido entre EtOAc (20 ml) e água (20 ml). A camada orgânica foi lavada com água adicional (2 x 20 ml), então, seca ($MgSO_4$) e filtrada sobre uma frita hidrofóbica. O solvente foi removido em vácuo, o que fornece 6-amino-4-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (44 mg, 94%) como um óleo verde que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) Tr, 1,23 min; m/z 419,2728 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4-((1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-6-((2-

cloro-3-cianopiridin-4-il)amino)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

[1153] 6-amino-4-((1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)amino)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (da etapa 2; 50 mg, 0,12 mmol), 2,4-dicloronicotinonitrila (21 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (62 ul, 0,36 mmol) foram combinados em um frasco de micro-ondas e dissolvidos em NMP (1 ml). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C sob irradiação de micro-ondas por 90 min, seguido por aquecimento a 110 °C em um bloco de aquecimento por mais 8 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, e ácido trifluoroacético (183 ul, 2,39 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 70 °C por 30 min. A mistura de reação foi resfriada até ta, e DIPEA (0,5 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 70 °C por 4 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e dividida entre EtOAc (20 ml) e água (20 ml). A camada aquosa foi extraída uma vez com EtOAc (20 ml) e os extratos orgânicos foram combinados, lavados duas vezes com salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo, o que fornece o composto do título (62 mg, 94%) como um óleo marrom que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T4); TR 2,91 min; m/z 555,211 $[M+H]^+$.

Intermediário C1: 9-amino-2,6-dimetil-2,3,4,6-tetra-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-5(1*H*)-ona



Etapa 1: 4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1154] Uma mistura de 4-cloro-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (**Intermediário F1**; 250 mg, 1,05 mmol) e 3-aminobutan-1-ol (280 mg, 3,14 mmol) e DIPEA (0,36 ml, 2,10 mmol) em NMP (1,9 ml) foi agitada

a 160 °C por 20 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com água e salmoura, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (50 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2, forneceu 4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (200 mg, 66%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,96 – 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,89 (dtd, *J* = 14,8, 6,3, 3,5 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). LCMS (Método T2) TR 1,21 min, m/z 292,13 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 4-metilbenzeno-sulfonato de 3-((1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)butila

[1155] Cloreto de tosila (61 mg, 0,32 mmol) foi adicionado em uma solução agitada de 4-((4-hidroxibutan-2-il)amino)-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 1; 100 mg, 0,34 mmol) e piridina (3 ml, 37,2 mmol) em CH_2Cl_2 (3,43 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até ta e agitada nessa temperatura por 20 h. A mistura foi diluída com água e extraída com CH_2Cl_2. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com solução de 10% de ácido cítrico, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (25 g de KP-sil; 60% a 80% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu 3-((1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-4-il)amino)butil 4-metilbenzenossulfonato (68 mg, 44%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,77 (aparent. hept, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,09–2,02 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). LCMS (Método T2) TR 1,42 min, m/z 446,14 $[M+H]^+$.

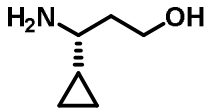
Etapa 3: 2,6-dimetil-9-nitro-2,3,4,6-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(1H)-ona

[1156] Uma mistura de 4-metilbenzeno-sulfonato de 3-[(1-metil-6-nitro-2-oxo-4-quinolil)amino]butila (da etapa 2; 34 mg, 0,076 mmol) e DIPEA (40 ul, 0,23 mmol) em NMP (0,76 ml) foi aquecida a 160 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 h. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com água e salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu 2,6-dimetil-9-nitro-2,3,4,6-tetra-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-5(1*H*)-ona (14 mg, 67%) como um sólido laranja. LCMS (Método T2) TR 1,36 min; m/z 274,12 $[M+H]^+$

Etapa 4: 9-amino-2,6-dimetil-2,3,4,6-tetra-hidrobenzo[h][1,6]naftiridin-5(1H)-ona

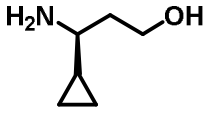
[1157] A uma solução de 2,6-dimetil-9-nitro-2,3,4,6-tetra-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-5(1*H*)-ona (da etapa 3; 14 mg, 0,051 mmol) em etanol (1 ml) e NMP (0,2 ml) em um frasco de micro-ondas de 0,5 a 2,0 ml foi adicionado Pd/C (10% em peso, 2,7 mg) seguido por formato de amônia (32 mg, 0,51 mmol). O frasco foi vedado com uma tampa e evacuado, então, reabastecido com Ar três vezes. A mistura de reação foi aquecida a 60 °C em um bloco de aquecimento por 30 min. Permitiu-se que a mistura de reação resfriasse até ta, fosse filtrada através de Celite™, carregada em uma coluna SCX-2 (2 g), que elui com MeOH (20 ml) seguido por 2 N de amônia metanólica (20 ml). A fração de amônia metanólica foi concentrada em vácuo, o que fornece o composto do título (16 mg, 100%) como um óleo amarelo (algum NMP residual estava presente). LCMS (Método T2) TR 0,62 min; m/z 244,1443 $[M+H]^+$

Intermediário D1a: (*R*)-3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol

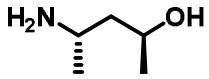


[1158] Hidreto de alumínio e lítio (1 M em THF; 18,6 ml, 18,6 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma suspensão agitada de cloridrato de (*R*)-3-amino-3-ciclopropilpropanoato de etila (3,00 g, 15,5 mmol) em éter dietílico (50 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0°C por 90 min. A mistura de reação foi arrefecida bruscamente com a adição de água (0,7 ml) seguida por hidróxido de sódio 15% aq. (0,7 ml) e água (2,1 ml). A mistura de reação arrefecida bruscamente foi agitada em ta por 1 h. Os precipitados de alumínio resultantes foram filtrados através de Celite™, e o sólido foi lavado com Et_2O (200 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo, o que fornece o composto do título (1,78 g, 100%) como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 3,75–3,66 (m, 2 H), 2,10–2,04 (m, 1 H), 1,84–1,76 (m, 1 H), 1,73–1,65 (m, 1 H), 0,79–0,71 (m, 1 H), 0,53–0,44 (m, 2 H), 0,25–0,18 (m, 2 H).

[1159] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário D1a**, a partir das aminas mostradas na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Amina
Intermediário D1b: (*S*)-3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol 	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 3,56–3,50 (m, 2 H), 3,32 (s l, 2 H), 2,09–2,04 (m, 1 H), 1,62–1,56 (m, 2 H), 1,50–1,42 (m, 1 H), 0,70–0,64 (m, 1 H), 0,37–0,29 (m, 2 H), 0,15–0,10 (m, 2 H).	Cloridrato de (S)-3-amino-3-ciclopropilpropanoato de etila

Intermediário E1: (2*S*,4*S*)-4-aminopentan-2-ol



Etapa 1: (S)-(4-(metmn óxi(metil)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butila

[1160] DIPEA (0,76 ml, 4,36 mmol) seguido por T3P (50% em peso

em EtOAc, 1,17 g, 1,845 mmol) e cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxilamina (214 mg, 2,20 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de Boc-L-β-homoalanina (296 mg, 1,45 mmol) em DMF sob Ar. A mistura de reação foi agitada em ta por 68 h. Água (20 ml) foi adicionada e a mistura aquosa foi agitada por 1 h, então, extraída com EtOAc (3 x 5 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (25 g de KP-sil; 10% a 80% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu (*S*)-(4-(metóxi(metil)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butila (341 mg, 95%) como um óleo amarelo pálido. R_f = 0,24 (50% de EtOAc em ciclo-hexano); ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,32 (s l, 1 H), 4,10–4,02 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 2,71 (dd, *J* = 15,6, 4,8 Hz, 1 H), 2,55 (dd, *J* = 15,6, 4,4 Hz, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Etapa 2: (S)-(4-oxopentan-2-il)carbamato de terc-butila

[1161] Brometo de metilmagnésio (3 M em Et_2O; 0,46 ml, 1,38 mmol) foi adicionado gota-a-gota em uma solução agitada de (*S*)-(4-(metóxi(metil)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butila (da etapa 1; 341 mg, 1,38 mmol) em THF (4,5 ml) a -15 °C sob Ar. Após agitação nessa temperatura por 15 min, brometo de metilmagnésio adicional (3 M em Et_2O; 0,57 ml, 1,71 mmol) foi adicionado gota-a-gota na mistura de reação a -15 °C. Permitiu-se, então, que a mistura de reação esquentasse até ta e fosse agitada nessa temperatura por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C e NH_4Cl aq. saturado (10 ml) foi adicionado. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 70% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu (*S*)-(4-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butila (149 mg, 54%) como um sólido branco. R_f = 0,58 (70% de EtOAc em ciclo-hexano); ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,84 (s l, 1 H), 4,07–3,97 (m, 1 H), 2,70 (dd, *J* = 16,5, 5,3 Hz, 1 H), 2,57

(dd, *J* = 16,5, 6,3 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 1,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Etapa 3: ((2S,4S)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato de terc-butila e ((2S,4R)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato de terc-butila

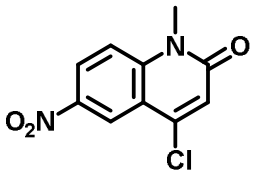
[1162] Boroidreto de sódio (36 mg, 0,96 mmol) foi adicionado em porções em uma solução agitada de (*S*)-(4-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butila (da etapa 2; 149 mg, 0,74 mmol) em etanol anidro (5 ml) a 0 °C sob Ar. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 5 min, então, aquecida até ta e agitada por 2 h. Boroidreto de sódio adicional (40 mg, 1,06 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em ta por mais 20 min. NH_4Cl aq. saturado (10 ml) foi adicionado. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. A mistura de reação bruta foi carregada a seco em sílica e purificada por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 30% a 80% de EtOAc em ciclo-hexano) que fornece ((2*S*,4*S*)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato de *terc*-butila (82 mg, 55%) como um sólido cristalino branco seguido por ((2*S*,4*R*)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato de *terc*-butila (68 mg, 45%) como um sólido cristalino branco. *(2S,4S)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato:* R_f = 0,66 (70% de EtOAc em ciclo-hexano); ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (s l, 1 H), 3,92 (s l, 1 H), 3,86–3,75 (m, 1 H), 3,74–3,40 (s l, 1 H), 1,57–1,50 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,35–1,28 (m, 1 H), 1,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H); *((2S,4R)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato de terc-butila:* R_f = 0,51 (70% de EtOAc em ciclo-hexano) RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,96–3,88 (m, 1 H), 3,82–3,72 (m, 1 H), 1,63–1,57 (m, 1 H), 1,55–1,49 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

Etapa 4: (2S,4S)-4-aminopentan-2-ol

[1163] Ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol) foi adicionado gota-a-gota em uma solução de ((2*S*,4*S*)-4-hidroxipentan-2-il)carbamato de

terc-butila (da etapa 3; 82 mg, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (4 ml) a 0 °C sob Ar. Permitiu-se que a mistura de reação esquentasse até ta durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo resultante foi diluído com CH_2Cl_2 (10 ml) e concentrado em vácuo. O produto bruto foi passado por uma coluna SCX-2 (2 g), que elui com MeOH (20 ml) seguido por 2 M de amônia metanólica (30 ml). As frações de amônia foram coletadas e concentradas em vácuo, o que fornece o composto do título (31 mg, 74%) como um óleo amarelo pálido que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T4) TR 0,20 min; m/z 104,1080 $[M+H]^+$.

Intermediário F1: 4-cloro-1-metil-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona



Etapa 1: 4-cloroquinolin-2(1H)-ona

[1164] A uma solução agitada de 2,4-dicloroquinolina (24,9 g, 126 mmol) em 1,4-dioxano (126 ml) foi adicionado HCl conc. (83,8 ml, 1,01 mol) gota-a-gota. A mistura de reação sofreu refluxo por 18 h. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, despejada em água com gelo em excesso e permitiu-se que a mesma agitasse por 1 h. O precipitado foi filtrado e seco sob vácuo para fornecer 4-cloroquinolin-2(1*H*)-ona (19,2 g, 85%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (Método T2) TR, 1,25 min; m/z 180,03 $[M+H]^+$

Etapa 2: 4-cloro-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

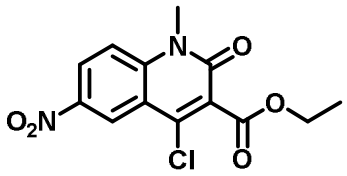
[1165] Uma mistura de 4-cloro-1*H*-quinolin-2-ona (da etapa 1; 17,8 g, 98,9 mmol) em ácido sulfúrico (52,7 ml, 989 mmol) foi resfriada até 0°C. Ácido nítrico (70%) (9,9 ml, 109 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A solução foi agitada a 0 °C por 1 h e, então, despejada em água com gelo. O precipitado amarelo que se formou foi filtrado e lavado com água, metanol, acetato de etila e éter dietílico antes de ser agitado sob

vácuo a 120 °C por aproximadamente 10 min, o que fornece 4-cloro-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (21,5 g, 97%) como um sólido amarelo pálido. LCMS (Método T2) TR, 1,27 min; m/z 225,01 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4-cloro-1-metil-6-nitroquinolin-2(1H)-ona

[1166] Hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 2,6 g, 63,9 mmol) foi adicionado em porções em uma solução agitada de 4-cloro-6-nitroquinolin-2(1*H*)-ona (da etapa 2; 7,1 g, 31,7 mmol) em DMF (60 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min, após isso iodometano (3 ml, 48,2 mmol) foi adicionado gota-a-gota. A mistura de reação foi agitada em ta por 75 min. Água (80 ml) foi adicionada e a mistura aquosa foi agitada por 20 min. O precipitado amarelo resultante foi filtrado, lavado com água (2 x 100 ml), Et_2O (2 x 50 ml) e seco, o que fornece o composto do título (6,1 g, 81%) como um sólido amarelo. LCMS (Método T2) TR 1,30 min; m/z 239,02 $[M+H]^+$.

Intermediário F2: 4-cloro-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila



Etapa 1: 1-metil-6-nitro-2H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4(1H)-diona

[1167] A uma solução de anidrido 5-nitro-isatoico (25,1 g, 120,6 mmol) em DMF (241 ml) em ta foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 7,24 g, 180,9 mmol). Permitiu-se que a solução agitasse por 15 min com aquecimento até TR. Iodometano (18,8 ml, 301,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em ta por 4 h. A mistura de reação foi despejada em gelo, o precipitado resultante filtrado e lavado com água (5 litros). O sólido foi coletado e seco sob vácuo de um dia para o outro, o que fornece 1-metil-6-nitro-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4(1*H*)-diona (19,7 g, 73%) como um pó laranja. LCMS (Método T2) TR 1,35 min, m/z 211,069 $[M+MeOH-CO_2]^+$.

Etapa 2: 4-hidróxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

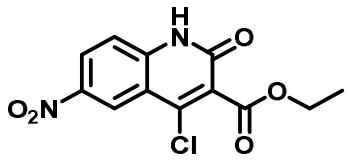
[1168] A uma solução de 1-metil-6-nitro-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina-2,4(1*H*)-diona (da etapa 1; 19,6 g, 88,2 mmol) em DMF (177 ml) foi adicionado malonato de dietila (40,4 ml, 264,7 mmol). A solução foi resfriada até 0 °C, então, hidreto de sódio (60% em óleo mineral) (7,06 g, 176,46 mmol) foi adicionado em 4 porções durante 30 min. Permitiu-se que a solução esquentasse até ta e fosse agitada nessa temperatura por 3 h. Água foi adicionada com cuidado na mistura de reação seguida por HCl 10% aq. até que o pH da mistura fosse pH ~5. O precipitado resultante foi filtrado através de um funil de sinterização e lavado com água (5 litros). O sólido resultante foi transferido para um frasco de fundo redondo e seco sob vácuo, o que fornece 4-hidróxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (24,2 g, 94%) como um sólido amarelo pálido. LCMS (Método T2) TR, 1,45 min; m/z 293,074 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4-cloro-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

[1169] Oxicloreto de fósforo (250 ml, 2700 mmol) foi adicionado em um frasco que contém 4-hidróxi-1-metil-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (24,1 g, 82,5 mmol). O frasco foi equipado com uma subvedação e um balão de argônio, então, aquecido até 80 °C com agitação por 2,5 h. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com água e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (340 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu o composto do título (14,5 g, 57%) como um sólido laranja escuro. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,1 Hz,

3H); LCMS (Método T2) TR 1,42 min; m/z 311,043 $[M+H]^+$.

Intermediário F3: 4-cloro-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila



Etapa 1: 4-hidróxi-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

[1170] Hidreto de sódio (60% em peso em óleo mineral; 1,93 g, 48,2 mmol) foi adicionado em 3 porções durante 30 min em uma solução de malonato de dietila (11,0 ml, 72,5 mmol) e anidrido 5-nitro-isatoico (5,03 g, 24,2 mmol) em DMF (80,0 ml) a 0 °C sob Ar. Permitiu-se que a mistura de reação esquentasse até 25 °C e fosse agitada por 3 d. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C e água (150 ml) foi adicionada. A mistura aquosa foi neutralizada até pH 7 com o uso de 10% de HCl e a mistura resultante foi agitada em ta por 30 min. O precipitado amarelo resultante foi filtrado e lavado com água (200 ml). O filtrado foi adicionalmente acidificado até pH 5 com o uso de 10% de HCl e mais precipitado se formou. O precipitado amarelo adicional foi filtrado e seco sob vácuo, o que fornece 4-hidróxi-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (6,29 g, 93%) como um sólido amarelo pálido. LCMS (Método T2) TR 1,42 min; m/z 279,061 $[M+H]^+$.

Etapa 2: 2,4-dicloro-6-nitroquinolina-3-carboxilato de etila

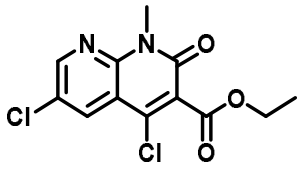
[1171] Oxicloreto de fósforo (50 ml, 534,8 mmol) foi adicionado em um frasco que contém 4-hidróxi-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila (da etapa 1; 6,29 g, 22,6 mmol). O frasco foi equipado com um condensador de refluxo, subvedação e um balão de argônio, então, aquecido até 80 °C com agitação por 4 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. A mistura de reação bruta foi dissolvida em EtOAc (100 ml) e lavada com água (2 x 50 ml) e

$NaHCO_3$ aq. saturado (50 ml). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo, o que fornece 2,4-dicloro-6-nitroquinolina-3-carboxilato de etila (5,12 g, 72%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. LCMS (Método T2) TR 1,58 min; m/z 314,995 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 4-cloro-6-nitro-2-oxo-1,2-di-hidroquinolina-3-carboxilato de etila

[1172] Uma mistura de 2,4-dicloro-6-nitroquinolina-3-carboxilato de etila (da etapa 2; 5,12 g, 16,3 mmol) e acetato de sódio (1,48 g, 18,0 mmol) em ácido acético (30 ml) foi aquecida a 120 °C por 8 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e água (100 ml) foi adicionada. O precipitado foi filtrado, lavado com água (200 ml) e seco, o que fornece o composto do título (4,02 g, 83%) como um sólido amarelo pálido. H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,50 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); LCMS (Método T2) TR 1,42 min; m/z 297,027 $[M+H]^+$.

Intermediário F4: 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etila



Etapa 1: 5-cloro-2-(metilamino)nicotinato de metila

[1173] Um frasco de micro-ondas (volume de 10 a 20 ml) foi carregado com 5-cloro-2-fluoronicotinato de metila (404 mg, 2,1 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. THF anidro (6 ml) foi adicionado seguido por metilamina (2 M em THF; 5 ml, 10 mmol). A mistura de reação foi agitada a 40 °C por 5 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi diluído com água (10 ml) e extraído com EtOAc

(2 x 15 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secos (Na2SO4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 30% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu 5-cloro-2-(metilamino)nicotinato de metila (378 mg, 88%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,87 (s l, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,05 (d, *J* = 4,9 Hz, 3 H); LCMS (Método T2) TR 1,40 min; m/z 201,052 $[M+H]^+$.

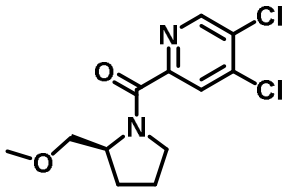
Etapa 2: 6-cloro-4-hidróxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etila

[1174] Um frasco de micro-ondas (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com 5-cloro-2-(metilamino)nicotinato de metila (da etapa 1; 378 mg, 1,9 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. CH_2Cl_2 anidro (7 ml) foi adicionado seguido por 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (0,37 ml, 2,9 mmol) e trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C em um bloco de aquecimento por 2 h. 3-cloro-3-oxo-propanoato de etila adicional (0,37 ml, 2,9 mmol) e trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 60 °C por mais 1 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. Água (20 ml) foi adicionada, seguida por HCl 10% aq. (10 ml). A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu 6-cloro-4-hidróxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etila (378 mg, 71%) como um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); LCMS (Método T2) TR 1,53 min; m/z 283,057 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etila

[1175] Oxicloreto de fósforo (4 ml, 42,8 mmol) foi adicionado em um frasco que contém 6-cloro-4-hidróxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato de etila (da etapa 2; 378 mg, 1,3 mmol). O frasco foi equipado com um condensador de refluxo com uma subvedação e um balão de argônio, então, aquecido até 80 °C com agitação por 1 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. A mistura de reação bruta foi dissolvida em EtOAc (20 ml) e lavada com água (2 x 10 ml) e $NaHCO_3$ aq. saturado (10 ml). As lavagens aquosas foram combinadas e extraídas com EtOAc (20 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash tentada (10 g de KP-sil; 20 a 80% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu o composto do título (207 mg, 51%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,38 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); LCMS (Método T2) TR 1,48 min; m/z 302,020 $[M+H]^+$

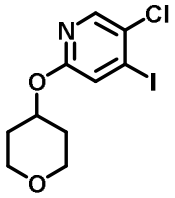
Intermediário G1: (*S*)-(4,5-dicloropiridin-2-il)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-metanona



[1176] Uma mistura de HATU (155 mg, 0,41 mmol), ácido 4,5-dicloropicolínico (39 mg, 0,20 mmol) e (*S*)-2-(metoximetil)pirrolidina (117 mg, 1,02 mmol) foi agitada a 25 °C por 16 h. A mistura de reação bruta foi diretamente purificada por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece o composto do título (39 mg, 66%) como um óleo incolor que existiu como uma mistura de

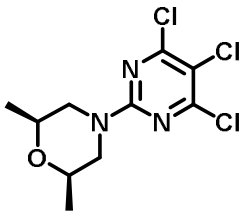
rotâmeros. *Rotâmero A*: ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 4,44–4,38 (m, 1 H), 3,82–3,75 (m, 1 H), 3,68–3,64 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 2,14–1,96 (m, 5 H). *Rotâmero B*: ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 4,85–4,78 (m, 1 H), 3,75–3,69 (m, 1 H), 3,63–3,58 (m, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 2,14–1,96 (m, 4 H), 1,94–1,80 (m, 1 H). LCMS (Método T2) TR = 1,39 min; m/z 289,1 $[M+H]^+$.

Intermediário H1: 5-cloro-4-iodo-2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridina



[1177] Hidreto de sódio (60% em óleo mineral; 103 mg, 2,56 mmol) foi adicionado em uma suspensão de tetra-hidro-2*H*-piran-4-ol (262 mg, 2,56 mmol) em THF (10 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min, então, em ta por 15 min, após isso 5-cloro-2-fluoro-4-iodopiridina (550,0 mg, 2,137 mmol) foi adicionada. A solução resultante foi agitada em ta por 16 h. A mistura de reação bruta foi concentrada em vácuo e uma porção dessa foi purificada por HPLC preparatória (gradiente de 15 min de 60:40 a 0:100 de H_2O:MeOH (ambos modificados com 0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo 20 ml/min^{-1}) que fornece o composto do título (63 mg) como um sólido cristalino branco. ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,13 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 5,18 (tt, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1 H), 3,95 (dt, *J* = 11,8, 4,6 Hz, 2 H), 3,60 (ddd, *J* = 11,8, 9,0, 3,0 Hz, 2 H), 2,22–1,97 (m, 2 H), 1,74 (dtd, *J* = 13,0, 8,5, 4,0 Hz, 2 H). LCMS (Método T2) TR 1,60 min; m/z 340,0 $[M+H]^+$.

Intermediário I1: (2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(4,5,6-tricloropirimidin-2-il)morfolina



Etapa 1: (2S,6R)-4-(5-cloro-4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina

[1178] Uma mistura de 2-cloro-4,6-dimetoxipirimidina (1,05 g, 6,0 mmol), (2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolina (0,78 ml, 6,3 mmol) e trietilamina (0,84 ml, 6,0 mmol) em NMP (12,0 ml) foi vedada em um frasco, então, aquecida a 140 °C sob irradiação de micro-ondas por 2 h. A mistura de reação foi resfriada até ta, e *N*-clorosuccinimida (1,60 g, 12,0 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 60 °C de um dia para o outro. A mistura foi despejada em água, o que forma um precipitado marrom que foi coletado sob filtração a vácuo. O filtrado aquoso foi extraído com EtOAc e combinado com o sólido obtido anteriormente. A mistura foi carregada em sílica e purificada por cromatógrafo de flash (50 g de KP-sil; 10 a 30% de EtOAc em ciclo-hexano) que forneceu (2*S*,6*R*)-4-(5-cloro-4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2,6-dimetilmorfolina (916 mg, 53%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,47–4,43 (m, 2 H), 3,95 (s, 6 H), 3,62 (dqd, *J* = 10,6, 6,2, 2,5 Hz, 2 H), 2,55 (dd, *J* = 13,3, 10,6 Hz, 2 H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H); LCMS (Método T2) TR 1,62 min; m/z 288,32 $[M+H]^+$.

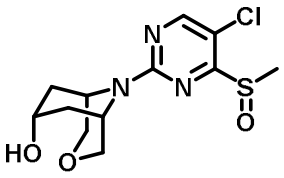
Etapa 2: 5-cloro-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina-4,6-diol

[1179] Uma mistura de (2*S*,6*R*)-4-(5-cloro-4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2,6-dimetil-morfolina (da etapa 1; 624 mg, 2,2 mmol) e HCl (solução 32% aq.; 10,0 ml, 2,2 mmol) foi agitada a 60 °C de um dia para o outro. A suspensão foi diluída com água e filtrada. Um precipitado formado no filtrado, foi passado pelo coxim de filtro mais uma vez, o que fornece 5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina-4,6-diol (475 mg, 84%) como um sólido branco. LCMS (Método T2) TR, 0,76 min; m/z 260,0848 $[M+H]^+$

Etapa 3: (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(4,5,6-tricloropirimidin-2-il)morfolina

[1180] Oxicloreto de fósforo (2,0 ml, 21,4 mmol) foi adicionado em 5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidina-4,6-diol (da etapa 2; 200 mg, 0,77 mmol). O frasco foi vedado e aquecido até 90 °C por 2 h. O $POCl_3$ em excesso foi removido em vácuo até que um sólido tivesse quebrado. Água foi adicionada, o que forma um precipitado branco que foi coletado sob filtração a vácuo, lavado com água e seco, o que fornece o composto do título (126 mg, 55%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,47–4,40 (m, 2 H), 3,64–3,56 (m, 2 H), 2,62 (dd, *J* = 13,3, 10,7 Hz, 2 H), 1,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 6 H); LCMS (Método T2) TR 1,72 min; m/z 296,01 $[M+H]^+$.

Intermediário J1: (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabi-ciclo[3.3.1]nonan-7-ol



Etapa 1: 2,5-dicloro-4-(metiltio)pirimidina

[1181] 2,4,5-tricloropirimidina (3,27 ml, 28,54 mmol) foi dissolvida em THF (29 ml) e água (29 ml) e arrefecida até 0 °C. Nessa mistura foi adicionado tiometóxido de sódio (2,00 g, 28,54 mmol) e permitiu-se que a mistura de reação esquentasse até temperatura ambiente e fosse agitada por 4 h. EtOAc (50 ml) e água (50 ml) foram adicionados e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída com mais 50 ml de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas, secas e concentradas para fornecer um óleo claro que cristalizou rapidamente para gerar 2,5-dicloro-4-metilsulfanil-pirimidina (5,5 g, 99%) como um sólido branco. LCMS (Método X2) TR 1,35 min; m/z 194,9542 $[M+H]^+$

Etapa 2: (1R,5S,7s)-9-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol

[1182] Um frasco de micro-ondas seco no forno (volume de 2,0 a

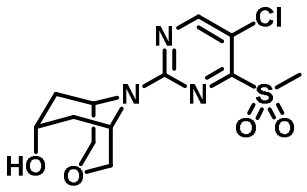
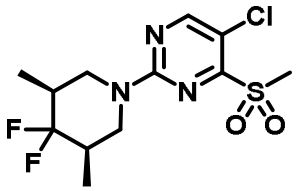
5,0 ml) foi carregado com 2,5-dicloro-4-(metiltio)pirimidina (da etapa 1; 234 mg, 1,20 mmol), cloridrato de *endo*-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano (238 mg, 1,32 mmol) e DIPEA (0,84 ml, 4,82 mmol). Isopropanol (3,4 ml) foi adicionado, o frasco de reação foi vedado com uma tampa e a mistura de reação foi aquecida a 120 °C em um bloco de aquecimento por 24 h. A mistura de reação foi resfriada até ta e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 70% de EtOAc em ciclo-hexano) forneceu (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (221 mg, 61%) como um óleo incolor que se solidificou em um sólido esbranquiçado quando armazenado a 4 °C. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1 H), 5,63 (d, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 4,80-4,65 (m, 2 H), 4,00-3,92 (m, 3 H), 3,87-3,82 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,26-2,15 (m, 2 H), 1,89 (d, *J* = 15,0 Hz, 2 H); LCMS (2 min); TR 1,49 min; m/z 284,0726 $[M-H_2O+H]^+$

Etapa 3: (1R,5S,7s)-9-(5-cloro-4-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo-[3.3.1]-nonan-7-ol

[1183] (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]-nonan-7-ol (da etapa 2; 68 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,1 ml) e MeCN (1,1 ml). Ácido 3-cloroperoxibenzoico (53 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 h em temperatura ambiente. CH_2Cl_2 (20 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi extraída com $NaHCO_3$ aq. saturado (20 ml). A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (20 ml) e os produtos orgânicos combinados, lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. Purificação por cromatografia de flash (10 g de KP-sil; 0% a 10% de MeOH em CH_2Cl_2) forneceu o composto do título (48 mg, 67%) como um sólido branco. LCMS (Método X2); TR 0,98 min; m/z 300,0593 $[M-H_2O+H]^+$.

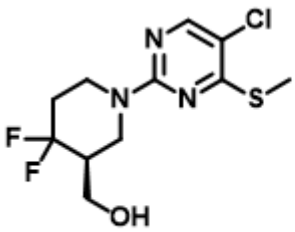
[1184] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados por um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário J1**.

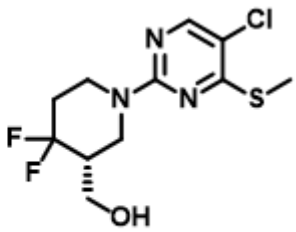
A amina usada na etapa 2 é mostrada na Tabela. Para o **Intermediário J2** e **Intermediário J3**: durante a etapa 3, 2,5 equiv de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA) foram usados para oxidar completamente o sulfeto na sulfona.

Intermediário	Dados e comentários	Amina
Intermediário J2: (1*R*,5*S*,7*s*)-9-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]-nonan-7-ol 	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1 H), 4,83–4,77 (m, 1 H), 4,69–4,64 (m, 1 H), 4,01–3,99 (m, 1 H), 3,99–3,96 (m, 1 H), 3,94–3,89 (m, 1 H), 3,87–3,80 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,30–2,18 (m, 2 H), 1,94–1,86 (m, 2 H). LCMS (Método X2) TR 1,00; m/z 316,0537 $[M-H_2O+H]^+$.	Cloridrato de *endo*-7-hidróxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]-nonano
Intermediário J3: 5-cloro-2-((3S,5R)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-4-(metilsulfonil)pirimidina 	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1 H), 4,61 (s l, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,86 (aparent t, *J* = 12,7 Hz, 2 H), 2,08–1,93 (m, 2 H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); LCMS (Método X2) TR 1,41 min; m/z 340,0818 $[M+H]^+$.	Cloridrato de (3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidina

[1185] **Intermediário K1a** e **Intermediário K1b** representam um par de enantiômeros quando um é o (*R*)-(piperidin-3-il)metanol e o outro é o (*S*)-(piperidin-3-il)metanol. Não se determinou qual é o (*R*)-enantiômero e qual é o (*S*)-enantiômero. Os compostos foram separados por SFC quiral preparatória durante a Etapa 3 com o uso do método descrito abaixo.

Intermediário K1a e Intermediário K1b: (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol e (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol



e


[1186] Etapa 1 é análoga àquela usada para a preparação do **Intermediário J1**.

Etapa 2: rac-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

[1187] Uma mistura de *rac*-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol (400 mg, 1,66 mmol) e hidróxido de paládio (10 mg, 0,08 mmol) em EtOH (3,3 ml) foi agitada em ta sob um balão de gás H_2 por 16 h. (*Nota:* análise de RMN e LCMS mostrou razão de aproximadamente 3:1 de produto:material de partida). A mistura de reação foi concentrada em vácuo, o que fornece 287 mg de material. Um frasco de micro-ondas (volume de 2,0 a 5,0 ml) foi carregado com essa mistura bruta, 2,5-dicloro-4-metilsulfanil-pirimidina (217 mg, 1,11 mmol), e DIPEA (0,58 ml, 3,34 mmol). Isopropanol (3,4 ml) foi adicionado, o frasco de reação foi vedado com uma tampa e a mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 4 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o produto bruto foi carregado em sílica, e purificado por cromatografia de fase normal (25 g de KP-sil da Biotage; 0% a 50% de EtOAc em ciclo-hexano) para fornecer *rac*-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol (316 mg, 78%) como um óleo claro, que cristalizou lentamente durante a permanência. LCMS (Método T2) Tr, 1,54 min; m/z 310,0594 $[M+H]^+$

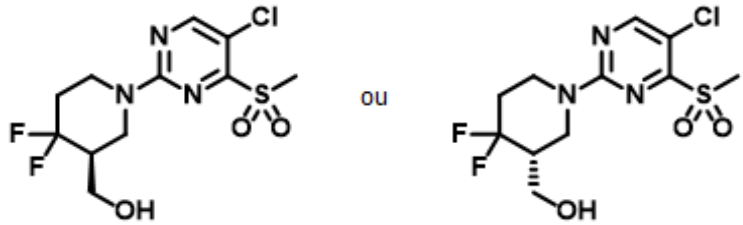
Etapa 3: (S)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol e (R)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

[1188] *rac*-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-

difluoropiperidin-3-il)metanol (da Etapa 2; 256 mg) foi dissolvido em 25 mg/ml em 1:1 de isopropanol:CH_2Cl_2 e foi, então, purificado por SFC (Lux C4 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm), 10:90 de isopropanol:CO_2; taxa de fluxo 50 ml/min^{-1}). O enantiômero de eluição anterior foi identificado como **Intermediário K1a** e o enantiômero de eluição posterior foi identificado como **Intermediário K1b**. Frações combinadas de cada um foram, então, concentradas em vácuo antes de serem armazenadas em um forno a vácuo a 35 °C e 5 mbar, o que fornece **Intermediário K1a** (101 mg) e **Intermediário K1b** (105 mg) como gomas incolores.

[1189] Análise de pureza quiral foi determinada por SFC (Lux C4 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm), 15:85 de isopropanol:CO_2; taxa de fluxo 4 ml/min^{-1}). **Intermediário K1a:** *ee* = 98,4%; TR 2,17 min. **Intermediário K1b:** *ee* = 98,4%; TR 2,52 min.

Intermediário K2a: (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

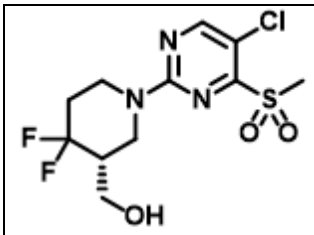
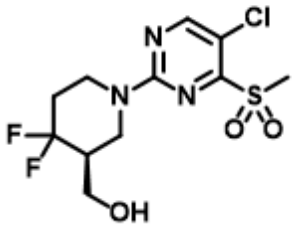


[1190] A uma solução de (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)-metanol (**Intermediário K1a**; 50 mg, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (0,85 ml) e MeCN (0,85 ml) a 0 °C foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzoico (73 mg, 0,33 mmol) em porções. A mistura de reação foi, então, aquecida até temperatura ambiente e agitada por 16 h. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (20 ml) e a mistura de reação foi lavada com tiossulfato de sódio aq. sat. e $NaHCO_3$ aq. sat. (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e concentrada

em vácuo. A uma solução de (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol (**Intermediário K1a**; 50 mg, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (0,85 ml) e MeCN (0,85 ml) a 0 °C foi adicionado ácido 3-cloroperoxibenzoico (73 mg, 0,33 mmol) em porções. A mistura de reação foi, então, aquecida até temperatura ambiente e agitada por 16 h. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (20 ml) e a mistura de reação foi lavada com tiossulfato de sódio aq. sat. e $NaHCO_3$ aq. sat. (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (10 g de KP-Sil da Biotage; 0% a 5% de MeOH em CH_2Cl_2) que fornece o composto do título (40 mg, 73%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1 H), 4,37–4,25 (m, 1 H), 4,22–4,10 (m, 1 H), 3,98 (dd, *J* = 11,4, 4,5 Hz, 1 H), 3,86–3,79 (m, 1 H), 3,79–3,72 (m, 1 H), 3,60 (dd, *J* = 11,4, 8,8 Hz, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,34–2,23 (m, 1 H), 2,14–2,04 (m, 1 H), 2,06–1,90 (m, 1 H); OH não observado; LCMS (Método T2); TR 1,20 min; m/z 342,04 $[M+H]^+$.

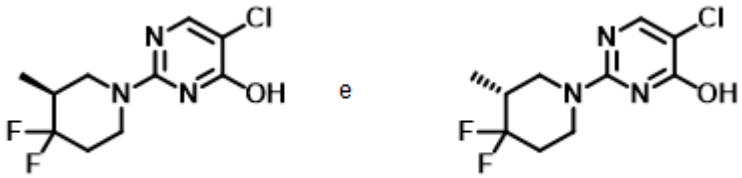
[1191] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário K2a**, a partir do sulfeto de arila mostrado na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Sulfeto de arila
Intermediário K2b: (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metilsulfonil)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol	LCMS (Método T2); TR 1,25 min; m/z 342,0442 $[M+H]^+$.	**Intermediário K1b:** (*R*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*S*)-(1-(5-cloro-4-(metiltio)pirimidin-2-il)-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

 ou 		

[1192] **Intermediário L1a** e **Intermediário L1b** representam um par de enantiômeros quando um é a (*R*)-metil-piperidina e o outro é a (*S*)-metil-piperidina. Não se determinou qual é o (*R*)-enantiômero e qual é o (*S*)-enantiômero. Os compostos foram separados por SFC quiral preparatória durante a Etapa 3 com o uso do método descrito abaixo.

Intermediário L1a e Intermediário L1b: (*S*)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol e (*R*)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol



Etapa 1: 2,5-dicloropirimidin-4-ol

[1193] 2 M de hidróxido de sódio (6 ml, 12 mmol) foram adicionados em uma solução agitada de 2,4,5-tricloropirimidina (1,29 g, 7,0 mmol) em THF (4 ml). A mistura de reação foi agitada em ta por 24 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e a mistura aquosa foi neutralizada com 3 M de HCl. A mistura aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 10 ml) seguido por EtOAc (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secos (Na_2SO_4) e

concentrados em vácuo, o que fornece 2,5-dicloropirimidin-4-ol (923 mg, 80%) como um sólido amarelo que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 1 H); LCMS (Método T2) TR 0,19 min; m/z 164,9602 $[M+H]^+$

Etapa 2: rac-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol

[1194] Um frasco de micro-ondas (volume de 10 a 20 ml) foi carregado com 2,5-dicloropirimidin-4-ol (da etapa 1; 502 mg, 3,0 mmol) e cloridrato de *rac*-4,4-difluoro-3-metilpiperidina (522 mg, 3,0 mmol). O frasco de reação foi purgado com Ar, vedado com uma tampa e, então, adicionalmente purgado com Ar. Etanol (5 ml) foi adicionado seguido por DIPEA (1,4 ml, 8,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C em um bloco de aquecimento por 10 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMSO (1 ml) e diretamente purificado por cromatografia de fase reversa (coluna C-18 de 12 g de fase reversa da Biotage; 25 a 80% de MeOH em H_2O (que contém 0,1% de ácido fórmico)) que fornece *rac*-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol (264 mg, 33%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 12,18 (s l, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 4,49–4,41 (m, 1 H), 4,34–4,27 (m, 1 H), 3,37–3,30 (m, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 13,8, 10,9 Hz, 1 H), 2,26–2,17 (m, 1 H), 2,17–2,08 (m, 1 H), 2,02–1,89 (m, 1 H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); LCMS (Método T2) TR 1,21 min; m/z 264,0675 $[M+H]^+$

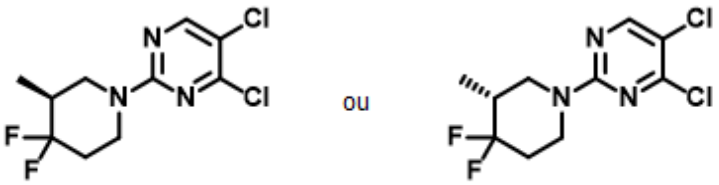
Etapa 3: (S)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol e (R)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol

[1195] *rac*-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol (250 mg) foi dissolvido em 25 mg/ml em MeOH:CH_2Cl_2 (4:1) (1% em v/v de NH_3) e foi, então, purificado por SFC (Amy-C (20 mm x 250 mm, 5 µm), 10:90 de MeOH:CO_2 (0,2% em v/v de NH_3); taxa de fluxo 50 ml/min^{-1}). O enantiômero de eluição anterior foi identificado como **Intermediário L1a** e o enantiômero de eluição posterior foi identificado

como **Intermediário L1b**. Frações combinadas do **Intermediário L1a** foram concentradas em vácuo antes de serem armazenadas em um forno a vácuo a 35 °C e 5 mbar, o que fornece **Intermediário L1a** (85 mg) como um sólido branco. Frações combinadas do **Intermediário L1b** foram concentradas em vácuo e purificadas novamente e isoladas como acima para fornecer o **Intermediário L1b** (68 mg) como um sólido branco.

[1196] Análise de pureza quiral foi determinada através de SFC (Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm), 10:90 de MeOH:CO_2 (0,2% em v/v de NH_3); taxa de fluxo 4 ml/min^{-1}). **Intermediário L1a:** *ee* = 99,2%; TR 3,58 min. **Intermediário L1b:** *ee* = 99,0%; TR 3,83 min.

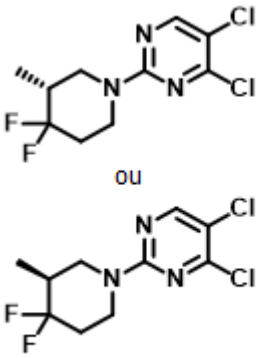
Intermediário L2a: (*S*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina ou (*R*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina



[1197] A um frasco que contém (*S*)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol ou (*R*)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol (**Intermediário L1a**; 43 mg, 0,16 mmol) foi adicionado $POCl_3$ (0,6 ml, 6,4 mmol) e o frasco foi vedado e aquecido até 90 °C por 3 h. O $POCl_3$ em excesso foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca ($MgSO_4$), e concentrada em vácuo para gerar o composto do título (41 mg, 89%) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (s, 1 H), 4,56–4,50 (m, 1 H), 4,47–4,41 (m, 1 H), 3,40–3,33 (m, 1 H), 3,11–3,04 (m, 1 H), 2,21–2,11 (m, 1 H), 2,11–1,98 (m, 1 H), 1,96–1,82 (m, 1 H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H); LCMS (Método T2); TR 1,71 min; m/z 282

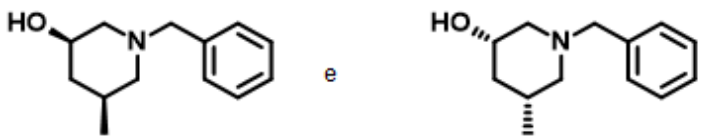
$[M+H]^+$.

[1198] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário L2a**, a partir do sulfeto de arila mostrado na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Pirimidin-4-ol
Intermediário L2b: (*R*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina ou (*S*)-4,5-dicloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidina 	LCMS (Método T2); TR 1,71 min; m/z 282 $[M+H]^+$.	**Intermediário L1b:** (*R*)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol ou (*S*)-5-cloro-2-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-ol

[1199] **Intermediário M1a** e **Intermediário M1b** representam um par de enantiômeros quando um é o (3*R*,5*S*)-piperidinol e o outro é o (3*S*,5*R*)-piperidinol. Não se determinou qual é o (3*R*,5*S*)-enantiômero e qual é o (3*S*,5*R*)-enantiômero. Os compostos foram separados por quiral preparatório com o uso do método descrito abaixo.

Intermediário M1a e Intermediário M1b: (3*R*,5*S*)-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol e (3*S*,5*R*)-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol

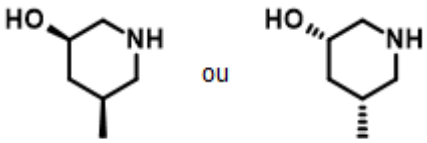


[1200] O *rac*-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol comercialmente disponível (1 g) foi dissolvido em 50 mg/ml em MeOH e foi, então, purificado por SFC (Lux A1 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm), 15:85 de MeOH:CO_2 (0,2% em v/v de DEA; taxa de fluxo 50 ml/min^{-1}). O

enantiômero de eluição anterior foi identificado como **Intermediário M1a** e o enantiômero de eluição posterior foi identificado como **Intermediário M1b**. Frações combinadas do **Intermediário M1a** foram concentradas em vácuo antes de serem armazenadas em um forno a vácuo a 35 °C e 5 mbar, o que fornece **Intermediário M1a** (369 mg) como um sólido branco. Frações combinadas do **Intermediário M1b** foram concentradas em vácuo e purificadas novamente e isoladas como acima para fornecer o **Intermediário M1b** (315 mg) como um sólido branco.

[1201] Análise de pureza quiral foi determinada através de SFC (Amy-C (4,6 mm x 250 mm, 5 µm), 15:85 de MeOH:CO_2 (0,2% em v/v de DEA); taxa de fluxo 4 ml/min^{-1}). **Intermediário M1a:** *ee* = 98,4%; TR 1,47 min. **Intermediário M1b:** *ee* = 99,4%; TR 1,84 min.

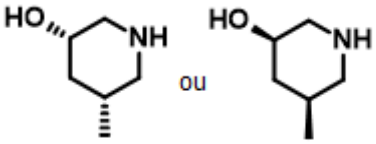
Intermediário M2a: (3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol



[1202] Um frasco que contém (3*R*,5*S*)-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*S*,5*R*)-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol (**Intermediário M1a**; 200 mg, 0,97 mmol) em etanol (10 ml) foi desgaseificado com argônio por 5 min. Pd/C (10% em peso; 104 mg) foi adicionado e a suspensão foi desgaseificada com argônio por mais 10 min. O frasco foi evacuado e preenchido novamente com hidrogênio duas vezes antes de ser agitado em temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio por 2 h. A reação foi filtrada através de celite (eluente metanol) e o filtrado foi concentrado em vácuo para gerar o composto do título (110 mg, 98%) como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 3,59–3,51 (m, 1 H), 3,11–3,04 (m, 1 H), 2,90–2,81 (m, 1 H), 2,20 (dd, *J* = 11,8, 10,4 Hz, 1 H), 2,07–1,98 (m, 2 H), 1,67–

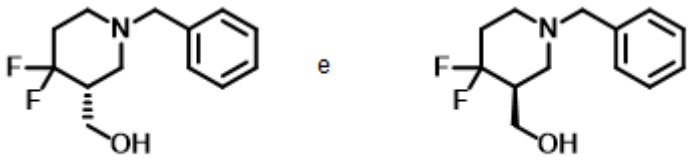
1,54 (m, 1 H), 1,01–0,86 (m, 4 H).

[1203] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário M2a**, a partir da amina mostrada na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Pirimidin-4-ol
Intermediário M2b: (3*S*,5*R*)-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*R*,5*S*)-5-metilpiperidin-3-ol 	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4,49 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 3,32–3,25 (m, 1 H), 2,90 (dddd, *J* = 11,4, 4,6, 2,1, 1,0 Hz, 1 H) 2,76–2,67 (m, 1 H), 2,19–2,03 (m, 1 H), 1,99 (dd, *J* = 11,5, 10,0 Hz, 1 H), 1,88–1,78 (m, 2 H), 1,48–1,35 (m, 1 H), 0,84–0,73 (m, 4 H).	**Intermediário M1b:** (3*S*,5*R*)-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol ou (3*R*,5*S*)-1-benzil-5-metilpiperidin-3-ol

[1204] **Intermediário N1a** e **Intermediário N1b** representam um par de enantiômeros quando um é o (*S*)-(piperidin-3-il)metanol e o outro é o (*R*)-(piperidin-3-il)metanol. Não se determinou qual é o (*S*)-enantiômero e qual é o (*R*)-enantiômero. Os compostos foram separados por quiral preparatório com o uso do método descrito abaixo.

Intermediário N1a e Intermediário N1b: (*R*)-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol e (*S*)-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

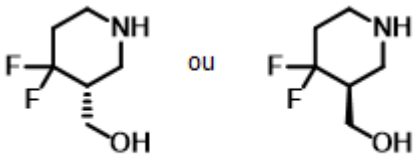


[1205] O *rac*-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol comercialmente disponível (254 mg) foi dissolvido em 50 mg/ml em isopropanol e foi, então, purificado por SFC (Lux iC5 (21,2 mm x 250 mm, 5 µm), 10:90 de isopropanol:CO_2 (0,2% em v/v de NH_3; taxa de fluxo 21 ml/min^{-1}). O enantiômero de eluição anterior foi identificado como **Intermediário N1a** e o enantiômero de eluição posterior foi identificado como **Intermediário N1b**. Frações combinadas de cada um

foram, então, concentradas em vácuo antes de serem armazenadas em um forno a vácuo a 35 °C e 5 mbar, o que fornece **Intermediário N1a** (102 mg) e **Intermediário N1b** (100 mg) como gomas claras.

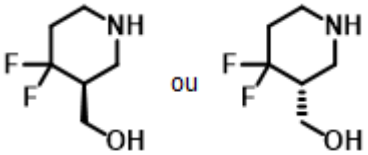
[1206] Análise de pureza quiral foi determinada por SFC (Lux iC5 (4,6 mm x 250 mm, 5 µm), 10:90 de isopropanol:CO_2 (0,2% em v/v de DEA); taxa de fluxo 4 ml/min^{-1}). **Intermediário N1a:** *ee* = 96,6%; TR 1,70 min. **Intermediário N1b:** *ee* = 97,8%; TR 1,91 min.

Intermediário N2a: (*R*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*S*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

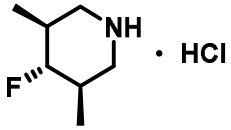


[1207] Um frasco que contém (*R*)-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*S*)-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol (**Intermediário N1a**; 102 mg, 0,42 mmol) em etanol (8,0 ml) foi desgaseificado com argônio por 2 min. Pd/C (10% em peso; 45 mg) foi adicionado e a suspensão foi desgaseificada com argônio por mais 10 min. O frasco foi evacuado e preenchido novamente com hidrogênio duas vezes antes de ser agitado em ta sob um balão de hidrogênio por 3 h. A reação foi filtrada através de celite (eluente metanol) e o filtrado foi adicionalmente filtrado através de algodão. O filtrado foi concentrado em vácuo, o que fornece o composto do título (64 mg, 100%) como um óleo incolor que cristalizou mediante permanência. ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 3,92 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1 H), 3,51 (dd, *J* = 11,2, 8,6 Hz, 1 H), 3,27–3,21 (m, 1 H), 3,07–3,00 (m, 1 H), 2,82–2,74 (m, 1 H), 2,61 (t, *J* = 12,7, 10,3, 1,7 Hz, 1 H), 2,12–1,96 (m, 2 H), 1,92–1,78 (m, 1 H).

[1208] Os seguintes exemplos tabulados foram preparados através de um método análogo àquele usado para a preparação do **Intermediário N2a**, a partir da amina mostrada na Tabela.

Intermediário	Dados e comentários	Pirimidin-4-ol
Intermediário N2b: (*S*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol 	^{1}H RMN (500 MHz, metanol-*d*$_4$) δ 3,92 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1 H), 3,51 (dd, *J* = 11,2, 8,7 Hz, 1 H), 3,27–3,20 (m, 1 H), 3,07–3,00 (m, 1 H), 2,82–2,74 (m, 1 H), 2,61 (t, *J* = 12,6, 10,2, 1,7 Hz, 1 H), 2,12–1,96 (m, 2 H), 1,92–1,78 (m, 1 H).	**Intermediário N1b:** (*S*)-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol ou (*R*)-(1-benzil-4,4-difluoropiperidin-3-il)metanol

Intermediário O1: Cloridrato de (3*R*,4*r*,5*S*)-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidina



Etapa 1: (3R,4r,5S)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol e (3R,4s,5S)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol

[1209] A uma solução de (3*R*,5*S*)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ona (100 mg, 0,46 mmol) em metanol (1,0 ml) a 5 °C foi adicionado boroidreto de sódio (21 mg, 0,55 mmol) em duas porções. Permitiu-se que a reação esquentasse até temperatura ambiente e fosse agitada por 16 h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água e EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$) e concentrada em vácuo para gerar uma mistura de 1:1 de (3*R*,4*r*,5*S*)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol e (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (98 mg, 97%) como um óleo incolor. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36–7,31 (m, 8 H), 7,30–7,25 (m, 2 H), 3,60–3,56 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,87–2,79 (m, 2 H), 2,72–2,66 (m, 1 H), 2,56–2,49 (m, 2 H), 1,98 (t, *J* = 11,4 Hz, 2 H),1,94–1,83 (m, 2 H), 1,75–1,65 (m, 4 H), 0,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 6 H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); OH não observado.

Etapa 2: (3R,4r,5S)-1-benzil-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidina

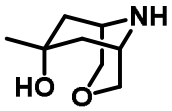
[1210] A uma solução de (3*R*,4*r*,5*S*)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol e (3*R*,4*s*,5*S*)-1-benzil-3,5-dimetilpiperidin-4-ol (da etapa 1; 50 mg,

0,23 mmol) em CH_2Cl_2 (2 ml) a -78°C foi adicionado DAST (60 ul, 0,46 mmol) e permitiu-se que a reação esquentasse até temperatura ambiente e fosse agitada por 16 h. Na mistura de reação foi adicionado $NaHCO_3$ aq. sat. e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), e concentradas em vácuo para gerar (3*R*,4*r*,5*S*)-1-benzil-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidina (47 mg, 88%) como um óleo amarelo. Análise de RMN de ^1H indicou que um único diastereoisômero foi isolado. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39–7,26 (m, 5 H), 3,64 (dt, *J* = 50,2, 9,9 Hz, 1 H), 3,51 (s, 2 H), 2,86 (dtd, *J* = 11,2, 4,5, 3,8, 2,0 Hz, 2 H), 2,04–1,91 (m, 2 H), 1,74 (td, *J* = 11,7, 1,3 Hz, 2 H), 0,99 (d, *J* = 6,5 Hz, 6 H).

Etapa 3: Cloridrato de (3R,4r,5S)-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidina

[1211] Um frasco que contém (3*R*,4*r*,5*S*)-1-benzil-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidina (da etapa 2; 47 mg, 0,21 mmol) em etanol (4 ml) foi desgaseificado com argônio por 5 min. Pd/C (10% em peso; 23 mg) foi adicionado e a suspensão foi desgaseificada com argônio por mais 10 min. O frasco foi evacuado e preenchido novamente com hidrogênio duas vezes antes de ser agitado em temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio por 5 h. Uma amostra adicional de Pd/C (10% em peso; 23 mg) foi adicionada e o frasco foi evacuado e preenchido novamente com hidrogênio duas vezes antes de ser agitado em temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio por 16 h. A reação foi filtrada através de celite (eluente metanol) e o filtrado foi concentrado sob 100 mbar de pressão. Uma solução de 3 M de HCl em 1,4-dioxano (0,6 ml) foi adicionada nesse resíduo e a solução foi agitada por 10 min, antes de ser concentrada sob pressão reduzida para gerar o composto do título (31 mg, 87%) como um sólido branco. ^1H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 3,98 (dtd, *J* = 48,8, 10,0, 1,6 Hz, 1 H), 3,42–3,30 (m, 2 H), 2,81 (t, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 2,14–2,02 (m, 2 H), 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H); LCMS (Método T4); TR 0,16 min; m/z 132 $[M+H]^+$.

Intermediário P1: (1*R*,5*S*,7*s*)-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol



Etapa 1: (1R,5S,7s)-9-benzil-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol

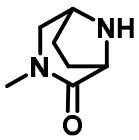
[1212] Brometo de metilmagnésio (3,0 M de solução em Et_2O; 0,72 ml, 2,16 mmol) foi adicionado gota-a-gota em uma solução de 9-benzil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona (100 mg, 0,43 mmol) em THF (4,32 ml) em ta. A solução foi, então, agitada a 60 °C de um dia para o outro. Após esse tempo, a mistura de reação foi resfriada até ta e brometo de metilmagnésio adicional (3,0 M de solução em Et_2O; 0,72 ml, 2,16 mmol) e THF (5 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 60 °C por mais 3 d. A mistura foi arrefecida bruscamente através da adição cuidadosa e lenta de água. A mistura foi extraída com EtOAc e os extratos orgânicos lavados com salmoura, então, secos ($MgSO_4$) e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase normal (10 g de KP-Sil da Biotage; 20% a 100% de EtOAc em ciclo-hexano que fornece (1*R*,5*S*,7*s*)-9-benzil-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (77 mg, 72%) como um óleo marrom. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40–7,33 (m, 2 H), 7,36–7,28 (m, 2 H), 7,29–7,22 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 3,97–3,93 (m, 2 H), 3,81–3,77 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,75–2,69 (m, 2 H), 2,18 (dd, *J* = 14,7, 5,4 Hz, 2 H), 1,60 (d, *J* = 14,9 Hz, 2 H), 1,32 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H). *Um diastereoisômero único foi observado. Dessa forma, o mesmo foi designado como adição de metila a partir da face exo. RMN de NOESY mostra picos cruzados entre metila e prótons de CH_2 adjacentes (ambos os prótons axial e equitorial), assim, implica-se que a metila foi adicionada da face superior na medida em que esse resultado não seria possível com a trans-metila para os prótons de CH_2 axiais*.

Etapa 2: (1R,5S,7s)-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol

[1213] Pd/C (10% em peso) (25,00 mg, 0,0235 mmol) foi adicionado

em uma solução de (1*R*,5*S*,7*s*)-9-benzil-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (da etapa 1; 61 mg, 0,23 mmol) em etanol (2,3 ml), então, colocado sob uma atmosfera de hidrogênio e agitado a 30 °C de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de um coxim de Celite em uma coluna SCX-2 e lavada com etanol. O produto foi, então, eluído com 2 M de amônia metanólica. O solvente foi concentrado em vácuo, o que fornece o composto do título (35 mg, 87%) como um sólido marrom pálido. ^{1}H RMN (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s l, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,18 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 3,44–3,39 (m, 2 H), 2,37 (dd, *J* = 15,2, 5,4 Hz, 2 H), 2,00 (d, *J* = 15,2 Hz, 2 H), 1,33 (s, 3 H).

Intermediário P2: *rac*-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-2-ona



[1214] Uma mistura de hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral; 33 mg, 0,82 mmol) e 2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *rac*-*terc*-butila (124 mg, 0,55 mmol) foi agitada a 25 °C em DMF (6 ml) por 15 min. Iodometano (0,20 ml, 3,29 mmol) foi, então, adicionado. A solução resultante foi agitada nessa temperatura por 16 h. A salmoura foi adicionada e a solução foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo, o que fornece o intermediário protegido por Boc (78 mg) como um sólido amarelo vivo. O sólido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (8 ml) e TFA (0,60 ml, 0,55 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada em ta por 16 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por coluna SCX-2 (2 g), o que fornece o composto do título (40 mg, 52%) como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 3,74 (ddt, *J* = 6,3, 3,3, 1,0 Hz, 1 H), 3,69–3,64 (m, 1 H), 3,52 (ddd, *J* = 11,6, 4,3, 1,1 Hz, 1 H), 3,04 (dd, *J* = 11,6, 1,0 Hz, 1 H),

2,85 (s, 3 H), 2,13–1,95 (m, 3 H), 1,86–1,72 (m, 1 H).

Intermediário P3: (1*R*,5*S*)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida



[1215] Dimetilamina (2 M em THF; 0,8 ml, 1,59 mmol) foi adicionada em uma solução agitada de ácido (1*R*,5*S*)-9-(*terc*-butoxicarbonil)-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (72 mg, 0,27 mmol){{quantidades de reagente:fileira 4}}_XXXXX_ e HATU (121 mg, 0,32 mmol){{quantidades de reagente:fileira 1}}_XXXXX_ em DMF (4 ml).{{quantidades de solvente:fileira 1}}_XXXXX_ A solução resultante foi agitada a 25 °C{{Temperatura:fileira 1}}_XXXXX_ por 16 h{{Tempo:fileira 1}}_XXXXX_. Salmoura foi adicionada e a solução foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo, o que fornece o intermediário protegido por Boc (67 mg) como uma cera amarela. O produto bruto foi, então, dissolvido em CH_2Cl_2 (8 ml){{Solvente + Molaridade de Rxn:fileira 2}}_XXXXX_ e TFA (0,60 ml, 0,67 mmol){{quantidades de reagente:fileira 2}}_XXXXX_ foi adicionado. A solução resultante foi agitada em ta por 16 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por uma coluna SCX-2 (2 g) que fornece o composto do título (38 mg, 72% mmol){{quantidade de produto:fileira 1}}_XXXXX_ como um sólido branco que foi usado sem purificação adicional. ^{1}H RMN (600 MHz, metanol-d_4) δ 4,16–4,08 (m, 1 H), 3,98–3,86 (m, 4 H), 3,16 (s, 3 H), 3,00–2,96 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,10–2,02 (m, 2 H), 1,93–1,85 (m, 2 H).

Ensaios Biológicos

Ensaio de HTRF

[1216] Cada reação de HTRF de 15 µl em uma Proxiplaca preta de 384 poços (Perkin Elmer) continha 1 nM de Trx-6xHis-BCL6 (produção doméstica, domínio de BTB de BCL6 humana cobrindo a sequência de

aminoácidos 5 a 129), 300 nM de peptídeo de BCOR-AF633 (RSEIISTAPSSWVVPGP-Cys-AlexaFluor 633-amida, Cambridge Research Biochemical) e 0,5 nM de criptato anti-6xHis-Terbium (CisBio Bioassays, França), em tampão de ensaio (25 mM de Hepes, pH 8, 100 mM de NaCl, 0,05% de Tween20, 0,5 mM de TCEP, 0,05% de albumina do soro bovino). Os compostos de teste em DMSO ou DMSO sozinhos foram adicionados aos poços com o uso de um dispensador acústico ECHO550 (Labcyte Inc) para fornecer a concentração de teste adequada em 0,7% em v/v de DMSO final. Após uma incubação de 2 horas à temperatura ambiente, a placa foi liga em um leitor de placa da Envision (Perkin Elmer) com excitação de laser de 337 nm, um primeiro filtro de emissão APC 665 nm e um segundo filtro de emissão Europium 615 nm. A % de inibição em cada concentração foi calculada normalizando-se a razão de FRET aos controles adequados altos (DMSO com todos os reagentes) e baixos (DMSO sem BCL6). As IC_{50}s de composto foram determinadas com o uso do software GraphPad Prism 6.0 ou Dotmatics (Bishops Stortford, Reino Unido) adaptando-se os dados normalizados a uma equação de adaptação logística de quatro parâmetros sigmoidais.

[1217] Os resultados desse ensaio são mostrados na Tabela 1 acima.

Ensaio de NanoBRET

[1218] Um ensaio celular de Transferência de Energia de Ressonância de nano-Bioluminescência (nanoBRET), (Promega NanoBRET Nano-Glo Detection System, número de catálogo N1662), foi usado para detectar a inibição da interação de proteína-proteína correpressora de BCL6-NCOR2(SMRT). A BCL6 e NCOR2 de comprimento total de codificação de DNA foram inseridas nos vetores pFC32K.NanoLuc e pFC14K.HaloTag (Promega) para produzir proteínas de fusão com etiqueta C-terminal BCL6-nanoLuc e NCOR2-

HaloTag, respectivamente. Células HEK293T (8×10^5) foram colocadas em placas em cada poço de uma placa de 6 poços e cotransfectadas 24 horas depois com Fugene 6 (nº de cat Promega E2691) e 2,2 µg de BCL6-nanoLuc de codificação de plasmídeos de DNA total como doador e NCOR2-HaloTag como aceitante, a uma razão de DNA de doador:aceitante de 1:25. Em 20 h após transfecção, as células foram coletadas, lavadas com PBS e trocadas em meios que contêm OptiMEM sem vermelho de fenol+4% de FBS (Life Technology). A densidade celular foi ajustada para $5x10^5$ células/ml e 20 µL colocados em placa em cada poço da placa de ensaio branco NUNC de 384 poços (ThermoScientific nº de cat NUNC 10080681), que contém compostos de teste em DMSO ou DMSO sozinho para gerar 0 a 100 µM em 0,5% em v/v de concentrações finais de DMSO mais 0,5 µg/ml de ligante de fluorescência NanoBRET 618. As células foram incubadas por 6 horas a 37 °C/5% de CO_2, então, o substrato de furimazina de NanoBRET (Promega) foi adicionado para fornecer uma concentração final de 10 µM. Após uma curta centrifugação, as placas foram lidas em um leitor de placas de Envision (Perkin Elmer) equipado com filtros de espelho duplo LUM/D600, banda de passa Lum de 450/40 nm e passa longa D605 nm, com uma leitura de 0,1 s para determinar a razão de BRET. A % de inibição em cada concentração de teste foi calculada normalizando-se a razão de BRET aos controles alto e baixo adequados. As IC_{50}s de composto foram determinadas com o uso do software Graphpad Prism 6.0 ou Dotmatics adaptando-se os dados normalizados a uma equação de adaptação logística de quatro parâmetros sigmoidais.

[1219] Os resultados obtidos com o uso desse ensaio são mostrados na Tabela 2 acima.

Ensaio de degradação de BCL6 com base em imunofluorescência

[1220] Os valores de DC_{50} (concentração de composto em que 50%

da proteína de BCL6 endógena é degradada) foram determinados nas células de SUDHL-4 (American Type Culture Collection) em um ensaio com base em imunofluorescência com o uso de um sistema de imaginologia de alto teor InCell2200 (GE Healthcare). Brevemente, 40 µl de células de suspensão de linfoma cultivadas em RPMI a 1640 a 10% de FBS (Sigma-Aldrich ou PAN Biotech, UK Ltd) foram dispostas em placas em placas de Cell Carrier Ultra com 384 poços (catálogo da Perkin Elmer 6057300) revestidas com fibronectina (catálogo da Sigma F1141) a 1,2 104 células/poço. Após 20 horas, a cultura celular a 37 ºC/incubador de CO_2, os compostos foram dispensados na placa de cultura celular com o uso do dispensador acústico ECHO550 (Labcyte, Inc.), como resposta de concentração de 8 pontos (variando de 5 nM a 10 µM) em 0,67% de concentração final de DMSO. As células foram incubadas com o composto por 2 horas a 37 ºC/incubador de CO2 seguido por fixação em 4,5% de formaldeído (solução de formaldeído a 37%, catálogo da Sigma F8775) à temperatura ambiente por 15 min. Após a fixação, as células foram lavadas em 1xTBS (Solução Salina de Tampão Tris) com o uso de um Power Washer 384 (Tecan Group Ltd). O bloqueio e permeabilização celular foram realizados incubando-se as células fixas por 1 hora à temperatura ambiente em 1xTBS, 5% de BSA, 1% de Triton X100, seguido por três lavagens na lavadora de placa PW384. Os anticorpos primários e secundários foram preparados em 1xTBS, 1% de BSA, 0,2% de Triton X100. A expressão de BCL6 foi detectada incubando-se as células por 1,5 h com anticorpo policlonal de coelho de BCL6 (Sigma Catalogue HPA004899) a 1:250, 0,8 µg/ml, seguido por 1 hora em anticorpo conjugado de galinha anticoelho Alexa 488 (Life Technology) a 1:500. Após a incubação em cada anticorpo, as células foram lavadas quatro vezes em 1xTBS-0,05% de tween na lavadora de placa PW384. As células foram, por fim, incubadas por 60 min com manchamento nuclear de corante RedDot2 (Biotium) a 0,5x a

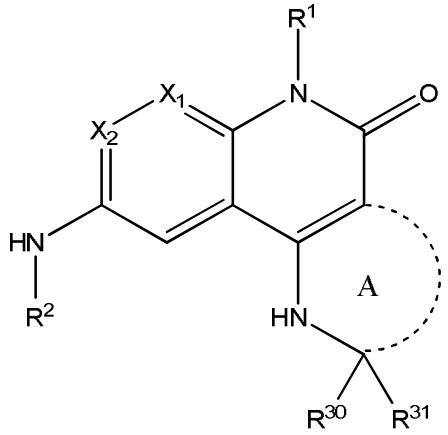
concentração de estoque em 1xTBS. A expressão de BCL6 na ausência ou presença do composto foi detectada no InCell2200 com uma objetiva de 20x e quantificada na estação de trabalho do Analisador InCell Analyser 3.7.2 (GE Healthcare). A % de resposta em cada concentração foi calculada normalizando-se a expressão de BCL6 na presença de composto para os controles apropriados alto (DMSO) e baixo (DMSO com 7 μM de um composto de controle (5-((5-cloro-2-((3R,5S)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-3-(3-hidróxi-3-metilbutil)-1-metil-1,3-di-hidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona)). Os valores de IC_{50}s de composto foram determinados com o uso do software GraphPad Prism 6.0 ou Dotmatics (Bishops Stortford, Reino Unido) adaptando-se os dados normalizados a uma equação de adaptação logística de quatro parâmetros sigmoidais.

[1221] Os resultados obtidos com o uso desse ensaio são mostrados na Tabela 3 acima.

[1222] Embora modalidades específicas da invenção tenham sido descritas no presente documento para o propósito de referência e ilustração, várias modificações serão aparentes a uma pessoa habilidosa na técnica sem se afastar do escopo da invenção conforme definido pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I), ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é conforme mostrado abaixo:



Fórmula (I)

em que:

X_1 é selecionado dentre N ou CR^a, em que R^a é selecionado dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, halogênio, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano ou NR^bR^c, em que R^b e R^c são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

X_2 é selecionado dentre N, CH, CF, CCl ou C-CH_3;

R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

-L-Y-Z

em que:

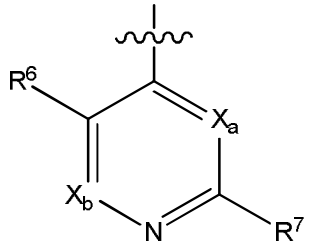
L está ausente ou é (1-3C)alquileno;

Y está ausente ou é O, C(O), C(O)O ou C(O)N(R^e), em que R^e é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

Z é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é opcionalmente substituído, ainda, por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-

2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

R^2 é selecionado dentre um grupo de Fórmula A mostrado abaixo:



Fórmula A

em que:

~ denota o ponto de ligação;

X_a é selecionado dentre N, CH ou CF;

X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

R^6 é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-4C)alquila, (1-4C)alcóxi, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, nitro, (2-4C)alquenila, (2-4C)alquinila ou um grupo da fórmula:

$-Y_3-Z_3$

em que:

Y_3 está ausente ou é O, S, SO, SO_2, $N(R^j)(CR^jR^k)_{q1}$ (em que q_1 é 0, 1 ou 2), C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R^j)$, $N(R^j)C(O)$, $N(R^j)C(O)N(R^k)$, $N(R^j)C(O)O$, $OC(O)N(R^j)$, $S(O)_2N(R^j)$ ou $N(R^j)SO_2$, em que R^j e R^k são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (2-4C)alquenila, (2-4C)alquinila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila ou heterociclila de 4 a 12 membros; em que Z_3 é ainda opcionalmente

substituído por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, CO_2H, SO_2NH_2, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m, OR^l ou SR^l em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila; ou Z^3 é ainda opcionalmente substituído por um grupo da fórmula:

$-L_Z-W_Z$

em que:

L_Z é um (1-5C)alquileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila ou oxo; e

W_Z é halo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, ciano, hidróxi, (1-4C)alcóxi, $C(O)R^{xa}$, $COOR^{xa}$, $C(O)NR^{xa}R^{xb}$ ou $NR^{xa}R^{xb}$, em que R^{xa} e R^{xb} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila;

R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, (1-4C)haloalquila ou ciano, em que cada substituinte (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é ainda opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, hidróxi, (1-2C)alcóxi, NR^uR^v, (1-2C)aminoalquila ou halo, em que R^u e R^v são independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, ciano, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

$Y_5-L_5-Z_5$

em que:

Y_5 está ausente ou é selecionado dentre C(O)O ou $C(O)N(R^w)$, em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila;

L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

Z_5 é hidrogênio, (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 6 membros; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano, nitro ou hidróxi; ou

R^{30} e R^{31} estão ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formem um anel carbocíclico de 4 a 6 membros ou um anel heterocíclico; e

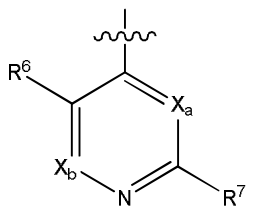
O Anel A é um anel heterocíclico de 6 ou 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, espiro-ciclopropila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano ou hidróxi.

2. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X_2 é CH.

3. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que X_1 é selecionado dentre N ou CH.

4. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que X_1 é CH.

5. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é um grupo de Fórmula A mostrado abaixo:



Fórmula A

em que:

 denota o ponto de ligação;

X_a é selecionado dentre N, CH ou CF;

X_b é selecionado dentre N ou CR^{x1}, em que R^{x1} é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

R^6 é selecionado dentre hidrogênio, flúor, cloro, bromo, (1-2C)alquila, ciano, acetilenila, CH_2F, CF_2H ou CF_3;

R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano ou um grupo da fórmula:

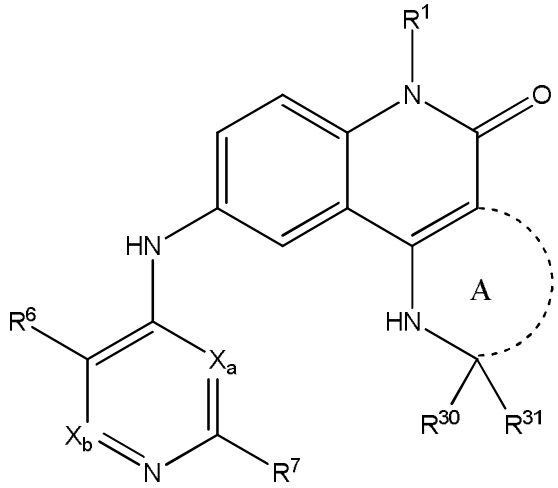
$-Y_3-Z_3$

em que:

Y_3 está ausente ou é O, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R^j)$ ou $N(R^j)C(O)$, em que R^j é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 12 membros; em que Z_3 é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, $C(O)NR^lR^m$, NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila.

6. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula estrutural Ic mostrada abaixo:



Fórmula Ic

em que cada um dentre R^1, R^6, R^7, X_a, X_b, R^{30}, R^{31} e Anel A está de acordo com a reivindicação 1.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que X_b é selecionado dentre CH, CCl, CF, CBr ou CCH_3.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que R^6 é selecionado dentre cloro, flúor, bromo, metila ou ciano.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, caracterizado pelo fato de que R^7 é selecionado dentre hidrogênio, halo, (1-2C)alquila, (1-2C)alcóxi, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, ciano ou um grupo da fórmula:

$-Y_3-Z_3$

em que:

Y_3 está ausente ou é O, C(O), C(O)O ou C(O)N(R^j), em que R^j é selecionado dentre hidrogênio ou (1-4C)alquila; e

Z_3 é hidrogênio, (1-6C)alquila, (3-6C)cicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 4 a 11 membros; em que Z_3 é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre (1-4C)alquila, halo, oxo, (1-4C)haloalquila, (1-4C)haloalcóxi, (1-4C)alcoxialquila, ciano, C(O)N$R^l R^m$,

NR^lR^m ou OR^l, em que R^l e R^m são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-4C)alquila ou (3-6C)cicloalquila.

10. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre hidrogênio ou um grupo da fórmula:

-L-Z

em que:

L está ausente ou é (1-3C)alquileno; e

Z é (1-6C)alquila, arila, (3-6C)cicloalquila, (3-6C)cicloalquenila, heteroarila de 5 ou 6 membros ou heterociclila de 5 ou 6 membros; em que Z é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila.

11. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R^1 é selecionado dentre hidrogênio, (1-6C)alquila ou um grupo da fórmula:

-L-Z

em que:

L é (1-2C)alquileno; e

Z é (3-6C)cicloalquila ou heterociclila de 4 a 7 membros; em que Z é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes independentemente selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)aminoalquila, ciano, NR^gR^h ou OR^g; em que R^g e R^h são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou metila.

12. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente

aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^{30} é selecionado dentre (1-4C)alquila, (3-6C)cicloalquila, (1-4C)haloalquila ou ciano, em que cada substituinte (1-4C)alquila e/ou (3-6C)cicloalquila é ainda opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-4C)alquila, ciclopropila, hidróxi, (1-2C)alcóxi ou halo.

13. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato que R^{31} é selecionado dentre hidrogênio, (1-4C)alquila, ciano, (1-4C)haloalquila ou um grupo da fórmula:

Y_5-L_5-Z_5

em que:

Y_5 está ausente ou é C(O)N(R^w), em que R^w é selecionado dentre hidrogênio ou metila;

L_5 está ausente ou é (1-2C)alquileno; e

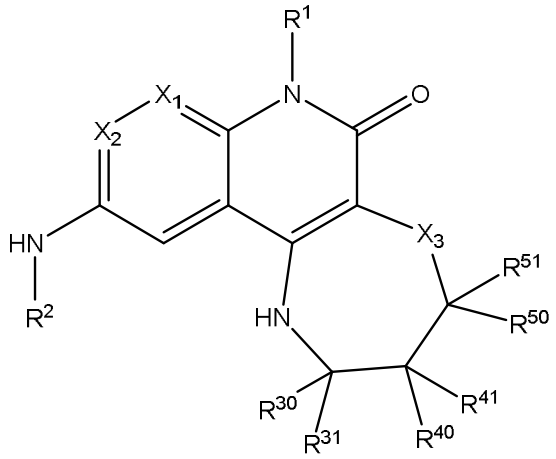
Z_5 é hidrogênio, (1-6C)alquila, ciclopropila ou uma heteroarila de 5 ou 6 membros; em que Z_5 é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dentre (1-2C)alquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano, nitro ou hidróxi.

14. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o Anel A é um anel heterocíclico de 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, espiro-ciclopropila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, NH_2, ciano ou hidróxi.

15. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 14, caracterizado pelo fato de que o Anel A é um anel heterocíclico de 7 membros, que, além dos grupos substituintes R^{30} e R^{31}, é ainda opcionalmente substituído por um ou mais grupos substituintes selecionados dentre oxo, (1-2C)alquila, ciclopropila, fluoro, (1-2C)fluorooalquila, (1-2C)alcóxi ou ciano.

16. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula estrutural Id mostrada abaixo:



Fórmula Id,

em que cada um dentre X_1, X_2, R^1, R^2, R^{30} e R^{31} está de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores;

X_3 é CH_2, O, S, SO_2 ou NH; e

R^{40}, R^{41}, R^{50} e R^{51} são independentemente selecionados dentre hidrogênio, (1-2C)alquila, (3-6C)cicloalquila, halo, (1-2C)haloalquila, (1-2C)haloalcóxi, (1-2C)alcóxi, (1-4C)alcoxialquila, (1-2C)aminoalquila, NH_2, ciano, nitro, OH, $C(O)OR^{z1}$, $C(O)N(R^{z2})R^{z1}$, $NR^{z2}C(O)R^{z1}$, em que R^{z1} e R^{z2} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio ou (1-2C)alquila; ou

R^{40} e R^{41}, e/ou R^{50} e R^{51}, estão ligados de modo que, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formem um anel heterocíclico ou anel carbocíclico de 3 a 6 membros.

17. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R^1 é metila.

18. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que R^{30} é ciclopropila.

19. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que X_3 é O.

20. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que R^{50} e R^{51} são hidrogênio.

21. Composto, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado pelo fato de que R^{40} e R^{41} são flúor.

22. Composto, ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre um dos seguintes:

(*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*R*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-etil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(S)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2,2,7-trimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-(metoximetil)-2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2,3,3,7-tetrametil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2',7'-dimetil-6'-oxo-1',2',6',7'-tetra-hidro-4'*H*-espiro[ciclopropano-1,3'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-10'-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-(((2*S*,4*S*)-2,4,7-trimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-etil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-ciclopropil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-ciclobutil-6-metil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((7'-metil-6'-oxo-3',4,4',5,6',7'-hexa-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-10'-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-(difluorometil)-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila ;

(*R*)-2-ciclopropil-10-((5,6-dicloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

Ácido (*S*)-6-cloro-5-ciano-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

Ácido (*R*)-6-cloro-5-ciano-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)picolínico;

(*S*)-6-(azetidina-1-carbonil)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)-6-(3-(trifluorometil)azetidina-1-carbonil)nicotinonitrila;

(*S*)-10-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-2-ciclopropil-10-((2,3-dicloropiridin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-(metoximetil)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-1-(5-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(S)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

10'-((5-cloro-2-(3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7'-metil-3',4,4',5-tetra-hidro-1'*H*,2*H*-espiro[furan-3,2'-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin]-6'(7'*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((2-(2-oxa-6-azaadamantan-6-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-

1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona

(*R*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2,3,7-trimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-

il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(2*S*)-10-((2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-1-(5-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(2-metil-1-oxo-2,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(2*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-difluoro-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(2*S*)-10-((2-(3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(2*S*)-10-((2-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-

1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

(*S*)-1-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,6-dioxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetilpiperidina-4-carboxamida;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolina-5,6(1*H*,7*H*)-diona;

rac-(2R,3S)-10-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1H,7H)-diona;

rac-(2R,3R)-10-((5-cloro-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,3,7-trimetil-2,3-di-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-c]quinolina-5,6(1H,7H)-diona;

(S)-2-cloro-4-((2,7-dimetil-6-oxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-6-oxo-1,2,3,5,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[6,5-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-1,2,3,4,5,6-hexa-hidrobenzo[*h*][1,6]naftiridin-9-il)amino)nicotinonitrila;

2-cloro-4-((2,6-dimetil-5-oxo-2,3,5,6-tetra-hidro-1*H*-[1,4]tiazino[2,3-*c*]quinolin-9-il)amino)nicotinonitrila;

(*S*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-

il)amino)nicotinonitrila;

10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*s*)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*R*)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*][1,8]naftiridin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidroxi-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3S,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-(2-(metilamino)etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,3*R*,5*S*)-3-hidroxi-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dioxido-3-thia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,4*R*,5*R*)-4-fluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*R*)-2-cloro-4-((2-ciclopropil-7-metil-5,5-dioxido-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]tiazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*R*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*,7*S*)-7-hidroxi-7-metil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonan-9-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((*S*)-2-metilmorfolino)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((2-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-cloropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(3,3-dioxido-3-tia-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

2-cloro-4-((2,7-dimetil-5,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexa-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,5-c]quinolin-10-il)amino)nicotinonitrila;

(*S*)-10-((5-cloro-2-(4-hidroxi-7,8-di-hidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5*H*)-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*R*,5*S*)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((3*S*,5*R*)-3-hidroxi-5-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((1*S*,5*R*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((5-cloro-2-((1*R*,5*S*)-3-metil-2-oxo-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-c]quinolin-6(7*H*)-ona;

(1*R*,5*S*,7*S*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

(1*R*,5*S*,7*R*)-9-(5-cloro-4-(((*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-3-oxa-9-azabiciclo[3.3.1]nonano-7-carboxamida;

(*S*)-10-((3-cloropiridin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-3-(4-(5-cloro-4-((2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-10-il)amino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)propanonitrila;

(*S*)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-10-((5-fluoro-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pirimidin-4-il)amino)-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(*S*)-10-((2-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona;

(2*S*)-10-((5-cloro-2-(3-metil-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona; e

(*S*)-10-((5-cloro-2-(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)pirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropil-3,3-difluoro-7-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-[1,4]oxazepino[2,3-*c*]quinolin-6(7*H*)-ona.

23. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou um sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou um sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que se destina ao uso em terapia.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou um solvato, hidrato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que se destina ao uso no tratamento de câncer.

26. Composto ou composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que o dito câncer é linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de célula T angioimunoblástico (AITL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide crônica (CML), mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) ou carcinomas de célula escamosa (SCC) da cabeça e

pescoço, esôfago, pulmão ou ovário.

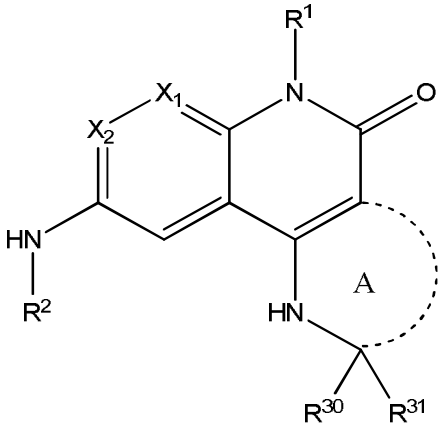
27. Método para o tratamento de câncer em um sujeito que precisa de tal tratamento, sendo que o dito método é caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o dito câncer é linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma de Burkitt (BL), linfoma de célula T angioimunoblástico (AITL), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide crônica (CML), mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) ou carcinomas de célula escamosa (SCC) da cabeça e pescoço, esôfago, pulmão ou ovário.

RESUMO

Patente de invenção: **“INIBIDORES DE BCL6”.**

A presente invenção se refere a compostos de fórmula I que funcionam como inibidores da atividade de BCL6 (linfoma 6 de células B):



Fórmula I

em que X_1, X_2, R^1, R^2, R^{30}, R^{31} e Anel A são, cada um, conforme definido no presente documento. A presente invenção também se refere a processos para a preparação desses compostos, a composições farmacêuticas que compreendem os mesmos e ao seu uso no tratamento de distúrbios proliferativos, como câncer, bem como outras doenças ou afecções nas quais a atividade de BCL6 está implicada.