



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

(11) BR 112015032330-8 B1



(22) Data do Depósito: 26/06/2014

(45) Data de Concessão: 22/01/2019

(54) Título: CARBOXAMIDAS PRIMÁRIAS COMO INIBIDORES DE BKT

(51) Int.Cl.: A61K 31/405; A61K 31/454; A61K 31/4545; C07D 217/22.

(30) Prioridade Unionista: 26/06/2013 US 61/839.729; 30/10/2013 US 61/897.577.

(73) Titular(es): ABBVIE INC..

(72) Inventor(es): ANIL VASUDEVAN; DOMINIQUE BONAFoux; HEATHER M. DAVIS; KRISTINE E. FRANK; MICHAEL M. FRIEDMAN; MARTIN HEROLD J.; MICHAEL Z. HOEMANN; RAYMOND HUNTLEY; AUGUSTINE OSUMA; GEORGE SHEPPARD; GAGANDEEP K. SOMAL; JENNIFER VAN CAMP; STACY A. VAN EPPS; GRIER A. WALLACE; LU WANG; LU WANG; ZHI WANG; NOEL S. WILSON; XIANGDONG XU.

(86) Pedido PCT: PCT US2014044247 de 26/06/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/210255 de 31/12/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/12/2015

(57) Resumo: RESUMO Carboxamidas primárias como inibidores de BTK A invenção provê compostos da Fórmula (I): seus sais farmacologicamente aceitáveis, pró-fármacos, metabólitos biologicamente ativos, estereoisômeros e isômeros, em que as variáveis são definidas no relatório descritivo. Os compostos da invenção são úteis para tratar condições imunológicas e oncológicas.

"CARBOXAMIDAS PRIMÁRIAS COMO INIBIDORES DE BKT"**REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE CORRELATOS**

[001]Este pedido de patente reivindica a prioridade deste e o benefício de sua data de depósito ao Pedido de Patente U.S. Provisório Nº 61/839 729, depositado em 26 de junho de 2013 e ao Pedido de Patente U.S. Provisório Nº 61/897 577, depositado em 30 de outubro de 2013, cujos conteúdos são aqui incorporados, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002]As proteínas quinases representam uma grande família de proteínas que desempenham uma função central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares e na manutenção da função celular. Uma lista parcial, não limitante, dessas quinases inclui: tirosinas quinases não receptoras como a família Tec (BTK, ITK, Tec, ETK/BMX e RLK/TXK), a família Janus quinase (Jak1, Jak2, Jak3 e Tyk2); as quinases de fusão, como BCR-Abl, quinase de adesão focal (FAK), Fes, Lck e Syk; receptores de tirosina quinases como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a quinase receptora do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-R), a quinase receptora do fator de células-tronco, c-kit, o receptor do fator de crescimento de hepatócitos, c-Met, e o receptor do fator de crescimento de fibroblastos, FGFR3; e serina/treonina quinases como b-RAF, proteínas quinases ativadas por mitógenos (por exemplo, MKK6) e SAPK2β. A atividade quinase anormal foi observada em muitos estados de doença, incluindo transtornos proliferativos benignos e malignos, bem como em doenças resultantes da ativação inadequada dos sistemas imune e nervoso. Os novos compostos desta invenção inibem a atividade de uma ou mais proteínas quinase e, portanto, prevê-se que sejam úteis no tratamento de doenças mediadas por quinases.

[003]A tirosina quinase de Bruton (BTK) é uma tirosina quinase não receptora com uma função fundamental, em um hospedeiro, na sinalização de

imunorreceptores (BCR, FcεR, FcγR, DAP12, Dectina-1, GPVI, etc.) de células hematopoiéticas incluindo células B, plaquetas, mastócitos, basófilos, eosinófilos, macrófagos e neutrófilos, bem como osteoclastos envolvidos na destruição óssea (para revisões, ver Brunner *et al.*, 2005 *Histol. Histopathol.*, 20:945, Mohamed *et al.*, 2009 *Immunol. Rev.*, 228:58). Sabe-se que mutações em BTK levam à agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA), em seres humanos, e à imunodeficiência ligada ao cromossomo X (Xid) em camundongos, as quais são caracterizadas pela produção limitada de células B e títulos reduzidos de anticorpos (Lindvall *et al.*, 2005 *Immunol. Rev.*, 203:200). A ação combinada de BTK em múltiplos tipos de células a torna um alvo atraente na doença autoimune. BTK está relacionada a outras quinases da família Tec (ITK, Tec, ETK/BMX e RLK/TXK) com homologia de sequência.

[004]Em linfócitos B, BTK é necessária para o desenvolvimento de células B e para a mobilização de Ca²⁺ após o envolvimento do receptor de células B (BCR) (Khan *et al.*, 1995 *Immunity* 3:283; Genevier *et al.*, 1997 *Clin. Exp. Immun.*, 110:286), o qual se acredita ser posterior ao de quinases da família Src (como Lyn), Syk e PI3K. BTK demonstrou ser importante para respostas a antígenos do tipo 2, tanto dependentes como independentes do timo (Khan *et al.*, *Immunity* 1995; 3; 283). Em mastócitos, estudos utilizando camundongos *knock-outs* (desabilitados) para BTK (Hata *et al.*, 1998 *J. Exp. Med.*, 187:1235; Schmidt *et al.*, 2009 *Eur. J. Immun.*, 39:3228) indicam uma função para BTK na sinalização induzida por FcεRI, na liberação de histamina e na produção de citocinas como TNF, IL-2 e IL-4. Em plaquetas, BTK é importante para sinalização através do receptor da glicoproteína VI (GPVI) que responde ao colágeno e demonstrou promover a agregação plaquetária e contribuir para a produção de citocinas por sinoviócitos do tipo fibroblasto (Hsu *et al.*, 2013 *Immun. Letters*, 150:97). Em monócitos e macrófagos, BTK atua na sinalização induzida por FcγRI e pode também participar em respostas de citocinas

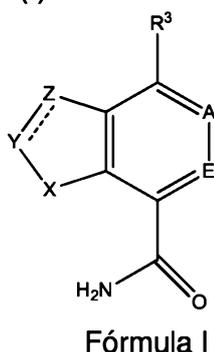
induzidas por Receptores Toll-Like incluindo TLR2, TLR4, TLR8 e TLR9 (Horwood *et al.*, 2003 *J. Exp. Med.*, 197:1603; Horwood *et al.*, 2006 *J. Immunol.*, 176:3635; Perez de Diego *et al.*, 2006 *Allerg. Clin. Imm.*, 117:1462; Doyle *et al.*, 2007 *J. Biol. Chem.*, 282:36959, Hasan *et al.*, 2007 *Immunology*, 123:239; Sochorava *et al.*, 2007 *Blood*, 109:2553; Lee *et al.*, 2008, *J. Biol. Chem.*, 283:11189).

[005]Portanto, espera-se que a inibição de BTK intervenha em diversas junções críticas das reações inflamatórias e resulte em uma supressão eficaz da resposta autoimune. Considerando que tais doenças envolvem a ativação de receptores de células B, é possível modular as interações anticorpo-receptor Fc e a sinalização do receptor GPVI pelo tratamento com inibidores de BTK. A inibição de BTK provavelmente atua na instauração da doença autoimune por bloquear a sinalização de BCR e na fase efetora pelo cancelamento da sinalização de FcR em macrófagos, neutrófilos, basófilos e mastócitos. Além do mais, o bloqueio de BTK ofereceria benefício adicional via a inibição da maturação de osteoclastos e, portanto, abrandaria as erosões ósseas e a destruição global da articulação associada com a artrite reumatoide. Inibir BTK pode ser útil para tratar doenças inflamatórias e alérgicas em um hospedeiro – por exemplo, (entre outras), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla (EM) e reações de hipersensibilidade do tipo I como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, asma alérgica e anafilaxia sistêmica. Para uma revisão sobre o direcionamento contra BTK como tratamento para transtornos inflamatórios e autoimunidade bem como para leucemias e linfomas, vide Uckun & Qazi, 2010 *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20:1457. Pela alta expressão de BTK em cânceres do sistema hematopoiético e por se acreditar que a sinalização dependente de BTK esteja desregulada nestes cânceres, acredita-se que os inibidores de BTK sejam tratamentos úteis para linfomas/leucemias de células B e outras doenças oncológicas – por exemplo, (entre outros) leucemia linfoblástica aguda (LLA),

leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH), linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) e leucemia mieloide aguda (para revisão, vide Buggy & Elias 2012 *Int Rev Immunol.* 31:119). Em conjunto, os inibidores de BTK proporcionam uma metodologia forte para tratar um hospedeiro de doenças inflamatórias e transtornos imunológicos bem como de cânceres hematológicos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Em uma primeira modalidade, a invenção provê um composto da Fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável, pró-fármaco, metabólito biologicamente ativo, isômero ou estereoisômero deste, em que:

X é NR^2 ou S;

Y é N ou CR^1 e Z é N ou CR^1 ; ou, Y é CR^1R^2 e Z é CR^1R^2 ;

A é N ou CR^4 ;

E é N ou CR^5 ;

R^1 é independentemente H, deutério, CN, halogênio, CF_3 , $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila opcionalmente substituído, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila opcionalmente substituído, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquenila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído ou heterociclila saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído;

R^2 é independentemente H, deutério ou $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila opcionalmente substituído;

R^3 é halogênio, $-N(R^a)_2$, arila opcionalmente substituído, (C_3-C_7) cicloalquila opcionalmente substituído, heterociclila saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído; ou

R^3 é $-R^{301}-L-R^{302}$ em que:

R^{301} é uma ligação, $-O-$, $-OCH_2-$, $-NR^d-$ ou (C_1-C_3) alquilenos opcionalmente substituído, e

L é fenila opcionalmente substituído, (C_3-C_6) cicloalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído ou um heterociclila saturado ou parcialmente saturado contendo um ou mais heteroátomos, em que pelo menos um destes é nitrogênio; ou

L é $-L^1-L^2$ em que L^1 é ligado a R^{301} e

L^1 é fenila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído ou carbociclo saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído ou um heterociclila saturado ou parcialmente saturado; e

L^2 é uma ligação, CH_2 , NR^d , $CH_2N(H)$, $S(O)_2N(H)$ ou $-O-$;

R^{302} é CN , $-CH_2CN$, $-C(=O)R^{302a}$ opcionalmente substituído, $-(CH_2)_n$ -heterociclila saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído ou $-S(O)_2(C_2)$ alquenila opcionalmente substituído;

em que R^{302a} é (C_1-C_4) alquila opcionalmente substituído, (C_2-C_4) alquenila opcionalmente substituído, (C_2-C_4) alquinila, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alquila, (C_3-C_6) cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, $-N(H)-$ heteroarila opcionalmente substituído ou $-(CH_2)_n$ -heterociclila insaturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído;

R^4 é H , deutério, CN , (C_1-C_3) alquila opcionalmente substituído, (C_3-C_6) cicloalquila opcionalmente substituído ou heterociclila saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído;

em que o heterociclila saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído e o heteroarila opcionalmente substituído contêm ao menos um átomo de nitrogênio; ou

R³ e R⁴, junto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, formam um anel carbocíclico saturado, insaturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído de 5 ou 6 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, S e O;

R⁵ é H, deutério, halogênio ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído;

R^a é selecionado independentemente a partir de H, -C(O)-(C₂-C₆)alquenila opcionalmente substituído, (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído, -(CH₂)_n-(C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituído, -(CH₂)_n-heterociclila opcionalmente substituído ou -(CH₂)_n-heteroarila opcionalmente substituído;

R^b é H, (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído, (C₂-C₆)alquenila opcionalmente substituído, (C₂-C₆)alquinila opcionalmente substituído, -CH₂-O-arila opcionalmente substituído ou -CH₂-O-heteroarila opcionalmente substituído;

R^c é independentemente H, (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído, (C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituído, heterociclila saturado ou parcialmente saturado opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído;

R^d é H, heterociclila opcionalmente substituído, -(CH₂)-(C₃-C₆)cicloalquila opcionalmente substituído, -(CH₂)-heteroarila opcionalmente substituído ou (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído;

R^f é (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído, (C₂-C₄)alquenila opcionalmente substituído ou (C₂-C₄)alquinila opcionalmente substituído; e

n é independentemente 0 ou 1.

[007]Em uma segunda modalidade, a invenção provê um composto de

acordo com a primeira modalidade, em que Y é CR¹ e o R¹ de Y é H, etenila opcionalmente substituído, etila opcionalmente substituído, metila opcionalmente substituído, 2,3-dihidrobenzofuranila opcionalmente substituído, 1,4-dioxanila opcionalmente substituído, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinila opcionalmente substituído, opcionalmente substituído 6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazinila, cromanila opcionalmente substituído, ciclohexenila opcionalmente substituído, ciclopropila opcionalmente substituído, tetrahidrofuranila opcionalmente substituído, isocromanila opcionalmente substituído, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinila opcionalmente substituído, isoxazolila opcionalmente substituído, morfolinila opcionalmente substituído, oxetanila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, piperidinila opcionalmente substituído, piperazinila opcionalmente substituído, 3,6-dihidro-2*H*-piranila opcionalmente substituído, pirano[4,3-*b*]piridinila opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, 3*H*-piridin-1-ona opcionalmente substituída, 1,2,3,6-tetrahidropiridinila opcionalmente substituído, pirimidinila opcionalmente substituído, opcionalmente substituído pirrolidinila, 2,5-dihidropirrolila opcionalmente substituído, tetrahidropiranila opcionalmente substituído ou tetrahidro-2*H*-tiopiranila opcionalmente substituído.

[008]Em uma terceira modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes em que R¹ é H ou R¹ é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir do grupo constituído por CN, OH, =O, halogênio, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcoxi, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH=CH₂, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)C(O)R^e, -C(O)(C₁-C₄)alquila, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-heterociclila opcionalmente substituído, -N(H)C(O)CH₃, N(CH₃)₂, -S(O)₂(C₁-C₄)alquila, -S(O)₂-pirrolidinila, (C₁-C₄)alcoxi, -CH₂-morfolinila, -CH₂CH₂-morfolinila, morfolinila, tetrahidropiranila;

em que R^e é (C₁-C₃)alquila, -CH₂Cl, -C≡CH, -C≡CCH₃, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(=CH₂)CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂-piperidinila, -CH₂O-fenila opcionalmente substituído.

[009]Em uma quarta modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes em que R³ é -N(H)C(O)CH=CH₂, isoxazolila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, pirimidinila opcionalmente substituído, tiazolila opcionalmente substituído ou tienila opcionalmente substituído.

[010]Em uma quinta modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes de acordo com a reivindicação 4, em que R³ é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de -NH₂, -NHCH₃, (C₁-C₄)alquila e -C(O)(C₂-C₄)alquenila.

[011]Em uma sexta modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes em que X é NR² e R² é H.

[012]Em uma sétima modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes em que Y é CR¹ e o R¹ de Y é H, fenila opcionalmente substituído, piperazinila opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituído ou 1,2,3,6-tetrahidropiridinila opcionalmente substituído.

[013]Em uma oitava modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes em que Y é CR¹ e o R¹ de Y é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, (C₁-C₄)alquila, -C(O)(C₁-C₄)alquila e -S(O)₂(C₁-C₄)alquila.

[014]Em uma nona modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que:

Z é N ou Z é CR¹ e o R¹ de Z é H; e

A é CR⁴ e R⁴ é H ou azetidinila substituída com –C(O)CH=CH₂.

[015]Em uma décima modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes em que o composto é:

4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(piridin-3-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(piridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(1 *H*-pirazol-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(piridin-4-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(tiofen-2-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-aminofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-amino-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(5-aminopiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-aminopiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-aminoetilamino)-2-(4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-aminoetilamino)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(pirimidin-5-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(1 *H*-pirazol-4-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(1 *H*-pirazol-5-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(tiazol-2-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(piridin-2-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(tiofen-3-il)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(1*H*-pirazol-3-il)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-fenil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-aminoetilamino)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexilamino)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida*;
 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-ilamino)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-iodo-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida; ou
 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida.

[016]Em uma décima-primeira modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira modalidade, em que R³ é -R³⁰¹-L-R³⁰² e R³⁰¹, uma ligação, N(H), N(CH₃), CH₂, C(H)((C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído), O ou OCH₂.

[017]Em uma décima-segunda modalidade, a invenção provê um composto

de acordo com qualquer uma da primeira à terceira ou a décima-primeira modalidade, em que:

L é azetidinila opcionalmente substituído, ciclopentila opcionalmente substituído, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptanila opcionalmente substituído, 1,4-dioxanila opcionalmente substituído, morfolinila opcionalmente substituído, [1,4]oxepanila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, piperidinila opcionalmente substituído ou pirrolidinila opcionalmente substituído; ou

L é L¹-L² em que:

L¹ é ciclohexila opcionalmente substituído, ciclopentila opcionalmente substituído, fenila opcionalmente substituído, piperidinila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído;

L² é N(H), N(CH₃), N(CH₂CH₂OH), N(CH₂CH(CH₃)₂), N(oxetanila), N(CH₂-ciclopentila), N(CH₂-tiazolila), O, S(O)₂N(H) ou CH₂N(H).

[018]Em uma décima-terceira modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira modalidade e a décima-primeira e a décima-segunda modalidade em que L ou L¹ é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CN, OH, (C₁-C₄)alcoxi, (C₁-C₄)alquila, -CH₂OH, -N(H)CH₂-heteroarila, benziloxi e -OCH₂-heteroarila.

[019]Em uma décima-quarta modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira modalidade, a décima-primeira e da décima-segunda à décima-terceira modalidade em que R³⁰² é -C(O)CH₃, -C(O)C(O)CH₃, -C(O)CF₂(Cl), -CH(CH₃)₂, -CH₂Cl, -CH₂CN, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH₂F, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)(Cl), -C(O)CH₂CH(CH₃)CH₃, -C(O)CH(Cl)CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH=CH₂, -C(O)C≡CH, -C(O)CH=CHCl, -C(O)CH=CHCH₃, -C(O)C(=CH₂)CH₃, -C(O)C(CH₂CH₃)=CH₂, -C(O)CH=CHCH(CH₃)₂, -C(O)CH=CHC(O)OH, -

$C(O)CH=CHC(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH=CHC(O)OCH_3$, -
 $C(O)CH=CHC(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH_3$, -
 $C(O)CH=CHC(O)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)CH=CHC(O)N(CH_3)_2$, -
 $C(O)CH=CHC(O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(O)CH=CHC(O)N(H)CH_2CH_2OCH_3$, -
 $C(O)CH=CHCH_2N(H)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CN)=C(OH)(CH_3)$, $-C(O)CH=CH-$
 pirazolila opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CHCH_2N(H)-$ ciclopropila
 opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CHCH_2N(H)CH_2-$ tetrahidrofurânila
 opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CHC(O)NH_2$, $-C(O)CH=CHC(O)N(H)-$
 ciclopropila opcionalmente substituído, $-C(O)C(CH_3)=CHCH_3$, -
 $C(O)C(CH_3)=CHCH_2CH_3$, $-C(O)C(=CH_2)CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)C(=CH_2)CH_2NH_2$, -
 $C(O)C(=CH_2)CH_2N(H)(CH_3)$, $-C(O)C(=CH_2)CH_3$, $-C(O)C(=CH_2)CH_2-$ morfolinila
 opcionalmente substituído, $-C(O)C(=CH_2)-$ fenila opcionalmente substituído, $-CH_2-$
 benzo[d]isotiazolila opcionalmente substituído, $-C(O)-CH_2-O-$ fenila opcionalmente
 substituído, $-CH_2-$ tiazolila opcionalmente substituído, $-CH_2CH_2-$ morfolinila
 opcionalmente substituído, $-C(O)CH_2O-$ fenila opcionalmente substituído, -
 $C(O)CH_2CH_2-$ piperazinila opcionalmente substituído, $-C(O)CH_2CH_2-$ piperidinila
 opcionalmente substituído, $-C(O)CH_2O-$ piridinila opcionalmente substituído, -
 $C(O)CH_2CH_2$ pirrolidinila opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CH$ ciclopropila
 opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CHCH_2-$ morfolinila opcionalmente substituído,
 $-C(O)CH=CHCH_2-$ piperidinila opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CH-$ pirazolila
 opcionalmente substituído, $-C(O)CH=CH-$ piridinila opcionalmente substituído, -
 $C(O)CH=CH-$ tiazolila opcionalmente substituído, $-C(O)-$ ciclohexenila opcionalmente
 substituído, $-C(=O)-$ opcionalmente substituído ciclohexila, $-C(O)-$ ciclopentenila
 opcionalmente substituído, $-C(O)-$ ciclopentila, imidazo[1,2-a]pirazinila opcionalmente
 substituído, tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazinila opcionalmente substituído, dihidro-
 isoindolila opcionalmente substituído, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinila opcionalmente
 substituído, isoquinolinila opcionalmente substituído, $-C(O)-$ isoxazolila opcionalmente

substituído, -C(O)-oxazolila opcionalmente substituído, oxetanila opcionalmente substituído, -C(=O)- fenila opcionalmente substituído, piperidinila opcionalmente substituído, -C(O)-piperidinila opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituído, -C(O)CH₂O-piridazinila opcionalmente substituído, -C(O)- piridinila opcionalmente substituído, pirimidinila opcionalmente substituído, quinazolinila opcionalmente substituído, dihidroquinolinila opcionalmente substituído, -C(O)-tetrahydrobenzo[b]tiofenila opcionalmente substituído, -C(O)- tetrahidropiranila opcionalmente substituído, -C(O)-tetrahidropiridinila opcionalmente substituído, -C(O)-tiazolila, -C(O)N(H)-tiazolila, -C(O)NHCH₂CN ou -S(O)₂CH=CH₂.

[020]Em uma décima-quinta modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira modalidade ou da décima-terceira à décima-quarta modalidade em que X é NR² e R² é H.

[021]Em uma décima-sexta modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira ou da décima-terceira à décima-quinta modalidade em que Y é CR¹ e o R¹ de Y é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CN, =O, (C₁-C₄)alquila, (C₂-C₄)alquenila, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH(OH)CH₂CH₃, -CH₂CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂C(OH)(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquila, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CN, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquinila, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinila, -(C₁-C₄)alquil-morfolinila, -CH₂NHC(O)CH₂O-fenila em que o fenila é opcionalmente substituído com halogênio, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquila, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-morfolinila, -C(O)-pirrolidinila, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquila, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenila, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquila, -S(O)₂-pirrolidinila, morfolinila, tetrahidropiranila ou 4-metilpiperazinacarbonila.

[022]Em uma décima-sétima modalidade, a invenção provê um composto de

acordo com qualquer uma da primeira à terceira ou da décima-terceira à décima-sexta modalidade, em que Z é CR¹ e o R¹ de Z é H, (C₁-C₄)alquila, -NHC(O)CH₂Cl, -NHC(O)CH₂CN, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenila, -NHC(O)(C₂-C₄)alquinila, -NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -NHC(O)CH₂-fenila em que o fenila é opcionalmente substituído com halogênio ou pirazolila substituído com CH₃.

[023]Em uma décima-oitava modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira ou da décima-terceira à décima-sétima modalidade, em que R³⁰² é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, CF₃, OCF₃, =O, CHF₂, CN, C(O)OH, OH, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₄)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquila, -(C₁-C₄)alquilCN, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(C₁-C₄)alquila, -C(O)N(C₁-C₄)alquila)₂, -C(O)N(H)ciclopropila, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂ ou benzila opcionalmente substituído.

[024]Em uma décima-nona modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira ou da décima-terceira à décima-oitava modalidade, em que:

X é NR² em que R² é H;

Y é CR¹ em que R¹ é H, CH₃, pirazolila substituído, 6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazinila ou tetrahidrofuranila;

Z é CR¹ em que R¹ é H;

E é CR⁵ em que R⁵ é H;

R³ é -R³⁰¹-L-R³⁰² em que:

R³⁰¹ é uma ligação, -O-, -N(H)-, -N(CH₃)- ou -C(H)(CH₃)-;

L é azetidinila, 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptanila, morfolinila, [1,4]oxepanila, piperidinila ou pirrolidinila;

em que o azetidinila é opcionalmente substituído com CH₃; e

em que o piperidinila é opcionalmente substituído com -CH₂OH; e

R³⁰² é $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$.

[025] Em uma vigésima modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma da primeira à terceira ou da décima-terceira à décima-nona modalidade em que o composto é:

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(5-acetiltiofen-2-il)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol-5-ilamino)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(3-(7-carbamoil-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-4-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-

carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*terc*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(4-*terc*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

4-(3-(4-*terc*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*terc*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-

indol-7-carboxamida*;

(*R*)-5-*terc*-butil-*N*-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida*;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

2-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-((*R*)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida*;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-*terc*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-

il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-

il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de etila;

2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-

il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-((*S*)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*-(oxetan-3-il)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-(2-cianopropan-2-il)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxoimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 *H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 *H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida*;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(oxetan-3-il)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-

(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(2-hidroxietilamino)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
(*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida*;
4-(3-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(2-hidroxietil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)isotiazol-4-carboxamida;
4-(2-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-3-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-2-metiltiazol-4-carboxamida;
4-(3-(3-metoxiciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(2-metil-3-(3-metilbutanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-isobutiramido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(nicotinamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-((3*R*,4*R*)-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida;

(*R*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

4-(2-metil-3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(*N*-(tiazol-2-ilmetil)acrilamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*Z*)-4-(2-metil-3-(2-metilbut-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-propionamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-

il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-

il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cloropropanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-

4-il)-2-metilfenil);

4-(3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-(4-cianofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-(piridin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(ciclopent-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(2-metilpent-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*Z*)-4-(3-(3-cloroacrilamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-

il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-metila;

4-(3-(ciclohex-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-etila;

4-(2-metil-3-(2-fenoxiacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-fluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(3-(dimetilamino)propanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acrilamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cianopirimidin-4-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1 *H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamidofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-(piridin-2-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)fumaramida;

4-(3-(2-clorobutanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-(piridazin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

3-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-2-il)benzoato de metila;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1 *H*-pirazol-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isobutil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

(*E*)-*N*-(3-(3-but-2-enamido-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-

carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-metacrilamido-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-

carboxamida;

N-(3-(3-but-2-inamido-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-

carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(3-acetamidofenil)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-2-il)benzoato de metila;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(2-(2-cloroacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-

1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acetamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-

7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(3-acrilamido-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cloroacetamido)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(acrilamidometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(acetamidometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propionamidometil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(butiramidometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

(*E*)-*N*-(3-(2-(2-(but-2-enamidometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(metacrilamidometil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propiolamidometil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(but-2-inamidometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-cianoacetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-

il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-

il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-fenoxiacetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-(4-fluorofenoxi)acetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-

il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-cloroacetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-fenil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-

7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cianoacetamido)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-

carboxamida;

4-(2-acrilamidofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-carbamoilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(metilamino)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-metilenobutanamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(pirrolidina-1-il)propanamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(3-ciclopropilacrilamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-2-il)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-etila;

(*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-3-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-metilpent-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*4-etilmaleimida;

4-(3-acetamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-morfolinopropanamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(tiazol-2-il)acrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-fenilacrilamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-(piperidin-1-il)but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)but-2-enamido)fenil)-1*H*-

indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(4-(2-metoxietilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

(*E*)-4-(3-(4-(ciclopropilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-morfolinobut-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

4-(3-acrilamido-4-(benziloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-5-(benziloxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamido-4-(benziloxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(5-acrilamidopiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-(2-metoxietil)maleimida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-etilmaleimida;
 4-(3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamido)fenil)-1 *H*-indol-7-
 carboxamida;
 4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-oxopropanamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-metila;
 4-(3-(cianometilcarbamoil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
N-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-metilfumaramida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4,*N*4-dimetilfumaramida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-etilfumaramida;
*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-ciclopropilfumaramida;
 Ácido (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoico;
 4-(3-(*N*-isobutilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 Amida do ácido 1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidro-pirrol[2,3-*e*]indol-5-carboxílico;
 4-acrilamido-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(*N*-(cianometil)sulfamoil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-1 *H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 4-(3-((2-oxopropanamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-1 *H*-indazol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2-clorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2,4-difluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2,6-difluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-5-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-5-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-clorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2,3-difluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-5-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamidofenil)-2-vinil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(2-(morfolinometil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(2-((dimetilamino)metil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
(*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1 *H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-
7-carboxamida;
4-((1*R*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-((1*S*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(*trans*-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-(aminometil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*R*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-((metilamino)metil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1*S*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-
 carboxamida;
 4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-
 tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidina-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-
 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(*N*-(ciclopentilmetil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1 *H*-indol-2-il)5,6-
 dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de etila;
 (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carbonitrila;
 4-(2,6-diclorobenzil)-2-(*p*-tolil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*E*)-4-(3-(2-ciano-3-hidroxibut-2-enamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1 *H*-indol-7-carboxamida*;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1 *H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;

(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;
 (S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida*;
 (S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(4-acriloilmorfolin-2-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(4-acriloilmorfolin-2-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 2-metil-4-(metil(1-propiolylazetidín-3-il)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;
 (R)-7-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol[5,4-*c*]piridina-4-carboxamida;
 (S)-7-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol[5,4-*c*]piridina-4-carboxamida;
 (S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*S*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*S*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*R*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*R*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (R)-4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

(S)-4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

4-((1*R*,3*R*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;

(*R*)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;

(*R*)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(S)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(isocroman-7-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-

c][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-

indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-

1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-

3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(croman-7-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1*H*-

indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-

carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-

6-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-propilpiperidín-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*S*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

(*R*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida*;

4-((1*R*,5*S*)-6-acriloil-3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1*S*,5*R*)-6-acriloil-3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1 *H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;

(*S*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1 *H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)amino)-1 *H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;

4-((1-acriloil-3-metilazetidín-3-il)(metil)amino)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-cianoazetidín-3-il)(metil)amino)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-cloro-6-fluorobenzil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida;

(S)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(R)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(S)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;

(R)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida;

(S)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida; ou

(R)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

[026]Em uma vigésima-primeira modalidade, a invenção provê um método para tratar uma doença compreendendo administrar a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 a um paciente com necessidade desse tratamento.

[027]Em uma vigésima-segunda modalidade, a invenção provê um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes, em que a doença é artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, osteoartrite, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal, colite ulcerativa, artrite psoriática, psoríase, espondilite anquilosante, cistite intersticial, asma, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, linfoma linfocítico crônico de células B, esclerose múltipla, leucemia linfocítica crônica, linfoma linfocítico de pequenas células, linfoma de células do manto, linfoma não Hodgkin de células B, linfoma do tipo difuso de grandes células B ativado por células B, mieloma múltiplo, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, leucemia de células pilosas ou linfoma linfoblástico.

[028]Em uma vigésima-terceira modalidade, a invenção provê um kit

compreendendo um produto embalado incluindo componentes com os quais se administra um composto de acordo com qualquer uma das modalidades precedentes para o tratamento de um transtorno autoimune.

[029]Em uma vigésima-quarta modalidade, a invenção provê um kit de acordo com a vigésima-terceira modalidade, em que o produto embalado compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e instruções para o uso.

[030]Em uma vigésima-quinta modalidade, a invenção provê a composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma da primeira à vigésima modalidade e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[031]As proteínas quinases pertencem a uma ampla e diversificada classe com mais de 500 enzimas e que inclui oncogenes, fatores de crescimento, intermediários da transdução de sinais, quinases relacionadas à apoptose e quinases dependentes de ciclinas. Essas proteínas são responsáveis pela transferência de um grupo fosfato para os resíduos específicos de aminoácidos tirosina, serina ou treonina, e são classificadas em geral como tirosina e serina/treonina quinase como resultado da especificidade exibida pelo substrato.

[032]As proteínas quinases representam uma grande família de proteínas que desempenham uma função central na regulação de uma grande variedade de processos celulares e na regulação da função celular. Uma lista parcial, não limitante dessas quinases inclui: tirosinas quinases não receptoras como a família Tec (BTK, ITK, Tec, ETK/BMX e RLK/TXK), a família Janus quinase (Jak1, Jak2, Jak3 e Tyk2); as quinases de fusão, como BCR-Abl, quinase de adesão focal (FAK), Fes, Lck e Syk; receptores de tirosina quinases como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), a quinase receptora do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-R), a quinase receptora do fator de células-tronco, c-kit, o receptor

do fator de crescimento de hepatócitos, c-Met, e o receptor do fator de crescimento de fibroblastos, FGFR3; e serina/treonina quinases como b-RAF, proteínas quinases ativadas por mitógenos (por exemplo, MKK6) e SAPK2 β . A atividade quinase anormal foi observada em muitos estados de doença, incluindo transtornos proliferativos benignos e malignos, bem como em doenças resultantes da ativação inadequada dos sistemas imune e nervoso. Os novos compostos desta invenção inibem a atividade de uma ou mais proteínas quinase e, portanto, prevê-se que sejam úteis no tratamento de doenças mediadas por quinases.

[033]A tirosina quinase de Bruton (BTK) é uma tirosina quinase não receptora com uma função fundamental, em um hospedeiro, na sinalização de imunorreceptores (BCR, Fc ϵ R, Fc γ R, DAP12, Dectina-1, GPVI, etc.) de células hematopoiéticas incluindo células B, plaquetas, mastócitos, basófilos, eosinófilos, macrófagos e neutrófilos, bem como osteoclastos envolvidos na destruição óssea (para revisões, ver Brunner *et al.*, 2005 *Histol. Histopathol.*, 20:945, Mohamed *et al.*, 2009 *Immunol. Rev.*, 228:58). Sabe-se que mutações em BTK levam à agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA), em seres humanos, e à imunodeficiência ligada ao cromossomo X (Xid) em camundongos, as quais são caracterizadas pela produção limitada de células B e títulos reduzidos de anticorpos (Lindvall *et al.*, 2005 *Immunol. Rev.*, 203:200). A ação combinada de BTK em múltiplos tipos de células a torna um alvo atraente na doença autoimune. BTK está relacionada a outras quinases da família Tec (ITK, Tec, ETK/BMX e RLK/TXK) com homologia de sequência.

[034]Em linfócitos B, BTK é necessária para o desenvolvimento de células B e para a mobilização de Ca²⁺ após o envolvimento do receptor de células B (BCR) (Khan *et al.*, 1995 *Immunity* 3:283; Genevier *et al.*, 1997 *Clin. Exp. Immun.*, 110:286), o qual se acredita ser posterior ao de quinases da família Src (como Lyn), Syk e PI3K. BTK demonstrou ser importante para respostas tipo 2 aos antígenos, tanto

dependentes como independentes do timo (Khan *et al.*, *Immunity* 1995; 3; 283). Em mastócitos, estudos utilizando camundongos *knock-outs* (desabilitados) para BTK (Hata *et al.*, 1998 *J. Exp. Med.*, 187:1235; Schmidt *et al.*, 2009 *Eur. J. Immun.*, 39:3228) indicam uma função para BTK na sinalização induzida por FcεRI, na liberação de histamina e na produção de citocinas como TNF, IL-2 e IL-4. Em plaquetas, BTK é importante para sinalização através do receptor da glicoproteína VI (GPVI) que responde ao colágeno e demonstrou promover a agregação plaquetária e contribuir para a produção de citocinas por sinoviócitos do tipo fibroblasto (Hsu *et al.*, 2013 *Immun. Letters* 150:97). Em monócitos e macrófagos, BTK atua na sinalização induzida por FcγRI e pode também participar em respostas de citocinas induzidas por Receptores Toll-Like incluindo TLR2, TLR4, TLR8 e TLR9 (Horwood *et al.*, 2003 *J. Exp. Med.*, 197:1603; Horwood *et al.*, 2006 *J. Immunol.*, 176:3635; Perez de Diego *et al.*, 2006 *Allerg. Clin. Imm.*, 117:1462; Doyle *et al.*, 2007 *J. Biol. Chem.*, 282:36959, Hasan *et al.*, 2007 *Immunology*, 123:239; Sochorava *et al.*, 2007 *Blood*, 109:2553; Lee *et al.*, 2008, *J. Biol. Chem.*, 283:11189).

[035]Portanto, espera-se que a inibição de BTK intervenha em diversas junções críticas das reações inflamatórias e resulte em uma supressão eficaz da resposta autoimune. Considerando que tais doenças envolvem a ativação de receptores de células B, é possível modular as interações anticorpo-receptor Fc e a sinalização do receptor GPVI pelo tratamento com inibidores de BTK. A inibição de BTK provavelmente atua na instauração da doença autoimune por bloquear a sinalização de BCR e na fase efetora pelo cancelamento da sinalização de FcR em macrófagos, neutrófilos, basófilos e mastócitos. Além do mais, o bloqueio de BTK ofereceria benefício adicional via a inibição da maturação de osteoclastos e, portanto, abrandaria as erosões ósseas e a destruição global da articulação associada com a artrite reumatoide. Inibir BTK pode ser útil para tratar doenças inflamatórias e alérgicas em um hospedeiro – por exemplo, (entre outras), artrite

reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla (EM) e reações de hipersensibilidade do tipo I como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, asma alérgica e anafilaxia sistêmica. Para uma revisão sobre o direcionamento contra BTK como tratamento para transtornos inflamatórios e autoimunidade bem como para leucemias e linfomas, vide Uckun & Qazi 2010 *Expert Opin Ther Pat* 20:1457. Pela alta expressão de BTK em cânceres do sistema hematopoiético e por se acreditar que a sinalização dependente de BTK esteja desregulada nestes cânceres, acredita-se que os inibidores de BTK sejam tratamentos úteis para linfomas/leucemias de células B e outras doenças oncológicas – por exemplo, (entre outros) leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH), linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) e leucemia mieloide aguda (para revisão, vide Buggy & Elias 2012 *Int Rev Immunol.* 31:119). Em conjunto, os inibidores de BTK proporcionam uma metodologia forte para tratar um hospedeiro de doenças inflamatórias e transtornos imunológicos bem como de cânceres hematológicos.

[036]Todas as quinases se ligam a uma molécula em comum, ATP, e, por conseguinte, possuem bolsões de ligação estruturalmente semelhantes. Portanto, um dos desafios para qualquer inibidor de quinases é a sua propensão para inibir mais de uma quinase em decorrência da homologia do bolsão de ligação. Por exemplo, a estaurosporina, um inibidor de várias quinases bem caracterizado, demonstrou inibir pelo menos 253 quinases pertencentes ao quinoma humano com $K_d < 3 \mu\text{M}$ (vide *Nature Biotechnology*, 2008, 26, p. 127). Adicionalmente, diversos inibidores de quinases no mercado são conhecidos por inibir mais do que uma quinase pretendida, por exemplo, o Imatinibe (Gleevec®) age em ABL, ARG, PDGFR- α/β e c-KIT quinases, o sorafenibe (Nexavar®) age em B-RAF, VEGFRs, PDGFR- α/β , FLT3 e c-KIT e o sunitinibe (Sutent®) age em VEGFR, PDGFR, CSF1R, FLT3 e c-KIT (*Nature Reviews Drug Discovery* 2011, 10, 111).

[037]Sabe-se que a inibição de certas quinases no quinoma humano apresenta efeitos indesejados quando utilizada como tratamento farmacêutico. Por exemplo, a participação de algumas quinases-alvo foi implicada nos perfis de cardiotoxicidade de inibidores de quinases que estão atualmente no mercado. Essas quinases podem incluir, entre outros, VEGFR2, PI3K, AKT, PDGFR- α/β , AMPK, GSK3, ERKs, CDK2, Aurora, PLK, JNK, CAMKII γ , PDK1, mTOR, LKB1, CAMKK β , MEK1/2, PKA, PKC α , RAF1, B-RAF, EGFR, ERBB2, c-Kit, ABL, ARG, JAK2, FAK, DMPK, LTK, ROCK, LKB1, LDB3, PIM, GRK2, GRK5, ASK1 e PTEN (vide, *Nature Reviews Drug Discovery* 2011, 10:111). Como exemplo, em estudos clínicos com o sunitinibe, um inibidor de quinase comercializado, constatou-se risco aumentado para hipertensão dos pacientes (vide *The Lancet* 2006, 368:1329; e *J. Clin. Oncol.* 2009, 27:3584). A pesquisa subsequente sobre o mecanismo para o aumento de hipertensão sugere que, embora PDGFR e VEGFR possam estar participando, a inibição de quinases fora do alvo, como AMPK, poderia também contribuir para o risco aumentado do sunitinibe para hipertensão (*Curr. Hypertens. Rep.* 2011, 13:436). Adicionalmente, há um pedido de patente depositado, US 2011/0212461, que se refere a um método para prever a cardiotoxicidade com base na atividade *versus* uma lista de quinases incluindo CSF1R, KIT, FYN, PDGFR beta, FGR, LCK, Receptor Efrina B2, FRK, ABL1, PDGFR1 alfa, HCK, ABL2, LYN, ZAK, YES1, MAP4K4, PKN1, BRAF, DDR2, MAP4K5 e STK24. Portanto, a identificação de inibidores de quinases com um perfil seletivo para Btk quinase é desejável. Os compostos desta invenção são seletivos para inibição de Btk sobre outras quinases.

[038]Muitas das quinases, seja tirosina quinase receptora ou não ou S/T quinase, demonstraram que estão envolvidas nas vias de sinalização celular implicadas em inúmeras condições patogênicas, inclusive imunomodulação, inflamação ou transtornos proliferativos tais como câncer.

[039]Muitas doenças autoimunes e associadas com inflamação crônica, bem

como respostas agudas, foram vinculadas à produção ou à atividade excessiva ou desregulada de uma ou mais citocinas.

[040]Os compostos da invenção são também úteis no tratamento de artrite reumatoide, asma, asma alérgica, osteoartrite, artrite juvenil, lúpus, nefrite lúpica, lúpus eritematoso sistêmico (LES), espondilite anquilosante, uma condição ocular, cistite intersticial, um câncer, um tumor sólido, um sarcoma, fibrossarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, rabdomyosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, reações de hipersensibilidade, transtornos hipercinéticos do movimento, pneumonite por hipersensibilidade, hipertensão, transtornos hipocinéticos do movimento, aneurismas aórticos e periféricos, avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, dissecação aórtica, hipertensão arterial, arteriosclerose, fístula arteriovenosa, ataxia, degenerações espinocerebelares, miosite estreptocócica, lesões estruturais do cerebelo, panencefalite esclerosante subaguda, síncope, sífilis do sistema cardiovascular, anafilaxia sistêmica, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, artrite reumatoide juvenil de início sistêmico, LLA de células T ou FAB, telangiectasia, tromboangiíte obliterante, transplantes, trauma/hemorragia, reações de hipersensibilidade do tipo III, hipersensibilidade do tipo IV, angina instável, uremia, urosepse, urticária, doenças nas válvulas cardíacas, veias varicosas, vasculite, doenças venosas, trombose venosa, fibrilação ventricular, infecções virais e por fungos, encefalite vital/meningite asséptica, síndrome hemofagocítica vital secundária, síndrome de Wernicke-Korsakoff, doença de Wilson, rejeição ao xenoenxerto de qualquer órgão ou tecido, rejeição ao transplante cardíaco, hemacromatose, hemodiálise, síndrome hemolítico-urêmica/púrpura trombocitopênica trombótica, hemorragia, fibrose pulmonar idiopática, citotoxicidade mediada por anticorpos, astenia, atrofia muscular espinhal infantil, inflamação da aorta, infecção pelo vírus *influenza* A, exposição à radiação ionizante, iridociclite/uveíte/neurite óptica, atrofia muscular espinhal juvenil, linfoma, mieloma,

leucemia, ascite maligna, cânceres hematopoiéticos, uma condição diabética como glaucoma da diabetes mellitus dependente de insulina, retinopatia ou microangiopatia diabética, anemia falciforme, inflamação crônica, glomerulonefrite, rejeição de enxertos, doença de Lyme, doença de von Hippel Lindau, penfigoide, doença de Paget, fibrose, sarcoidose, cirrose, tireoidite, síndrome da hiperviscosidade, doença de Osler-Weber-Rendu, doença pulmonar oclusiva crônica, asma ou edema após queimaduras, trauma, radiação, acidente vascular cerebral, hipóxia, isquemia, síndrome da hiperestimulação ovariana, síndrome pós-perfusão, síndrome pós-bomba, síndrome pós-cardiotomia e pós-infarto do miocárdio, pré-eclâmpsia, menometrorragia, endometriose, hipertensão pulmonar, Hemangioma infantil ou infecção pelo vírus *Herpes simplex*, *Herpes Zoster*, vírus da imunodeficiência humana, parvovírus, protozoários ou toxoplasmose, paralisia supranuclear progressiva, hipertensão pulmonar primária, radioterapia, fenômeno de Raynaud, doença de Raynaud, doença de Refsum, taquicardia regular com QRS estreito, hipertensão renovascular, cardiomiopatia restritiva, sarcoma, coreia senil, demência senil do tipo corpos de Lewy, choque, aloenxerto cutâneo, síndrome de alterações cutâneas, edema ocular ou macular, doença neovascular ocular, esclerite, ceratotomia radial, uveíte, vitrite, miopia, fossetas no nervo óptico, descolamento crônico de retina, complicações secundárias ao tratamento com laser, conjuntivite, doença de Stargardt, doença de Eales, retinopatia, degeneração macular, reestenose, lesão de isquemia/reperfusão, acidente vascular cerebral isquêmico, oclusão vascular, doença obstrutiva carotídea, colite ulcerativa, doença inflamatória intestinal, diabetes, diabetes mellitus, diabetes mellitus insulino-dependente, doenças alérgicas, dermatite, esclerodermia, doença do enxerto contra hospedeiro, rejeição do transplante de órgão (incluindo, entre outros, rejeição da medula óssea e de órgão sólido), doença imune aguda ou crônica associada com o transplante de órgão, sarcoidose, coagulação intravascular disseminada, doença de

Kawasaki, síndrome nefrótica, síndrome da fadiga crônica, granulomatose de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculite microscópica dos rins, hepatite crônica ativa, choque séptico, síndrome do choque, síndrome da sepse, caquexia, doenças infecciosas, doenças parasitárias, síndrome da imunodeficiência adquirida, mielite transversa aguda, coreia de Huntington, acidente vascular cerebral, cirrose biliar primária, anemia hemolítica, malignidades, doença de Addison, doença de Addison idiopática, deficiência poliglandular esporádica tipo I e deficiência poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome da angústia respiratória do adulto (aguda), alopecia, alopecia *areata*, artropatia soronegativa, artropatia, doença de Reiter, artropatia psoriática, artropatia da colite ulcerativa, sinovite enteropática, artropatia associada a *Chlamydia*, *Yersinia* e *Salmonella*, doença ateromatosa /arteriosclerose, alergia atópica, doença bolhosa autoimune, pênfigo vulgar, pênfigo foliáceo, penfigoide, doença da IgA linear, anemia hemolítica autoimune, anemia hemolítica com Coombs positivo, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, transtornos vasculares periféricos, peritonite, anemia perniciosa, encefalite miálgica/doença de Royal Free, candidíase mucocutânea crônica, arterite de células gigantes, hepatite esclerosante primária, hepatite autoimune criptogênica, síndrome da doença da imunodeficiência adquirida, doenças relacionadas à imunodeficiência adquirida, hepatite A, hepatite B, hepatite C, arritmias relacionadas ao feixe de His, infecção pelo HIV/neuropatia pelo HIV, imunodeficiência comum variável (hipogamaglobulinemia comum variável), cardiomiopatia por dilatação, infertilidade feminina, insuficiência ovariana, insuficiência ovariana prematura, doença pulmonar fibrótica, cicatrização de feridas crônicas, alveolite fibrosante criptogênica, doença pulmonar intersticial pós-inflamatória, pneumonite intersticial, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, pneumonia, doença pulmonar intersticial associada à doença do tecido conjuntivo, doença mista do tecido conjuntivo, doença pulmonar associada, doença pulmonar intersticial associada à esclerose sistêmica, doença

pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide, doença pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, doença pulmonar associada à dermatomiosite/polimiosite, doença pulmonar associada à doença de Sjögren, doença pulmonar associada à espondilite anquilosante, doença pulmonar difusa associada à vasculite, doença pulmonar associada à hemosiderose, doença pulmonar intersticial induzida por fármacos, fibrose por radiação, bronquiolite obliterante, pneumonia eosinofílica crônica, doença pulmonar linfocítica infiltrativa, doença pulmonar intersticial pós-infecção, artrite gotosa, hepatite autoimune, hepatite autoimune tipo-1 (hepatite autoimune clássica ou lupóide), hepatite autoimune tipo-2 (hepatite por anticorpos anti-LKM), hipoglicemia mediada pelo sistema imune, resistência à insulina tipo B associada com acantose *nigricans*, hipoparatiroidismo, doença imune aguda associada com o transplante de órgão, doença imune crônica associada com o transplante de órgão, osteoartrite, colangite esclerosante primária, psoríase tipo 1, psoríase tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoimune, doença renal NOS, glomerulonefrite, vasculite microscópica dos rins, doença de Lyme, lúpus eritematoso discoide, infertilidade masculina idiopática ou NOS, autoimunidade aos espermatozoides, esclerose múltipla (todos os subtipos), oftalmia simpática, hipertensão pulmonar secundária à doença do tecido conjuntivo, dor aguda e crônica (formas diferentes de dor), síndrome de Goodpasture, manifestação pulmonar de poliarterite nodosa, febre reumática aguda, espondilite reumatoide, doença de Still, esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren, doença/arterite de Takayasu, trombocitopenia autoimune, toxicidade, transplantes e doenças envolvendo vascularização inadequada, por exemplo, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, neovascularização de coroide decorrente de degeneração macular relacionada à idade, e hemangiomas infantis em seres humanos. Além disso, tais compostos podem ser úteis no tratamento de transtornos como ascite, derrames e exsudatos, incluindo, por exemplo, edema macular, edema

cerebral, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), transtornos proliferativos como reestenose, transtornos fibróticos como cirrose hepática e aterosclerose, transtornos proliferativos de células mesangiais como nefropatia diabética, nefroesclerose maligna, síndromes de microangiopatias trombóticas e glomerulopatias, angiogênese do miocárdio, circulação colateral coronária e cerebral, angiogênese para isquemia dos membros, lesão de isquemia/reperfusão, doenças relacionadas à úlcera péptica por *Helicobacter*, transtornos angiogênicos de indução viral, pré-eclâmpsia, menometrorragia, febre por arranhadura do gato, rubrose, glaucoma neovascular e retinopatias como aquelas associadas com retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade ou degeneração macular relacionada à idade. Além disso, esses compostos podem ser utilizados como agentes ativos contra transtornos hiperproliferativos, como hiperplasia da tireoide (especialmente a doença de Graves), e cistos (como a hipervascularidade do estroma ovariano característica da síndrome do ovário policístico (síndrome de Stein-Leventhal) e doença do rim policístico, pois tais doenças requerem a proliferação de células de vasos sanguíneos para crescimento e/ou metástase).

[041]Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos podem ser utilizados para tratar um câncer, por exemplo, transtornos proliferativos de células B, que incluem, entre outros, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular, linfoma linfocítico crônico, leucemia linfocítica crônica, leucemia pró-linfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplênico da zona marginal, mieloma de células plasmáticas, linfoma de zona marginal extranodal de células B, linfoma de células do manto, linfoma de grandes células B do mediastino (timo), linfoma intravascular de grandes células B, linfoma primário de pleura, linfoma/leucemia de Burkitt, granulomatose linfomatoide, câncer pancreático, tumores sólidos ou hematológicos, tumor benigno ou maligno,

carcinoma do cérebro, rim (por exemplo, carcinoma de células renais (CCR)), carcinoma de células escamosas, carcinoma de glândula salivar, tumores do fígado, glândula adrenal, bexiga, mama, estômago, gástrico, ovários, cólon, reto, próstata, pâncreas, pulmão, vagina, endométrio, colo uterino, testículos, trato geniturinário, esôfago, laringe, pele, osso ou tireoide, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiplo ou câncer gastrointestinal, especialmente carcinoma do cólon ou adenoma colorretal ou um tumor da cabeça e pescoço, hiperproliferação epidérmica, psoríase, hiperplasia da próstata, neoplasia, neoplasia de caráter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, ceratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de grandes células, carcinoma pulmonar de não pequenas células, linfomas, (incluindo, por exemplo, linfoma não Hodgkin (LNH) e linfoma de Hodgkin (também denominado doença de não Hodgkin ou de Hodgkin)), carcinoma mamário, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma ou leucemia.

[042]Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos podem ser utilizados para tratar doença de Behcet, osteoporose, câncer ósseo e metástase óssea, esclerose sistêmica, dermatite de contato e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, líquen plano, epidermólise bolhosa, angiodermite, vasculite, eosinofílias cutâneas ou conjuntivite vernal.

[043]Em ainda outras modalidades, os compostos aqui descritos podem ser utilizados para tratar aquelas condições que se caracterizam por inflamação da membrana mucosa nasal, incluindo rinite aguda, alérgica, rinite atrófica e crônica, incluindo rinite caseosa, rinite hipertrófica, rinite purulenta, rinite seca e rinite medicamentosa; rinite membranosa incluindo rinite diftérica (crupe), fibrinosa e pseudomembranosa e rinite por picada de inseto (estrófulo), rinite sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno) e rinite vasomotora, sarcoidose, doença do pulmão do fazendeiro e relacionadas, pulmão fibroide e pneumonia intersticial idiopática.

[044]Os compostos da Fórmula (I) da invenção podem ser utilizados

isoladamente ou combinados com um agente adicional, por exemplo, um agente terapêutico, em que o referido agente adicional é selecionado pelo técnico no assunto para o fim a que se destina. Por exemplo, o agente adicional pode ser um agente terapêutico reconhecido pela técnica como útil para tratar a doença ou condição em tratamento pelo composto da presente invenção. O agente adicional também pode ser um agente que confere um atributo benéfico à composição terapêutica, por exemplo, um agente que afeta a viscosidade da composição.

[045]Deve ser ainda entendido que as combinações a serem incluídas nesta invenção são aquelas combinações úteis para o fim a quem se destinam. Os agentes abaixo são apresentados para fins ilustrativos e não pretendem servir de limitação. As combinações, que fazem parte desta invenção, podem ser os compostos da presente invenção e ao menos um agente adicional selecionado a partir das listas abaixo. A combinação pode também incluir mais de um agente adicional, por exemplo, dois ou três agentes adicionais se a combinação for tal que a composição formada possa executar a função a que se destina.

[046]As combinações preferidas são com fármaco(s) anti-inflamatório(s) não esteroide(s), também chamado(s) de NSAIDS, que inclui(em) fármacos como ibuprofeno. Outras combinações preferidas são com corticosteroides incluindo prednisolona; os efeitos colaterais bem conhecidos do uso de esteroides podem ser reduzidos ou mesmo eliminados diminuindo gradualmente a dose necessária do esteroide quando os pacientes são tratados em regime combinado com os compostos desta invenção. Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para artrite reumatoide com os quais um composto da Fórmula (I) da invenção pode ser combinado incluem os seguintes: fármaco(s) anti-inflamatório(s) supressor(es) de citocinas (CSAIDs); anticorpos contra ou antagonistas de outras citocinas ou fatores de crescimento humanos por exemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferons, EMAP-II, GM-CSF, FGF, MMP-13 e

PDGF. Os compostos da invenção podem ser combinados com anticorpos contra moléculas da superfície celular tais como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA ou seus ligantes incluindo CD154 (gp39 ou CD40L).

[047]As combinações preferidas de agentes terapêuticos podem interferir em pontos diferentes na cascata autoimune e inflamatória; os exemplos preferidos incluem antagonistas de TNF com anticorpos quiméricos, humanizados ou humanos contra TNF, D2E7 (Patente U.S. 6 090 382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumabe), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571 e receptores solúveis p55 ou p75 de TNF, seus derivados, (p75TNFR1gG (ENBREL™) ou p55TNFR1gG (Lenercept), além de inibidores da enzima conversora de TNF α (TACE); do mesmo modo inibidores de IL-1 (Inibidores da enzima conversora de interleucina-1, IL-1RA etc.) podem também ser eficazes pelo mesmo motivo. Outras combinações preferidas incluem a interleucina 11. Ainda outras combinações preferidas são as com outros participantes essenciais da resposta imune que podem atuar em paralelo, na dependência ou em sintonia com a função de IL-18; os antagonistas de IL-12 são especialmente preferidos, incluindo anticorpos contra IL-12 ou receptores solúveis de IL-12 ou proteínas de ligação a IL-12. Foi mostrado que as funções de IL-12 e IL-18 se sobrepõem, mas são distintas, e uma combinação de antagonistas a ambos pode ser mais eficaz. Ainda outra combinação preferida é com inibidores não depletantes anti-CD4. Ainda outras combinações preferidas incluem antagonistas da via coestimulória CD80 (B7.1) ou CD86 (B7.2) incluindo anticorpos, receptores solúveis ou ligantes antagonistas.

[048]Um composto da Fórmula (I) da invenção pode também ser combinado com agentes, como metotrexato, 6-mercaptopurina, azatioprina sulfassalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular e oral), azatioprina, colchicina, corticosteroides (por via oral, inalação

e injeção local), agonistas de adrenorreceptores beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, cetotifeno, ipratrópio e oxitrópio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetila, leflunomida, NSAIDs, por exemplo, ibuprofeno, corticosteroides como prednisolona, inibidores da fosfodiesterase, agonistas da adenosina, agentes antitrombóticos, inibidores do complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interferem com a sinalização por citocinas pró-inflamatórias como TNF α ou IL-1 (por exemplo, NIK, IKK, JAK1, JAK2, JAK3, p38 ou inibidores de MAP quinase), inibidores da enzima conversora de IL-1 β , inibidores da sinalização de células T como inibidores de quinases, inibidores de metaloproteinases, sulfassalazina, 6-mercaptopurinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, receptores solúveis de citocinas e seus derivados (por exemplo, receptores solúveis p55 ou p75 TNF e os derivados p75TNFRlgG (Enbrel™) e p55TNFRlgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e TGF β), celecoxibe, ácido fólico, sulfato de hidroxiclороquina, rofecoxibe, etanercepte, infliximabe, naproxeno, valdecoxibe, sulfassalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de ouro, aspirina, triancinolona acetona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, nabumetona, diclofenaco, piroxicam, etodolaco, diclofenaco sódico, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartarato de hidrocodona/apap, diclofenaco sódico/misoprostol, fentanila, anakinra, tramadol HCl, salsalate, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, cloridrato de lidocaína, indometacina, sulfato de glicosamina/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno sódico, omeprazol, ciclofosfamida, rituximabe, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, agonistas de S1P1 (como FTY720), inibidores da família PKC (como

Ruboxistaurina ou AEB-071) e Mesopram. As combinações preferidas incluem metotrexato ou leflunomida e, em casos de artrite reumatoide moderada ou grave, ciclosporina e anticorpos anti-TNF como indicado acima.

[049]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para doença inflamatória intestinal com os quais um composto da Fórmula (I) da invenção pode ser combinado incluem os seguintes: budenosida; fator de crescimento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina; sulfassalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inibidores da lipoxigenase; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inibidores do tromboxano; antagonistas do receptor de IL-1; anticorpos monoclonais anti-IL-1 β ; anticorpos monoclonais anti-IL-6; fatores de crescimento; inibidores da elastase; compostos piridinil-imidazólicos; anticorpos contra ou antagonistas de outras citocinas ou fatores de crescimento humanos, por exemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF e PDGF; moléculas da superfície celular como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 ou seus ligantes; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato de mofetila; leflunomida; NSAIDs, por exemplo, ibuprofeno; corticosteroides como prednisolona; inibidores da fosfodiesterase; agonistas de adenosina; agentes antitrombóticos; inibidores do complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interferem com a sinalização por citocinas pró-inflamatórias como TNF α ou IL-1 (por exemplo, NIK, IKK, p38 ou inibidores de MAP quinase); inibidores da enzima conversora de IL-1 β ; inibidores da sinalização de células T como inibidores de quinases; inibidores de metaloproteinases; sulfassalazina; 6-mercaptopurinas; inibidores da enzima conversora de angiotensina; receptores solúveis de citocinas e seus derivados (por exemplo, receptores solúveis p55 ou p75 de TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) e citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 e TGF β). Exemplos preferidos de agentes terapêuticos para doença de Crohn com os quais um

composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: antagonistas de TNF, por exemplo, anticorpos anti-TNF, D2E7 (Patente U.S. 6 090 382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, construções TNFR-Ig, inibidores de p75TNFRlgG (ENBREL™) e p55TNFRlgG (LENERCEPT™) e inibidores de PDE4. Um composto da Fórmula (I) pode ser combinado com corticosteroides, por exemplo, budenosida e dexametasona; sulfassalazina, ácido 5-aminossalicílico; olsalazina; e agentes que interferem com a síntese ou a ação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, por exemplo, inibidores da enzima conversora de IL-1 β e IL-1ra; inibidores da sinalização de células T, por exemplo, inibidores de tirosina quinase; 6-mercaptopurina; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina; mercaptopurina; infliximabe; succinato sódico de metilprednisolona; difenoxilato/atrop sulfato; cloridrato de loperamida; metotrexato; omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrose-água; bitartarato de hidrocodona/apap; cloridrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido bórico; colestiramine/sacarose; cloridrato de ciprofloxacino; sulfato de hiosciamina; cloridrato de meperidina; cloridrato de midazolam; oxicodona HCl/acetaminofeno; cloridrato de prometazina; fosfato de sódio; sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxibe; policarbofil; napsilato de propoxifeno; hidrocortisona; multivitamínicos; balsalazida dissódica; fosfato de codeína/apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacino; metilprednisolona; natalizumabe e interferon-gama.

[050]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para esclerose múltipla com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferon- β 1a (AVONEX®; Biogen); interferon- β 1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferon α -n3 (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon- α (Alfa Wassermann/J&J), interferon β 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough),

Copolímero 1 (Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxigênio hiperbárico; imunoglobulina intravenosa; cladribina; anticorpos contra ou antagonistas de outras citocinas ou fatores de crescimento humanos e seus receptores, por exemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF e PDGF. Um composto da Fórmula (I) pode ser combinado com anticorpos contra moléculas da superfície celular como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 ou seus ligantes. Um composto da Fórmula (I) pode também ser combinado com agentes como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato de mofetila, leflunomida, um agonista de S1P1, NSAIDs, por exemplo, ibuprofeno, corticosteroides como prednisolona, inibidores da fosfodiesterase, agonistas de adenosina, agentes antitrombróticos, inibidores do complemento, agentes adrenérgicos que interferem com a sinalização por citocinas pró-inflamatórias como TNF α ou IL-1 (por exemplo, NIK, IKK, p38 ou inibidores de MAP quinase), inibidores da enzima conversora de IL-1 β , inibidores da TACE, inibidores da sinalização de células T como inibidores de quinases, inibidores de metaloproteinases, sulfassalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, receptores solúveis de citocinas e seus derivados (por exemplo, receptores solúveis p55 ou p75 de TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) e citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-4, IL-10, IL-13 e TGF β).

[051]Exemplos preferidos de agentes terapêuticos para esclerose múltipla com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem interferon- β , por exemplo, IFN β 1a e IFN β 1b; copaxona, corticosteroides, inibidores de caspases, por exemplo, inibidores de caspase-1, inibidores de IL-1, inibidores de TNF e anticorpos contra o ligante de CD40 e CD80.

[052]Um composto da Fórmula (I) pode também ser combinado com agentes, tais como alentuzumabe, dronabinol, daclizumabe, mitoxantrona, cloridrato

de xaliprodeno, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumabe, sinabidol, α -imunocina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas de receptores de quimiocinas, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada em lipossomo), THC.CBD (agonista canabinoide), MBP-8298, mesopram (inibidor de PDE4), MNA-715, anticorpo anti-receptor de IL-6, neurovax, pirfenidona allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotide, antagonistas de VLA-4 (por exemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de interferon gama e agonists de IL-4.

[053]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para espondilite anquilosante com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxibe, rofecoxibe, sulfassalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona e anticorpos anti-TNF, D2E7 (Patente U.S. 6 090 382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, construções de TNFR-Ig, p75TNFR-IgG (ENBREL™) e p55TNFR-IgG (LENERCEPT™).

[054]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para asma com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: albuterol, salmeterol/fluticasona, montelucaste sódico, propionato de fluticasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, levalbuterol HCl, sulfato de albuterol/ipratrópio, fosfato sódico de prednisolona, triancinolona acetona, dipropionato de beclometasona, brometo de ipratrópio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anidra, succinato sódico de metilprednisolona, claritromicina, zafirlucaste, fumarato de formoterol, vacina contra o vírus da gripe, amoxicilina trihidratada, flunisolida, injeção contra alergia, cromolina sódica, cloridrato de fexofenadina, flunisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacino, dispositivo inalador de assistência, guaifenesina, fosfato sódico de dexametasona, moxifloxacina HCl, hclato de doxiciclina, guaifenesina/d-metorfano, p-

efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, cloridrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, cetirizina HCl/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sódico, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, anticorpo anti-IL-13 e sulfato de metaproterenol.

[055]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para DPOC com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: sulfato de albuterol/ipratrópio, brometo de ipratrópio, salmeterol/fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anidra, succinato sódico de metilprednisolona, montelucaste sódico, budesonida, fumarato de formoterol, triancinolona acetonida, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, levalbuterol HCl, flunisolida, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidratada, gatifloxacino, zafirlucaste, amoxicilina/clavulanato, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, brometo de tiotrópio, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilaste e roflumilaste.

[056]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: Interferon-alfa-2 α , Interferon-alfa-2 β , Interferon-alfa con1, Interferon-alfa-n1, interferon-alfa-2 α peguilado, interferon-alfa-2 β peguilado, ribavirina, peginterferon alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrízico, timalfasina, Maxamine, VX-497 e quaisquer compostos que sejam usados para tratar hepatite C viral através da intervenção com os seguintes alvos: HCV polimerase, HCV protease, HCV helicase e HCV IRES (sítio de entrada interna de ribossomos).

[057]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para fibrose pulmonar

idiopática com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: prednisona, azatioprina, albuterol, colchicina, sulfato de albuterol, digoxina, interferon gama, succinato sódico de metilprednisolona, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, brometo de ipratrópio, actinomicina d, alteplase, propionato de fluticasona, levofloxacino, sulfato de metaproterenol, sulfato de morfina, oxicodona HCl, cloreto de potássio, triancinolona acetonida, tacrolimo anidro, cálcio, interferon-alfa, metotrexato, micofenolato de mofetila e interferon-gama-1 β .

[058]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para infarto do miocárdio com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: aspirina, nitroglicerina, tartarato de metoprolol, enoxaparina sódica, heparina sódica, bissulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, varfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, sinvastatina, ramipril, tenecteplase, maleato de enalapril, torsemida, retavase, losartano potássico, cloridrato de quinapril/carbonato de magnésio, bumetanida, alteplase, enalaprilat, cloridrato de amiodarona, tirofiban HCl m-hidrato, cloridrato de diltiazem, captopril, irbesartano, valsartano, cloridrato de propranolol, fosinopril sódico, cloridrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espironolactona, interferon, cloridrato de sotalol, cloreto de potássio, docusato sódico, dobutamina HCl, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, cloridrato de midazolam, cloridrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, cloridrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimibe/sinvastatina, avasimibe e cariporide.

[059]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para psoríase com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, triancinolona acetonida, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, dipropionato aumentado de

betametasona, fluocinolona acetonida, acitretina, xampão de alcatrão, valerato de betametasona, furoato de mometasona, cetoconazol, pramoxina/fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolide, ureia, betametasona, propionato de clobetasol/emoll, propionato de fluticasone, azitromicina, hidrocortisona, fórmula hidratante, ácido fólico, desonida, pimecrolimo, alcatrão de hulha, diacetato de diflorasono, folato de etanercepte, ácido láctico, metoxsaleno, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisone, filtro solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extrato de carvão, alcatrão de hulha/ácido salicílico, alcatrão de hulha/ácido salicílico/enxofre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, óleo mineral/óleo de rícino/na lact, óleo mineral/óleo de amendoim, petróleo/miristato de isopropila, psoraleno, ácido salicílico, sabão/tribromsalan, timerosal/ácido bórico, celecoxibe, infliximabe, ciclosporina, alefacepte, efalizumabe, tacrolimo, pimecrolimo, PUVA, UVB, sulfassalazina, ABT-874 e ustequinamabe.

[060]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para artrite psoriática com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: metotrexato, etanercepte, rofecoxibe, celecoxibe, ácido fólico, sulfassalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindaco, dipropionato aumentado de betametasona, infliximabe, metotrexato, folato, triancinolona acetonida, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco sódico, cetoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetina sódica, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco sódico/misoprostol, fluocinonida, sulfato de glicosamina, tiomalato sódico de ouro, bitartarato de hidrocodona/apap, ibuprofeno, risedronato sódico, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxibe, alefacepte, D2E7 (Patente U.S. 6 090 382, HUMIRA™) e efalizumabe.

[061]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para reestenose com

os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: sirolimo, paclitaxel, everolimo, tacrolimo, ABT-578 e acetaminofeno.

[062]Exemplos não limitantes de agentes terapêuticos para dor ciática com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: bitartarato de hidrocodona/apap, rofecoxibe, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl/acetaminofeno, celecoxibe, valdecoxibe, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, tramadol HCl/acetaminofeno, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, cloridrato de lidocaína, diclofenaco sódico, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, cetorolaco trometamina, indometacina, acetaminofeno, diazepam, nabumetona, oxicodona HCl, tizanidina HCl, diclofenaco sódico/misoprostol, propoxifeno n-pap, asa/oxicod/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, tramadol HCl, etodolaco, propoxifeno HCl, amitriptilina HCl, carisoprodol/fosfato de codeína/asa, sulfato de morfina, multivitamínicos, naproxeno sódico, citrato de orfenadrina e temazepam.

[063]Exemplos preferidos de agentes terapêuticos for LES (Lúpus) com os quais um composto da Fórmula (I) pode ser combinado incluem os seguintes: NSAIDS, por exemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inibidores da COX2, por exemplo, celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe; antimaláricos, por exemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por exemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por exemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetila, metotrexato; inibidores de PDE4 ou inibidor da síntese de purina, por exemplo, Cellcept®. Um composto da Fórmula (I) pode também ser combinado com agentes como sulfassalazina, ácido 5-aminossalicílico, olsalazina, Imuran® e agentes que interferem com a síntese, a produção ou a ação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, por exemplo, inibidores de caspases como inibidores da enzima conversora de IL-1 β e IL-1ra. Um composto da Fórmula (I) pode também ser usado com inibidores da sinalização de células T, por exemplo, inibidores de tirosina

quinase; ou moléculas que agem contra moléculas que ativam células T, por exemplo, CTLA-4-IgG ou anticorpos anti-família B7, anticorpos anti-família PD-1. Um composto da Fórmula (I) pode ser combinado com anticorpos anti-IL-11 ou anticitocinas, por exemplo, fonotolizumabe (anticorpo anti-IFN γ), ou anticorpos contra receptores, por exemplo, anticorpo anti-receptor de IL-6 e anticorpos contra moléculas da superfície de células B. Um composto da Fórmula (I) pode também ser usado com LJP 394 (abetimus), agentes que depletam ou inativam células B, por exemplo, Rituximabe (anticorpo anti-CD20), lymphostat-B (anticorpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por exemplo, anticorpos anti-TNF, D2E7 (Patente U.S. 6 090 382; HUMIRATM), CA2 (REMICADETM), CDP 571, construções de TNFR-Ig constructs, p75TNFR-IgG (ENBRELTM) e p55TNFR-IgG (LENERCEPTTM).

[064]Nesta invenção, as definições a seguir são aplicáveis:

[065]Uma “quantidade terapeuticamente eficaz” é uma quantidade de um composto da Fórmula (I) ou de uma combinação de dois ou mais de tais compostos, que inibe, total ou parcialmente, a progressão da condição ou que alivia, ao menos parcialmente, um ou mais sintomas da condição. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser também uma quantidade que é eficaz profilaticamente. A quantidade que é terapeuticamente eficaz dependerá do tamanho e sexo do paciente, da condição a ser tratada, da gravidade da condição e do resultado buscado. Para um dado paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser determinada por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto.

[066]“Sal farmacologicamente aceitável” refere-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades das bases livres e que são obtidos pela reação com ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico, ou ácidos orgânicos como ácido sulfônico, ácido carboxílico, ácido organofosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido

maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por exemplo, ácido (+) ou (-)-tartárico ou suas misturas), aminoácidos (por exemplo, (+) ou (-)-aminoácidos ou suas misturas) e os semelhantes. Esses sais podem ser preparados por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto.

[067] Certos compostos da Fórmula (I) que possuem substituintes ácidos podem existir como sais com bases farmacologicamente aceitáveis. A presente invenção inclui esses sais. Exemplos desses sais incluem sais de sódio, sais de potássio, sais de lisina e sais de arginina. Esses sais podem ser preparados por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto.

[068] Certos compostos da Fórmula (I) e seus sais podem existir em mais de uma forma cristalina, e a presente invenção inclui cada forma cristalina e suas misturas.

[069] Certos compostos da Fórmula (I) e seus sais podem também existir na forma de solvatos, por exemplo, de hidratos, e a presente invenção inclui cada solvato e suas misturas.

[070] Certos compostos da Fórmula (I) podem conter um ou mais centros quirais, e existem em formas opticamente ativas diferentes. Quando compostos da Fórmula (I) contiverem um centro quiral, os compostos existem em duas formas enantioméricas e a presente invenção inclui ambos os enantiômeros e misturas de enantiômeros, tais como misturas racêmicas. Os enantiômeros podem ser resolvidos por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto, por exemplo, pela formação de sais diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; formação de derivados ou complexos diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia gasoso-líquida ou líquida; reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico para o enantiômero, por exemplo, esterificação enzimática; ou cromatografia gasoso-líquida ou líquida em ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral, por exemplo, sílica com um

ligante quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Será reconhecido que quando o enantiômero desejado é convertido em outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, é necessária uma etapa adicional para liberar a forma enantiomérica desejada. Alternativamente, enantiômeros específicos podem ser sintetizados por síntese assimétrica, utilizando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos ou convertendo um enantiômero no outro por transformação assimétrica.

[071]Se contiver mais de um centro quiral, o composto da Fórmula (I) pode existir em formas diastereoisoméricas. Os compostos diastereoisoméricos podem ser separados por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto, por exemplo, cromatografia ou cristalização, e os enantiômeros individuais podem ser separados como descrito acima. A presente invenção inclui cada diastereoisômero dos compostos da Fórmula (I) e misturas destes.

[072]Certos compostos da Fórmula (I) podem existir em formas tautoméricas diferentes ou como isômeros geométricos diferentes, e a presente invenção inclui cada tautômero e/ou isômero geométrico de compostos da Fórmula (I) e misturas destes.

[073]Certos compostos da Fórmula (I) podem existir em formas conformacionais estáveis diferentes que possam ser separadas. A assimetria por torção em decorrência de restrições à rotação em volta de uma ligação única assimétrica, por exemplo, por causa de impedimento estérico ou tensão no anel, pode permitir a separação de confôrmeros diferentes. A presente invenção inclui cada isômero conformacional de compostos da Fórmula (I) e misturas destes.

[074]Certos compostos da Fórmula (I) podem existir em forma zwitteriônica e a presente invenção inclui cada forma zwitteriônica de compostos da Fórmula (I) e misturas destes.

[075]Neste relatório descritivo, o termo "pró-fármaco" refere-se a um agente

que é convertido *in vivo* no fármaco matriz por algum processo químico fisiológico (por exemplo, um pró-fármaco que ao ser levado ao pH fisiológico se converte na forma desejada do fármaco). Os pró-fármacos são frequentemente úteis porque, em algumas situações, pode ser mais fácil administrá-los do que o fármaco matriz. Os pró-fármacos podem, por exemplo, ser biodisponíveis por administração oral, diferentemente do fármaco matriz. A solubilidade do pró-fármaco em composições farmacológicas pode também ser melhor em relação à do fármaco matriz. Um exemplo, entre outros, de um pró-fármaco seria um composto da presente invenção que fosse administrado como um éster (o "pró-fármaco") para facilitar sua transferência através de uma membrana celular onde a solubilidade na água não é benéfica, mas que depois é hidrolisado metabolicamente ao ácido carboxílico uma vez no interior da célula onde a solubilidade na água é benéfica.

[076]Os pró-fármacos podem dispor de muitas propriedades úteis. Por exemplo, um pró-fármaco pode ser mais solúvel em água do que o fármaco final, facilitando assim a administração intravenosa do fármaco. Um pró-fármaco pode também dispor de nível mais elevado de biodisponibilidade oral do que o fármaco final. Depois da administração, o pró-fármaco é clivado por enzimas ou quimicamente para liberar o fármaco final no sangue ou desejo.

[077]Os pró-fármacos exemplares que liberam, quando da clivagem, o ácido livre correspondente e os resíduos hidrolisáveis formadores de ésteres dos compostos desta invenção incluem, entre outros, substituintes de ácido carboxílico nos quais o hidrogênio livre é substituído por (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₁₂)alcanoiloximetila, (C₄-C₉)1-(alcanoiloxi)etila, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloxi-metila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-

(alcoxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-*N,N*-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquila (como β-dimetilaminoetila), carbamoil-(C₁-C₂)alquila, *N,N*-di(C₁-C₂)-alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C₂-C₃)alquila.

[078]Outros pró-fármacos exemplares liberam um álcool da Fórmula (I), em que o hidrogênio livre do substituinte hidroxila (por exemplo, R¹ contém hidroxila) é substituído por (C₁-C₆)alcanoiloximetila, 1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etila, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etila, (C₁-C₁₂)alcoxicarboniloximetila, N-(C₁-C₆)alcoxicarbonilaminometila, succinoíla, (C₁-C₆)alcanoila, α-amino(C₁-C₄)alcanoila, arilactila e α-aminoacila ou α-aminoacil-α-aminoacila, em que as referidas porções α-aminoacila são independentemente qualquer um dos L-aminoácidos naturais encontrados em proteínas, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquil)₂ ou glicosila (o radical resultando do desprendimento da hidroxila do hemiacetal de um carboidrato).

[079]Neste relatório descritivo, o termo "grupo (C₅-C₁₂) cicloalquila em ponte" significa um grupo hidrocarboneto saturado ou insaturado, bicíclico ou policíclico em ponte tendo dois ou três grupos C₃-C₁₀ cicloalquila. Cicloalquilas que não estão em ponte estão excluídos. O hidrocarboneto cíclico em ponte pode incluir biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[2.2.1]heptila, biciclo[2.2.2]octila, biciclo[3.2.1]octila, biciclo[4.3.1]decila, biciclo[3.3.1]nonila, bornila, bornenila, norbornila, norbornenila, 6,6-dimetilbiciclo [3.1.1]heptila, triciclobutila e adamantila.

[080]Neste relatório descritivo, o termo "heterociclila (C₂-C₁₀) em ponte" significa grupos hidrocarbonetos bicíclicos ou policíclicos ligados por ponte aza e podem incluir azanorbornila, quinuclidinila, isoquinuclidinila, tropanila, azabicyclo[3.2.1]octanila, azabicyclo[2.2.1]heptanila, 2-azabicyclo[3.2.1]octanila, azabicyclo[3.2.1]octanila, azabicyclo[3.2.2]nonanila, azabicyclo[3.3.0]nonanila e azabicyclo [3.3.1]nonanila.

[081]O termo "heterocíclico," "heterociclila" ou "heterociclileno," neste

relatório descritivo, abrange sistemas de anel não aromático, incluindo, entre outros, anéis monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos e espirocíclicos, que podem ser completamente saturados ou que podem conter uma ou mais unidades de insaturação (para que não fiquem dúvidas, o grau de insaturação não resulta em um sistema de anel aromático) e ter 5 a 12 átomos incluindo ao menos um heteroátomo, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Para fins de exemplificação, que não deve ser interpretada como limitação ao âmbito desta invenção, os seguintes são exemplos de anéis heterocíclicos: azepinila, azetidínila, indolinila, isoindolinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, quinuclidínila, tiomorfolinila, tetrahidropiranila, tetrahidrofuránila, tetrahidroindolila, tiomorfolinila e tropanila.

[082]O termo “heteroarila” ou “heteroarileno”, neste relatório descritivo, inclui sistemas de anel aromático, abrangendo, entre outros, anéis monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos, e tendo 5 a 12 átomos incluindo ao menos um heteroátomo, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Para fins de exemplificação, que não deve ser interpretada como limitação ao âmbito desta invenção: azaindolila, benzo(*b*)tienila, benzimidazolila, benzofuranila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoxadiazolila, furanila, imidazolila, imidazopiridinila, indolila, indazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, oxazolila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, pirrol[2,3-*d*]pirimidinila, pirazol[3,4-*d*]pirimidinila, quinolinila, quinazolinila, triazolila, tiazolila, tiofenila, tetrazolila, tiadiazolila, thienila, 6*H*-pirrol[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinila, 6*H*-imidazo[1,5-*a*]pirrol[2,3-*e*]pirazinila, 1,6-dihidropirazol[3,4-*d*]pirrol[2,3-*b*]piridina, 3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-asindacenila, 3*H*-imidazo[1,2-*a*]pirrol[2,3-*e*]pirazinila, pirazol[3,4-*d*]pirrol[2,3-*b*]piridinila, 1,6-dihidro-1,2,5,6-tetraza-as-indacenila, 3*H*-3,4,8a-triaza-as-indacenila, 6*H*-3-oxa-2,5,6-triaza-as-indacenila, 3,6-dihidro-2,3,6-tetraaza-as-indacenila, 1,6-dihidro-dipirrol[2,3-*b*;2'3'-*d*]piridinila, 6*H*-3-tia-2,5,6-triaza-as-indacenila ou 1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrol[2,3-*b*]piridina.

[083] Neste relatório descritivo, “alquila”, “alquileno” ou notações como “(C₁-C₈)” incluem hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que são completamente saturados. Os exemplos de alquilas são metila, etila, propila, isopropila, butila, pentila, hexila e seus isômeros. Neste relatório descritivo, “alquenila”, “alquenileno”, “alquinileno” e “alquinila” significam C₂-C₈ e incluem hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que contêm uma ou mais unidades de insaturação, uma ou mais ligações duplas, para alquenila, e uma ou mais ligações triplas para alquinila.

[084] Neste relatório descritivo, grupos “aromáticos” (ou grupos “arila” ou “arileno”) incluem sistemas de anéis aromáticos carbocíclicos (por exemplo, fenila) e sistemas de anéis aromáticos policíclicos fundidos (por exemplo, naftila, bifenila e 1,2,3,4-tetrahidronaftila).

[085] Neste relatório descritivo, “cicloalquila” ou “cicloalquileno” significa hidrocarbonetos C₃-C₁₂ monocíclicos ou multicíclicos (por exemplo, bicíclico, tricíclico, espirocíclico, etc.) que são completamente saturados. Os exemplos de grupo cicloalquila são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

[086] Neste relatório descritivo, “cicloalquenila” significa hidrocarbonetos C₃-C₁₂ monocíclicos ou multicíclico (por exemplo, bicíclico, tricíclico, espirocíclico, etc.) que possuem uma ou mais ligações insaturadas, mas que não equivalem a um grupo aromático. Os exemplos de grupo cicloalquenila são ciclopentenila e ciclohexenila.

[087] Neste relatório descritivo, muitos grupos ou substituintes são denominados como “substituídos” ou “opcionalmente substituídos”. Quando um grupo é modificado por um desses termos, a menos que observado de outra forma, é indicado que qualquer porção do grupo, reconhecida pelo técnico no assunto como disponível para substituição, pode ser substituída, o que inclui um ou mais substituintes, em que se houver mais de substituinte, então cada substituinte é selecionado independentemente. Esses recursos de substituição são bem

conhecidos na técnica e/ou ensinados pela presente invenção. Para fins de exemplificação, que não deve ser interpretada como limitação ao âmbito desta invenção, alguns exemplos de grupos que são substituintes são: grupos (C₁-C₈)alquila, grupos (C₂-C₈)alquenila, grupos (C₂-C₈)alquinila, grupos (C₃-C₁₀)cicloalquila, halogênio (F, Cl, Br ou I), grupos (C₁-C₈)alquila halogenados (por exemplo, entre outros -CF₃), grupos -O-(C₁-C₈)alquila, =O, =CH₂, -OH, -CH₂OH, -CH₂NH₂, (C₁-C₄)alquil-OH, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, grupos -S-(C₁-C₈)alquila, -SH, grupos -NH(C₁-C₈)alquila, grupos -N((C₁-C₈)alquila)₂, -NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NHC(O)(C₁-C₄)alquila, -CH₂NHC(O)CH₂Cl, -CH₂NHC(O)CH₂CN, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃, -CH₂NHC(O)(C₂-C₄)alquinila, -CH₂NHC(O)CH₂CH₂-piperidinila, -(C₁-C₄)alquil-morfolinila, -CH₂NHC(O)CH₂O-fenila, em que o fenil é opcionalmente substituído com halogênio, (C₁-C₄)alcoxi, -C(O)(C₁-C₄)alquila, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -C(O)N(H)₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)(C₁-C₆)heteroarila, -N(CH₃)₂, -NHC(O)(C₁-C₄)alquila, -NHC(O)(C₂-C₄)alquenila, -NHC(O)CH₂CN, -S(O)₂(C₁-C₄)alquila, -S(O)₂(C₁-C₆)heteroarila, -S(O)₂(C₁-C₆) (C₁-C₆)heterociclila, 4-metilpiperazinacarbonila, -(C₁-C₄)alquilC(O)NH₂, grupos -C(O)NH(C₁-C₈)alquila, -C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -C(O)N(H)(C₃-C₈)cicloalquila, -C(O)(C₁-C₄)alcoxi, -NHC(O)H, grupos -NHC(O)(C₁-C₈)alquila, grupos -NHC(O)(C₃-C₈)cicloalquila, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)H, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)(C₁-C₈)alquila, -NHC(O)NH₂, grupos -NHC(O)NH(C₁-C₈)alquila, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)NH₂, grupos -NHC(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, grupos -N((C₁-C₈)alquil)C(O)N((C₁-C₈)alquil)₂, -N((C₁-C₈)alquil)C(O)NH((C₁-C₈)alquila), -NHCH₂-heteroarila, benzila, -OCH₂-heteroarila, -C(O)H, grupos -C(O)(C₁-C₈)alquila, -CN, -NO₂, grupos -S(O)(C₁-C₈)alquila, grupos -S(O)₂(C₁-C₈)alquila, grupos -S(O)₂N((C₁-C₈)alquila)₂, grupos -S(O)₂NH(C₁-C₈)alquila, grupos -S(O)₂NH(C₃-C₈)cicloalquila, grupos -S(O)₂NH₂, grupos -NHS(O)₂(C₁-C₈)alquila, grupos -N((C₁-C₈)alquil)S(O)₂(C₁-C₈)alquila, grupos -(C₁-C₈)alquil-O-(C₁-C₈)alquila, grupos -O-(C₁-C₈)alquil-O-(C₁-C₈)alquila, -C(O)OH, grupos -C(O)O(C₁-

C₈)alquila, NHOH, grupos NHO(C₁-C₈)alquila, grupos (C₁-C₈)alquila -O-halogenados (por exemplo, entre outros -OCF₃), grupos (C₁-C₈)alquila -S(O)₂-halogenados (por exemplo, entre outros -S(O)₂CF₃), -S(O)₂-halogenado -S(O)₂-halogenado (C₁-C₈)alquila -S(O)₂-halogenados (por exemplo, entre outros -SCF₃), -(C₁-C₆)heterociclila (por exemplo, entre outros, pirrolidina, tetrahydrofurano, pirano ou morfolina), -(C₁-C₆)heteroarila (por exemplo, entre outros, tetrazol, imidazol, furano, pirazina ou pirazol), -fenila, opcionalmente substituído benzila opcionalmente substituído, grupos -NHC(O)O-(C₁-C₆)alquila, grupos -N((C₁-C₆)alquil)C(O)O-(C₁-C₆)alquila, grupos -C(=NH)-(C₁-C₆)alquila, grupos -C(=NOH)-(C₁-C₆)alquila ou grupos -C(=N-O-(C₁-C₆)alquil)-(C₁-C₆)alquila.

[088]O termo "kit", neste relatório descritivo, refere-se a um produto embalado compreendendo componentes com os quais um composto da Fórmula (I) da invenção é administrado para o tratamento de um transtorno autoimune. O kit de preferência compreende uma caixa ou recipiente que contém os componentes do kit. Um rótulo um protocolo aprovado pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* é afixado na caixa ou recipiente. A caixa ou recipiente mantém os componentes da invenção que estão de preferência contidos dentro de vasilhames de plástico, polietileno, polipropileno, etileno ou de propileno. Os vasilhames podem ser tubos ou frascos com tampas. O kit pode também incluir instruções para a administração de um composto da Fórmula (I).

[089]Um ou mais compostos desta invenção podem ser administrados a um paciente humano por si mesmo ou em composições farmacêuticas onde são misturados com veículos ou excipiente(s) biologicamente adequados em doses para tratar ou melhorar uma doença ou condição como aqui descritas. Misturas desses compostos podem também ser administradas ao paciente como uma mistura simples ou em composições farmacêuticas formuladas adequadas. Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade do composto ou compostos

suficiente para resultar na prevenção ou abrandamento de uma doença ou condição como aqui descrita. As técnicas para formulação e administração dos compostos do presente pedido de patente podem ser encontradas em referências bem conhecidas pelo técnico no assunto, tais como na edição mais recente do "*Remington's Pharmaceutical Sciences*," Mack Publishing Co., Easton, PA.

[090]As vias de administração adequadas podem incluir, por exemplo, administração oral, retal, transmucosa, tópica ou intestinal ou por gotas oculares; liberação parenteral, incluindo por injeção intramuscular, subcutânea, intramedular, bem como por injeção intratecal, intraventricular direta, intravenosa, intraperitoneal, intranasal ou intraocular.

[091]Alternativamente, pode-se administrar composto de maneira local em vez de sistêmica, por exemplo, por injeção do composto diretamente em um sítio onde há edema, frequentemente em uma formulação de depósito ou de liberação prolongada.

[092]Além do mais, pode-se administrar o fármaco em um sistema de liberação dirigida de fármacos, por exemplo, em um lipossomo revestido com um anticorpo específico para célula endotelial.

[093]As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser produzidas de uma maneira que é por si só conhecida, por exemplo, por meio dos processos de retenção ou liofilização mistura convencional, dissolução, granulação, drageamento, levigação, emulsificação, encapsulamento, aprisionamento ou liofilização.

[094]As composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem assim ser formuladas de maneira convencional utilizando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis, compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparados que podem ser utilizados farmacêuticamente. A formulação adequada depende da via de

administração escolhida.

[095]Para injeção, os agentes da invenção podem ser formulados em soluções aquosas, de preferência em tampões fisiologicamente compatíveis como solução de Hanks, solução de Ringer ou solução salina fisiológica tamponada. Para administração transmucosa, penetrantes apropriados à barreira a ser permeada são utilizados na formulação. Tais penetrantes são em geral conhecidos na técnica.

[096]Para administração oral, os compostos podem ser formulados facilmente, combinando os compostos ativos com veículos farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais veículos possibilitam que os compostos da invenção sejam formulados como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas, suspensões e os semelhantes, para ingestão oral, por um paciente a ser tratado. Preparados farmacêuticos para uso oral podem ser obtidos combinando o composto ativo com um excipiente sólido, opcionalmente moendo uma mistura resultante e processando a mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se desejado, para obter comprimidos ou núcleos drageados. Os excipientes adequados são, especialmente, matérias de preenchimento como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; preparados celulósicos como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanta, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, como a polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um de seus sais como alginato de sódio.

[097]Os núcleos drageados são apresentados com revestimentos adequados. Para essa finalidade, podem-se utilizar soluções concentradas de açúcar que podem conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções de verniz e solventes orgânicos ou

misturas de solventes adequados. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de drageados para identificação ou para caracterizar doses combinadas diferentes do composto ativo.

[098]Os preparados farmacêuticos que podem ser usados por via oral incluem cápsulas *push-fit* feitas de gelatina, bem como cápsulas macias, lacradas feitas de gelatina e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. As cápsulas *push-fit* podem conter os ingredientes ativos em mistura com o material de preenchimento como lactose, aglutinantes como amidos e/ou lubrificantes como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, como óleos graxos, parafina líquida ou polietilenoglicóis líquidos. Além disso, podem ser acrescentados estabilizantes. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para tal administração.

[099]Para administração bucal, as composições pode assumir a forma de comprimidos ou losangos formulados de maneira convencional.

[0100]Para administração por inalação, os compostos para uso de acordo com a presente invenção são liberados convenientemente na forma de uma apresentação de spray em aerossol por embalagens pressurizadas ou nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de aerossol pressurizado, a dose unitária pode ser determinada por uma válvula disposta para liberar uma quantidade calibrada. Podem-se formular cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina para o uso em um inalador ou insuflador para que contenham uma mistura em pó do composto e uma base de pó adequada, como lactose ou amido.

[0101]Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, injeção em bolo ou infusão contínua. As formulações

injetáveis podem ser apresentadas em forma de dose unitária, por exemplo, em ampolas, ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicionado. As composições podem assumir as formas de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes formuladores como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

[0102]As formulações farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma solúvel em água. Adicionalmente, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões injetáveis injeções oleosas apropriadas. Os solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, como óleo de gergelim, ou ésteres sintéticos de ácidos graxos, como oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomos. As suspensões injetáveis aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, como carboximetilcelulose sódica, sorbitol ou dextrano. Opcionalmente, uma suspensão pode também conter estabilizantes ou agentes adequados que aumentem a solubilidade dos compostos para permitir que concentrações altamente concentradas possam ser preparadas.

[0103]Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar em forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril sem pirógenos, antes do uso.

[0104]Os compostos podem também ser formulados em composições retais, tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais de supositórios como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

[0105]Além das formulações previamente descritas, os compostos podem também ser formulados como um preparado de depósito. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular ou por injeção intramuscular). Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos

adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

[0106]Um exemplo de um veículo farmacêutico para os compostos hidrofóbicos da invenção é um sistema cossolvente compreendendo álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível em água e uma fase aquosa. O sistema cossolvente pode ser o sistema cossolvente VPD. VPD é uma solução de álcool benzílico 3% p/v, 8% p/v do tensoativo não polar polissorbato 80 e polietilenoglicol 300 65% p/v, com o volume totalizado com etanol absoluto. O sistema cossolvente VPD (VPD:5W) consiste em VPD diluído 1:1 com uma solução de dextrose 5% em água. Esse sistema cossolvente dissolve bem compostos hidrofóbicos e, por si mesmo, produz baixa toxicidade quando da administração sistêmica. Naturalmente, as proporções de um sistema cossolvente podem ser variadas consideravelmente sem destruir suas características de solubilidade e toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes do cossolvente pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos não polares de baixa toxicidade podem ser usados em vez do polissorbato 80; o tamanho da fração de polietilenoglicol pode ser variado; outros polímeros biocompatíveis podem substituir o polietileno glicol, por exemplo, polivinilpirrolidona; a dextrose pode ser substituída por outros açúcares ou polissacarídeos.

[0107]Alternativamente, podem ser empregados outros sistemas de liberação para os compostos farmacêuticos hidrofóbicos. Lipossomos e emulsões são exemplos bem conhecidos de veículos de liberação ou transportadores de fármacos hidrofóbicos. Certos solventes orgânicos, como dimetilsulfóxido, também podem ser empregados, embora geralmente ao custo de maior toxicidade maior. Adicionalmente, os compostos podem ser liberados usando um sistema de liberação sustentada, como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos contendo o

agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentada foram estabelecidos e são bem conhecidos pelos técnicos no assunto. Cápsulas de liberação sustentada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos por poucas semanas até mais de 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, é possível empregar estratégias adicionais para estabilização de proteínas.

[0108]As composições farmacêuticas também podem compreender veículos ou excipientes de fase sólida ou em gel. Exemplos desses veículos ou excipientes incluem, entre outros, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados celulósicos, gelatina e polímeros como polietilenoglicóis.

[0109]Muitos dos compostos da invenção podem ser providos como sais com contraíons farmacêuticamente compatíveis. Os sais farmacêuticamente compatíveis podem ser formados com muitos ácidos, incluindo, entre outros, ácido clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Os sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou protônicos do que as formas correspondentes em base livre.

[0110]Composições farmacêuticas adequadas ao uso na presente invenção incluem composições nas quais os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade eficaz para alcançar sua finalidade pretendida. Mais especificamente, uma quantidade terapeuticamente eficaz significa uma quantidade eficaz para prevenir o desenvolvimento ou aliviar os sintomas existentes do indivíduo em tratamento. A determinação das quantidades eficazes está ao alcance da capacidade dos técnicos no assunto.

[0111]Para qualquer composto usado em um método da presente invenção, a dose terapeuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente a partir de ensaios celulares. Por exemplo, pode-se formular uma dose em modelos celulares ou animais para que atinja uma faixa de concentração na circulação que inclua a IC₅₀

determinada em ensaios celulares (por exemplo, a concentração do composto em teste que alcance a metade da inibição máxima de atividade de uma determinada proteína quinase). Em alguns casos, é apropriado determinar a IC₅₀ na presença de albumina sérica 3 a 5%, pois tal determinação aproxima-se dos efeitos no composto de ligação à proteína plasmática. Tais informações podem ser utilizadas com mais exatidão para determinar doses úteis em seres humanos. Além disso, os compostos mais preferidos para administração sistêmica inibem efetivamente a sinalização de proteínas quinases em células intactas em níveis que podem ser atingidos no plasma com segurança.

[0112]Uma dose terapeuticamente eficaz refere-se àquela quantidade do composto que resulta na melhora de sintomas em um paciente. A toxicidade e a eficácia terapêutica de tais compostos podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padronizados em culturas de células ou animais experimentais, por exemplo, para determinar a dose máxima tolerada (MTD) e a ED₅₀ (dose eficaz para 50% da resposta máxima). A proporção de doses entre o efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico, e pode ser expressa como a proporção entre MTD e ED₅₀. Compostos que exibem índices terapêuticos elevados são preferidos. Os dados obtidos por esses ensaios de cultura de células e de estudos animais podem ser usados na formulação de uma faixa de doses para uso em seres humanos. A dose de tais compostos situa-se preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações na circulação que incluem a ED₅₀ com ou sem toxicidade. A dose pode variar dentro dessa faixa dependendo da forma farmacêutica empregada e a via de administração utilizada. A formulação, via de administração e dose exatas podem ser escolhidas pelo médico do indivíduo tendo em vista a condição do (vide, por exemplo, Finigl *et al.*, 1975, em *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Cap. 1, pág. 1). No tratamento de crises, a administração de um bolo agudo ou uma infusão que se aproxime da MTD pode ser necessária para obter uma resposta rápida.

[0113]A quantidade e o intervalo entre as doses podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos da porção ativa que sejam suficientes para manter os efeitos moduladores de quinases, ou a concentração eficaz mínima (MEC). A MEC variará para cada composto, mas pode ser estimada a partir de dados *in vitro*; por exemplo, a concentração necessária para conseguir 50-90% de inibição da proteína quinase utilizando os ensaios aqui descritos. As doses necessárias para alcançar a MEC dependerão das características individuais e da via de administração. No entanto, ensaios com HPLC ou bioensaios podem ser usados para determinar as concentrações no plasma.

[0114]Os intervalos entre as doses podem também ser determinados usando o valor de MEC. Os compostos devem ser administrados com um regime que mantenha os níveis plasmáticos acima da MEC por 10-90% do tempo, de preferência entre 30-90% e mais preferivelmente entre 50-90% de Até que seja alcançada a melhora desejada dos sintomas. Em casos de administração local ou captação seletiva, a concentração local eficaz do fármaco pode não estar relacionada com a concentração plasmática.

[0115]A quantidade de composição administrada dependerá, evidentemente, do indivíduo em tratamento, do peso individual, da gravidade do acometimento, do modo de administração e do juízo do médico responsável pela prescrição.

[0116]As composições, se desejado, podem ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dose unitária contendo ingrediente ativo. A embalagem pode, por exemplo, compreender folha metálica ou de plástico, como uma embalagem de blister. A embalagem ou dispositivo dispensador pode ser acompanhado por instruções para administração. Composições compreendendo um composto da invenção formulado em um veículo farmacêutico compatível podem também ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para o tratamento de uma condição

indicada.

[0117]Em algumas formulações, pode ser benéfico usar os compostos da presente invenção na forma de partículas de tamanho muito pequeno, por exemplo, como obtidas por moagem por energia fluida.

[0118]O uso de compostos da presente invenção na produção de composições farmacêuticas é ilustrado pela descrição a seguir. Nessa descrição, o termo "composto ativo" indica qualquer composto da invenção, mas especialmente qualquer composto que seja o produto final de um dos Exemplos a seguir.

a) Cápsulas

[0119]Para preparar cápsulas, 10 partes em peso de composto ativo e 240 partes em peso de lactose podem ser separadas e misturadas. A mistura pode preencher cápsulas gelatinosas duras, cada cápsula contendo uma dose unitária ou uma parte de uma dose unitária de composto ativo.

b) Comprimidos

[0120]Comprimidos podem ser preparados, por exemplo, a partir dos seguintes ingredientes:

Partes em peso	
Composto ativo	10
Lactose	240
Amido de milho	2
Polivinilpirrolidona	0
Estearato de magnésio	0

[0121]O composto ativo, a lactose e um pouco do amido podem ser

separados, misturados e a mistura resultante pode ser granulada com uma solução da polivinilpirrolidona em etanol. O granulado seco pode ser misturado com o estearato de magnésio e o resto do amido. A mistura é então prensada em uma máquina de compressão para fornecer comprimidos, cada um contendo uma dose unitária ou uma parte de uma dose unitária de composto ativo.

c) Comprimidos com revestimento entérico

[0122]Os comprimidos podem ser preparados pelo método descrito em (b) acima. Os comprimidos podem ser recobertos com revestimento entérico de uma maneira convencional, utilizando uma solução de acetato ftalato de celulose 20% e ftalato de dietila 3% em etanol:diclorometano (1:1).

d) Supositórios

[0123]Para preparar supositórios, por exemplo, 100 partes em peso de composto ativo podem ser incorporadas em 1300 partes em peso de base de triglicerídeos para supositório, e a mistura formada em supositórios, cada um contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz of ingrediente ativo.

[0124]Nas composições da presente invenção, o composto ativo, se desejado, pode ser associado com outros ingredientes ativos farmacologicamente ativos. Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser administrados em combinação com outro agente terapêutico que se conheça para tratar uma doença ou condição aqui descrita. Por exemplo, com um ou mais agentes farmacêuticos adicionais que inibam ou impeçam a produção de VEGF ou angiopoietinas, atenuem respostas intracelulares ao VEGF ou a angiopoietinas, bloqueiam a transdução de sinais intracelulares, inibiam a hiperpermeabilidade celular, reduzam a inflamação ou inibam ou impeçam a formação de edema ou de neovascularização. Os compostos da invenção podem ser administrados antes, subsequente ou simultaneamente com o agente farmacêutico adicional, qualquer que seja o ciclo de administração apropriado. Os agentes farmacêuticos adicionais incluem, entre outros, esteroides

que não levam à formação de edema, NSAIDS, inibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, anti-histamínicos, antagonistas de PAF, inibidores de COX-1, inibidores de COX-2, inibidores da NO sintase, inibidores de Akt/PTB, inibidores de IGF-1R, inibidores de PKC, inibidores de PI3 quinase, inibidores da calcineurina e imunossuppressores. Os compostos da invenção e os agentes farmacêuticos adicionais atuam de modo aditivo ou sinérgico. Assim, a administração de tal combinação de substâncias que inibe a angiogênese, a hiperpermeabilidade vascular e/ou inibe a formação de edema pode oferecer alívio maior dos efeitos prejudiciais de um transtorno hiperproliferativo, da angiogênese, da hiperpermeabilidade vascular ou do edema do que a administração de qualquer uma das substâncias sozinha. No tratamento de transtornos malignos, as combinações com quimioterapias antiproliferativas ou citotóxicas ou com radiação estão incluídas no âmbito da presente invenção.

[0125]A presente invenção também compreende o uso de um composto da Fórmula (I) como medicamento.

[0126]Um aspecto adicional da presente invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal, na produção de um medicamento para tratar hiperpermeabilidade vascular, transtornos dependentes de angiogênese, doenças e/ou transtornos proliferativos do sistema imune em mamíferos, especialmente em seres humanos.

[0127]A presente invenção também provê um método para tratar hiperpermeabilidade vascular, neovascularização inadequada, doenças e/ou transtornos proliferativos do sistema imune e que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) a um mamífero, especialmente um ser humano, com necessidade desse tratamento.

Abreviações

Ac
AcOH
Bn

Acetila
Ácido acético glacial
Benzila

BnBr	Brometo de benzila
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonila
Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
BPO	Peróxido de benzoíla
br	largo
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -Butanol
(CH ₂ O) _n	Paraformaldeído
d	Dupleto
dba	Dibenzilidenoacetona
DCAD	(<i>E</i>)-Bis(4-clorobenzil) diazeno-1,2-dicarboxilato
DCE	DCE1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano (cloreto de metileno)
dd	Dupleto de dupletos
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDC·HCl	Cloridrato de <i>N</i> 1-((etilimino)metileno)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-dimetilpropano-1,3-diamina
eq	Equivalente(s)
EtOAc	Acetato de etila
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
Fmoc	Fluorenilmetiloxicarbonila
g	Grama(s)
h	Hora(s)
HATU	4-(3-Acrilamidofenil)-2-etil-1- <i>H</i> -indol-7-carboxamida
HOBt	1- <i>H</i> -Benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IPA	Álcool isopropílico
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potássio
KOAc	Acetato de potássio
KO <i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butóxido de potássio
LC/MS	Cromatografia líquida/espectrometria de massa
LDA	Diisopropilamida de lítio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de lítio
m	Multiplete
M	Molar
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Álcool metílico
min	Minuto(s)
mmol	Milimol
MS	Espectrometria de massa
MsCl	Cloreto de metanossulfonila
MTBE	Éter metil <i>terc</i> -butílico
<i>n</i> -	Normal (não ramificado)
N	Normal
NaBH(OAc) ₃	Triacetoxihidrobórato de sódio
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sódio

<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil lítio
NaO <i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butóxido de sódio
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida
NH ₄ O	Acetato de amônio
NMP	<i>N</i> -metilpirolidinona
NMR	Ressonância magnética nuclear
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paládio(II)
Pet éter	Éter de petróleo
pH	-log[H ⁺]
Pd(PPh ₃) ₄	Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II)
PMB	<i>para</i> -metoxibenzila
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por milhão
PrOH	Propanol
psi	Libras por polegada quadrada
PyBOP	Hexafluorofosfato(V) de ((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfônio
R _t	Tempo de retenção
rt	Temperatura ambiente
s	Singleto
SEM	2-(Trimetilsilil)etoximetila
SEMCI	Cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila
SFC	Cromatografia em fluido supercrítico
SPE	Extração em fase sólida
t	Tripleto
<i>t</i> -	Terciário
TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
TBME	Éter metil <i>terc</i> -butílico
TBDMS	<i>terc</i> -Butildimetilsilano
TBSCI	Cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio
TEA	Trietilamina
<i>Terc</i> -	Terciário
<i>terc</i> -butil X-	2-Di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenila
Phos	Ácido trifluoroacético
TFA	Tetrahidrofurano
THF	Cromatografia em camada fina
TLC	Trimetilsilila
TMS	Cloreto de trimetilsilila
TMSCI	Iodeto de trimetilsilila
TMSI	Cloreto de <i>p</i> -toluenossulfonila
TsCl	Ultravioleta
UV	Percentual em peso
% p	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenila
X-Phos	

Esquemas sintéticos gerais

[0128]Os compostos da invenção podem ser preparados por meio das

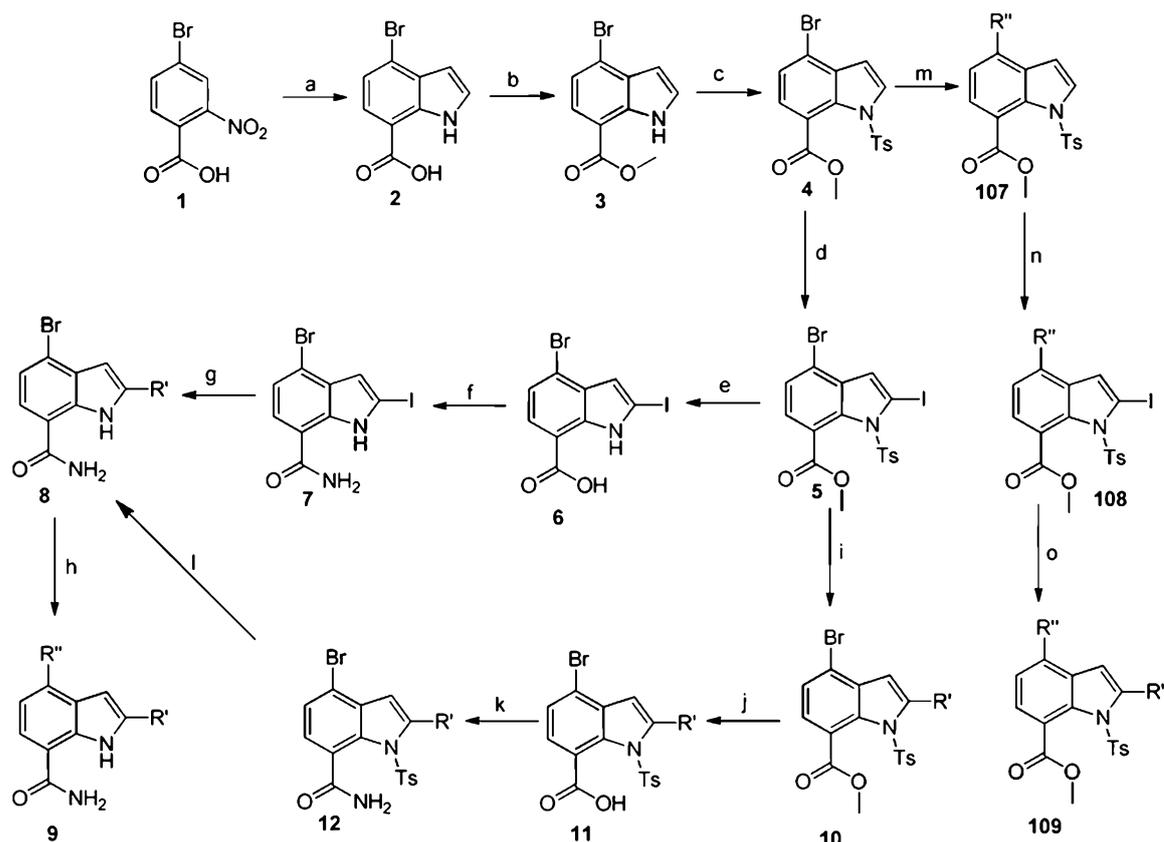
transformações sintéticas ilustradas nos Esquemas I-XVIII. Os materiais de partida estão disponíveis comercialmente, podem ser preparados pelos procedimentos aqui descritos, por procedimentos na literatura ou por procedimentos que seriam bem conhecidos pelo técnico na área da química orgânica.

[0129] Métodos para preparar compostos 1*H*-indol-7-carboxamida 9 da invenção são ilustrados no Esquema I. No Esquema I, etapa a, ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico disponível comercialmente 1 é reagido com brometo de vinilmagnésio via síntese de indol de Bartoli empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Preparação nº 1, etapa A) para fornecer o indol 2. O indol 2 pode ser alquilado com iodeto de metila (Esquema I, etapa b) para fornecer 1*H*-indol-7-carboxilato de metila 3 por meio de métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Preparação nº 1, etapa B). O indol resultante 3 pode ser protegido por tosila (Ts) (Esquema I, etapa c) utilizando condições tais como aquelas descritas na Preparação nº 1, etapa C ou aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edição, 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edição, 1999, Wiley-VCH. Na etapa d, a litiação dirigida de 4-bromo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila 4 seguida pela captura do ânion com iodo produz 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxilatos de metila 5 utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 1, etapa D. 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxilatos de metila 5 tosila protegidos podem ser hidrolisados e desprotegidos sob condições aquosas básicas em uma etapa e para fornecer ácido 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico 6 utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 1, etapa E ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, os livros de Larock, R.C. ou de Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima). Na etapa f, ácido 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico 6 pode ser convertido em uma amida primária 7, como mostrado, utilizando condições como aquelas descritas no

Procedimento Geral D. A 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida 7 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as reações de acoplamento de Suzuki ou Stille como aquelas descritas no Procedimento Geral A e no Exemplo nº 22, etapa A. Alternativamente, na etapa i, os indóis 5 tosila protegidos podem sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as reações de acoplamento de Suzuki ou Stille descritas pelo Procedimento Geral A (por exemplo, Preparação nº 15 etapa A). A hidrólise de ésteres 10 fornece ácidos 11 (Esquema I, etapa j) utilizando condições bem conhecidas tais como aquelas descritas na Preparação nº 15, etapa B ou no Procedimento Geral C. Na etapa k, ácido carboxílico 11 pode ser convertido em amidas primárias 12, como mostrado, utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D. A remoção do grupo protetor sulfonamida de indóis 12 pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral N, ou por métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. ou de Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima) para fornecer indóis 8 (Esquema I, etapa l). Indóis 8 são reagidos com um éster boronato ou ácido borônico, quer disponível comercialmente ou preparado por métodos conhecidos pelo técnico no assunto (vide, por exemplo, Larock, R.C. "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edição, 1999, Wiley-VCH ou Procedimento Geral P), utilizando as condições de acoplamento de Suzuki, tais como aquelas descritas pelo Procedimento Geral A, para fornecer os compostos 1*H*-indol-7-carboxamida 9. Alternativamente, na etapa h, indóis 8 podem sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outros, as condições de acoplamento de Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais T e U. A funcionalização adicional do grupo R" em indóis 9 pode ser realizada, se desejado,

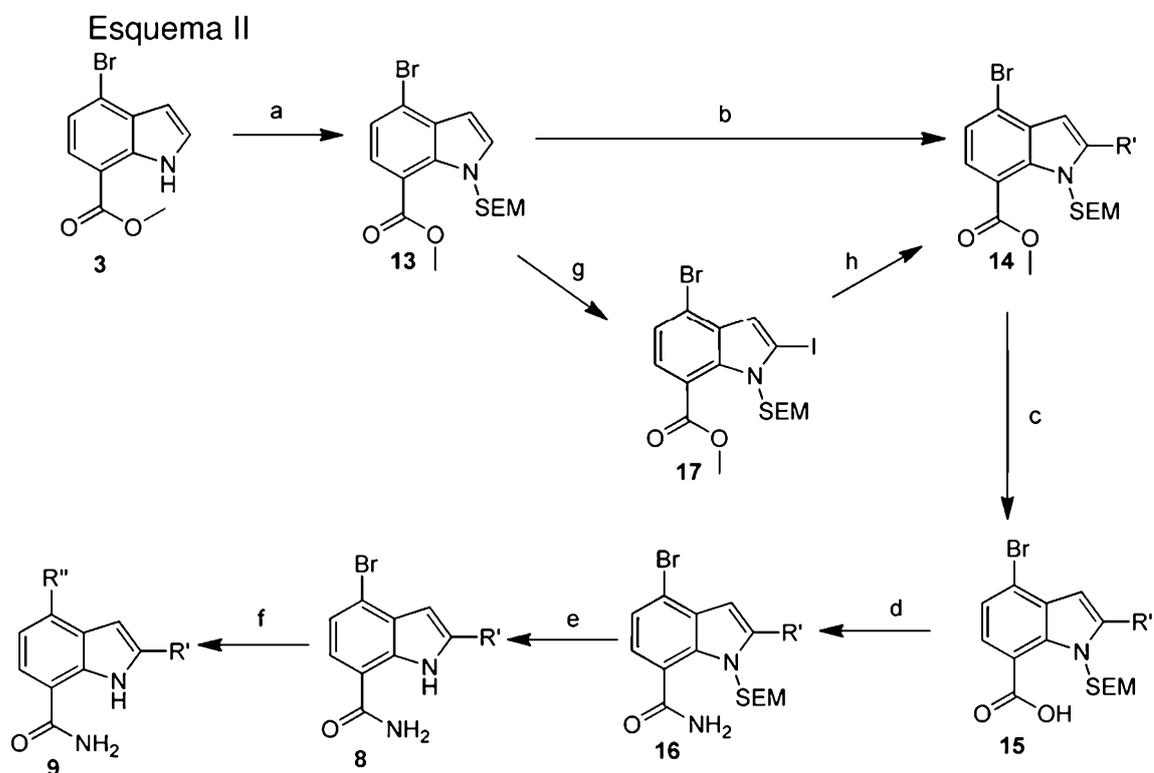
utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, indóis 9 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidos para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de indóis 9 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 9 contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção de indóis 9 contendo um grupo protetor em R' ou R'' pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas no Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, para R'' contendo um álcool protegido por TBDMS, o grupo protetor pode ser removido para produzir um álcool não protegido (por exemplo, Procedimento Geral M) e os compostos 9 desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima. Alternativamente, o composto 4 pode sofrer primeiramente uma reação de acoplamento na etapa m, incluindo, entre outros, as de Suzuki, Buchwald ou Negishi, utilizando condições como as descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer compostos 107, seguida por uma reação de iodação, como ilustrado no Procedimento Geral Y, para fornecer compostos 108 (etapa n). Indóis 108 podem sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as reações de acoplamento de Suzuki ou Stille tais como aquelas descritas no Procedimento Geral A para fornecer compostos 109. Pode-se prever que compostos 109 possam sofrer reações de hidrólise, amidação e des-tosilação semelhantes às etapas j, k e l para se chegar a compostos 9.

Esquema I



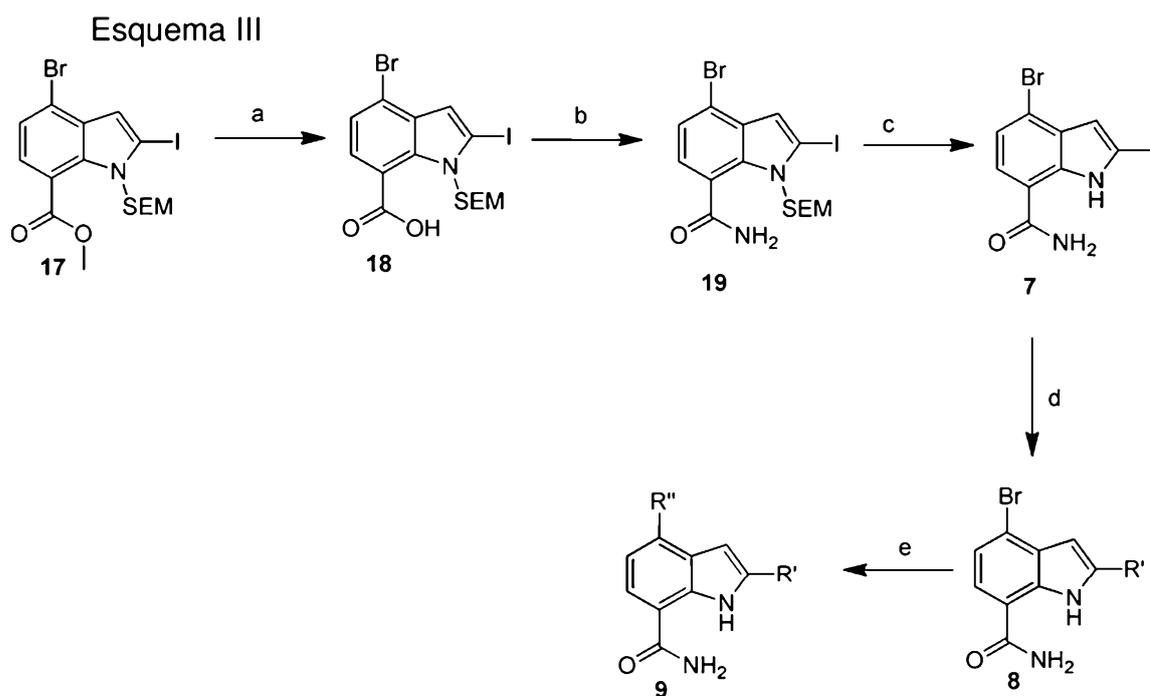
[0130] Um método alternativo para preparar compostos *1H*-indol-7-carboxamida 9 da invenção é ilustrado no Esquema II. Na etapa a, o indol 3 do Esquema I pode ser protegido por um grupo SEM utilizando condições conhecidas na literatura tais como aquelas encontradas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima ou como aquelas descritas na Preparação nº 10, etapa A. O indol SEM protegido resultante 13 pode sofrer litação dirigida, seguida pela captura do ânion com um eletrófilo (por exemplo, iodometano) produzindo indol 14, como mostrado na etapa b, utilizando as condições descritas no Exemplo nº 19, etapa A ou capturando o ânion com iodo como mostrado na etapa g e produzindo 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-*1H*-indol-7-carboxilato de metila 17 utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 10, etapa B. Na etapa h, o indol 14 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto incluindo, entre outras, as reações de acoplamento de Suzuki ou Stille tais como aquelas descritas no Larock, R.C. citado acima, Procedimento Geral A e na

Preparação nº 10, etapa C. A hidrólise de ésteres 14 fornece ácidos 15 (etapa c) utilizando condições bem conhecidas tais como aquelas descritas na Preparação nº 10, etapa D, ou no Procedimento Geral C. Os ácidos indol carboxílicos 15 podem ser convertidos em amidas primárias 16, como mostrado, utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D. O grupo protetor SEM de compostos 1H-indol-7-carboxamida 16 pode ser removido por métodos tais como aqueles descritos na Preparação nº 10, etapa E ou utilizando condições como as descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima para fornecer 1H-indol-7-carboxamidas 8. Indóis 8 podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima (Esquema I) para os compostos 1H-indol-7-carboxamida 9 pretendidos.



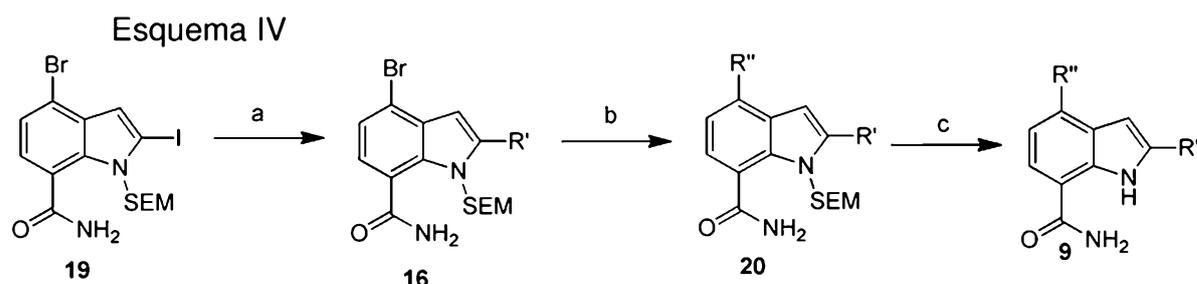
[0131]Um método adicional para preparar compostos indol-7-carboxamida 9 da invenção é ilustrado no Esquema III. A hidrólise do éster 17 fornece o ácido 18 (etapa a) utilizando condições bem conhecidas tais como aquelas descritas na Preparação nº 10, etapa D ou no Procedimento Geral C. O ácido 18 pode ser convertido em uma amida primária 19, como mostrado, utilizando condições como

aquelas descritas no Procedimento Geral D. O grupo protetor SEM do indol 19 pode ser removido por métodos tais como aqueles descritos no Exemplo nº 19, etapa D ou utilizando condições como as descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima para fornecer *1H*-indol-7-carboxamidas 7. Indóis 7 podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima para fornecer os compostos *1H*-indol-7-carboxamida 9 pretendidos.



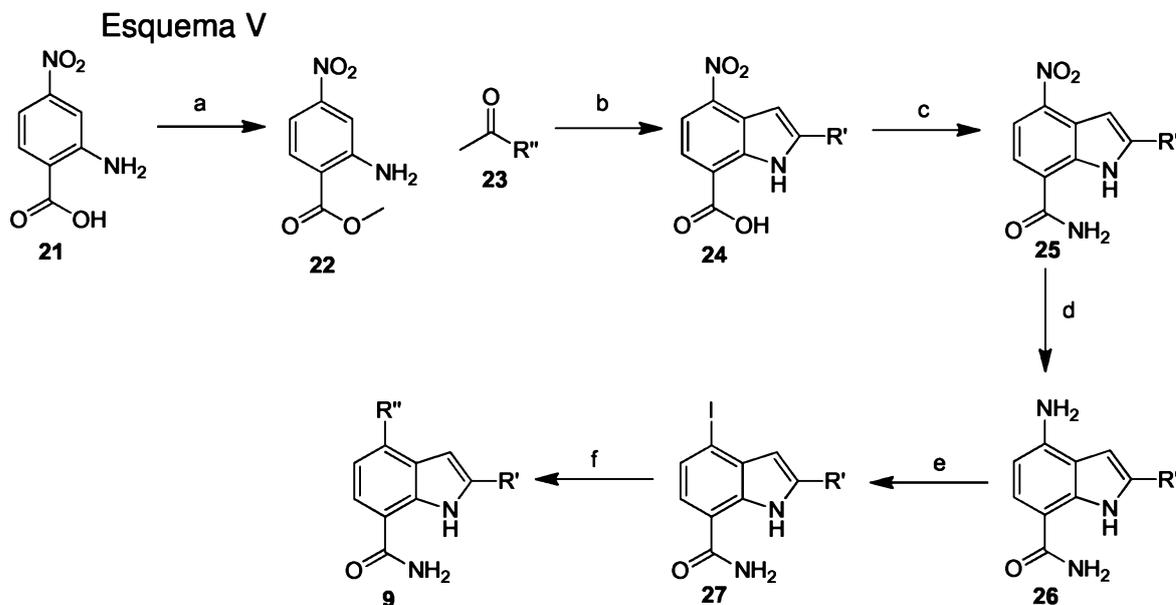
[0132]Um método alternativo para preparar compostos *1H*-indol-7-carboxamida 9 da invenção é ilustrado no Esquema IV. O indol 19 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as reações de acoplamento de Stille tais como aquelas descritas no Exemplo nº 22, etapa A ou a reação de acoplamento de Suzuki tal como aquelas descritas no Procedimento Geral A. Na etapa b, indol-7-carboxamidas 16 são reagidas com um éster boronato ou ácido borônico, quer disponível comercialmente ou preparados por métodos conhecidos pelo técnico no assunto (vide, por exemplo, Exemplo nº 22, etapa B; Larock, R.C. "*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edição,

1999, Wiley-VCH; ou Procedimento Geral A) lizando as condições de acoplamento de Suzuki (por exemplo, Exemplo nº 19 ou Procedimento Geral A). O grupo protetor SEM de indóis 20 pode ser removido por métodos tais como aqueles descritos no Exemplo nº 22, etapa D ou utilizando condições tais como as descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima para fornecer 1*H*-indol-7-carboxamidas 9. Indóis 9 podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.



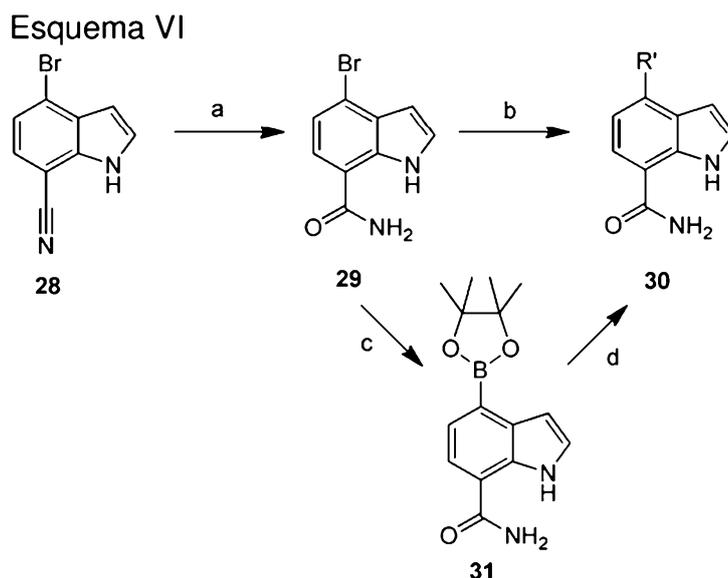
[0133]Compostos indol-7-carboxamida 9 da invenção podem também ser preparados usando a via ilustrada no Esquema V. Na etapa a, éster metílico 21 é preparado usando condições padrão tais como aquelas descritas no Procedimento Geral F ou em Larock, R.C. citado acima. Cetonas capazes de se transformar em enol 23 reagem com *m*-nitroanilina 22 para fornecer 4-nitroindóis 24 (etapa b) usando condições padrão tais como aquelas descritas no Procedimento Geral F ou em *Tetrahedron*, 2004, 60(2), 347. Na etapa c, ácidos 24 podem ser convertidos em amidas primárias 25, como mostrado, utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D ou F. Amino indóis 26 são preparados por redução do grupo nitro de amidas primárias 25 empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Procedimento Geral F ou Larock, R.C. citado acima). A diazotização de 26 seguida pela iodação fornece 27 utilizando condições padrão tais como aquelas descritas no Procedimento Geral F ou em Larock, R.C. citado acima. Na etapa f, indóis 27 podem sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citados acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U. Indóis 9 podem então ser ainda reagidos mais

conforme descrito acima.



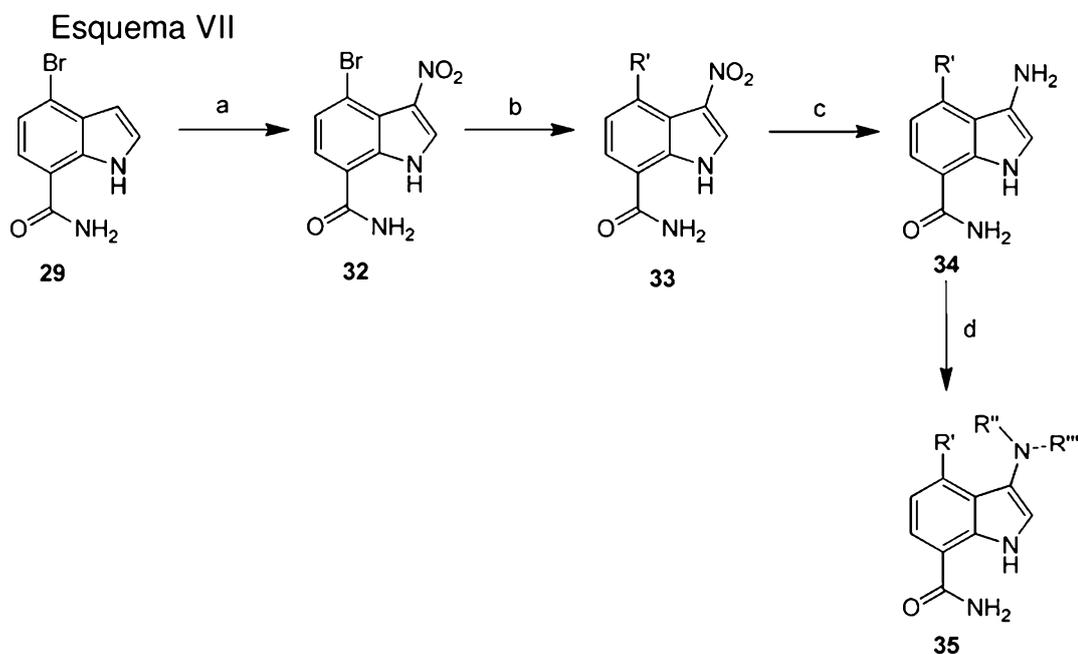
[0134]Métodos para preparar compostos *1H*-indol-7-carboxamida 30 da invenção são ilustrados no Esquema VI. No Esquema VI, etapa a, 4-bromo-*1H*-indol-7-carbonitrila disponível comercialmente [Sinova] 28 é hidrolisada para fornecer a amida primária 29 utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 2 ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, os livros de Larock, R.C. ou de Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima). Na etapa b, o indol 29 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U. Alternativamente, o indol 29 pode ser convertido no éster boronato 31 utilizando reações tais como aquelas descritas no Procedimento Geral P. O indol 31 pode sofrer um acoplamento de Suzuki utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral A ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). A funcionalização adicional do grupo R' em indóis 30 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, indóis 30 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidos para sistemas saturados utilizando condições de

hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de indóis 30 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 30 com um R' contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção do grupo R' em compostos *1H*-indol-7-carboxamida 30 para produzir um composto não protegido pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, um grupo protetor como um grupo Boc pode ser removido de uma amina protegida para produzir a amina não protegida (por exemplo, Procedimento Geral G) e os compostos 30 desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.



[0135] Métodos para preparar compostos *1H*-indol-7-carboxamida 35 da invenção são ilustrados no Esquema VII. A nitração do indol 29 (Esquema VII etapa a) pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 7, etapa C ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Na etapa b, o indol 32 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas

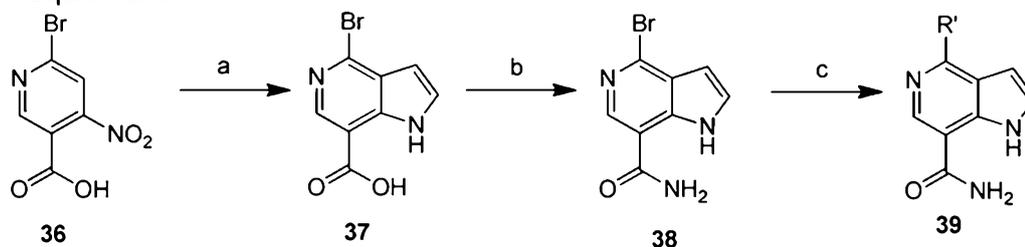
pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U. Amino indóis 34 são preparados a partir da redução de nitroindóis 33 empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Preparação nº 7, etapa E, ou Larock, R.C. citados acima). Os amino indóis 34 podem ser convertidos para fornecer amidas 35, como mostrado na etapa d, utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D ou E.



[0136] Métodos para preparar 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas 39 da invenção são ilustrados no Esquema VIII. No Esquema VIII, etapa a, ácido 6-bromo-4-nitronicotínico 36 [*European Journal of Medicinal Chemistry* 1977, 12(6), 541] é reagido com brometo de vinilmagnésio via síntese de indol de Bartoli, empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Preparação nº 9, etapa A), para fornecer pirrol[3,2-c]piridina 37. Na etapa b, o ácido dos compostos 37 pode ser convertido em amidas primárias 38, como mostrado, utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D. A pirrol[3,2-c]piridina 38 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo,

Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U. A funcionalização adicional do grupo R' em pirrol[3,2-c]piridinas 39 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, indóis 39 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidos para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de indóis 39 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 39 contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção de indóis 39 contendo um grupo protetor em R' pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas no Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, para R' contendo um álcool protegido por TBDMS, o grupo protetor pode ser removido para produzir um álcool não protegido (por exemplo, Procedimento Geral M) e os compostos desprotegidos 39 podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.

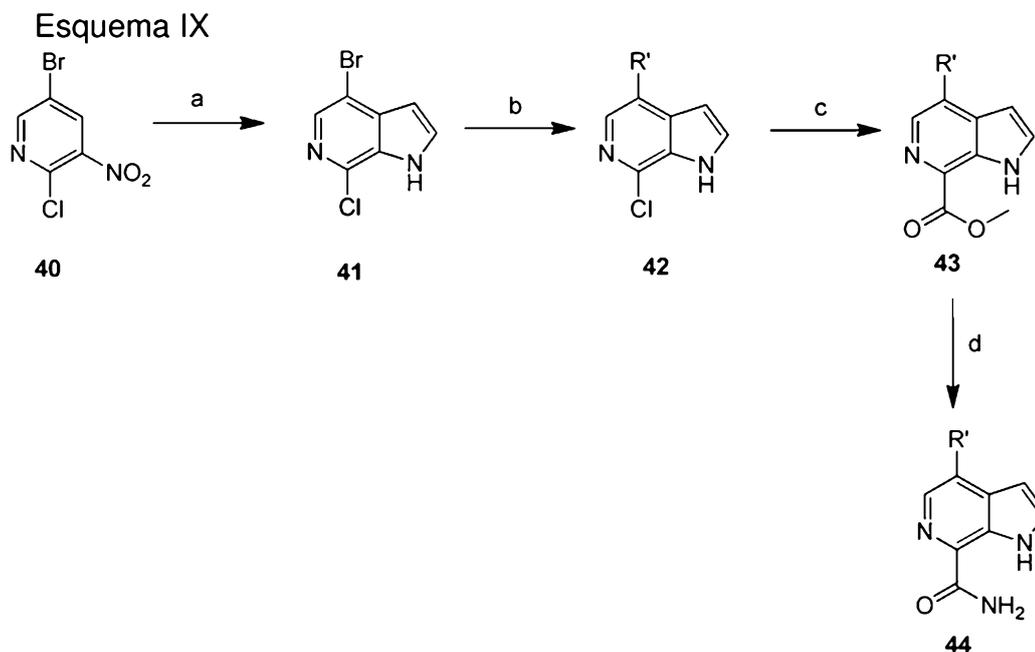
Esquema VIII



[0137] Métodos para preparar 1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamidas 44 da invenção são ilustrados no Esquema IX. No Esquema IX, etapa a, 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina 40 é reagida com brometo de vinilmagnésio via síntese de indol de Bartoli, empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Exemplo nº 2, etapa A) para fornecer pirrol[2,3-c]piridina 41. Na etapa b, a pirrol[2,3-c]

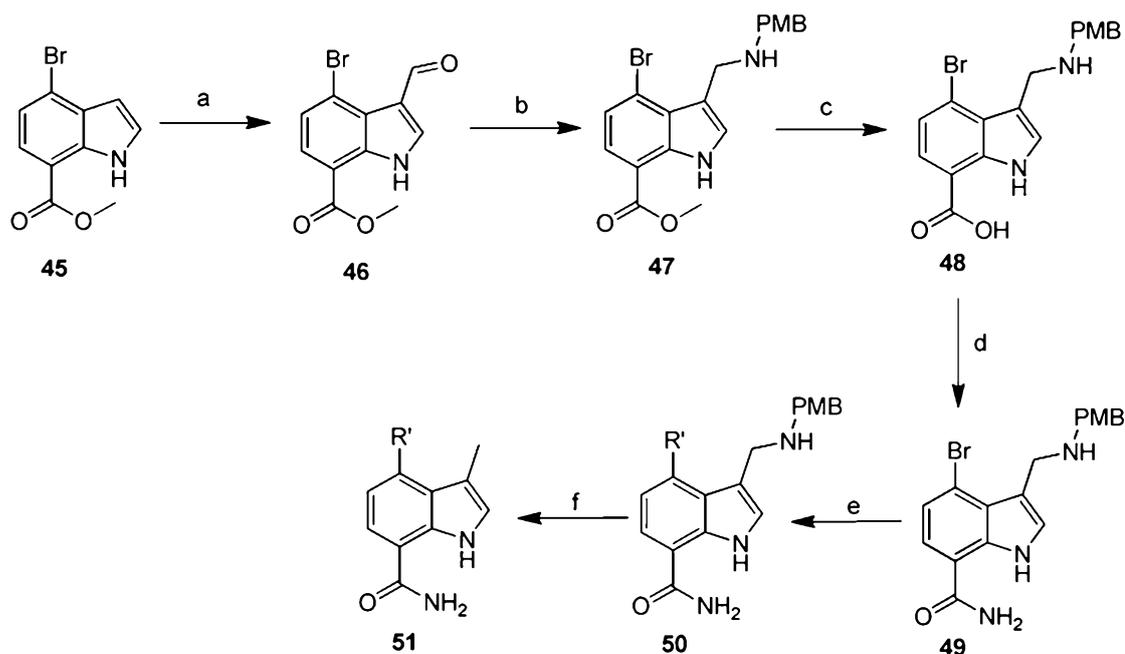
c]piridina 41 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer pirrol[2,3-c]piridinas 42. Na etapa c, a carbonilação mediada por Pd de pirrol[2,3-c]piridinas 42 fornece ésteres 43 empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto tais como aqueles descritos no Exemplo nº 2, etapa C. Ésteres 43 podem sofrer amonólise tal como aquelas descritas no Exemplo nº 2, etapa D ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) para fornecer compostos 44. A funcionalização adicional do grupo R' em pirrol[2,3-c]piridinas 44 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, indóis 44 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidos para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de indóis 44 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Além disso, a desproteção de indóis 44 contendo um álcool protegido pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais M. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 44 com um R' contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção do grupo R' em compostos 1*H*-indol-7-carboxamida 44 para produzir um composto não protegido pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, a grupo protetor, por exemplo, um grupo Boc pode ser removido de uma amina protegida para produzir a amina não protegida (por exemplo, Procedimento Geral G) e os compostos 44

desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.



[0138] Métodos para preparar *1H*-indol-7-carboxamidas 51 da invenção são ilustrados no Esquema X. No Esquema X, etapa a, o indol 45 sofre uma reação de Vilsmeier-Haack empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Exemplo nº 3, etapa A) para fornecer o aldeído 46. A aminação redutiva do aldeído 46 com 4-metoxibenzilamina (PMB), utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral H, fornece a amina 47 (Esquema X, etapa b). A hidrólise do éster 47 fornece o ácido 48 (etapa c) utilizando condições bem conhecidas tais como aquelas descritas no Exemplo nº 3, etapa C ou no Procedimento Geral C. O ácido 48 pode ser convertido em uma amida primária 49, como mostrado, utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D. O indol 49 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T and U. Indóis 50 pode ser convertido para fornecer metil indóis 51 utilizando condições como aquelas descritas no Exemplo no 3, etapa F.

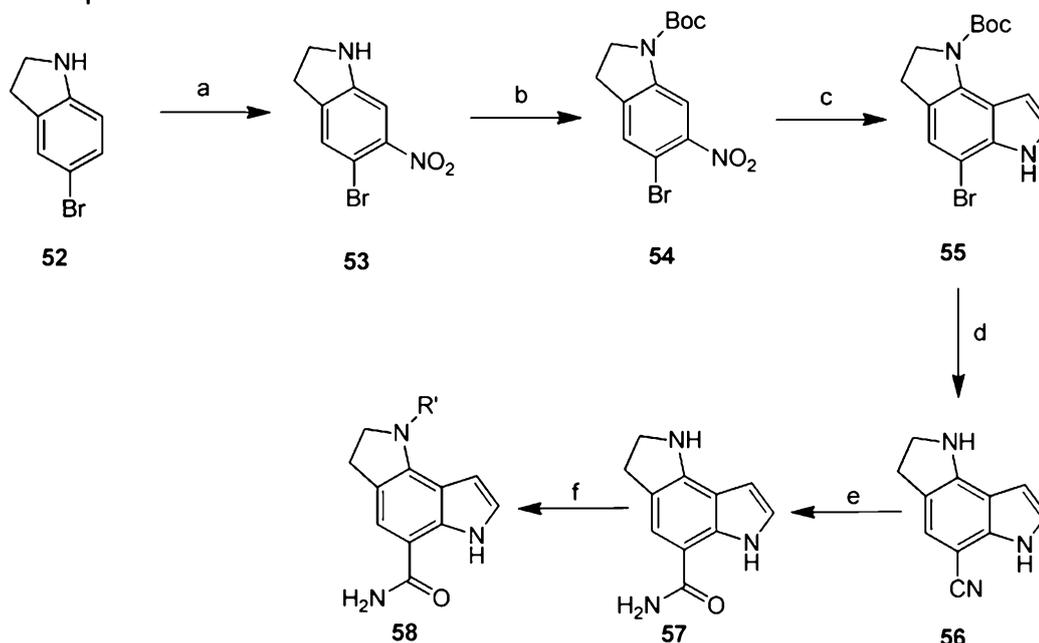
Esquema X



[0139] Métodos para preparar 1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-e]indol-5-carboxamidas 58 da invenção são ilustrados no Esquema XI. A nitração de 5-bromoindolina 52 (Esquema XI, etapa a) pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas no Exemplo nº 4, etapa A ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citados acima). A indolina resultante 53 pode ser protegida (Esquema XI, etapa b) utilizando as condições descritas em Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. citados acima (por exemplo, a Boc grupo protetor utilizando condições como aquelas descritas no Exemplo nº 4, etapa B ou aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima). No Esquema XI, etapa c, indolina 54 é reagido com brometo de vinilmagnésio via síntese de indol de Bartoli empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto para fornecer o indol 55 utilizando as condições descritas em Exemplo nº 4, etapa C. Na etapa d, a cianação mediada por Pd do brometo 55 fornece a nitrila correspondente 56 (por exemplo, Exemplo nº 4, etapa D ou *Tetrahedron Letters* 1999, 40(47), 8193-8195). A hidrólise subsequente da nitrila 56 fornece uma amida primária 57 (Esquema XI, etapa e) empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Procedimento Geral O). A amida primária 57 pode ser convertida para fornecer

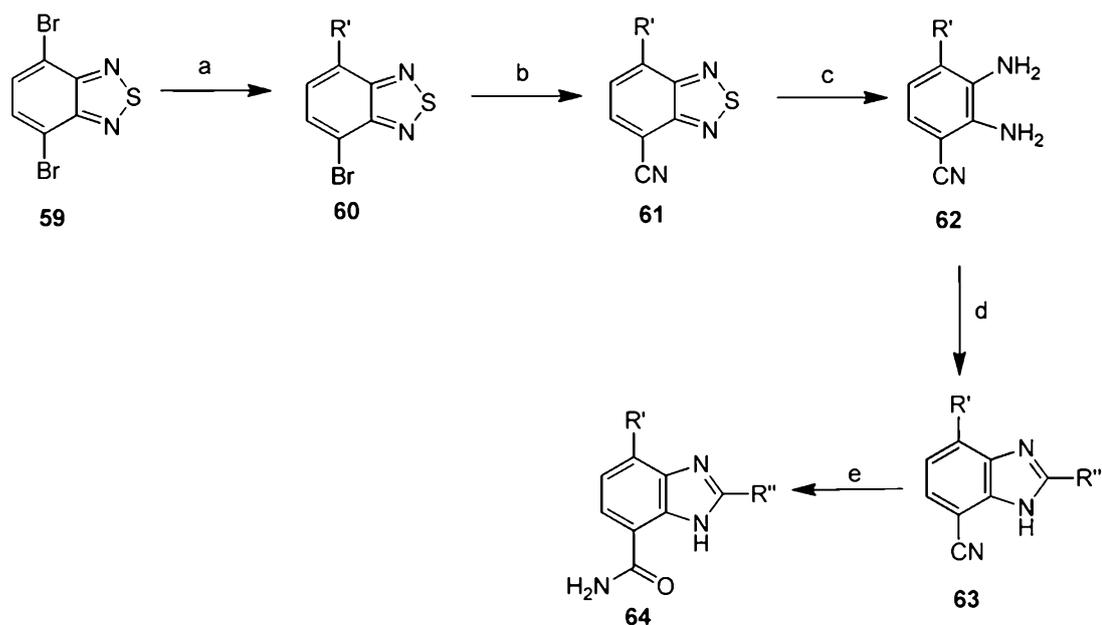
amidas 58 como mostrado na etapa f utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D ou E.

Esquema XI



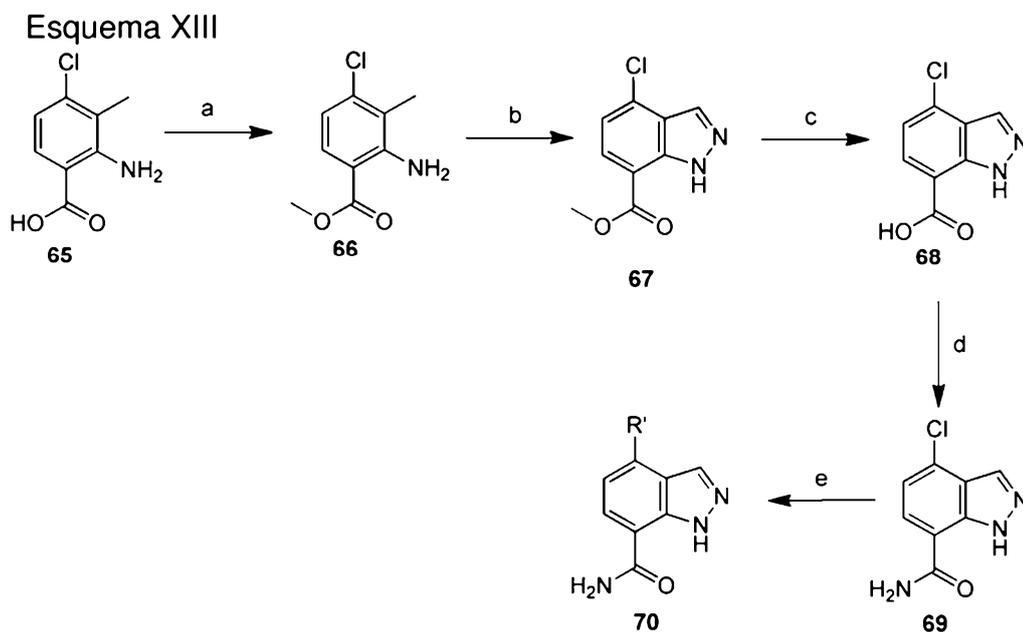
[0140] Métodos para preparar benzimidazóis 64 da invenção são ilustrados no Esquema XII. Na etapa a, 4,7-dibromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol 59 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citados acima) incluindo, entre outros, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U. Na etapa b, a cianação mediada por Pd do brometo 60 fornece as nitrilas correspondentes 61 (por exemplo, *Tetrahedron Letters* 1999, 40(47), 8193-8195). As nitrilas 61 podem passar pela abertura do anel para fornecer a diamina 62 utilizando condições como aquelas descritas no Exemplo nº 14, etapa C. Como mostrado no Esquema XII, etapa d, a ciclização da diamina 62 pode ser realizada reagindo com aldeídos (por exemplo, Exemplo nº 14, etapa D). A hidrólise da nitrila 63 fornece benzimidazóis 64 (Esquema XII, etapa e) empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto tais como aquelas descritas no Procedimento Geral O.

Esquema XII



[0141] Métodos para preparar indazóis 70 da invenção são ilustrados no Esquema XIII. No Esquema XIII, etapa a, ácido 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoico [Enamina] 65 é esterificado empregando condições padrão tais como aquelas descritas no Procedimento Geral F ou Larock, R.C. citados acima. Na etapa b, a ciclização do éster 66 fornece o indazol 67 empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Exemplo nº 18, etapa B ou WO2007/113596). A hidrólise do éster 67 fornece o ácido 68 (Esquema XIII, etapa c) utilizando condições bem conhecidas tais como aquelas descritas no Procedimento Geral C. O ácido 68 pode ser convertido em amida 69 como mostrado na etapa d utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral D. O indol 69 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citados acima) incluindo, entre outros, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U. A funcionalização adicional do grupo R' em indóis 70 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, indóis 70 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidos para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de

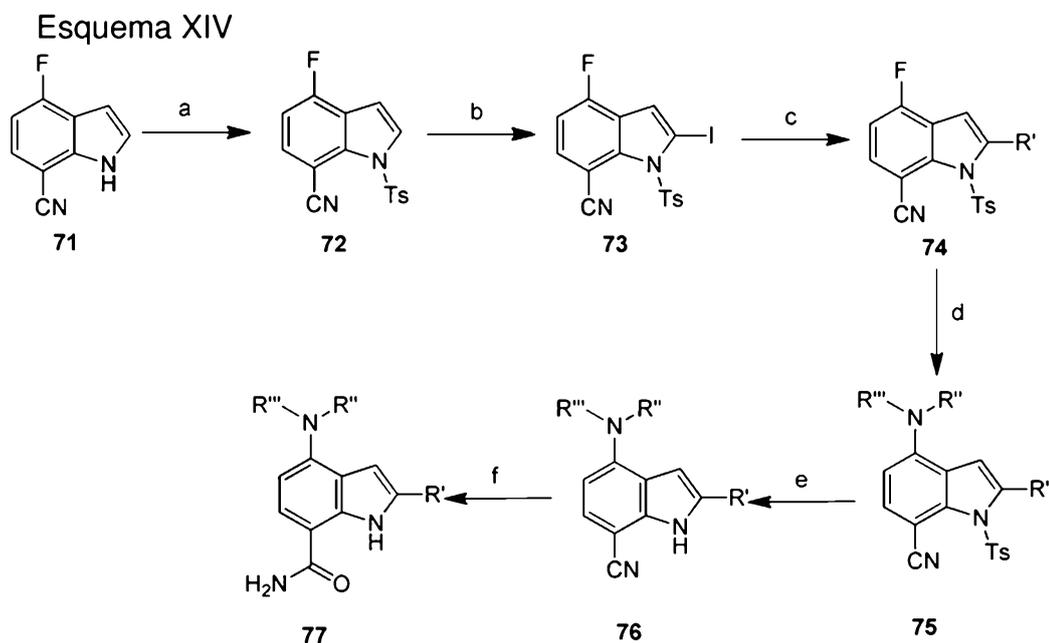
indóis 70 contendo um álcool utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 70 com um R' contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção do grupo R' em compostos 1*H*-indol-7-carboxamida 70 para produzir um composto não protegido pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, um grupo protetor como um grupo Boc pode ser removido de uma amina protegida para produzir a amina não protegida (por exemplo, Procedimento Geral G) e os compostos 70 desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.



[0142] Métodos para preparar compostos 1*H*-indol-7-carboxamida compostos 77 da invenção são ilustrados no Esquema XIV. No Esquema XIV, etapa a, o indol 71 pode ser protegido por tosila (Ts) (Esquema I, etapa c) utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 1 etapa C ou aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. ou em Larock, R.C. citados acima). Na etapa b, a litiação dirigida de 4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila 72 seguido pela captura do ânion

com iodo produz o indol 73 utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 1, etapa D. A 4-fluoro-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila 73 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, reações de acoplamento de Suzuki tais como aquelas descritas no Procedimento Geral A. A funcionalização adicional do grupo R' em carbonitrilas tosil protegidas 74 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, a formação de amidas, éteres, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparados a partir de compostos 74 com um R' contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção do grupo R' em compostos 74 para produzir um composto não protegido pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, um grupo protetor como um grupo Boc pode ser removido de uma amina protegida para produzir a amina não protegida (por exemplo, Preparação nº 27, Etapa D ou Procedimento Geral G) e os compostos 74 desprotegidos podem então ser reagidos ainda mais como a amina descrita acima. As indol carbonitrilas 74 mostradas na etapa d podem ser reagidas com aminas via deslocamento químico, utilizando condições conhecidas pelo técnico no assunto tais como aquelas descritas no Procedimento Geral B, para fornecer compostos 75. 1*H*-indol-7-carbonitrilas tosil protegidas 75 podem ser desprotegidas em condições aquosas básicas em uma etapa para fornecer o composto 76, utilizando condições como aquelas descritas no Exemplo nº 12, etapa B ou conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, os livros de Larock, R.C. ou de Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima). Na etapa f, 1*H*-indol-7-carbonitrilas 76 são hidrolisadas para fornecer a amida primária 77 utilizando condições como aquelas descritas na Preparação nº 2 ou conhecidas pelo técnico

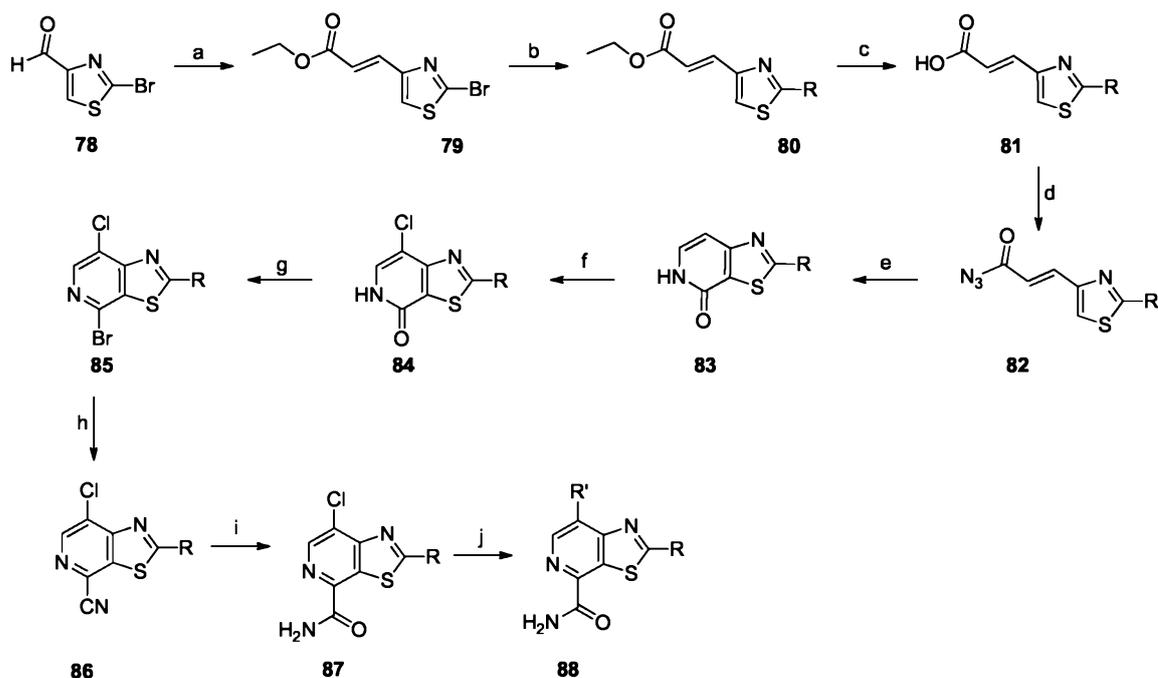
no assunto (por exemplo, os livros de Larock, R.C. ou de Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citados acima). Adicionalmente, é possível preparar amidas, carbamatos, ureias ou aminas substituídas a partir de compostos *1H*-indol-7-carboxamida **77** contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais). Além disso, a desproteção de compostos *1H*-indol-7-carboxamida **77** contendo uma amina primária ou secundária protegida pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais. Por exemplo, para um grupo protetor contendo R'' ou R''' (por exemplo, um grupo Boc), o grupo protetor pode ser removido para produzir a amina não protegida (por exemplo, Procedimento Geral G) e os compostos desprotegidos **3** podem ser então ainda reagidos mais conforme descrito acima.



[0143] Métodos para preparar 7-clorotiazol[5,4-*c*]piridina-4-carboxamidas **87** da invenção são ilustrados no Esquema XV. A reação de Wittig de um aldeído **78** (etapa a) é realizada com um íleto de trifenil fosfônio utilizando condições padrão conhecidas pelo técnico no assunto, tais como aquelas descritas na Preparação nº 46, etapa A ou em Larock, R.C. citado acima, para fornecer o éster α, β metílico insaturado **79**. Esse intermediário é reagido com um boronato ou ácido borônico via

uma reação de Suzuki na etapa b, utilizando condições tais como aquelas ilustradas na Preparação nº 46, etapa B. O intermediário 80 é hidrolisado para fornecer um ácido como mostrado na Preparação nº 46, etapa B (etapa c). Na etapa d, o ácido é convertido em azida de acila via formação *in situ* de um cloreto de acila utilizando condições padrão como aquelas descritas na Preparação nº 46, etapa D ou em WO 2012/035039. O intermediário azida de acila pode então passar por um rearranjo de Curtius e ciclizar para fornecer uma piridona 83 na etapa e, sob altas temperaturas (Por exemplo, Preparação nº 46, etapa E ou WO 2012/035039). No tratamento com POCl_3 , na etapa f, forma-se piridina-2-cloreto (por exemplo, Preparação nº 46, etapa F ou WO 2012/035039), que pode ser subsequentemente tratado com NCS na etapa g para fornecer um intermediário 4-bromo-7-clorotiazol[5,4-c]piridina 85, como ilustrado na Preparação nº 46, etapa G. A conversão do grupo bromo no intermediário 85 em uma funcionalidade ciano é realizada via reação de cianação catalisada por Pd, e a hidrólise subsequente do grupo ciano produz uma 7-clorotiazol[5,4-c]piridina-4-carboxamida como ilustrado na Preparação nº 46, etapa H. Na etapa j, tiazol[5,4-c]piridina-4-carboxamida 87 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer tiazol[5,4-c]piridina-4-carboxamidas 88.

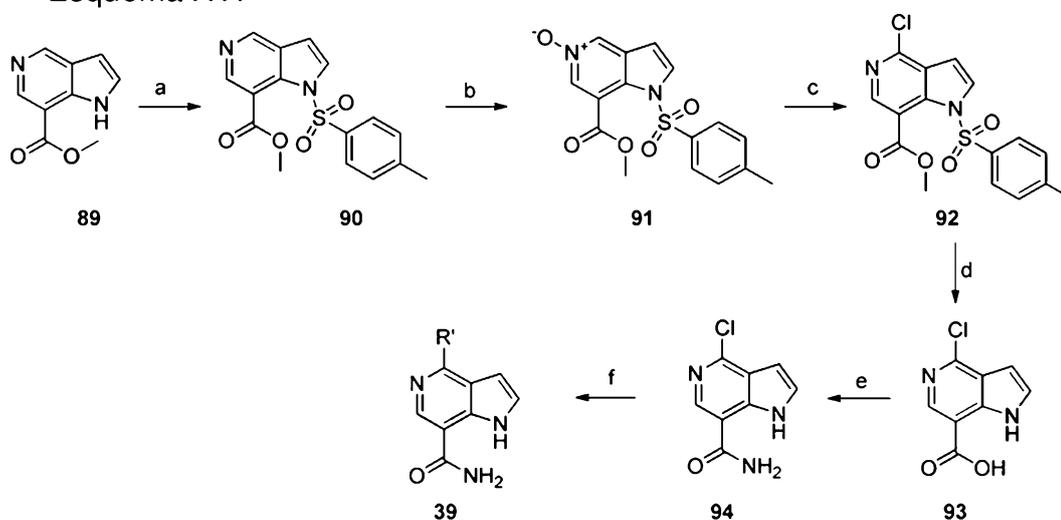
Esquema XV



[0144] Uma segunda alternativa para preparar 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas 39 à rota apresentada no Esquema VIII é mostrada no Esquema XVI, em que 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas 39 podem também ser preparadas a partir do 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila 89 disponível comercialmente, que é primeiramente tosilado na etapa a, utilizando condições padrão conhecidas pelo técnico no assunto, como mostrado no Procedimento Geral AH. O intermediário tosilado 90 é então oxidado (etapa b) utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral AC para fornecer um intermediário N-óxido 91. Na etapa c, o material é halogenado como ilustrado na Preparação nº 45, etapa C, seguido por hidrólise utilizando uma base para remover o grupo tosila e hidrolisar o éster a um ácido utilizando condições como aquelas descritas no Procedimento Geral X. O ácido pode então sofrer uma reação de acoplamento de amino padrão, como ilustrado no Procedimento Geral D, para fornecer a amida na etapa e. A pirrol[3,2-c]piridina 94 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer compostos 39. A funcionalização

adicional do grupo R' em pirrol[3,2-c]piridinas 39 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, pirrol[3,2-c]piridinas 39 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidas para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de indóis 39 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 39 contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção de indóis 39 contendo um grupo protetor em R' pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas no Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, para R' contendo um álcool protegido por TBDMS, o grupo protetor pode ser removido para produzir um álcool não protegido (por exemplo, Procedimento Geral M) e os compostos 39 desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.

Esquema XVI

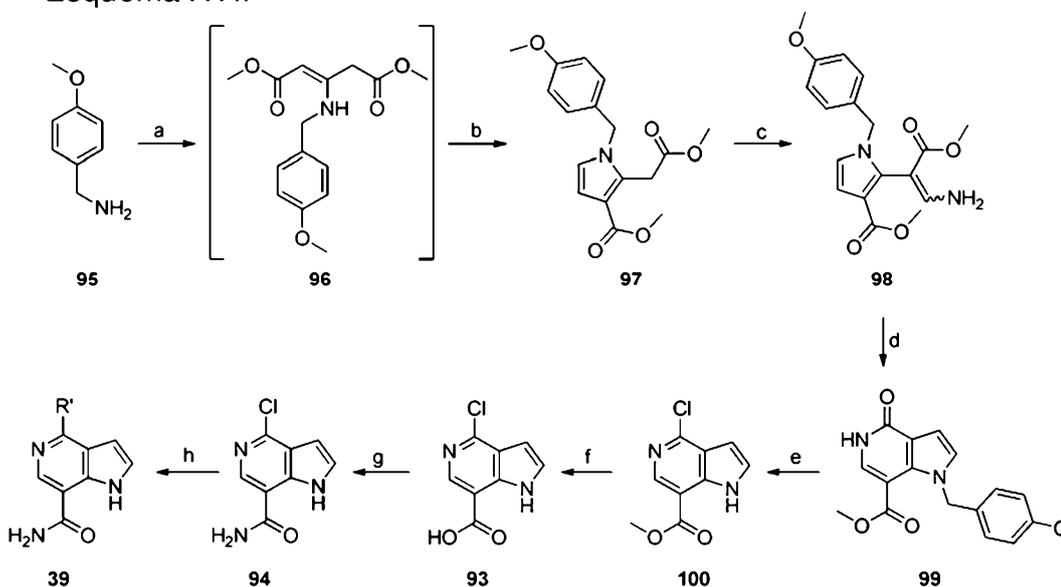


[0145] Uma terceira alternativa às rotas apresentadas nos Esquemas VIII e XVI para preparar 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamidas 39 é mostrada no

Esquema XVII. Na etapa a, (4-metoxifenil)metanamina é tratada com 3-oxopentanodioato de dimetila para fornecer o intermediário 96, que não é isolado. Na etapa b, este intermediário é ciclizado *in situ* mediante o tratamento com cloroacetaldeído, utilizando condições como aquelas ilustradas na Preparação nº 37, etapa A ou em WO 2005121140. A desprotonação do hidrogênio ácido de 97 e reação com metilformato, na etapa c, são realizadas empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Preparação nº 37, etapa B, ou WO 2005121140) para fornecer o intermediário 98. Na etapa d, a ciclização do intermediário 98 é realizada utilizando condições como aquelas ilustradas na Preparação nº 37, etapa C ou em WO 2005121140 para fornecer o intermediário piridinona 99. A aromatização e halogenação subsequentes do intermediário piridinona 99 na etapa e ocorrem utilizando condições bem conhecidas (por exemplo, Preparação nº 37, etapa D ou WO 2005121140) para fornecer pirrol[3,2-c]piridina 100. A hidrólise da funcionalidade éster em 100 fornece o ácido 93 (etapa f) utilizando condições padrão tais como aquelas descritas no Procedimento Geral C. O ácido pode então sofrer uma reação de acoplamento de amina como ilustrado no Procedimento Geral D, para fornecer a amida na etapa e. A pirrol[3,2-c]piridina 94 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer compostos 39. A funcionalização adicional do grupo R' em pirrol[3,2-c]piridinas 39 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, pirrol[3,2-c]piridinas 39 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidas para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de indóis 39 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no

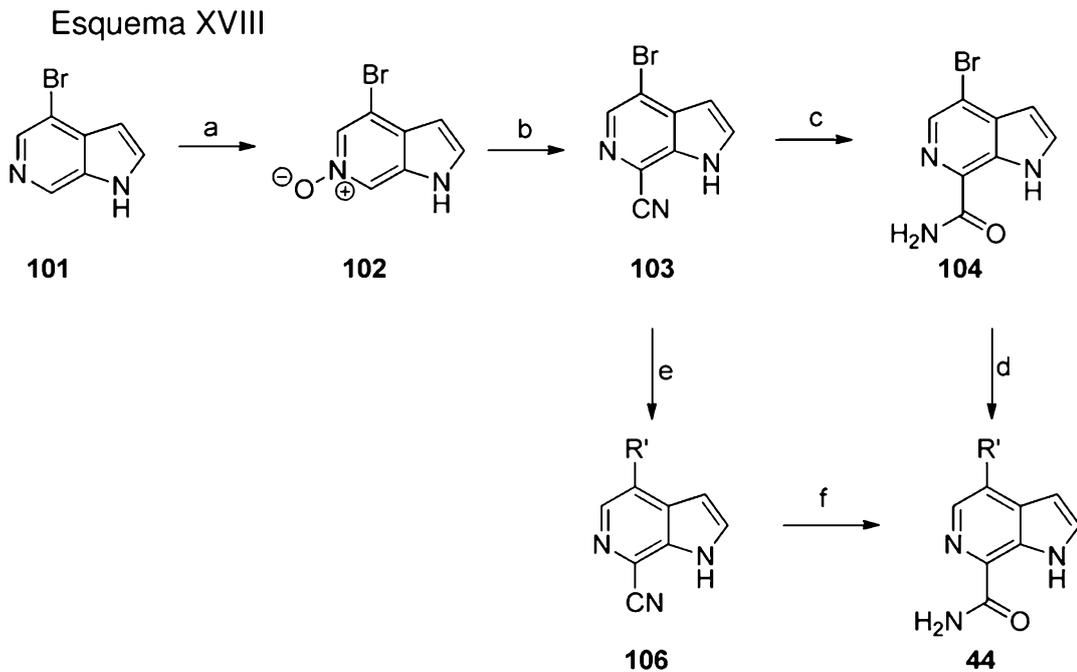
Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de indóis 39 contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção de indóis 39 contendo um grupo protetor em R' pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, para R'' contendo um álcool protegido por TBDMS, o grupo protetor pode ser removido para produzir um álcool não protegido (por exemplo, Procedimento Geral M) e os compostos 39 desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.

Esquema XVII



[0146] Métodos alternativos para preparar 1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamidas 44 da invenção são ilustrados no Esquema XVIII. 4-Bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina 101 é oxidada ao N-óxido intermediário empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto (por exemplo, Procedimento Geral AC). A cianação do N-óxido 102 na etapa b é realizada utilizando condições como aquelas ilustradas no Procedimento Geral AD para fornecer a carbonitrila 103. A carbonitrila 103 pode sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por

exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer pirrol[2,3-c]piridinas 106. A hidrólise subsequente de pirrol[2,3-c]piridinas 106 na etapa f, utilizando condições padrão (por exemplo, Procedimento Geral O) produzirá compostos 44. Alternativamente, a carbonitrila 103 pode ser hidrolisada primeiramente, como mostrado na etapa c, para fornecer a amida 104 quando submetida a condições conhecidas (por exemplo, Procedimento Geral O). A amida 104 pode então sofrer uma variedade de reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima) incluindo, entre outras, as condições de acoplamento de Suzuki, Buchwald ou Negishi como descritas pelos Procedimentos Gerais A, T e U para fornecer compostos 44. A funcionalização adicional do grupo R' em pirrol[2,3-c]piridinas 44 pode ser realizada, se desejado, utilizando reações conhecidas pelo técnico no assunto (por exemplo, Larock, R.C. citado acima). Por exemplo, pirrol[2,3-c]piridinas 44 contendo uma ligação dupla podem ser reduzidas para sistemas saturados utilizando condições de hidrogenação tais como aquelas descritas no Procedimento Geral L. Éteres podem ser preparados a partir de pirrol[2,3-c]piridinas 44 contendo um álcool utilizando uma condição tal como aquelas descritas no Procedimento Geral Q. Adicionalmente, amidas, ureias, sulfonamidas, arilaminas, heteroarilaminas ou sulfonilureias podem ser preparadas a partir de pirrol[2,3-c]piridinas 44 contendo uma amina primária ou secundária (por exemplo, Procedimentos Gerais D, E, I, H e J). Além disso, a desproteção de pirrol[2,3-c]piridinas 44 contendo um grupo protetor em R' pode ser realizada utilizando condições como aquelas descritas em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M. citado acima ou nos Procedimentos Gerais G, M ou N. Por exemplo, para R'' contendo um álcool protegido por TBDMS, o grupo protetor pode ser removido para produzir um álcool não protegido (por exemplo, Procedimento Geral M) e os compostos 44 desprotegidos podem então ser ainda reagidos mais conforme descrito acima.

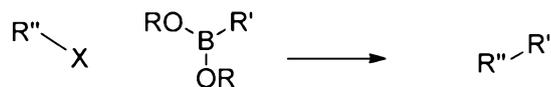


[0147]Se desejado, a separação quiral de qualquer um dos compostos quirais nos Esquemas I–XVIII pode ser efetuada empregando métodos conhecidos pelo técnico no assunto, tais como HPLC quiral preparativa, SFC quiral ou cristalização de sais diastereoisoméricos.

Procedimentos gerais e exemplos

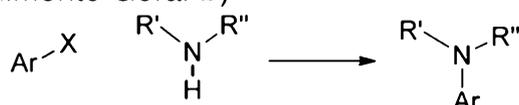
[0148]Os esquemas sintéticos gerais que foram utilizados para construir a maioria dos compostos revelados neste pedido de patente são descritos abaixo nos Esquemas 1-34. Esses esquemas são fornecidos para fins ilustrativos somente e não deverão ser interpretados como limitações ao âmbito da invenção.

[0149]Esquema 1. Reação de Suzuki de haleto de arila ou heteroarila com ácido arila ou heteroaril borônico ou boronato (Procedimento Geral A)



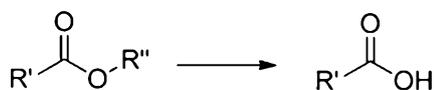
[0150]Esquema 2. Deslocamento nucleofílico de haleto de arila com amina

(Procedimento Geral B)



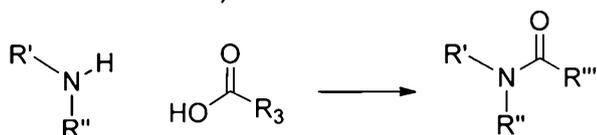
[0151]Esquema 3. Hidrólise de éster a ácido carboxílico (Procedimento Geral

C)



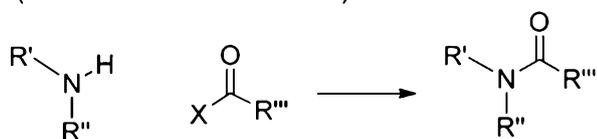
[0152]Esquema 4. Formação de amida a partir de amina e ácido carboxílico

(Procedimento Geral D)



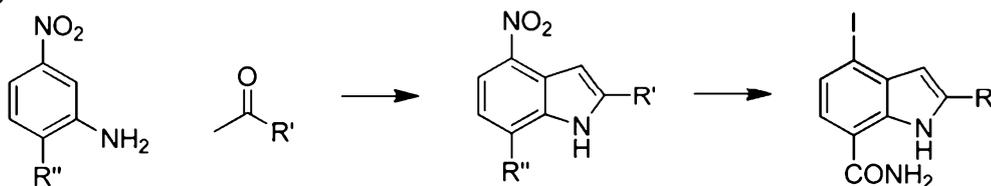
[0153]Esquema 5. Formação de amida a partir de amina e haleto ácido ou

anidrido (Procedimento Geral E)



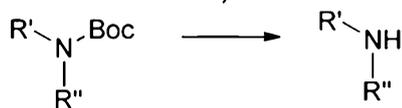
[0154]Esquema 6. Formação de 4-iodoindol-7-carboxamida (Procedimento

Geral F)



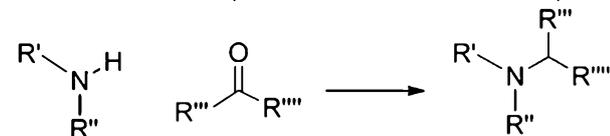
[0155]Esquema 7. Clivagem ácida de amina protegida por Boc

(Procedimento Geral G)



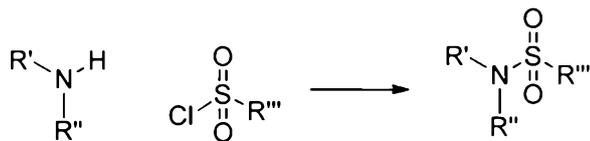
[0156]Esquema 8. Aminoação redutiva de aldeído ou cetona com amina

primária ou secundária (Procedimento Geral H)



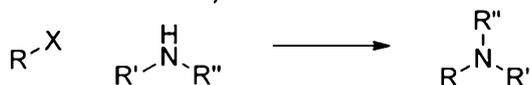
[0157]Esquema 9. Formação de sulfonamida a partir de amina e cloreto de

sulfonila (Procedimento Geral I)

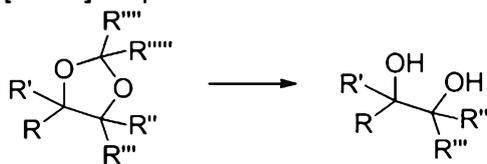


[0158]Esquema 10. Substituição de alquil haleto com amina nucleofílica

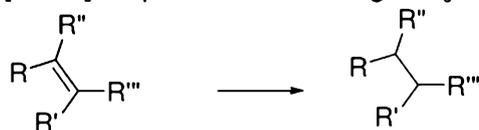
(Procedimento Geral J)



[0159]Esquema 11. Hidrólise de acetona (Procedimento Geral K)

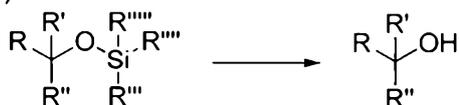


[0160]Esquema 12. Hidrogenação de alceno (Procedimento Geral L)



[0161]Esquema 13. Remoção de grupo silila de O-silil éter (Procedimento

Geral M)

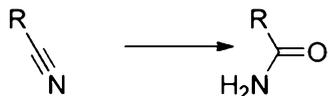


[0162]Esquema 14. Hidrólise de sulfonamida (Procedimento Geral N)

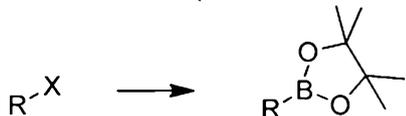


[0163]Esquema 15. Hidrólise de nitrila a amida primária (Procedimento Geral

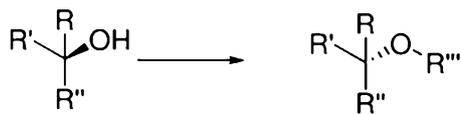
O)



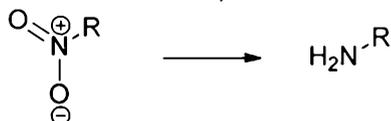
[0164]Esquema 16. Formação de boronato a partir de haleto de arila ou haleto de heteroarila (Procedimento Geral P)



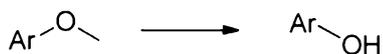
[0165]Esquema 17: Reação de Mitsunobu de álcool (Procedimento Geral Q)



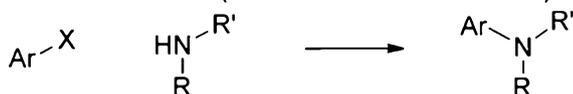
[0166]Esquema 18. Redução de grupo nitro a amina utilizando Fe (Procedimento Geral R)



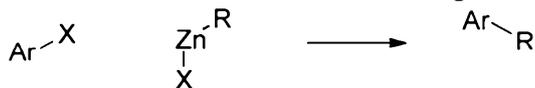
[0167]Esquema 19. Desmetilação de aril metil éter (Procedimento Geral S)



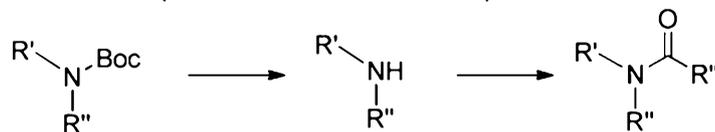
[0168]Esquema 20. Reação de Buchwald de haleto de arila ou haleto de heteroarila com amina (Procedimento Geral T)



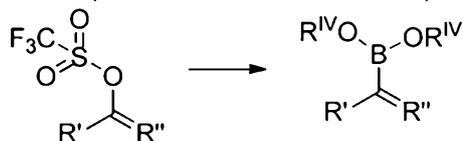
[0169]Esquema 21. Reação de acoplamento cruzado de Negishi de haleto de arila ou haleto de heteroarila com organozinco (Procedimento Geral U)



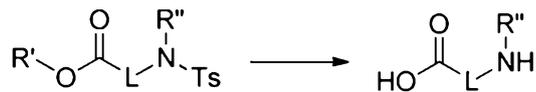
[0170]Esquema 22. Formação de amida a partir de amina protegida por Boc e ácido carboxílico (Procedimento Geral V)



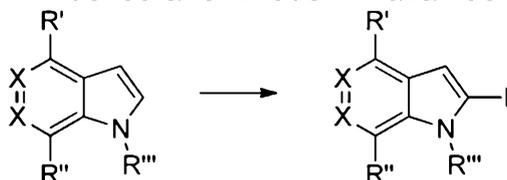
[0171]Esquema 23. Conversão de triflato de vinila em vinil boronato ou ácido vinil borônico (Procedimento Geral W)



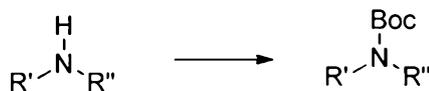
[0172]Esquema 24. Hidrólise de éster a ácido carboxílico em condições básicas e remoção de grupo tosila de anel heteroarila protegido por *N*-tosila (Procedimento Geral X)



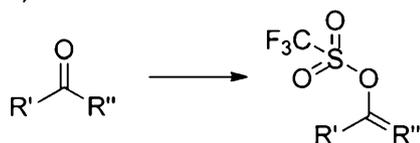
[0173]Esquema 25. Iodação de 1*H*- indol ou anel 1*H*-aza indol para fornecer 2-iodo-1*H*-indol ou anel 2-iodo-1*H*-azaindol (Procedimento Geral Y)



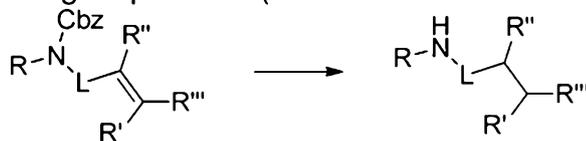
[0174]Esquema 26. Formação de amina protegida por *N*-Boc (Procedimento Geral Z)



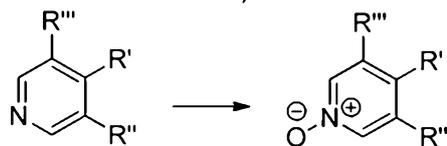
[0175]Esquema 27. Conversão de cetona a triflato de vinila (Procedimento Geral AA)



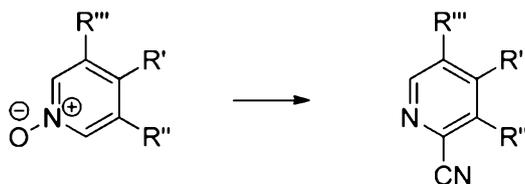
[0176]Esquema 28. Redução de ligação dupla e remoção de grupo CBZ de amina protegida por CBZ (Procedimento Geral AB)



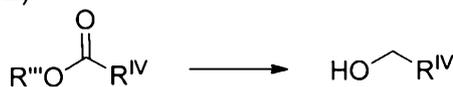
[0177]Esquema 29. *N*-oxidação de anel heteroarômático contendo *N* (Procedimento Geral AC)



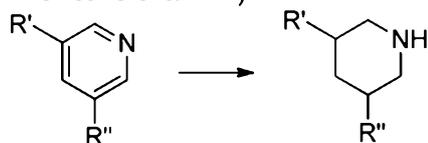
[0178]Esquema 30. Cianação de anel heteroarila contendo *N*-óxido (Procedimento Geral AD)



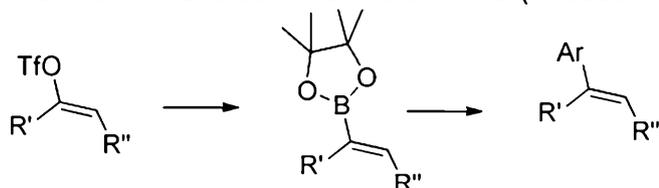
[0179]Esquema 31. Redução de éster para formar álcool (Procedimento Geral AE)



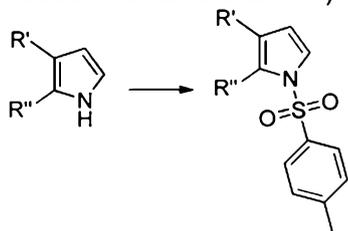
[0180]Esquema 32. Redução de anel piridina a anel piperidina (Procedimento Geral AF)



[0181]Esquema 33. Borilação de triflato de vinila e reação de Suzuki do boronato formado *in situ* com haleto de arila (Procedimento Geral AG)



[0182]Esquema 34. Formação de anel heteroarômático protegido por *N*-tosila (Procedimento Geral AH)



Lista de procedimentos gerais

Procedimento Geral A: Reação de Suzuki de haleto de arila ou heteroarila com ácido arila ou heteroarila borônico ou boronato

Procedimento Geral B: Deslocamento nucleofílico de haleto de arila com amina

Procedimento Geral C: Hidrólise de éster a ácido carboxílico

Procedimento Geral D: Formação de amida a partir de amina e ácido carboxílico

Procedimento Geral E: Formação de amida a partir de amina e haleto ácido ou anidrido

Procedimento Geral F: Formação de 4-iodoindol-7-carboxamida

Procedimento Geral G: Clivagem ácida de amina protegida por Boc

Procedimento Geral H: Aminoação redutiva de aldeído ou cetona com amina primária ou secundária

Procedimento Geral I: Formação de sulfonamida a partir de amina e cloreto de sulfonila

Procedimento Geral J: Substituição de alquil haleto com amina nucleofílica

Procedimento Geral K: Hidrólise de acetonida

Procedimento Geral L: Hidrogenação de alceno

Procedimento Geral M: Remoção de grupo silyl de *O*-silyl éter

Procedimento Geral N: Hidrólise de sulfonamida

Procedimento Geral O: Hidrólise de nitrila a amida primária

Procedimento Geral P: Formação de boronato a partir de haleto de arila ou haleto de heteroarila

Procedimento Geral Q: Reação de Mitsunobu de álcool

Procedimento Geral R: Redução de grupo nitro a amina utilizando Fe

Procedimento Geral S: Desmetilação de aril metil éter

Procedimento Geral T: Reação de Buchwald de haleto de arila ou haleto de heteroarila com amina

Procedimento Geral U: Reação de acoplamento cruzado de Negishi de haleto de arila ou haleto de heteroarila com organozinco

Procedimento Geral V: Formação de amida partir de amina protegida por Boc e ácido carboxílico

Procedimento Geral W: Conversão de triflato de vinila em boronato ou ácido vinil borônico

Procedimento Geral X: Hidrólise de éster a ácido carboxílico em condições básicas e remoção de grupo tosila de anel heteroarila protegido por *N*-tosila

Procedimento Geral Y: Iodação de *1H*-indol ou anel *1H*-aza indol para fornecer 2-iodo-1H-indol ou anel 2-iodo-1H-azaindol

Procedimento Geral Z: Formação de amina protegida por *N*-Boc

Procedimento Geral AA: Conversão de cetona em triflato de vinila

Procedimento Geral AB: Redução de ligação dupla e remoção de grupo CBZ de amina protegida por CBZ

Procedimento Geral AC: *N*-Oxidação de anel heteroaromático contendo *N*

Procedimento Geral AD: Cianação de anel heteroarila contendo *N*-óxido

Procedimento Geral AE: Redução de éster para formar álcool

Procedimento Geral AF: Redução de anel piridina a anel piperidina

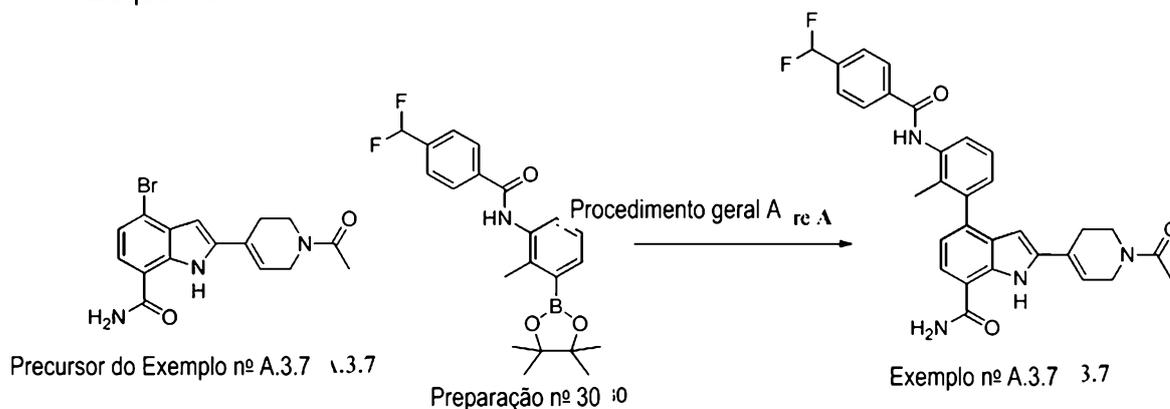
Procedimento Geral AG: Borilação de triflato de vinila e reação de Suzuki do boronato recém-formado com haleto de arila

Procedimento Geral AH: Formação de anel heteroaromático protegido por *N*-tosila

[0183]Os exemplos a seguir estão ordenados de acordo com o Procedimento Geral final usado em sua Preparação. As rotas sintéticas para quaisquer novos intermediários estão detalhadas pela listagem em sequência do Procedimento Geral (códigos de letra) em parênteses depois de seus nomes, junto com reagentes adicionais ou reagentes conforme apropriado. Um exemplo elaborado deste protocolo é fornecido abaixo utilizando o Exemplo nº A.3.7 como uma ilustração não limitante. O Exemplo nº A.3.7 é 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida, que foi preparada a partir de 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-

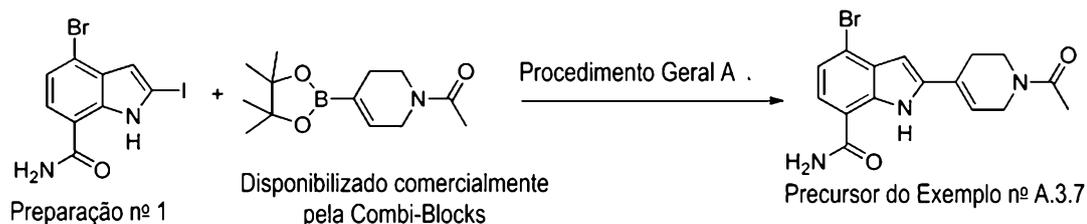
bromo-1*H*-indol-7-carboxamida, usando o Procedimento Geral A, com 4-(difluorometil)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida conforme representado no Esquema A.

Esquema A



[0184]O precursor do Exemplo nº A.3.7, 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida, foi preparado (como mostrado no Esquema B) reagindo 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) com 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona, disponibilizado comercialmente pela Combi-Blocks, seguindo as condições fornecidas no Procedimento Geral A. Assim, o Exemplo nº A.3.7 seria redigido como: o Exemplo nº A.3.7 foi preparado a partir de 4-(difluorometil)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Preparação nº 29) e 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (preparado usando A com 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida [Preparação nº 1] e 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona [Combi-Blocks]) empregando o Procedimento Geral A. Nas tabelas após um Procedimento Geral, este é representado tendo um reagente no título da tabela e um em uma coluna separada na mesma linha que o produto.

Esquema B



Atividade *in vitro* de BTK quinase medida por transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida no tempo (trFRET)

[0185]A BTK interna corresponde ao domínio catalítico humano recombinante (aa 393 – 659) que foi expresso em células SF9 com uma etiqueta his no N-terminal e purificado por cromatografia de afinidade com metal imobilizado. BTK foi misturada com o substrato peptídico (biotina-TYR1, Sequência: Biotina-(Ahx)-GAEEEEIYAAFFA-COOH, 0,2 μM final) em concentrações variadas do inibidor no tampão de reação: MOPSO 50 mM, pH 6,5, MgCl_2 10 mM, MnCl_2 2 mM, DTT 2,5 mM, BSA 0,01%, Na_3VO_4 0,1 mM e ATP 0,001 mM. Após cerca de 60 minutos de incubação à temperatura ambiente, a reação foi suprimida pela adição de EDTA (concentração final: 100 mM) e desenvolvida pela adição de reagentes de detecção (concentrações finais aproximadas: HEPES 30 mM, pH 7,0, BSA 0,06%, Tween-20 0,006%, KF 0,24 M, PT66K 80 ng/mL (anticorpo anti-fosfotirosina marcado com európio, nº de catálogo: 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) e SAXL 0,6 $\mu\text{g/mL}$ (Phycolink, aceitador estreptavidina-aloficocianina, nº de catálogo: PJ25S, Prozyme, San Leandro, CA). A reação desenvolvida foi incubada no escuro por cerca de 60 minutos à temperatura ambiente, depois lida com um detector de fluorescência resolvida no tempo (Rubystar, BMG) utilizando laser a 337 nm para excitação e monitoramento do comprimento de onda de emissão a 665 nm. Dentro da faixa linear do ensaio, o sinal observado a 665 nm foi relacionado diretamente ao produto fosforilado e pode ser utilizado para calcular os valores de IC_{50} .

[0186]Para fins das Tabelas e dos Exemplos abaixo, a IC_{50} Bkt de cada composto é expressa como segue: A = composto com IC_{50} inferior a 0,1 μM , B = composto com IC_{50} dentro da faixa de 0,1 μM a 1 μM e C = composto com IC_{50} Bkt

dentro da faixa de 1 μM a 10 μM .

Métodos analíticos

[0187]Nos procedimentos abaixo, nas ilustrações dos Procedimentos Gerais ou nas tabelas de exemplos estão incluídos dados analíticos. A menos que indicado de outra forma, todos os dados de ^1H NMR foram coletados em um instrumento Varian 400 MHz Mercury Plus, Inova, ou 400-MR, e os desvios químicos são citados em partes por milhão (ppm). Os dados sobre LC/MS e HPLC fazem referência à tabela de condições empregadas na LC/MS e HPLC e, para o método, utilizam a letra em minúscula fornecida na Tabela 1.

[0188]Tabela 1. Métodos de LC/MS e HPLC

Método	Condições
a	LC/MS: Gradiente de 5-60% de B em 1,5 min, seguido por 60-95% de B em 2,5 min com espera a 95% de B por 1,2 min (vazão: 1,3 mL/min). Fase móvel A: NH_4OAc 10 mM, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna MAC-MOD Halo C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 μm). Métodos de detecção: detecção por arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
b	LC/MS: Gradiente de 30-60% de B em 1,5 min, seguido por 60-95% de B em 2,5 min com espera a 95% de B por 1,2 min (vazão: 1,3 mL/min). Fase móvel A: NH_4OAc 10 mM, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna MAC-MOD Halo C8, 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 μm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
c	LC/MS: Gradiente de 5% de B por 0,1 min, 5-100% de B em 5,1 min com espera a 100% de B por 0,5 min, seguido por 100-5% de B em 0,3 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2), 2,1 x 50 mm (partículas de 5 μm) a uma temperatura de 55 $^\circ\text{C}$. Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD) em condições de ionização APCI no modo positivo.
d	LC/MS: Gradiente de 1-90% de B em 3,4 min, 90-100% de B em 0,45 min, 100-1% de B em 0,01 min e então mantido a 1% de B por 0,65 min (vazão: 0,8 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,0375% em água, fase móvel B: TFA 0,018% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Venusil XBP-C18, 2,1 x 50 mm (partículas de 5 μm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
e	LC/MS: Gradiente de 10% de B por 0,1 min, 10-100% de B em 1,0 min com espera a 100% de B por 0,2 min, seguido por 100-10% de B em 0,1 min (vazão: 1,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água, fase móvel B: MeOH grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Waters BEH C8, 2,1 x 30 mm (partículas de 1,7 μm) a uma temperatura de 55 $^\circ\text{C}$. Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD) em condições de ionização APCI no modo positivo.

Método	Condições
f	LC/MS: Gradiente de 5% de B por 0,1 min, 5-100% de B em 2,5 min com espera a 100% de B por 0,3 min, seguido por 100-5% de B em 0,1 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2), 2,1 mm x 50 mm (partículas de 5 µm) a uma temperatura de 55 °C. Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD) em condições de ionização APCI no modo positivo.
g	LC/MS: Gradiente de 5% de B por 0,1 min, 5-100% de B em 2,5 min com espera a 100% de B por 0,3 min, seguido por 100-5% de B em 0,1 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Phenomenex Luna Combi-HTS C8(2), 2,1 x 50 mm (partículas de 5 µm) a uma temperatura de 65 °C. Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD) em condições de ionização APCI no modo positivo.
h	LC/MS: Gradiente de 10-100% de MeCN (A) e acetato de amônio 10 mM em água (B) a uma vazão de 1,0 mL/min (0-0,1 min 10% de A, 0,1-1,1 min 10-100% de A, 1,1-1,3 min 100% de A, 1,3-1,4 min 100-10% de A). Coluna usada para a cromatografia: coluna Waters BEH C8, 2,1 x 30 mm (partículas de 1,7 µm) a uma temperatura de 55 °C. Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD) em condições de ionização APCI no modo positivo.
i	HPLC: Gradiente de 5-95% de B durante cerca de 10 min (vazão: 25 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Phenomenex Luna C18(2) 100Å AXIA, 250 x 21,2 mm (partículas de 10 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nM e 254 nM.
j	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B em 3,4 min com espera a 100% de B por 0,45 min, 100-5% de B em 0,01 min e então mantido a 5% de B por 0,65 min (vazão: 0,8 mL/min). Fase móvel A; NH ₄ HCO ₃ 10 mM, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Xbridge Shield RPC18, 2,1 x 50 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
k	LC/MS: Gradiente de 0-60% de B em 2,1 min, seguido por 60-100% de B em 2,5 min, finalmente trocado para 0% de B em 0,02 min nessa condição por 0,5 min (vazão: 1 mL/min). Fase móvel A: H ₂ O contendo TFA 0,0375%, fase móvel B: MeCN contendo TFA 0,018%. Coluna usada para a cromatografia: coluna Halo C18, 2,1 x 30 mm (partículas de 2,7 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
l	LC/MS: Gradiente de 10-90% de B em 1,15 min com espera a 90% de B por 0,4 min, 90-10% de B em 0,01 min e então mantido a 10% de B por 0,54 min (vazão: 1 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,0375% em água, fase móvel B: TFA 0,018% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Halo C18, 2,1 x 30 mm (partículas de 2,7 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
m	LC/MS: Gradiente de 10-80% de B em 2,0 min, seguido por 80-80% de B em 0,48 min, finalmente trocado para 10% de B em 0,02 min nessa condição por 0,5 min (vazão: 1,0 mL/min). Fase móvel A: H ₂ O contendo TFA 0,0375%, fase móvel B: MeCN contendo TFA 0,018%. Coluna usada para a cromatografia: coluna Halo C18 2,1 x 30 mm (partículas de 2,7 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.

Método	Condições
n	HPLC: Gradiente de 0-30% de B durante 25 min (vazão: 80 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,09% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna(2) C18, 50 x 250 mm (partículas de 10 µm). Método de detecção: UV.
o	LC/MS: Gradiente de 10-100% de B em 3,4 min com espera a 100% de B por 0,45 min, 100-10% de B em 0,01 min e então mantido a 10% de B por 0,65 min (vazão: 0,8 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,0375% em água, fase móvel B: TFA 0,018% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Venusil XBP-C18, 2,1 x 50 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
p	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B em 3,4 min com espera a 100% de B por 0,45 min, 100-5% de B em 0,01 min e então mantido a 5% de B por 0,65 min (vazão: 0,8 mL/min). Fase móvel A: NH ₄ HCO ₃ 10 mM, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Xbridge Shield RPC18, 2,1 x 50 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
q	HPLC: Gradiente com espera a 21% de B por 1 min e então 21-51% de B durante 7 min com espera a 51% por 4 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: TFA 0,075% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
r	HPLC: Gradiente com espera a 25% de B por 2 min e então 25-55% de B durante 12 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: TFA 0,075% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
s	HPLC: Gradiente de 10-38% de B durante 20 min (vazão: 80 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,09% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna(2) C18, 50 x 250 mm (partículas de 10 µm). Método de detecção: UV.
t	HPLC: Gradiente com espera a 5% de B por 1 min e então 5-35%B durante 12 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
u	HPLC: Gradiente de 7-37% de B durante 8 min com espera a 37% de B por 2 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: NH ₃ •H ₂ O 0,04% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Waters Xbridge, 25 x 150 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
v	LC/MS: Gradiente de 0-80% de B em 3,4 min, 80-100% de B em 0,45 min, 100-0% de B em 0,01 min e então mantido a 0% de B por 0,65 min (vazão: 0,8 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,0375% em água, fase móvel B: TFA 0,018% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Venusil XBP-C18, 2,1 x 50 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
w	HPLC: Gradiente com espera a 18% de B por 1 min e então 18-48% de B durante 12 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.

Método	Condições
x	HPLC: Gradiente com espera a 23% de B por 1 min e então 23-53% de B durante 12 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
y	HPLC: Gradiente com espera a 20% de B por 1 min e então 20-35% de B durante 12 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
z	HPLC: Gradiente com espera a 15% de B por 1 min e então 15-45% de B durante 12 min (vazão: 25,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,075% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Luna C18, 30 x 100 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
aa	HPLC: Gradiente com espera a 5% de B por 0,2 min, 5-95% de B durante 1,7 min com espera a 95% de B por 1,3 min (vazão: 2,5 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna SunFire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a uma temperatura de 50 °C. Método de detecção: UV.
ab	HPLC: Gradiente com espera a 5% de B por 0,2 min, 5-95% de B over 1.7 min com espera a 95% de B por 1,4 min (vazão: 2,1 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: 4,6 x 50 mm XBridge C18 (partículas de 3,5 µm) a uma temperatura de 50 °C. Método de detecção: UV.
ac	HPLC: Gradiente com espera a 5% de B por 0,2 min, 5-95% de B over 1.7 min com espera a 95% de B for 1.4 min (vazão: 2,1 mL/min). Fase móvel A: NH ₄ HCO ₃ 10 mM, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna XBridge C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV.
ad	HPLC: Gradiente de 37-67% de B durante 23 min (vazão: 80 mL/min). Fase móvel A: NH ₃ •H ₂ O 0,04% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Gemini, 50 x 300 mm (partículas de 10 µm). Método de detecção: UV em comprimentos de onda de 220 nm e 254 nm.
ae	LC/MS: Gradiente de 10% de B por 0,1 min, 10-100% de B em 1,0 min com espera a 100% de B por 0,2 min, seguido por 100-10% de B em 0,1 min (vazão: 1,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Waters BEH C8, 2,1 x 30 mm (partículas de 1,7 µm) a uma temperatura de 55 °C. Métodos de detecção: detector de arranjo de díodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD) em condições de ionização APCI no modo positivo.
af	HPLC: Gradiente com espera a 10% de B por 0,5 min, 20-100% de B durante 6,5 min, 95% de B por 3 min e então 95-10% de B durante 2 min (vazão: 50,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água e fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Phenomenex Luna C8(2) 100Å AXIA, 30 x 75 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodo Waters, modelo 996, e detector de espalhamento de luz por evaporação Alltech Varex III.
ag	HPLC: Gradiente com espera a 10% de B por 0,5 min, 40-75% de B durante 6,5 min, 95% de B por 3 min e então 95-10% de B durante 2 min (vazão: 50,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,1% em água e fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna Phenomenex Luna C8(2) 100Å AXIA, 30 x 75 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodo Waters, modelo 996, e detector de espalhamento de luz por evaporação Alltech Varex III.

Método	Condições																
ah	<p>Instrumento: sistema para HPLC preparativa Gilson 281 Fase móvel: A: 15 mL de TFA em 20 L de H₂O; B: MeCN Coluna: Luna 100 x 30,0 mm, 5μ; Vazão: 25 mL/min; Comprimento de onda do monitor: 220 e 254 nm Gradiente: espera inicial a 21% de B por 1 min, gradiente de 21% a 51% de B em 12 min</p>																
ai	<p>Instrumento: Shimadzu LC-20AP para HPLC preparativa Coluna: Synergi Max-RP C18 250 x 80 mm i.d. 10 μ Fase móvel: A de H₂O (TFA 0,09%) e B de CH₃CN Gradiente: B de 15% a 43% em 25 min Vazão: 40 mL/min Quantidade de injeção: 50 mg por injeção</p>																
aj	<p>Instrumento: sistema Gilson 281 para HPLC semipreparativa Fase móvel: A: TFA/H₂O = 0,075% v/v; B: MECN Coluna: Luna C18 100 x 30,0 mm, 5μ Vazão: 25 mL/min Comprimento de onda do monitor: 220 e 254nm Gradiente:</p> <table> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>10</td></tr> <tr><td>12,0</td><td>40</td></tr> <tr><td>14,0</td><td>40</td></tr> <tr><td>14,2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16,2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16,4</td><td>10</td></tr> <tr><td>18,0</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	Tempo	B%	0,00	10	12,0	40	14,0	40	14,2	100	16,2	100	16,4	10	18,0	10
Tempo	B%																
0,00	10																
12,0	40																
14,0	40																
14,2	100																
16,2	100																
16,4	10																
18,0	10																
ak	<p>Instrumento: sistema Gilson 281 para HPLC semipreparativa Fase móvel: A: TFA/H₂O = 0,075% v/v; B: MeCN Coluna: Luna C18 200 x 21,2 mm, 5μ Vazão: 25 mL/min Comprimento de onda do monitor: 220 e 254 nm Gradiente:</p> <table> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0.00</td><td>1</td></tr> <tr><td>12,0</td><td>8</td></tr> <tr><td>14,0</td><td>8</td></tr> <tr><td>14,2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16,2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16,4</td><td>1</td></tr> <tr><td>18,0</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>	Tempo	B%	0.00	1	12,0	8	14,0	8	14,2	100	16,2	100	16,4	1	18,0	1
Tempo	B%																
0.00	1																
12,0	8																
14,0	8																
14,2	100																
16,2	100																
16,4	1																
18,0	1																
al	<p>Instrumento: sistema Gilson 281 para HPLC semipreparativa Fase móvel: A: 15mL TFA em 20L de H₂O; B: MeCN Coluna: Luna 100 x 30,0 mm,5μ Vazão: 25 mL/min Comprimento de onda do monitor: 220 e 254 nm Gradiente: espera inicial a 8% de B por 1 min, gradiente de 8% a 38% de B em 12 min</p>																
am	<p>Instrumento: sistema Gilson 281 para HPLC semipreparativa Fase móvel: A: TFA/H₂O = 0,075% v/v; B: MeCN Coluna: Luna C18 100 x 30,0 mm, 5μ Vazão: 25 mL/min Comprimento de onda do monitor: 220 e 254 nm Gradiente:</p> <table> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>B%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,00</td><td>10</td></tr> <tr><td>12,0</td><td>40</td></tr> <tr><td>14,0</td><td>40</td></tr> <tr><td>14,2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16,2</td><td>100</td></tr> <tr><td>16,4</td><td>10</td></tr> <tr><td>18,0</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	Tempo	B%	0,00	10	12,0	40	14,0	40	14,2	100	16,2	100	16,4	10	18,0	10
Tempo	B%																
0,00	10																
12,0	40																
14,0	40																
14,2	100																
16,2	100																
16,4	10																
18,0	10																

Método	Condições
	<p>0,00 18 8,00 48 12,0 48 12,1 100 13,6 100 13,7 18 14,7 18</p>
an	<p>Instrumento: sistema Gilson 281 para HPLC semipreparativa Fase móvel: A: 8 mL de NH₃.H₂O em 20 L de H₂O; B: MeCN Coluna: Waters Xbridge130 x 21,2 mm, 5µ Vazão: 25 mL/min Comprimento de onda do monitor: 220 e 254 nm Gradiente: espera inicial a 27% de B por 1min, gradiente e 27% a 57% de B em 12 min</p>
ao	<p>Instrumento: Shimadzu LC-8A para HPLC preparativa Coluna: Luna(2) C18 250 x 50 mm i.d. 10 u Fase móvel: A de H₂O (TFA 0,09%TFA) e B de CH₃CN Gradiente: B de 82% a 82% Vazão: 100 mL/min Quantidade de injeção: 0,7 g por injeção</p>
ap	<p>HPLC: Gradiente com espera a 10% de B por 0,5 min, 10-50% de B durante 6,5 min, 50-80% durante 5 min, 80-100% durante 0,5 min, com espera a 100% de B por 0,5 min (vazão: 40 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna SunFire C8, 30 x 75 mm (partículas de 5 µm) à temperatura ambiente. Método de detecção: UV.</p>
aq	<p>HPLC: Gradiente com espera a 10% de B por 0,5 min, 10-50% de B durante 3,5 min, 50-80% durante 4 min, 80-100% durante 1,0 min, com espera a 100% de B por 2,0 min (vazão: 40 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna SunFire C8, 30 x 75 mm (partículas de 5 µm) à temperatura ambiente. Método de detecção: UV.</p>
ar	<p>LC/MS: Gradiente com espera a 5% de B por 0,2 min, 5-95% de B durante 1,7 min com espera a 95% de B por 1,3 min (vazão: 2,3 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna XBridge C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a uma temperatura de 50 °C. Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) em condições de ionização APCI no modo positivo.</p>
as	<p>LC/MS: Gradiente de 5-60% de B em 1,5 min, seguido por 60-95% de B em 2,5 min com espera a 95% de B por 1,2 min (vazão: 1,3 mL/min). Fase móvel A: NH₄OAc 10 mM, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna MAC-MOD Halo C8, 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.</p>
at	<p>LC/MS: Gradiente de 5-95% de B durante 1,2 min, com espera a 95% por 1,3, voltando para 5% durante 0,01 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna SunFire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV</p>
au	<p>LC/MS: Gradiente de 5-95% de B durante 1,3 min, com espera a 95% por 1,5 min, voltando para 5% durante 0,01 min (vazão: 1,8 mL/min). Fase móvel A: acetato de amônio 0,01% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Xbridge C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV</p>

Método	Condições
av	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B durante 1,2 min, com espera a 100% por 1,3 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Sunfire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV e MS
aw	LC/MS: Gradiente de 5-95% de B durante 1,3 min, com espera a 95% por 1,5 min (vazão: 1,8 mL/min). Fase móvel A: acetato de amônio 0,01% em água, fase móvel B: MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Xbridge C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV e MS
ax	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B durante 1,3 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Sunfire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 45 °C. Método de detecção: UV e MS
ay	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B durante 1,2 min, com espera a 95% por 1,3 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Sunfire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV e MS
az	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B durante 1,2 min, com espera a 100% por 1,3 min (vazão: 2,0 mL/min), então diminuindo para 95% durante 0,01 min. Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Sunfire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV e MS
ba	LC/MS: Gradiente de 5-60% de B em 1,5 min, seguido por 60-95% de B em 2,5 min com espera a 95% de B por 1,2 min (vazão: 1,3 mL/min). Fase móvel A: ácido fórmico 0,1% em água, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna MAC-MOD Halo C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 2,7 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
bb	LC/MS: Gradiente de 5-60% de B em 0,60 min, seguido por 60-95% de B em 1,00 min com espera a 95% de B por 0,30 min (vazão: 1,3 mL/min). Fase móvel A: acetato de amônio 10 mM, fase móvel B: MeCN grau HPLC. Coluna usada para a cromatografia: coluna ACE Excel 2 UHPLC C18, 2,1 x 50 mm (partículas de 2,0 µm). Métodos de detecção: detector de arranjo de diodos (DAD) e espalhamento de luz por evaporação (ELSD), bem como ionização por <i>electrospray</i> em modo positivo/negativo.
bc	Instrumento: Gilson 281 (PHG008) Coluna: Waters X-bridge ODS C 18 19 x 250 mm, 10 µm Fase móvel: A: água (NH ₄ HCO ₃ 10 ppM); B: ACN Vazão: 30 mL/min Comprimento de onda do monitor: 220 e 254 nm Gradiente: 10-60% de B em 8 min, parada em 15 minutos
bd	HPLC: Coluna usada para a cromatografia: coluna Hypersil C18 HS, 21,2 x 250 mm (partículas de 8 µm). Gradiente de 40% de B por 4 min, 40-65% de B durante 30 min (vazão: 1 mL/min). Fase móvel A: tampão aquoso de NH ₄ OAc 0,05 N (pH 4,5) e fase móvel B: MeCN grau HPLC. Método de detecção: UV, λ = 254 nm
be	LC/MS: Gradiente de 5-100% de B durante 1,2 min, com espera a 100% por 1,3 min, então voltando para 5% durante 0,01 min (vazão: 2,0 mL/min). Fase móvel A: TFA 0,01% em água, fase móvel B: TFA 0,01% em MeCN. Coluna usada para a cromatografia: coluna Sunfire C18, 4,6 x 50 mm (partículas de 3,5 µm) a 50 °C. Método de detecção: UV e MS

[0189]Tabela 2. Métodos de HPLC quiral

Método	Condições
1	Gradiente de 20% de B em 15,25 min, seguido por 20-65% de B em 0,05 min e mantido a 65%B por 6,70 min. Então, equilibrado de volta para 20% e mantido por 4 min. (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH/MeOH 1:1 e fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,12% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Método de detecção: UV ($\lambda = 264$ nm)
2	Método isocrático 25% de B por 25 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH e Fase móvel A: heptano grau HPLC sem modificador adicionado. Coluna usada para a cromatografia: coluna Daicel IA, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm). Métodos de detecção: Espalhamento de luz por evaporação (ELSD) e UV ($\lambda = 312$ nm)
3	(LC) Gradiente de 40-65% de B em 14,75 min, seguido por degrau até 98% de B e espera por 5,2 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (200 proof, absoluto), fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: WhelkO1 R,R, 21 x 250 da Regis Technologies (partículas de 5 µm).
4	(SFC) Isocrático, 50% de co-solvente B (80 mL/min, pressão do sistema: 100 bar, 40 °C). Co-solvente B: EtOH grau HPLC:MeCN 1:1 com trietilamina 0,1% adicionada. Solvente A: CO ₂ grau SFC. Coluna usada para a cromatografia: Daicel Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm (partículas de 5 µm).
5	(LC) Isocrático 18% de B por 20 min, seguido por 18-30% de B em 7 min e espera a 30% de B por 6 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel: A heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: WhelkO1 R,R, 21 x 250 mm da Regis Technologies (partículas de 5 µm).
6	(LC) Isocrático 9% de B por 37,5 min, seguido por degrau até 40% de B para eluição do segundo estereoisômero (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IA, 21 x 250 mm (partículas de 5 µm).
7	(LC) Isocrático 22% de B por 19 min, seguido por degrau até 35% de B e espera por 3 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IE, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
8	(LC) Isocrático 30% de B por 15 min, seguido por 30-33% de B em 9min, seguido por degrau até 45% de B e espera por 4 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel: A heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IE, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
9	(LC) Isocrático 15% de B por 17 min, seguido por degrau até 55% de B e espera por 11 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel A heptano: grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IC, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
10	(LC) Isocrático 20% de B por 42 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IC, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
11	(LC) Isocrático 25% de B por 18,5 min, seguido por degrau até 60% de B e espera por 4 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH absoluto, fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: WhelkO1 S,S 21 x 250 mm da Regis Technologies (partículas de 5 µm).

Método	Condições
12	(LC) Isocrático 25% de B por 15 min, seguido por degrau até 45% de B e espera por 12 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: IPA grau HPLC, fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daciel IC 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
13	(LC) Isocrático 30% de B por 15,5 min, seguido por degrau até 35% de B e espera por 20 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: IPA grau HPLC, fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daciel IF 20x250 mm (partículas de 5 µm).
14	(LC) Isocrático 25% de B Por 25 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IB, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
15	(LC) 40-45% de B em 5 min, espera a 45% de B por 23 min, seguido por degrau até 65%B e espera por 10 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH (absoluto), fase móvel A: heptano grau HPLC sem modificador adicionado. Coluna usada para a cromatografia: WhelkO1 S,S 21 x 250 mm da Regis Technologies (partículas de 5 µm).
16	(LC) Isocrático 19% de B por 35 min (vazão: 25 mL/min). Fase móvel B: MeCN grau HPLC, fase móvel A: água grau HPLC sem modificador adicionado. Coluna usada para a cromatografia: Astec, Chirobiotic T 21,2 x 250 mm (partículas de 5 µm).
17	(LC) Isocrático 25% de B por 18,5 min, seguido por degrau até 50% de B e espera por 5,5 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH absoluto, fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IF, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
18	(LC) Isocrático 5% de B por 37,5 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH absoluto, fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IB, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).
19	(LC) Isocrático 20% de B por 30 min (vazão: 20 mL/min). Fase móvel B: EtOH absoluto, fase móvel A: heptano grau HPLC com dietilamina 0,2% adicionada. Coluna usada para a cromatografia: Daicel IF, 20 x 250 mm (partículas de 5 µm).

Métodos gerais de purificação

[0190]Pelos Procedimentos Gerais, os compostos finais podem ser purificados por qualquer técnica ou combinação de técnicas conhecidas pelo competente no assunto. Alguns exemplos que não são limitantes incluem cromatografia em coluna com uma fase sólida (ou seja, sílica, alumina, etc.) e um solvente (ou combinação de solventes) que elui os compostos desejados (ou seja, hexanos, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, EtOH, MeCN, água, etc.); TLC preparatória

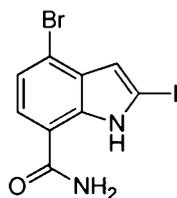
com uma fase sólida (ou seja, sílica gel, alumina etc.) e um solvente (ou combinação de solventes) que elui os compostos desejados (ou seja, hexanos, heptano, EtOAc, DCM, MeOH, EtOH, MeCN, água, etc.); HPLC em fase reversa (vide a Tabela 1 para algumas condições não limitantes); recristalização em um solvente apropriado (ou seja, MeOH, EtOH, IPA, EtOAc, tolueno, etc.) ou combinação de solventes (ou seja, EtOAc/heptano, EtOAc/MeOH, etc.); LC quiral com uma fase sólida and um solvente apropriado (ou seja, EtOH/heptano, MeOH/heptano, IPA/heptano, etc. com ou sem um modificador como dietilamina, TFA, etc.) para eluir o composto desejado; SFC quiral com uma fase sólida e CO₂ com um modificador apropriado (ou seja, MeOH, EtOH, IPA com ou sem modificador adicional como dietilamina, TFA, etc.); precipitação com uma combinação de solventes (ou seja, DMF/água, DMSO/DCM, EtOAc/heptano, etc.); trituração com um solvente apropriado (ou seja, EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, IPA, *n*-PrOH, etc.); extrações dissolvendo um composto em um líquido e lavagem com um líquido apropriadamente imiscível (ou seja, DCM/água, EtOAc/água, DCM/NaHCO₃ saturado, EtOAc/NaHCO₃ saturado, DCM/HCl aquoso 10%, EtOAc/ HCl aquoso 10%, etc.); destilação (ou seja, simples, fracionada, de Kugelrohr, etc.); cromatografia gasosa utilizando temperatura, gás de arraste e vazão apropriados; sublimação a uma temperatura e pressão apropriadas; filtração através de um meio (ou seja, Florosil[®], alumina, Celite[®], sílica gel, etc.) com um solvente (ou seja, heptano, hexanos, EtOAc, DCM, MeOH, etc.) ou combinação de solventes; formação de sal com suporte sólido (à base de resina, ou seja, de troca iônica) ou sem. Algumas descrições dessas técnicas podem ser encontradas nas seguintes referências: Gordon, A. J. e Ford, R. A. "*The Chemist's Companion*", 1972; Palleros, D. R. "*Experimental Organic Chemistry*", 2000; Still, W. C., Kahn, M. e Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923; Yan, B. "*Analysis and Purification Methods in Combinatorial Chemistry*" 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. e Percy, J. M. "*Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale*", 2ª edição, 1999;

Stichlmair, J. G. e Fair, J. R. "*Distillation; Principles and Practices*" 1998; Beesley T. E. e Scott, R. P. W. "*Chiral Cromatography*", 1999; Landgrebe, J. A. "*Theory and Practice in the Organic Laboratory*", 4ª edição, 1993; Skoog, D. A. e Leary, J. J. "*Principles of Instrumental Analysis*", 4ª edição, 1992; Subramanian, G. "*Chiral Separation Techniques*", 3ª edição, 2007; Kazakevich, Y. e Lobrutto, R. "*HPLC for Pharmaceutical Scientists*" 2007. Compostos finais ou intermediários preparados através de qualquer um dos Procedimentos Gerais a seguir podem opcionalmente ser purificados utilizando um ou mais dos métodos de purificação descritos acima.

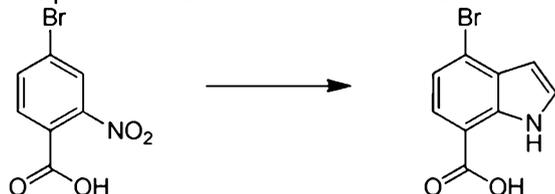
Preparações e exemplos

[0191]Os métodos sintéticos gerais, empregados em cada Procedimento Geral, seguem abaixo, incluindo uma ilustração de um composto que foi sintetizado utilizando o Procedimento Geral designado. Nenhuma das condições específicas e os reagentes aqui indicados deverão ser interpretados como limitações ao âmbito da invenção e são fornecidos para fins ilustrativos somente. Todos os materiais de partida são disponibilizados comercialmente pela Sigma-Aldrich (incluindo Fluka e Discovery CPR), a menos que especificado de outra forma depois do nome químico. As denominações dadas aos reagentes e às substâncias reagentes são iguais aos nomes no frasco comercial ou gerados por convenções da IUPAC, CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9.0.7, CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook v9.0.127 ou v11.0.3.68 ou AutoNom 2000. Os compostos designados como sais (por exemplo, cloridrato, acetato) podem conter mais de um equivalente molar do sal. Os compostos da invenção, quando a estereoquímica absoluta tenha sido determinada pelo uso de um material de partida enantiomericamente puro disponível comercialmente ou de um intermediário com estereoquímica definida ou por difração de raios-X, são indicados por um asterisco depois do número do exemplo.

Preparação nº 1. 4-Bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida

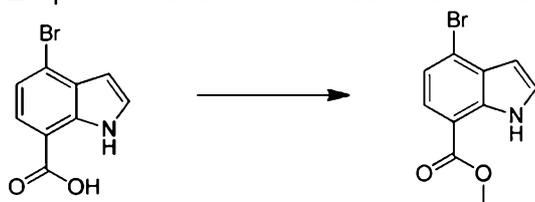


Etapa A: Ácido 4-Bromo-1H-indol-7-carboxílico



[0192]A uma solução de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (30 g, 122 mmol) em THF anidro (500 mL), adicionou-se uma solução de brometo de vinilmagnésio (51,2 mL, 512 mmol, 1 N) em THF gota a gota a cerca de -30 a -50 °C. A mistura de reação foi agitada a cerca de -30 a -40 °C por aproximadamente 2 horas. Em seguida, a mistura de reação foi despejada em solução saturada aquosa de NH₄Cl, e a mistura foi extraída com EtOAc (200 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer *ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico* (33 g, bruto), que foi utilizado diretamente para a etapa seguinte sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (m, 1H), 8,11 (bs, 1H), 7,63 (dd, J = 17,4; 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 14,2; 2,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 21,9; 8,0 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 25,5; 3,1; 2,1 Hz, 1H).

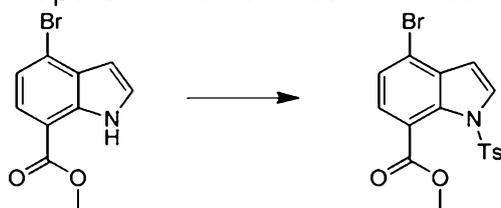
Etapa B: 4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metila



[0193]A uma solução de ácido 4-bromo-1H-indol-7-carboxílico (33 g, 137 mmol) em DMF (300 mL), Cs₂CO₃ (90 g, 276 mmol) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente por 1 hora. Em seguida, iodometano (29,3 g, 206 mmol) foi adicionado gota a gota a quase 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até a

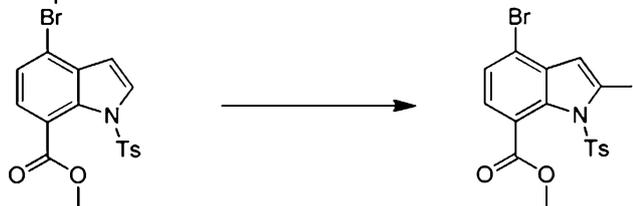
temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. A mistura foi despejada em água e extraída com EtOAc (200 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer *4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metila* (13,8 g, 20%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, *J* = 8, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 6,68-6,66 (m, 1H), 4,00 (s, 3H).

Etapa C: 4-bromo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila



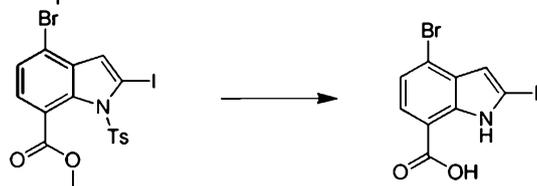
[0194]A uma solução de 4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metila (130 g, 512 mmol) em THF anidro (1500 mL), adicionou-se NaH (18,4 g, 767 mmol) em porções a quase 0 °C e agitou-se por aproximadamente 1 hora a 0 °C. Depois, TsCl (117 g, 614 mmol) foi adicionado em porções a quase 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi despejada em água gelada e extraída com EtOAc (1000 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer *4-bromo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila* (150 g, 72%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,60-7,58 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,54-7,53 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,46-7,44 (d, *J* = 8, 1H), 7,37-7,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,21-7,18 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,77-6,76 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Etapa D: 4-bromo-2-iodo-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila

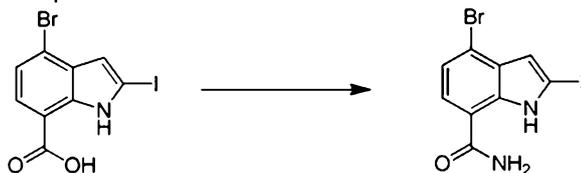


[0195]A uma solução de diisopropilamina (6,2 g, 61,2 mmol) em THF anidro (100 mL), adicionou-se *t*-BuLi (3,92 g, 61,2 mmol) agitado em pentano a quase 0 °C sob atmosfera de N₂, e a mistura foi agitada por aproximadamente 10 minutos. A solução de 4-bromo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (10 g, 24,49 mmol) em THF anidro (100 mL) foi adicionada a aproximadamente -70 °C sob atmosfera de N₂. Após cerca de 30 minutos, uma solução de I₂ (9,33 g, 36,7 mmol) em THF anidro (50 mL) foi adicionada. Após cerca de 30 minutos, o banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada por aproximadamente outra hora. A mistura foi suprimida com Na₂S₂O₃ saturado aquoso. Adicionou-se água e EtOAc à mistura. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (300 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 4-bromo-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (7,5 g, 38%): ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,64-7,59 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 7,17-7,17 (m, 1H), 4,06-4,05 (d, *J* = 1,2, 3H), 2,49 (s, 3H).

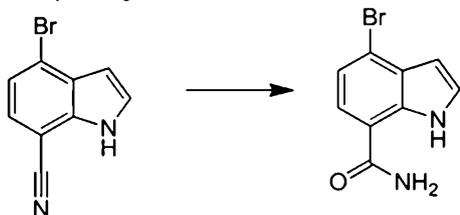
Etapa E: Ácido 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico



[0196]A uma solução de 4-bromo-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (75 g, 23,4 mmol) em MeOH (750 mL), THF (1500 mL) e água (750 mL), adicionou-se LiOH (67 g, 280 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a aproximadamente 45 °C por quase 3 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para remover MeOH e THF, então a solução teve seu pH ajustado para 6 a 7 com HCl (1 N), o precipitado foi filtrado e seco em alto vácuo para fornecer ácido 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico (45 g, 88%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,31 (m, *J* = 8,0, 1H), 6,72 (s, 1H).

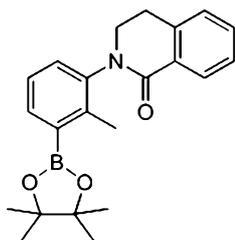
Etapa F: 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida

[0197]A uma solução de ácido 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico (45 g, 123 mmol) em DMF (450 mL), adicionou-se HOBt (28,2 g, 184 mmol), PyBOP (96 g, 184 mmol), NH₄Cl (10 g, 184,5 mmol) e DIEA (63,6 g, 492 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Adicionou-se água, a mistura de reação foi extraída com EtOAc (1000 mL × 2), a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com éter de petróleo : EtOAc (20:1 to 1:1) para fornecer 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (25 g, 56%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62-7,60 (d, *J* = 8, 2H), 7,38-7,36 (d, *J* = 8, 1H), 6,77 (s, 1H): LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 3,07 min; MS m/z: 366 (M-H):

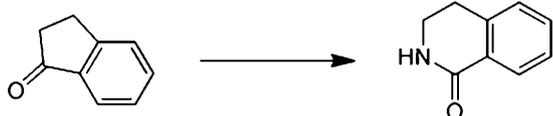
Preparação nº 2. 4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida

[0198]A uma solução de 4-bromo-1*H*-indol-7-carbonitrila (3 g, 13,57 mmol, Sinova) em EtOH (36,2 mL)/DMSO (9,05 mL), adicionou-se lentamente peróxido de hidrogênio (28,0 mL, 274 mmol) e NaOH (28,0 mL, 28,0 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora. Adicionou-se água e o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água e seco a vácuo para fornecer 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (2,85 g, 88%). LC/MS (Tabela 1, Método f) R_t = 1,42 min; MS m/z: 280 (M+MeCN)⁺.

Preparação nº 3. 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona

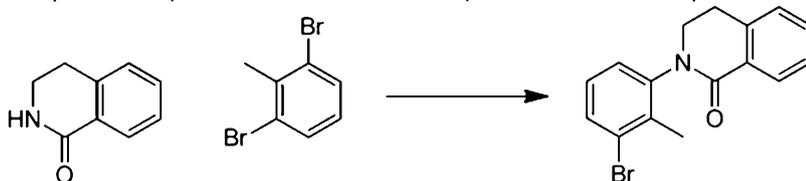


Etapa A: 3,4-Dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



[0199]A uma solução de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (30 g, 227 mmol) em DCM (300 mL), adicionou-se ácido metanossulfônico (300 mL) e a solução foi resfriada até cerca de 0 °C. Azida sódica (30 g, 461 mmol) foi adicionada à solução em porções a quase 0 °C e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi neutralizada com NaOH aquoso 20% e extraída com DCM (2 × 1 L). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada, resultando em um resíduo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (5 g, 15%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,93-7,91 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,28-7,26 (d, 1H), 3,50-3,46 (t, 2H), 2,97-2,94 (t, 2H).

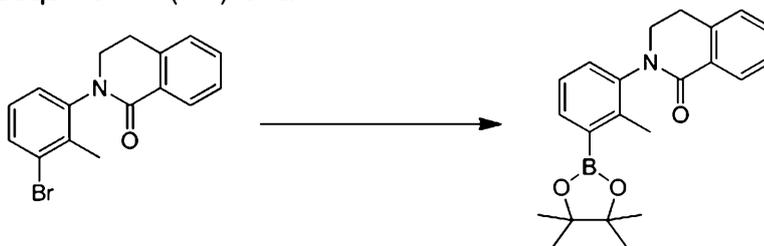
Etapa B: 2-(3-Bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



[0200]Uma mistura de 3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (3,5 g, 13,6 mmol), 1,3-dibromo-2-metilbenzeno (17,5 g, 70,5 mmol) e K₂CO₃ (9,85 g, 71,3 mmol) em DMSO (40 mL) foi purgada com N₂, tratada com CuI (1,75 g, 9 mmol) e aquecida até cerca de 160 °C por aproximadamente 4 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM e filtrada através Celite[®]. O filtrado foi lavado com hidróxido de amônia 5%, seco e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (6 g,

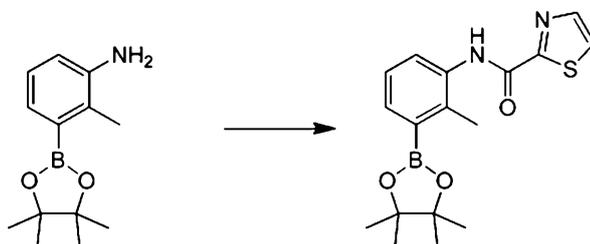
80%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16-8,14 (d, 1H), 7,56-7,54 (d, 2H), 7,49-7,41 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,25-7,18 (d, 1H), 7,15-7,13 (d, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,13-3,07(m, 1H) 2,36 (s, 3H).

Etapa C: 2-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



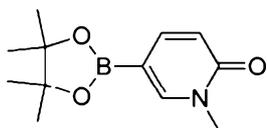
[0201]A uma mistura de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (4,6 g, 14,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,8 g, 34,6 mmol) e CH_3COOK (9 g, 91,8 mmol) em 1,4-dioxano (100 mL) e DMSO (20 mL), PdCl_2 (dppf) (1 g, 1,4 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 120 °C durante a noite sob a proteção de N_2 . Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada através Celite[®], o sólido foi lavado com EtOAc e o filtrado lavado com água e salmoura, seco com Na_2SO_4 , concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1,5 g, 28%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19-8,17 (dd, 1H), 7,80-7,78 (dd, 1H), 7,51-7,47 (t, 1H), 7,42-7,38 (t, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,27-3,23 m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,36 (s, 12H); LC/MS (Tabela 1, Método o) $R_t = 3,34$ min; MS m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparação nº 4. N-(2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida

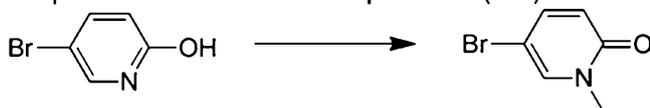


[0202]A uma solução de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,9 g, 8,15 mmol, CombiBlocks) em DCM (50 mL), DIEA (2,1 g, 16,3 mmol) e HATU (4,03 g, 10,6 mmol) foram adicionados à temperatura ambiente. Após aproximadamente 5 minutos, adicionou-se ácido tiazol-2-carboxílico (1,9 g, 8,15 mmol) e a solução foi agitada por quase 3 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, extraída com DCM (100 mL × 2) e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 10:1 a 3:1) para fornecer *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (1 g, 36%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,16-8,14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,87-7,86 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

Preparação nº 5. 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona



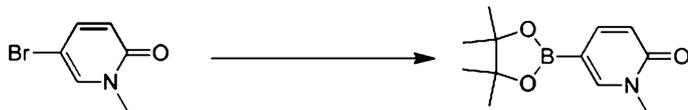
Etapa A: 5-Bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona



[0203]A uma solução de 5-bromopiridin-2-ol (4 g, 23 mmol) em THF (200 mL) a quase 0 °C, adicionou-se NaH (0,83 g, 34,7 mmol) em porções. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos, seguido pela adição de iodometano (9,8 g, 69 mmol). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Depois de concluída a reação (monitoramento por TLC), a mistura de reação foi resfriada até cerca de 0 °C, adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc (100 mL × 2). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 5-bromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (3 g, 69%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,87

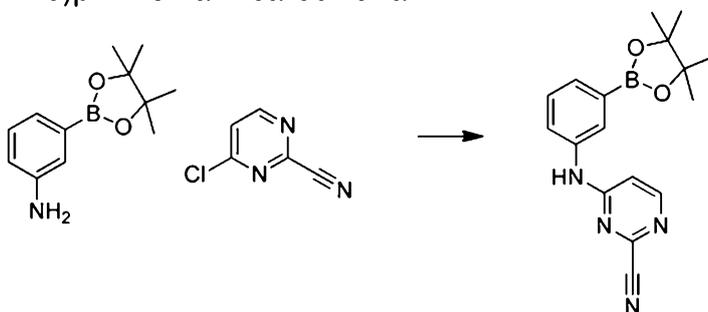
(s, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 6,47 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H).

Etapa B: 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona



[0204]A uma mistura de 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,0 g, 5,32 mmol), KOH (0,78 g, 7,98 mmol) e bis(pinacolato)diboro (0,162 g, 6,38 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL), triciclohexilfosfina (149 mg, 0,532 mmol), Pd₂dba₃ (487 mg, 0,532 mmol) foram adicionados sob atmosfera de N₂. A mistura foi agitada a cerca de 80 °C por aproximadamente 5 horas. Em seguida, adicionou-se água, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 mL × 2) e a camada orgânica seca com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (0,80 g, 64%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70 (s, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,49 (s, 3 H), 1,24 (s, 12 H).

Preparação nº 6. 4-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)pirimidina-2-carbonitrila



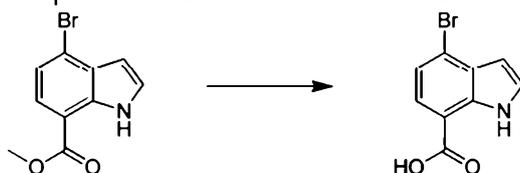
[0205]A um frasco de micro-ondas, adicionou-se 4-cloropirimidina-2-carbonitrila (100 mg, 0,717 mmol, CombiPhos), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (314 mg, 1,433 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,250 mL, 1,433 mmol) em MeCN (7mL). O frasco foi fechado e aquecido em um micro-ondas a cerca de 150 °C por aproximadamente 20 minutos com agitação. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido

sob uma corrente morna de nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL) e lavado com água (10 mL). A mistura foi separada utilizando um separador de fases Biotage, e as frações orgânicas foram concentradas a vácuo para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel e eluído com EtAcO 10-60%/heptano para fornecer 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)pirimidina-2-carbonitrila (0,11 g, 48%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,89$ min; MS m/z : 323 (M+H)⁺.

Preparação nº 7. *N*-(3-(3-amino-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

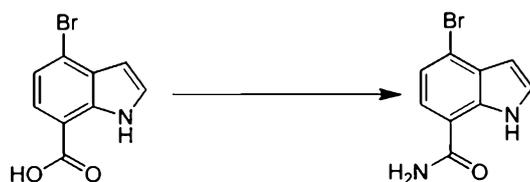


Etapa A: Ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico



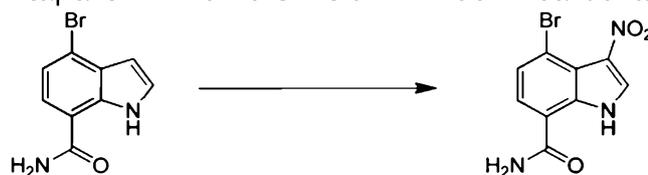
[0206]A uma solução de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (6 g, 23 mmol, Preparação nº 1 etapa B) em THF (300 mL), água (60 mL) e MeOH (60 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (2,83 g, 118 mmol). Em seguida, a mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriar para a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida, a camada aquosa foi acidificada pela adição de HCl 4 N para pH próximo ao 6. O precipitado foi filtrado e o sólido seco para fornecer ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico (5,5 g, 97%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,39 (br, 1H), 7,65-7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,33-7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H).

Etapa B: 4-Bromo-1*H*-indol-7-carboxamida



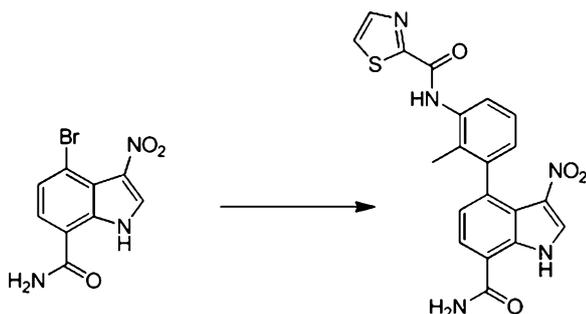
[0207] Uma solução de ácido 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxílico (5,5 g, 22,91 mmol) EDC (6,59 g, 34,4 mmol) e HOBt (5,26 g, 34,4 mmol) em THF (150 mL) e DCM (180 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então borbulhada com NH₃ gasoso por aproximadamente 15 minutos e a mistura resultante, agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída pela adição de água e extraída com DCM. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada para obter um resíduo, que foi suspenso em éter e filtrado para fornecer 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (5,3 g, 97%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,40 (br, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,29-7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,28-7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,43-6,42 (m, 1H).

Etapa C: 4-Bromo-3-nitro-1*H*-indol-7-carboxamida



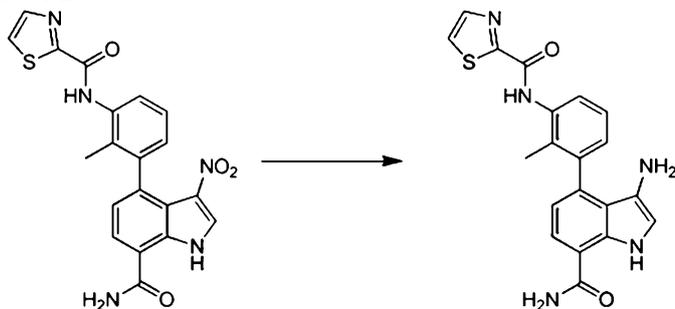
[0208] A uma solução de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (5,3 g, 22,17 mmol) e AgNO₃ (11,30 g, 66,5 mmol) em CH₃CN (100 mL), adicionou-se cloreto de benzoíla (9,35 g, 66,5 mmol) em CH₃CN (20 mL) a quase 0 °C e a mistura foi agitada a quase 0 °C por 1 hora no escuro. Água e EtOAc foram adicionados. A fase orgânica foi concentrada resultando em um resíduo que foi lavado com DCM para fornecer 4-bromo-3-nitro-1*H*-indol-7-carboxamida (2,6 g, 41%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,46 (br, 1H), 8,39-8,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,33 (br, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 1H). LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 2,41 min; MS *m/z*: 285 (M+H)⁺.

Etapa D: *N*-(3-(7-Carbamoil-3-nitro-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



[0209]A uma solução de 4-bromo-3-nitro-1*H*-indol-7-carboxamida (4 g, 14 mmol), *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (5,8 g, 16,9 mmol, Preparação nº 4) em 1,4-dioxano (100 mL) e água (25 mL), adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (0,81 g, 0,7 mmol) e CsF (6,4 g, 42 mmol) e a mistura foi agitada a cerca de 120 °C durante a noite sob N₂. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída pela adição de água e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ah) para fornecer *N*-(3-(7-carbamoil-3-nitro-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida em estado bruto (2 g, 33%): LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 1,44 min; MS m/z: 422 (M+H)⁺.

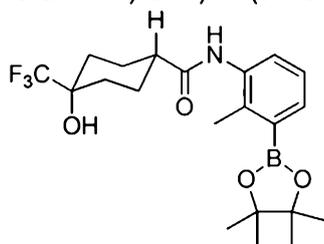
Etapa E: *N*-(3-(3-Amino-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



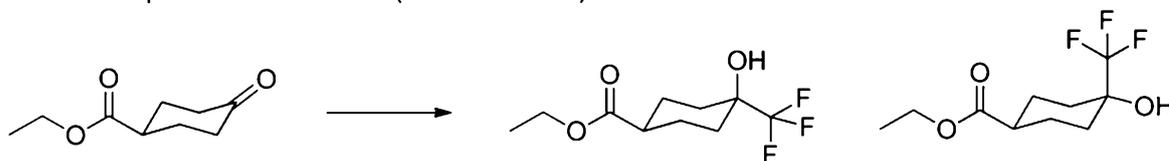
[0210]A uma solução de *N*-(3-(7-carbamoil-3-nitro-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (0,20 g, 0,48 mmol) em EtOH (20 mL), adicionou-se Ni de Raney (0,10 g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente sob H₂ 50 psi por aproximadamente 6 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado, concentrado sob pressão reduzida para fornecer *N*-(3-(3-amino-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-

metilfenil)tiazol-2-carboxamida em estado bruto (0,11 g, 59%) que foi usada sem purificação adicional: LC/MS (Tabela 1, Método I) $R_t = 1,54$ min; MS m/z : 392 (M+H)⁺.

Preparação nº 8. 4-Hidroxi-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida

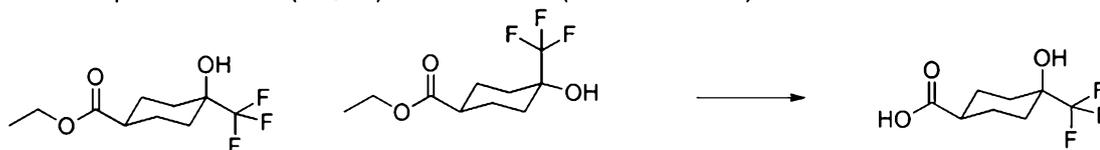


Etapa A: 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etila



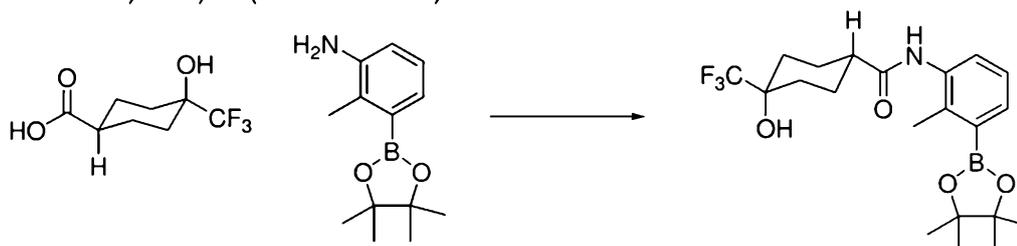
[0211]Um balão de fundo redondo foi carregado com 4-oxociclohexanocarboxilato de etila (10,0 g, 58,8 mmol) e CsF (8,92 g, 58,8 mmol) em DME (100 mL) a aproximadamente 23 °C. A reação foi resfriada em um banho de gelo para próximo a 5 °C, então trimetil(trifluorometil)silano (8,35 g, 58,8 mmol) foi adicionado gota a gota a tal taxa que a temperatura de reação fosse mantida abaixo de 8 °C. A reação foi agitada por quase 18 horas a aproximadamente 23 °C. TBAF (19,4 mL, solução 1 M em THF, 19,39 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura, agitada por cerca de 20 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água (3 x 200 mL). A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica gel utilizando um gradiente de EtOAc de 10 a 50% em heptano para fornecer 4-*hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etila* (9,27 g, 67%). O produto foi levado à etapa seguinte, como uma mistura de isômeros, sem purificação adicional: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 5,73 (s, 0,5H), 5,72 (s, 0,5H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 2,70 – 2,64 (m, 0,55H), 2,37 – 2,27 (m, 0,45H), 1,90 – 1,45 (m, 8H), 1,21 -1,14 (m, 3H).

Etapa B: Ácido (1s,4s)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico



[0212] EtOH seco (90 mL) foi tratado com sódio (1,03 g, 45,0 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada até que o sódio se dissolvesse. Adicionou-se uma solução de 4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxilato de etila (9,00 g, 37,5 mmol) em EtOH (90 mL) e a mistura foi aquecida a cerca de 70 °C sob nitrogênio por aproximadamente 18 horas. À mistura, adicionou-se NaOH aquoso 2N (18,7 mL, 37,5 mmol) e a mistura foi agitada com aquecimento próximo a 70 °C por quase 4 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada para remover a maior parte do EtOH. A suspensão resultante foi diluída com água (50 mL) para fornecer uma solução transparente. A solução foi acidificada com HCl concentrado para pH = 2. A solução foi concentrada até um volume próximo a 50 mL e produto precipitado foi coletado por filtração. O precipitado foi enxaguado com água (2 x 8 mL) e seco por aproximadamente 18 horas sob pressão reduzida para fornecer ácido (1s,4s)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico como um sólido branco (5,99 g, 75%): LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 1,35$ min; MS m/z 211 (M-H)⁻; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H).

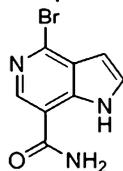
Etapa C: (1s,4s)-4-Hidroxi-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida



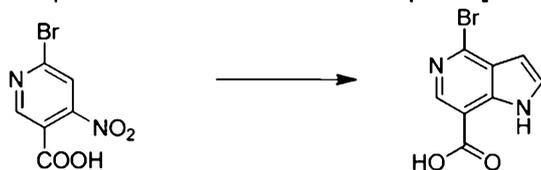
[0213] Uma solução contendo ácido (1s,4s)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,471 mmol) e 2-metil-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (110 mg, 0,471 mmol, CombiBlocks) em DMF (2,0 mL) foi tratada com DIEA (0,082 mL, 0,471 mmol) e hexafluorofosfato(v) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (179 mg, 0,471 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora. A mistura foi diluída com água (5 mL), triturada e o sobrenadante decantado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (10 mL), seco com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado em sílica gel utilizando um gradiente de EtOAc 25-75% em heptano. As frações do produto foram combinadas, concentradas e secas até que sólidas sob pressão reduzida para fornecer (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamida como um sólido (135 mg, 67%): LC/MS (Tabela 1, Método b) R_t = 1,56 min; MS *m/z* 428 (M+H)⁺, ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 7,4; 1,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,9; 1,4 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,90 – 1,67 (m, 6H), 1,60 – 1,42 (m, 2H), 1,30 (s, 12H).

Preparação nº 9: 4-Bromo-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida



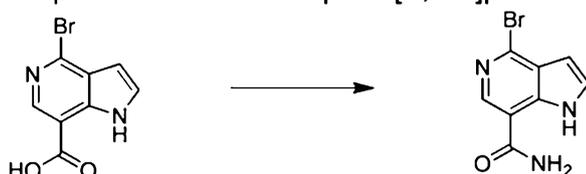
Etapa A: Ácido 4-bromo-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxílico



[0214]Uma solução de ácido 6-bromo-4-nitronicotínico (3,8 g, 15,4 mmol, *Eur. J. Med. Chem.* 1977, 12(6), 541) em THF anidro (100 mL) foi agitada entre cerca de 40 e -50 °C por aproximadamente 5 minutos. Depois, brometo de vinilmagnésio (1N em THF, 69,2 mL, 69,2 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada entre cerca de -40 e -50 °C por aproximadamente 4 horas. A mistura foi suprimida com NH₄Cl aquoso saturado (2 mL). O solvente foi removido

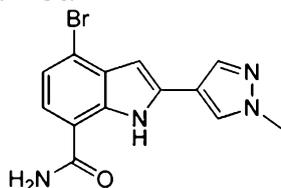
sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método w) fornecendo *ácido 4-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxílico* (1 g, 27%): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,90 (br. s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,54 (t, $J=2,65$ Hz, 1 H), 6,56 (br, 1 H).

Etapa B: 4-Bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamida

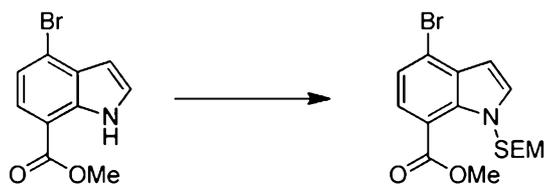


[0215]A uma solução de *ácido 4-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxílico* (100 mg, 0,42 mmol) em DMF (2 mL), adicionou-se HOBt (95 mg, 0,62 mmol) e EDCI (119 mg, 0,62 mmol). Após a mistura de reação ser agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora, NH_3/THF (10 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Água foi adicionada e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer *4-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamida* (60 mg, 42%). O produto foi usado sem purificação adicional: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,89 (br, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,68 (br, 1H), 7,52-7,51 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,52-6,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).

Preparação nº 10. 4-Bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida

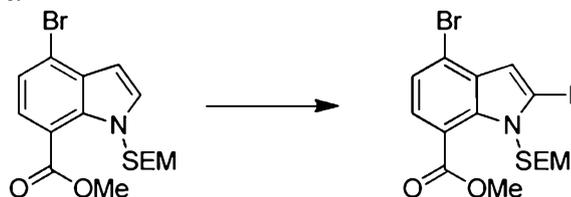


Etapa A: 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila



[0216]A uma solução de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (35 g, 138 mmol, Preparação nº 1, etapa B) em THF anidro (1500 mL), adicionou-se NaH (10 g, 250 mmol) em porções a quase 0 °C e agitou-se por 1 hora a essa temperatura. Então, SEMCl (31,9 mL, 180 mmol) foi adicionado em porções a quase 0 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por aproximadamente 12 horas. Depois, NH₄Cl aquoso saturado foi adicionado à mistura de reação, que foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida resultando no resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (32 g, 60%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62-7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,77-6,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,32-3,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,89-0,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

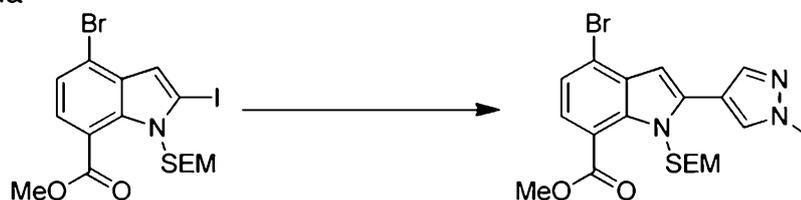
Etapa B: 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila



[0217]A uma solução de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (10 g, 26 mmol, Preparação nº 1 etapa B) em THF anidro (200 mL), adicionou-se diisopropilamida de lítio (18 mL, 36 mmol) a cerca de -70 °C e agitou-se por aproximadamente 2 horas. Depois, uma solução de I₂ (10 g, 39 mmol) em THF anidro (50 mL) foi adicionada gota a gota à solução acima a cerca de -70 °C e agitou-se por aproximadamente 2 horas. A mistura foi despejada em solução

aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 200:1) fornecendo *4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila* (6,2 g, 47%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,50-7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,29-3,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,87-0,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa C: *4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila*



[0218]A uma solução de *4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila* (1,1 g, 2,2 mmol) em DME (20 mL) e água (5 mL), adicionou-se *1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol* (0,49 g, 2,37 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,176 g, 0,216 mmol) e Na_2CO_3 (0,894 g, 6,47 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo por aproximadamente 3 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, água (20 mL) foi adicionada à solução e extraiu-se com EtOAc (50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada a vácuo para obter um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 10:1) fornecendo *4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila* (0,65 g, 65%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49-7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,20-3,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 0,82-0,78 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

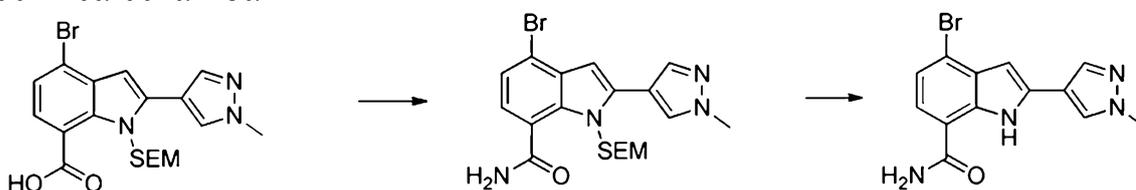
Etapa D: Ácido *4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-*

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico



[0219]A uma solução de 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,65 mg, 1,41 mmol) em THF (10 mL), MeOH (2 mL) e água (2 mL), adicionou-se LiOH (0,17 mg, 7,04 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo por aproximadamente 4 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e a camada aquosa foi acidificada com HCl aquoso (1N) para pH=4, extraída com EtOAc (10 mL), seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0,63 g, 99%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,25-3,20 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 0,82-0,78 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

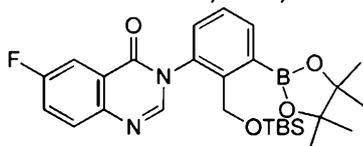
Etapa E: 4-Bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



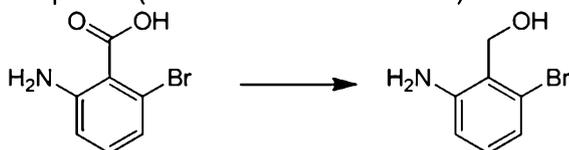
[0220]A uma solução de ácido 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0,63 g, 1,4 mmol) em DMF (10 mL), adicionou-se PyBOP (1,46 g, 2,80 mmol), HOBt (0,43 g, 2,80 mmol), NH₄Cl (0,11 g, 2,10 mmol) e DIEA (0,72 g, 5,60 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Água (20 mL) foi adicionada à mistura e extraiu-se com EtOAc (30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto, que foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para fornecer 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida em estado bruto. O produto (2,02 g, 12,2 mmol) foi dissolvido em THF anidro (10 mL), etano-1,2-diamina (2,20 g, 36,7 mmol) foi adicionado e aqueceu-se para cerca de 100 °C por aproximadamente 2 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, adicionou-se água para diluir a mistura, que foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 3:1) para fornecer 4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (0,20 g, 51%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,40 (br, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,30-7,28 (d, *J* = 8, 1 H), 7,20-7,18 (d, *J* = 8, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,05 (br, 2 H), 3,99 (s, 3 H).

Preparação nº 11. 3-(2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona



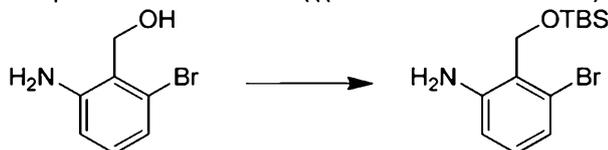
Etapa A: (2-Amino-6-bromofenil)metanol



[0221]A solução de ácido 2-amino-6-bromobenzoico (19,8 g, 91,7 mmol) em THF (190 mL) foi adicionada gota a gota à suspensão de LiAlH₄ (7,00 g, 183 mmol) em THF (190 mL) a quase 0 °C. Depois de concluída a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas. Então, a mistura foi suprimida com EtOAc (180 mL). A mistura foi despejada em H₂O (1,1 L) e filtrada. O filtrado foi extraído com EtOAc (3 × 900 mL). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc=50:1-5:1) para fornecer (2-

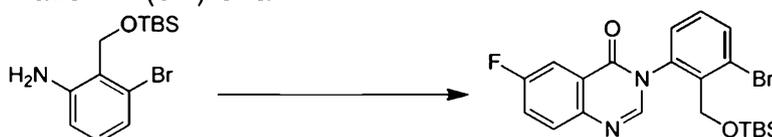
amino-6-bromofenil)metanol (10 g, 54%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,77 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,95 (m, 2H).

Etapa B: 3-Bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina



[0222]À solução de (2-amino-6-bromofenil)metanol (3,02 g, 15 mmol) e imidazol (1,83 g, 27 mmol) em DMF (40 mL), adicionou-se TBSCl (3,39 g, 22,5 mmol) em porções a quase 0 °C. Então, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi despejada em H_2O (80 mL), extraída com MTBE (3 × 80 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc=15:1) para fornecer 3-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina (4,2 g, 89%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,00 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 4,38 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,79 (m, 2H).

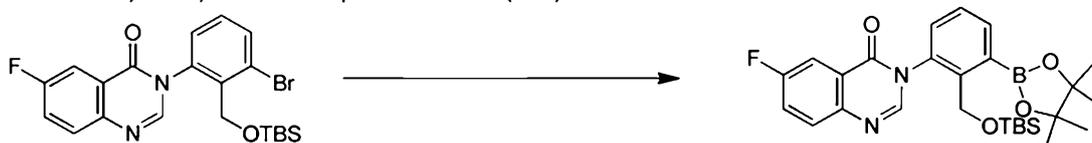
Etapa C: 3-(3-Bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



[0223]A mistura de 3-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)anilina (3,5 g, 11 mmol), ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico (1,7 g, 11 mmol) e $\text{CH}(\text{OMe})_3$ (1,8 g, 16,5 mmol) em THF (30 mL) foi aquecida a cerca de 120 °C em um tubo vedado durante a noite. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com EtOAc para fornecer 3-(3-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (1,3 g, 25%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0,00 (d, $J = 8$ Hz, 6H), 0,85 (s, 9H), 4,57 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (m, 2H),

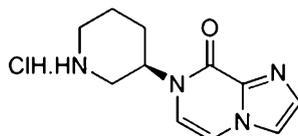
8,06 (m, 2H).

Etapa D: 3-(2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona

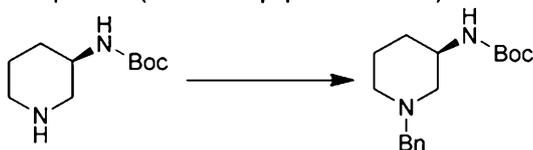


[0224]A mistura de 3-(3-bromo-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (4 g, 8,6 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanila (2,6 g, 10,4 mmol), KOAc (1,7 g, 17,2 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,8 g) em DMSO/1,4-dioxano (8 mL: 40 mL) foi aquecida até cerca de 110 °C sob atmosfera de N₂ por aproximadamente 2 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com EtOAc (100 mL), filtrada e o filtrado, lavado sucessivamente com H₂O (30 mL) e salmoura (30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Éter de petróleo/EtOAc, 30:1 a 5:1) para fornecer 3-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-6-fluoroquinazolin-4(3*H*)-ona (1,7 g, 38%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,00 (d, *J* = 2 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,52 (s, 12H), 4,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,16 (m, 3H).

Preparação nº 12: Cloridrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona



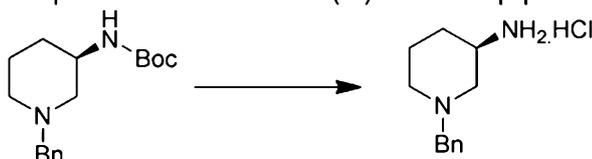
Etapa A: (1-benzilpiperidin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila



[0225]A uma solução de piperidin-3-ilarbamato de (*R*)-*tert*-butila (40,0 g, 0,2 mol, 1,0 eq) e TEA (22,22 g, 0,22 mol, 1,1 eq) em DCM (500 mL), adicionou-se

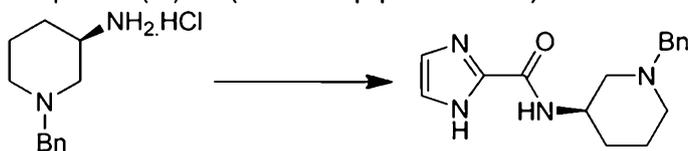
gota a gota bromometil-benzeno (37,62 g, 0,22 mol, 1,1 eq) a 0 °C. Após agitação durante a noite a aproximadamente 25 °C, a solução foi diluída com DCM e lavada com água. A camada orgânica foi seca e evaporada para fornecer (1-benzilpiperidin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (58,0 g, 100%), que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional: ¹H NMR (CDCl₃) 7,15-7,26 (m, 5H), 4,92 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,16-2,45 (m, 4H), 1,41-1,61(m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Etapa B: Cloridrato de (*R*)-1-benzilpiperidin-3-amina



[0226]A uma solução de (1-benzilpiperidin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (58,0 g, 0,2 mol, 1,0 eq) em MeOH (200 mL), adicionou-se HCl/MeOH (4,0 M, 200 mL) e a mistura foi agitada por aproximadamente 2 horas. O solvente foi removido a vácuo para fornecer cloridrato de (*R*)-1-benzilpiperidin-3-amina (50 g): ¹H NMR (MeOD) δ 7,64 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 7,50 (s, 3H), 4,42-4,52 (q, 2H), 3,64-3,66 (d, *J*=10,8 Hz, 2H), 3,51-3,54 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3,01-3,16 (m, 2H), 2,20-2,22 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 1H).

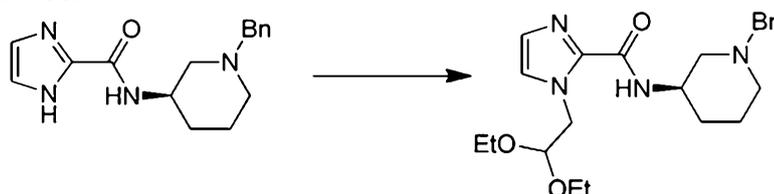
Etapa C: (*R*)-*N*-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1*H*-imidazol-2-carboxamida



[0227]A uma solução de ácido 1*H*-imidazol-2-carboxílico (16,8 g, 0,15 mol) em DMF (500 mL), adicionou-se HATU (57 g, 0,15 mol) e a mistura foi agitada por aproximadamente 2 horas à temperatura ambiente. Depois, (1-benzilpiperidin-3-il)carbamato de (*R*)-*tert*-butila (39,45 g, 0,15 mol) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada durante a noite. Uma quantidade adicional de ácido 1*H*-imidazol-2-carboxílico (5,2 g, 46 mmol) e HATU (17,6 g, 46 mmol, 0,3 eq) foi acrescentada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água, seco e concentrado. O resíduo

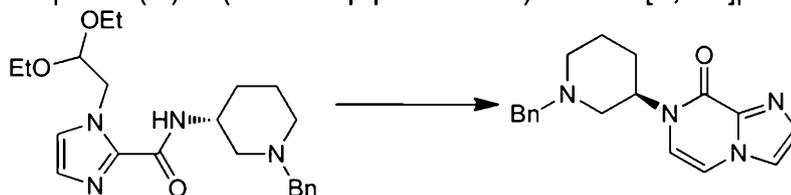
foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer (*R*)-*N*-(1-benzilpiperidin-3-il)-1*H*-imidazol-2-carboxamida em estado bruto (50 g): LC/MS (Tabela 1, Método k) $R_t = 1,15$ min; MS m/z : 285 ($M+H$)⁺.

Etapa D: (*R*)-*N*-(1-Benzilpiperidin-3-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida



[0228] Uma mistura de (*R*)-7-(1-benzilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (73,0 g, 150 mmol, bruto), 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (30 g, 150 mmol), K_2CO_3 (41,4 g, 300 mmol) e KI (1 g) em DMF (500 mL) foi aquecida até cerca de 120 °C por 3 dias. O solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com água, seco e evaporado para fornecer (*R*)-*N*-(1-benzilpiperidin-3-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida (30 g, 75 mmol) como um óleo: LC/MS (Tabela 1, Método k) $R_t = 1,81$ min; MS m/z : 401 ($M+H$)⁺.

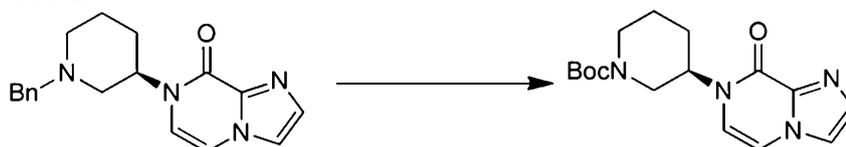
Etapa E: (*R*)-7-(1-Benzilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona



[0229] Uma mistura de (*R*)-*N*-(1-benzilpiperidin-3-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-imidazol-2-carboxamida (30,0 g, 75 mmol, bruto) em HCl 2N (200 mL) foi aquecida ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi diluído com água (50 mL) e foi basificado com Na_2CO_3 saturado para pH 10. A fase aquosa foi extraída com DCM, seca e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer (*R*)-7-(1-benzilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (3,0 g, 9,7 mmol): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,44 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 7H), 7,01-7,02 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 3,45-3,47 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,78-2,80 (m,

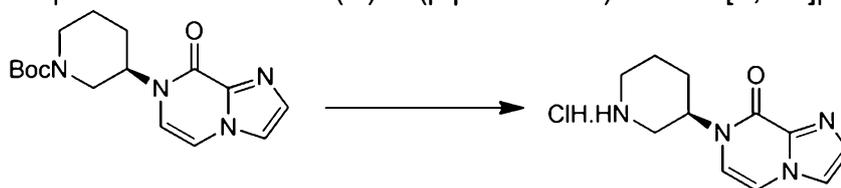
1H), 2,55-2,58 (m, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,16-1,69 (m, 3H).

Etapa F: 3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila



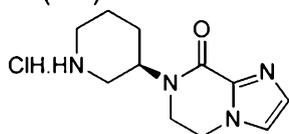
[0230]A uma solução de (*R*)-7-(1-benzilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (2,13 g, 6,9 mmol) em MeOH (40 mL), adicionou-se (Boc)₂O (3,09 g, 13,8 mmol) e Pd/C (1,5 g). A mistura foi hidrogenada sob um balão de H₂ durante a noite e então filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piperidina-1-carboxilato de(*R*)-*tert*-butila (1,4 g, 64%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,69-7,70 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,52-7,54 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,12-7,14 (d, J=6Hz, 1H), 4,74-4,82 (m, 1H), 4,12-4,15 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,04-4,05 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 1,91-2,02 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

Etapa G: Cloridrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona



[0231]A uma solução de 3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (1,4 g, 4,4 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se HCl/MeOH (4 M, 10 mL) e a mistura foi agitada por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente. O solvente foi removido para fornecer cloridrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-8(7H)-ona (1,35 g, 100%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,89-7,93 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 3,20-3,34 (m, 3H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 1,84-1,93 (m,3H).

Preparação nº 13: Cloridrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona

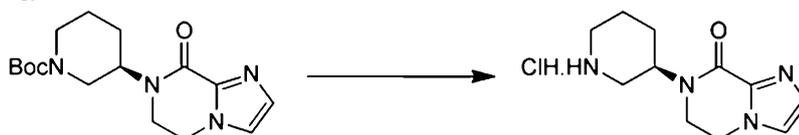


Etapa A: (3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila



[0232]A uma solução de (*R*)-7-(1-benzilpiperidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirazin-8(7*H*)-ona (0,77 g, 2,5 mmol) em MeOH (20 mL), adicionou-se (Boc)₂O (1,09 g, 5,0 mmol) e Pd(OH)₂ (0,5 g). A mistura foi hidrogenada sob um balão de H₂ durante a noite e então filtrada. O filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (0,5 g, 60%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,19-4,20 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,64-3,78 (m, 2H), 2,86-2,89 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 168-1,79 (m, 3H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

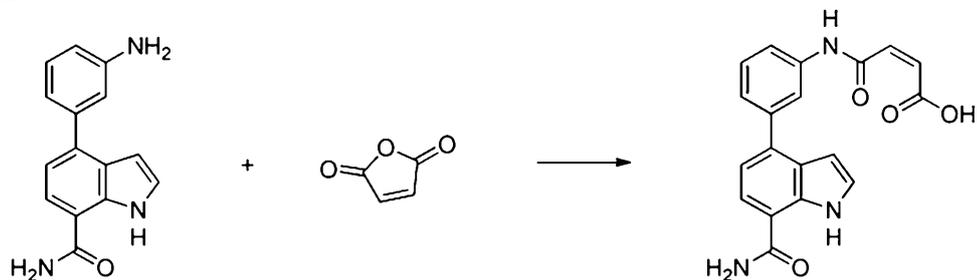
Etapa B: Cloridrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona



[0233]A uma solução de 3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (0,5 g, 1,5 mmol, 1 eq) em MeOH (5 mL), adicionou-se HCl/MeOH (4,0 M, 5 mL) e a mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. O solvente foi removido para fornecer cloridrato de (*R*)-7-(piperidin-3-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-ona (0,45 g, 100%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,75-7,78 (q, *J*=9,6 Hz, 2H), 4,66-4,74 (m, 1H), 4,56-4,59 (q, *J*=7,2Hz, 2H),

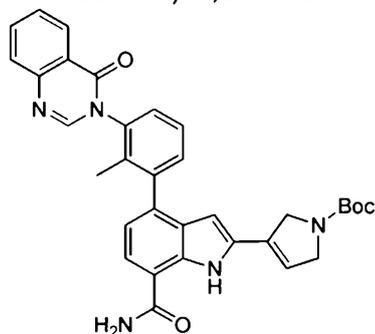
3,99-4,03 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3,32-3,45 (m, 3H), 2,96-3,03 (m, 1H), 1,85-2,14 (m, 4H).

Preparação nº 14: Ácido (Z)-4-((3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico

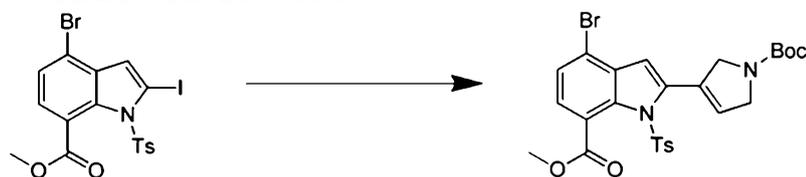


[0234]A uma solução de 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (0,25 g, 0,995 mmol, Preparação nº A.1), adicionou-se furan-2,5-diona (0,117 g, 1,19 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,521 mL, 2,98 mmol) em DMF (10,0 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob alto vácuo e o resíduo, purificado por HPLC preparativa (Tabela 2, Método y) fornecendo ácido (Z)-4-((3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (0,32 g, 92%) como um sólido. LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,37$ min; MS m/z 350 (M+H)⁺.

Preparação nº 15. 3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila

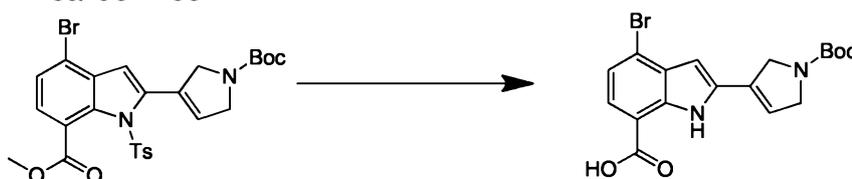


Etapa A. 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila



[0235]A uma mistura de 4-bromo-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (1 g, 1,9 mmol, Preparação nº 1, Etapa D) em DME (20 mL)/água (5 mL), adicionou-se 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila (0,72 g, 2,4 mmol), Na₂CO₃ (0,6 g, 5,6 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,2 g, 0,28 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 10 horas sob atmosfera de N₂. Após filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com hexanos:EtOAc = 5:1) para fornecer 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,6 g, 56%) como sólido amarelo: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,68-7,56 (d, *J*=8,22 Hz, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 4H), 6,45-6,37 (m, 2H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,89-3,84 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 3H), 1,53 (m, 9H).

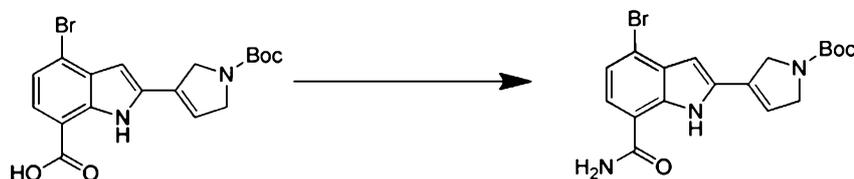
Etapa B: Ácido 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico



[0236]A uma solução de 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (2,5 g, 4,34 mmol) em THF (20 mL)/MeOH (5 mL)/água (5 mL), adicionou-se LiOH·H₂O (2,5 g, 59,5 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. A reação foi concentrada e o resíduo acidificado pela adição de HCl 2N para pH próximo ao 5 e extraído com EtOAc (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada para fornecer um sólido, que foi lavado com EtOAc e MTBE para fornecer ácido 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico (1 g, 56,5%) como sólido branco: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9,84 (m, 1 H), 7,77-7,75 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,34-7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,54-6,49 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,18-6,14 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 4,58-4,51 (d, *J* = 30,4

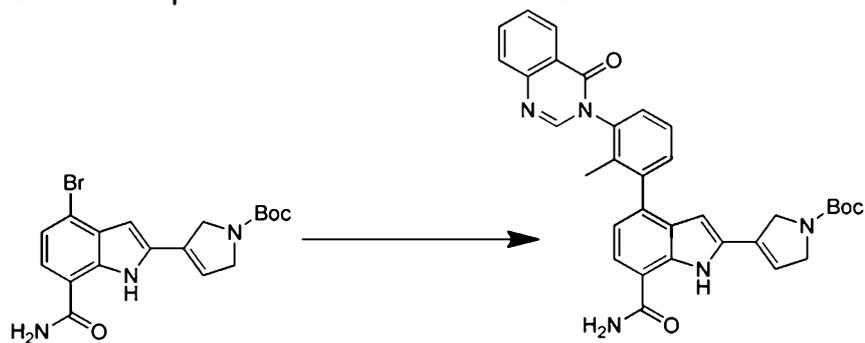
Hz, 2H), 4,38-4,32 (d, $J=22$ Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa C: 3-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila



[0237]A uma solução de ácido 4-bromo-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico (1 g, 2,5 mmol) em DMF (6 mL), adicionou-se PyBOP (2,6 g, 4,9 mmol), HOBT (0,75 g, 4,91 mmol), DIEA (1,7 mL, 9,82 mmol) e NH_4Cl (0,2 g, 3,7 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após resfriamento rápido com água, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ad) para fornecer 3-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila (0,6 g, 54%) como sólido branco: ^1H NMR (CDCl_3) δ 10,42 (s, 1 H), 7,26-7,25 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,19-6,13 (d, $J=22,4$ Hz, 1H), 4,55-4,51 (d, $J=16$ Hz, 2H), 4,37-4,32 (d, $J=18$ Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

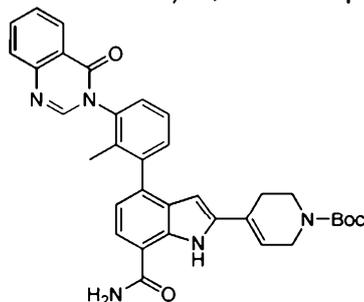
Etapa D: 3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila



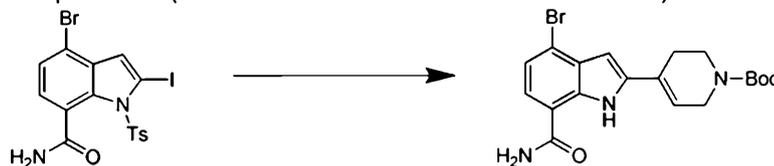
[0238]Uma solução de 3-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila (0,6 g, 1,48 mmol), 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona (1 g, 2,95 mmol, WO 2011159857), K₂CO₃ (0,816 g, 5,91 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,22 g, 0,3 mmol) em THF (20 mL)/ MeOH (5 mL)/ água (5 mL) foi agitada a cerca de 60 °C por aproximadamente 2 horas sob atmosfera de N₂. O solvente foi removido para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com hexanos:EtOAc = 2:1) fornecendo 3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila (0,6 g, 72%) como um sólido: ¹H NMR (MeOD) δ 10,44 (s, 1H), 8,40-8,38 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,15-8,10 (s, *J* = 21,6 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,59-7,35 (m, 5H), 7,09-6,98 (m, 1H), 6,31-6,11 (m, 4H), 4,49- 4,36 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Preparação nº 16. 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila



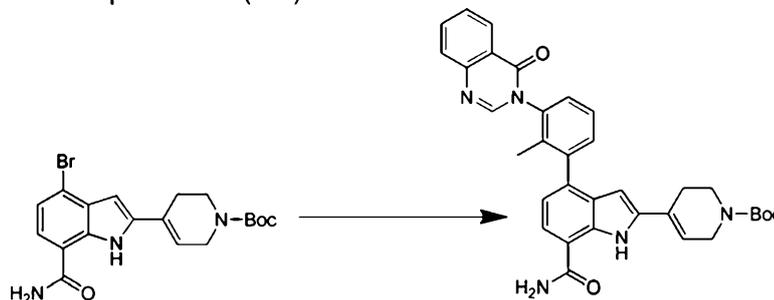
Etapa A: 2-(4-bromo-7-carbamoil-1*H*-indol-2-il)benzilcarbamato de *tert*-butila



[0239]A uma solução do metil 4-bromo-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (2,4 g, 6,58 mmol, Preparação nº 1) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila (2,0 g, 6,58 mmol) em THF (50 mL), MeOH (10 mL) e água (10 mL), adicionou-se Na₂CO₃ (2,1 g, 19,73 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,481 g, 0,658 mmol) e a mistura foi aquecida até cerca de 80 °C por aproximadamente 3 horas. A solução resultante foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água (30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e

concentrada sob pressão reduzida resultando em um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para fornecer 4-(4-bromo-7-carbamoil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (2 g, 72%) como um sólido: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

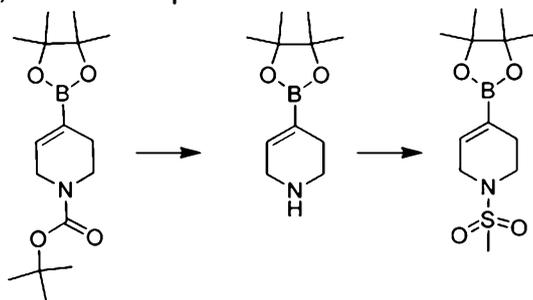
Etapa B: 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila



[0240]A uma solução de 4-(4-bromo-7-carbamoil-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (2 g, 4,76 mmol) e 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (2,59 g, 7,14 mmol, WO 2011159857) em THF (40 mL), MeOH (10 mL) e água (10 mL), adicionou-se Na₂CO₃ (1,513 g, 14,28 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,348 g, 0,476 mmol). A mistura foi aquecida até cerca de 80 °C por aproximadamente 4 horas. A solução resultante foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água e salmoura (30 mL cada). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada resultando em um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para fornecer 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (1,4 g, 51%) como um sólido: ¹H NMR (CDCl₃) 10,43 (s, 1H), 8,42-8,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,00 (s,

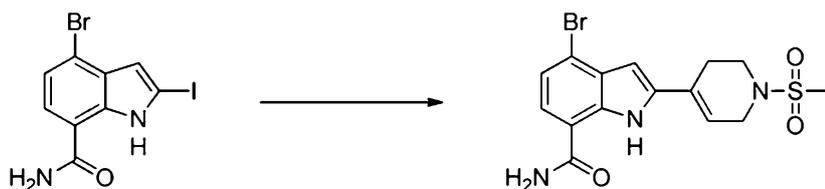
3H), 1,76 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

Preparação nº 17: 1-(Metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



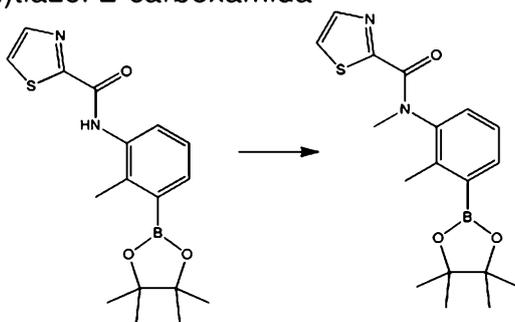
[0241] Uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (4,03 g, 13,03 mmol, Carbocore) em HCl (4 M em dioxano, 19,55 mL, 78 mmol) foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, então dissolvida em DCM (20,05 mL) e TEA foi adicionado (12,72 mL, 91 mmol). A mistura foi resfriada até cerca de 0 °C e adicionou-se cloreto de metanossulfonila (1,83 mL, 23,5 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Adicionou-se HCl 1 N (60 mL) à mistura e a camada orgânica foi extraída. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (60 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com uma mistura de EtOAc e heptanos, filtrado e seco (1,477 g). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi triturado com uma mistura de EtOAc e heptanos, filtrado e seco resultando em um segundo lote (0,940 g). Os lotes foram combinados para obter 1-(metilsulfonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,41 g, 64%). LC/MS (Tabela 1, Método a) R_t = 2,18 min: MS *m/z*: 288 (M+H)⁺.

Preparação nº 18: 4-Bromo-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida



[0242] Um balão contendo 1-(metilsulfonyl)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,446 g, 1,55 mmol, Preparação nº 17), 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (0,54 g, 1,48 mmol, Preparação nº 1), carbonato de sódio (0,470 g, 4,44 mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,108 g, 0,148 mmol) foi purgado com nitrogênio. Adicionou-se uma mistura de THF (15,0 mL), MeOH (2,10 mL), e água (2,10 mL). A mistura foi agitada por aproximadamente 2 horas a cerca de 70 °C, então, filtrada através Celite®, enxaguada com EtOAc e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com DCM, filtrado, lavado com DCM e EtOAc para fornecer um sólido (0,315 g). O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc/heptano 40-100%). O resíduo resultante foi triturado com DCM, filtrado e seco para fornecer um sólido (0,125 g). Os sólidos foram combinados para obter 4-bromo-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,44 g, 75%). LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 1,92$ min: MS m/z : 400 (M+H)⁺.

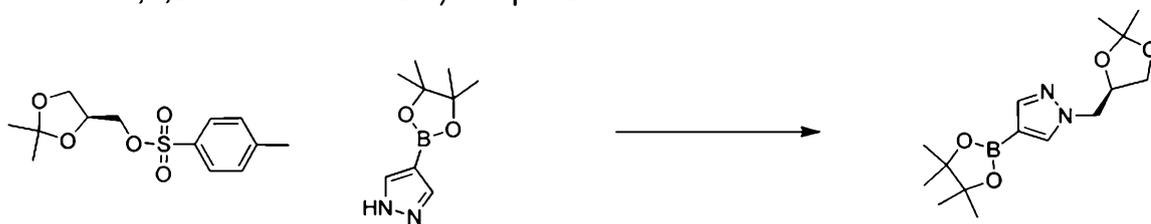
Preparação nº 19: *N*-Metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida



[0243] A *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (502 mg, 1,46 mmol, Preparação nº 4) em THF (10 mL), adicionou-se hidreto de sódio (70,0 mg, 1,75 mmol) a quase 0 °C e agitou-se por

aproximadamente 25 minutos. Iodometano (0,363 mL, 5,83 mmol) foi adicionado à mistura a quase 0 °C. A mistura de reação foi levada à temperatura ambiente e então agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas. Adicionou-se água, extraiu-se a mistura duas vezes com DCM e as camadas foram separadas. As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas e o resíduo purificado utilizando cromatografia em fase normal para fornecer *N*-metil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (0,406 g, 59%). LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,97$ min: MS m/z : 359 (M+H)⁺.

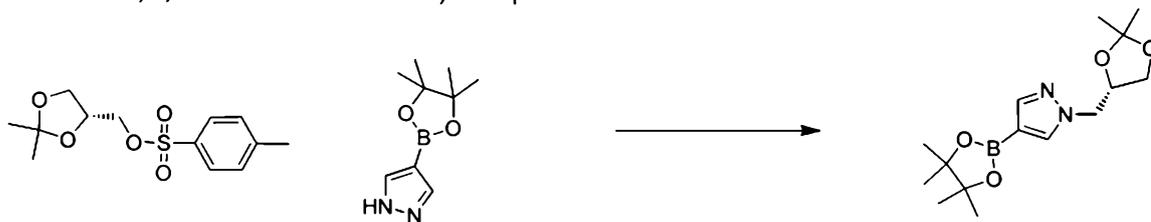
Preparação nº 20. (*R*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol



[0244]A uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1 g, 5,15 mmol) em DMF (25,8 mL), adicionou-se hidreto de sódio (0,206 g, 5,15 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 10 minutos sob nitrogênio. Adicionou-se *p*-toluenossulfonato de (*S*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetila (1,62 g, 5,67 mmol) e a mistura foi agitada a cerca de 90 °C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e particionada entre EtOAc e água. A camada aquosa voltou a ser extraída com EtOAc (2x) e as frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com EtOAc/hexanos (30-75%) para fornecer (*R*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,66 g, 42%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,41$ min; MS m/z : 309 (M+H)⁺.

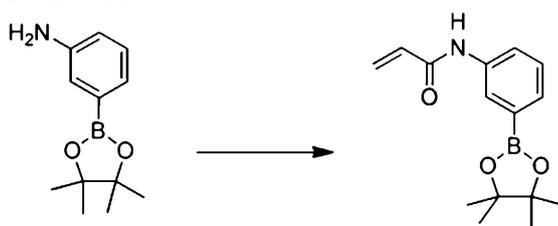
Preparação no 21. (*S*)-1-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol



[0245]A uma mistura de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,0 g, 5,2 mmol) em DMF (25,8 mL), adicionou-se hidreto de sódio (0,206 g, 5,15 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 10 minutos sob nitrogênio. Adicionou-se 4-metilbenzenossulfonato de (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metila (1,62 g, 5,67 mmol) e a mistura foi agitada a cerca de 90 °C durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, particionada entre EtOAc e água. A camada aquosa voltou a ser extraída com EtOAc (2x) e as frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com EtOAc/hexanos (30-75%) para fornecer (*S*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,83 g, 52%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,35$ min; MS m/z : 251 ($M-(CH_3)_2CHO + H$)⁺.

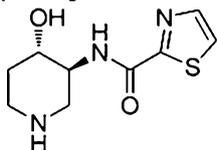
Preparação nº 22: *N*-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida



[0246]A um frasco, adicionou-se 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,30 g, 1,37 mmol) em DCM (10 mL) e DIEA (0,72 mL, 4,11 mmol). A mistura foi resfriada até cerca de 0 °C e cloreto de acrilóila (0,122 mL, 1,51 mmol) foi adicionado com agitação. A mistura foi agitada por aproximadamente 20 minutos

enquanto se aquecia para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM adicional (10 mL), lavada com água (2 x 10 mL), filtrada através de um separador de fases Biotage e concentrada sob uma corrente morna de nitrogênio para fornecer *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (0,375 g, 100%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,70$ min; MS m/z : 274 (M+H)⁺.

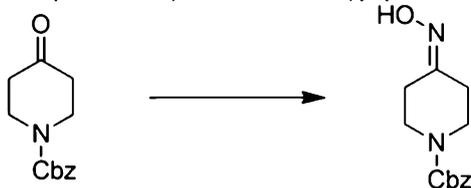
Preparação nº 23: *N*-(*trans*-4-Hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida



mixture of trans isomers

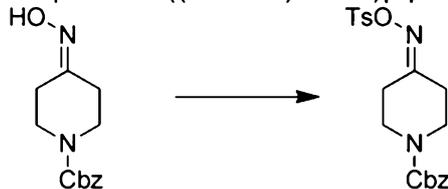
Mistura de isômeros trans

Etapa A. 4-(hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato de benzila



[0247] Uma mistura de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de benzila (10 g, 42,9 mmol), $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (5,9 g, 86 mmol) e K_2CO_3 (11,8 g, 86 mmol) em EtOH (45 mL) foi aquecida a cerca de 50 °C por aproximadamente 0,5 horas. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Água e EtOAc foram adicionados ao resíduo. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 75 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer 4-(hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato de benzila (10 g, 94%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,36 (br, 2H), 2,63 (br, 2H), 3,63-3,58 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 7,36-7,35 (m, 5H), 9,05 (br, 1H).

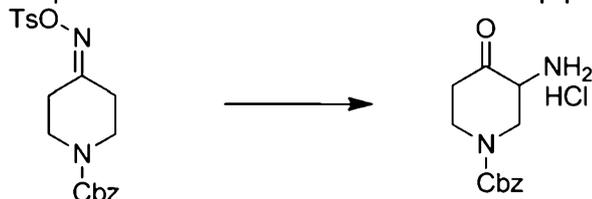
Etapa B. 4-((tosiloxi)imino)piperidina-1-carboxilato de benzila



[0248] A uma solução de 4-(hidroxiimino)piperidina-1-carboxilato de benzila

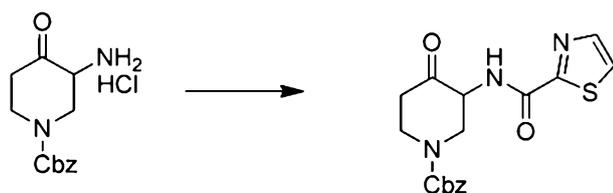
(12,2 g, 49,1 mmol) em piridina (75 mL), adicionou-se TsCl (12,2 g, 64 mmol) lentamente a quase 0 °C. A mistura de reação foi agitada a essa temperatura por aproximadamente 0,5 horas e agitada à temperatura ambiente por outras 2 horas. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Água e EtOAc foram adicionados ao resíduo. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 × 125 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄. O solvente foi concentrado para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Éter de petróleo:EtOAc = 15:1) para fornecer 4-((tosiloxi)imino)piperidina-1-carboxilato de benzila (5 g, 25,3%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,37 (br, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,63 (br, 2H), 3,62-3,55 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 7,35-7,32 (m, 7H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Etapa C. Cloridrato do 3-amino-4-oxopiperidina-1-carboxilato de benzila



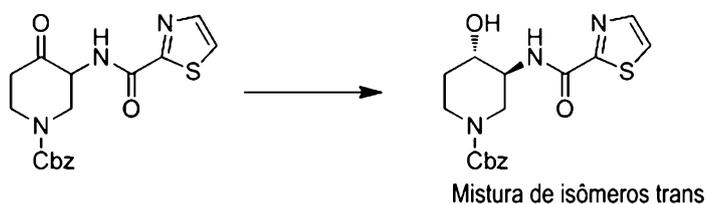
[0249]Adicionou-se Na (28,6 mg, 1,243 mmol) a EtOH (6,5 mL) e a mistura foi agitada até que o Na se dissolvesse completamente. MgSO₄ (0,98 g) foi adicionado à solução, seguido por 4-((tosiloxi)imino)piperidina-1-carboxilato de benzila (0,5 g, 1,242 mmol) a aproximadamente 0 °C. Após ter sido aquecida a cerca de 30 °C por aproximadamente 2 horas, a mistura de reação foi filtrada e adicionou-se HCl 1 N (6,5 mL) à filtração. O filtrado foi agitado à temperatura ambiente por aproximadamente 0,5 horas e concentrado. O resíduo foi misturado com EtOH (3 mL) e filtrado. O filtrado foi concentrado para fornecer *cloridrato do 3-amino-4-oxopiperidina-1-carboxilato de benzila bruto* (200 mg, 0,702 mmol): ¹H NMR (MeOD) δ = 7,33 (m, 5 H), 5,12 (br. s., 2H), 3,75-3,95 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H).

Etapa D. 4-oxo-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de benzila



[0250] Uma solução de ácido tiazol-2-carboxílico (189 mg, 14,6 mmol) e HATU (723 mg, 1,9 mmol) em DMF (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 horas, então, adicionou-se DIEA (945 mg, 7,31 mmol) e cloridrato do 3-amino-4-oxopiperidina-1-carboxilato de benzila (500 mg, 1,76 mmol) à mistura. A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas. Água foi adicionada à mistura, extraída com EtOAc (3 × 45 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura diversas vezes, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ai) para fornecer 4-oxo-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de benzila (82 mg, 12%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,68-2,62 (br, 2H), 2,93-2,86 (m, 1H), 3,16 (br, 1H), 4,7-5,9 (br, 2H), 5,08-5,05 (m, 1H), 5,31-5,22 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 5H), 7,60 (q, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

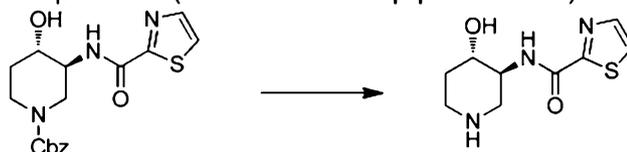
Etapa E. 4-hidroxi-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *trans*-benzila



[0251] A uma solução de 4-oxo-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de benzila (6,9 g, 19,2 mmol) em MeOH (50 mL), adicionou-se NaBH₄ (0,726 g, 0,019 mmol) em batelada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 0,5 horas. Depois, adicionou-se água (50 mL) e a mistura de reação foi extraída com DCM (3 × 60 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel

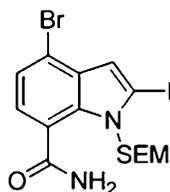
para fornecer 4-hidroxi-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila (3 g, 43%). ¹H NMR (MeOD) δ 1,56-1,51 (m, 1H), 2,00 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 4,16-3,99 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,34-7,31 (m, 5H), 7,85 (q, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H).

Etapa F. *N*-(trans-4-Hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

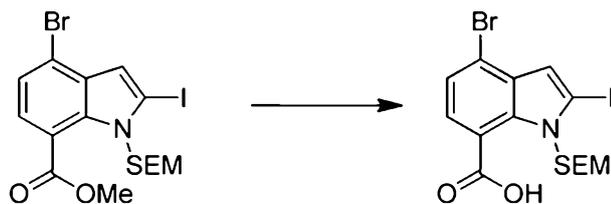


[0252]A uma solução agitada de 4-hidroxi-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de trans-benzila (0,7 g, 1,937 mmol) em MeCN (15 mL), adicionou-se TMSI (1,55 g, 775 mmol) lentamente a quase 0 ° C, então a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora. Despejou-se água na mistura e MeCN foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se HCl 1N ao resíduo e a mistura foi extraída com MTBE (3 × 30 mL). Em seguida, a fase aquosa foi basificada com NaOH (3 N) para pH próximo a 12 e extraiu-se com DCM (6 × 45 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa (MeOH/DCM 1:1) para fornecer *N*-(trans-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (50 mg, 11%): ¹H NMR (MeOD) δ 1,86-1,77 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 3,29-3,09 (m, 2H), 3,56-3,44 (m, 2H), 4,84-3,90 (m, 2H), 7,88 (q, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,97 (q, *J* = 3,2 Hz, 1H).

Preparação nº 24: 4-Bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida

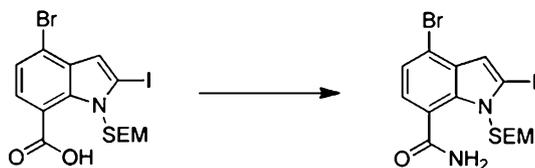


Etapa A. Ácido 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico



[0253]A uma solução de 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila (10 g, 19,6 mmol, Preparação nº 10, etapa B) em MeOH (150 mL), THF (300 mL) e água (150 mL), adicionou-se hidróxido de lítio hidratado (12 g, 286 mmol). A mistura resultante foi aquecida a aproximadamente 45 °C por quase 3 horas. Depois, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover a maior parte do solvente e o resíduo foi dissolvido em água. A mistura aquosa foi acidificada pela adição de HCl aquoso (1N) para pH próximo a 6. O precipitado foi filtrado e o sólido foi seco para fornecer *ácido 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxílico* (9,1 g, 94%) como um sólido: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 13,44 (br, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,35-3,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,87-0,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

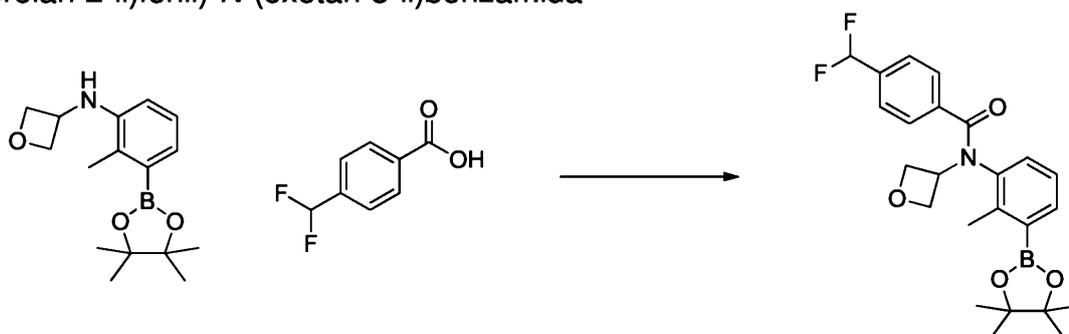
Etapa B. 4-Bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida



[0254]Uma solução de ácido 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxílico (8 g, 16 mmol), EDCI (4,6 g, 24 mmol) e HOBt (3,7 g, 24 mmol) em THF (240 mL) e DCM (280 mL) foi agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora. A mistura de reação foi então borbulhada com NH_3 gasoso por 15 minutos e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a mistura foi concentrada e particionada entre NaHCO_3 aquoso e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada para obter um resíduo, que foi suspenso em éter de petróleo e o sólido foi coletado por filtração para fornecer *4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida* (7,2 g, 90%) como um sólido

branco: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,36-7,33 (m, 1H), 7,26-7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,08 (br, 1H), 5,82 (br, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

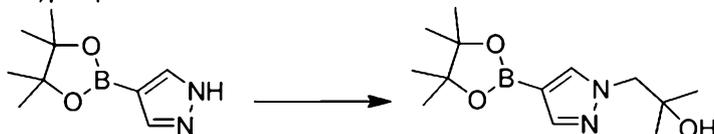
Preparação nº 25: 4-(Difluorometil)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-(oxetan-3-il)benzamida



[0255] Uma solução de ácido 4-(difluorometil)benzoico (0,089 g, 0,519 mmol, Oakwood) em DCM (3,46 mL) sob nitrogênio foi tratada com dicloreto sulforoso (0,075 mL, 1,037 mmol) e 1 gota de DMF. A mistura foi agitada a aproximadamente 35 °C por quase 16 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com heptano e concentrado. O resíduo foi dissolvido em DCM (3,46 mL) e adicionou-se *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-amina (0,100 g, 0,346 mmol, preparado usando H a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] e 3-oxetanone [(Molbridge)] e TEA (0,193 mL, 1,383 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas, então diluída com DCM (10 mL) e suprimida com bicarbonato de sódio aquoso saturado (10 mL). As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com 30 mL de bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc/heptano 0-40%) para fornecer um óleo amarelo que se solidificou em repouso, fornecendo 4-(difluorometil)-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-*N*-(oxetan-3-il)benzamida (0,092 g, 60%).

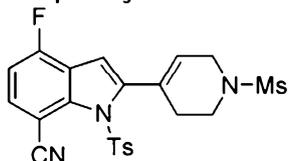
LCMS (Tabela 1, Método a) $R_t = 2,51$ min: MS m/z : 444 (M+H)⁺.

Preparação nº 26: 2-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol

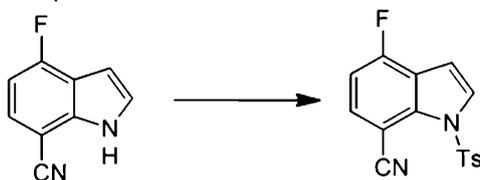


[0256]A uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 10,31 mmol) em 2,2-dimetiloxirano (11,96 mL, 134 mmol), em um frasco de micro-ondas de 30 mL, adicionou-se carbonato de céσιο (0,521 g, 1,60 mmol). A mistura foi aquecida em um forno de micro-ondas a aproximadamente 120 °C por cerca de 30 minutos. A reação foi resfriada e filtrada. A solução resultante foi evaporada até a dessecação completa para fornecer 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol como um sólido branco. (2,7 g, 99%); (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,34$ min.; MS m/z : 267 (M+H)⁺

Preparação nº 27: 4-Fluoro-2-iodo-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila



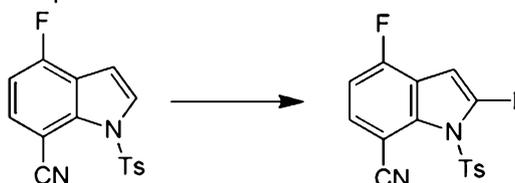
Etapa A. 4-Fluoro-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila



[0257]A uma solução de 4-fluoro-1H-indol-7-carbonitrila (5,3 g, 33,1 mmol, Sinova) em DMF (92 mL), adicionou-se NaH (2,0 g, 49,6 mmol) a 0 °C sob atmosfera de N₂ e agitou-se por cerca de 30 minutos. Então, adicionou-se TsCl (9,46 g, 49,6 mmol) à mistura acima e agitou-se à temperatura ambiente por aproximadamente 5 horas. A mistura foi despejada em solução aquosa saturada de NH₄Cl (200 mL) e extraída com EtOAc (100 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto

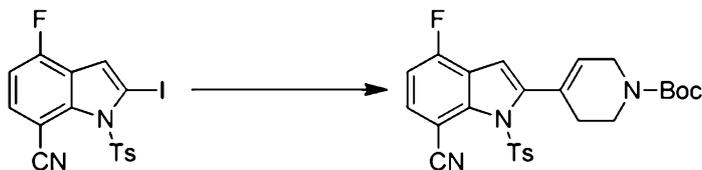
que foi lavado com MTBE para fornecer 4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (7 g, 67,3%) como um sólido: ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 6,86 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

Etapa B. 4-Fluoro-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0258]LDA recentemente preparado (67 mL, 38,2 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (10 g, 31,8 mmol) em THF (50 mL) a aproximadamente -78 °C. Depois de concluída a adição, a mistura foi agitada mais 45 minutos. Em seguida, uma solução de I₂ (9,69 g, 38,2 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada gota a gota à mistura a aproximadamente -78 °C. Depois da adição, a mistura foi agitada quase mais 1 hora. A solução foi despejada em Na₂S₂O₃ aquoso saturado (400 mL), extraída com EtOAc (100 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto que foi lavado com EtOAc para fornecer 4-fluoro-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (8,5 g, 61%) como um sólido: ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,45 (s, 3H), 7,01 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

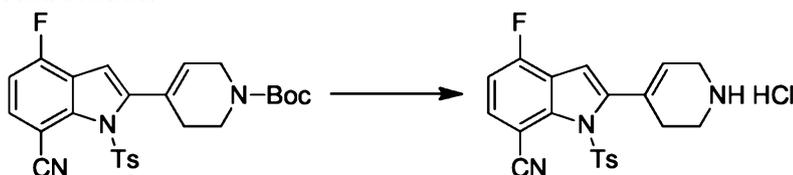
Etapa C. 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila



[0259]A uma solução de 4-fluoro-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (2,92 g, 6,63 mmol) e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila (2,05 g, 6,63 mmol) na mistura de THF (20 mL),

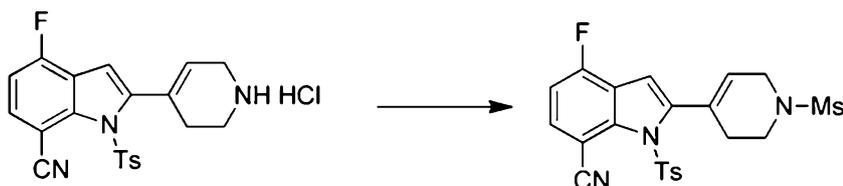
MeOH (4 mL) e água (4 mL), adicionou-se Na₂CO₃ (2,108 g, 19,89 mmol) e PdCl₂(dppf) DCM (0,541 g, 0,663 mmol). A mistura foi aquecida a cerca de 80 °C por aproximadamente 3 horas. Depois, a reação foi resfriada, diluída com EtOAc (30 mL) e lavada com água (3 × 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 10:1) para fornecer 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila (2,5 g, 76%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,25 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 5,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,68 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H).

Etapa D. Cloridrato de 4-Fluoro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



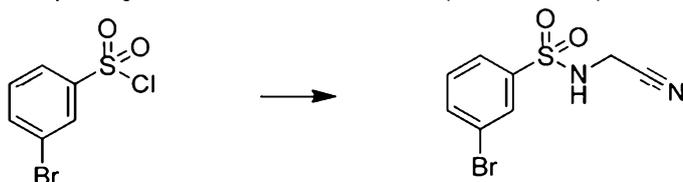
[0260]A uma solução de 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila (2,7 g, 5,45 mmol) em EtOAc (30 mL), adicionou-se HCl/EtOAc (30 mL) gota a gota a quase 0 °C, então a reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. A mistura foi filtrada e o bolo filtrado foi lavado com EtOAc para fornecer *cloridrato de 4-fluoro-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila* (1,96 g, 83%): ¹H NMR (MeOD) δ 2,35 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 6,86(s, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H).

Etapa E. 4-Fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0261]A uma solução de 4-(7-ciano-4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butila (1,96 g, 4,54 mmol) e TEA (1,84 g, 18,2 mmol) em DCM (30 mL), adicionou-se MsCl (0,623 g, 5,44 mmol), então a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. Em seguida, adicionou-se água à mistura e a mistura de reação foi extraída com DCM (3 × 30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-fluoro-2-(1-(*metilsulfonil*)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (1,35g, 63%) que foi utilizada na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional. LC/MS (Tabela 1, Método f) R_t = 2,15 min; MS m/z: 474 (M+H)⁺.

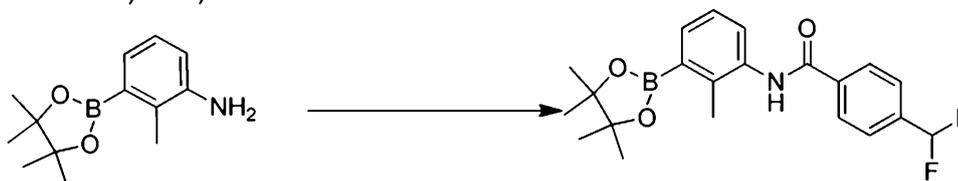
Preparação nº 28: 3-Bromo-*N*-(cianometil)benzenossulfonamida



[0262]A uma solução resfriada (0 °C) de cloridrato de 2-aminoacetonitrila (0,50 g, 5,40 mmol) em piridina (27,0 mL), adicionou-se lentamente cloreto de 3-bromobenzeno-1-sulfonila (0,779 mL, 5,40 mmol). A mistura foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente, agitada por aproximadamente 16 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com HCl 1N, bicarbonato de sódio saturado, salmoura e filtrado através um separador de fases Biotage após cada etapa de lavagem. As frações orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida fornecendo o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel e eluído com EtOAc/heptano (0-40%) para fornecer 3-bromo-*N*-(cianometil)benzenossulfonamida (0,61 g, 41%): ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,73 (br, 1H), 7,98 (t, *J* = 1,79, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,02, 1H), 7,84 (d, *J* =

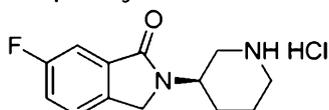
8,02, 1H), 7,60 (t, $J = 7,92$, 1H), 4,18 (s, 2H).

Preparação nº 29: 4-Ciclopropil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida

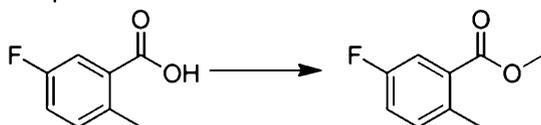


[0263]A uma solução de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,350 g, 1,501 mmol) e HATU (0,856 g, 2,252 mmol) em DCM (2 mL), adicionou-se TEA (0,628 mL, 4,50 mmol) e ácido 4-(difluorometil)benzoico (0,336 g, 1,952 mmol). A mistura foi agitada aproximadamente à temperatura ambiente por quase 18 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 30-50% de EtOAc em hexano para fornecer 4-ciclopropil-*N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (0,52, 89%); LC/MS (Tabela 1, Método c) $R_t = 2,10$ min.; MS m/z : 388 (M+H)⁺.

Preparação nº 30: Cloridrato de (*R*)-6-fluoro-2-(piperidin-3-il)isoindolin-1-ona

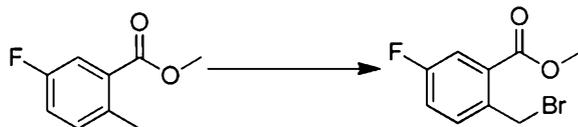


Etapa A: 5-fluoro-2-metilbenzoato de metila



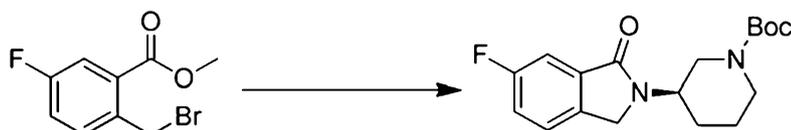
[0264]A uma solução de ácido 5-fluoro-2-metilbenzoico (20 g, 0,13 mol) em MeOH anidro (200 mL), adicionou-se SOCl_2 (38,9 g, 0,33 mol) gota a gota. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado até a dessecação completa para fornecer 5-fluoro-2-metilbenzoato de metila (24 g, 99%) como um óleo. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,62-7,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,21-7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12-7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3 H), 2,55 (s, 3H).

Etapa B: 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metila



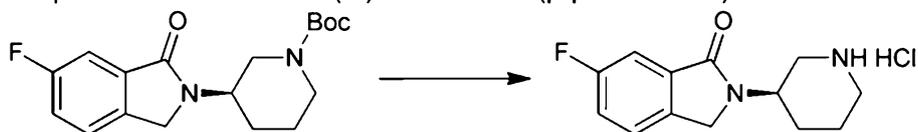
[0265]A uma solução de 5-fluoro-2-metilbenzoato de metila (24 g, 0,14 mol) em CCl₄ (250 mL), adicionou-se NBS (28 g, 0,16 mol) e BPO (1,7 g, 7,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por aproximadamente 18 horas. A mistura de reação quente foi filtrada e o filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metila (35 g, bruto), que foi utilizado na reação da etapa seguinte diretamente sem purificação adicional. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,67-7,60 (m, 2H), 7,48-7,45 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa C: 3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila

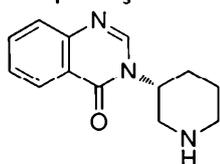


[0266]A uma solução de 2-(bromometil)-5-fluorobenzoato de metila (35 g) em MeCN (400 mL), adicionou-se K₂CO₃ (39 g, 0,29 mol) e éster *tert*-butílico do ácido 3-(*R*)-amino-piperidina-1-carboxílico (20 g, 0,10 mol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por aproximadamente 3 horas e então agitada à temperatura ambiente durante a noite. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para fornecer o resíduo que foi dissolvido em EtOAc (300 mL) e lavado com salmoura (2×100 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc 15:1) para fornecer 3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (12 g, 25%) como um sólido: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,46-7,43 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,35-7,32 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 1H), 1,39 (s,

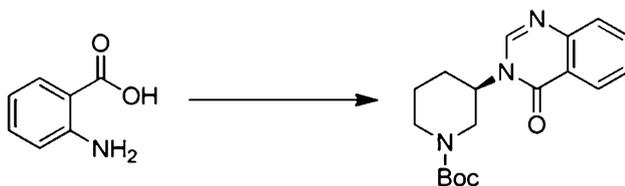
9H).

Etapa D: Cloridrato de (*R*)-6-fluoro-2-(piperidin-3-il)isoindolin-1-ona

[0267]A uma solução de 3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (12 g, 0,036 mol) em DCM (100 mL), adicionou-se HCl 1M em MeOH (150 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo para fornecer cloridrato de (*R*)-6-fluoro-2-(piperidin-3-il)isoindolin-1-ona B (9,0 g, 100%) como um sólido. LCMS (ESI+): m/z 235 ($M+H$)⁺, R_t : 1,90 min.; ¹H NMR (D₂O): δ 7,43-7,40 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 4,39-4,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,12-3,06 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H).

Preparação nº 31 : (*R*)-3-(Piperidin-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona

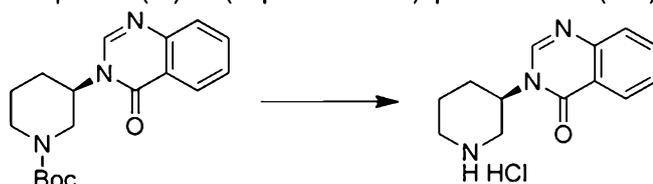
Etapa A: 3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila



[0268]A uma solução de ácido 2-aminobenzoico (7,5 g, 54,7 mmol) e éster *tert*-butílico do ácido 3-(*R*)-amino-piperidina-1-carboxílico (10,9 g, 54,7 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se ortoformato de trietila (8,1 g, 54,7 mmol). A mistura de reação foi aquecida em um tubo vedado para cerca de 110 °C durante a noite. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄

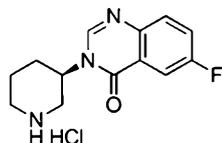
anidro e concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc 10:1) para fornecer 3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (7,5 g, 42%) como um sólido amarelo. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,34-8,32 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 4,75 (br, 1H), 4,23-4,11 (br, 2H), 3,24-3,18 (t, 1H), 2,87 (br, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,91-1,87 (br, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa B: (*R*)-3-(Piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

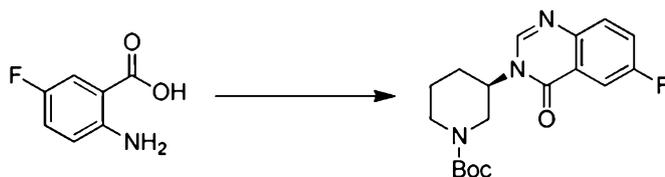


[0269]A solução de reação de 3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (12,5 g, 36 mmol) em HCl 1M/MeOH (150 mL) foi agitada aproximadamente à temperatura ambiente por quase 2,5 horas. A mistura foi filtrada. O sólido foi lavado com EtOAc e seco para fornecer (*R*)-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (10 g, 98%) como um sólido branco. LCMS (ESI+): *m/z* 248 (M+H)⁺, RT: 1,90 min. ¹H NMR (D₂O): δ 8,55-8,54 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,80-7,77 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 4,95-4,89 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,46-3,43 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,37-3,31 (t, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H).

Preparação nº 32: Cloridrato de (*R*)-6-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

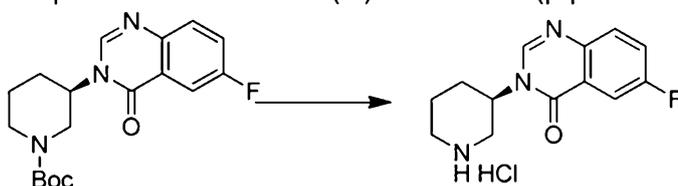


Etapa A: 3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila



[0270]A solução de reação de ácido 2-amino-5-fluorobenzoico (7,5 g, 48,4 mmol), éster *tert*-butílico do ácido 3-(*R*)-amino-piperidina-1-carboxílico (9,68 g, 48,4 mmol) e ortoformato de trietila (7,2 g, 48,4 mmol) em THF (20 mL) foi aquecida em um tubo lacro para cerca de 110 °C durante a noite. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc 10:1) para fornecer 3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (6,25 g, 37%) como um sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 4,74 (br, 1H), 4,24-4,12 (br, 2H), 3,24-3,19 (t, 1H), 2,89 (br, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

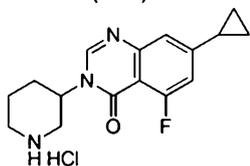
Etapa B: Cloridrato de (*R*)-6-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona



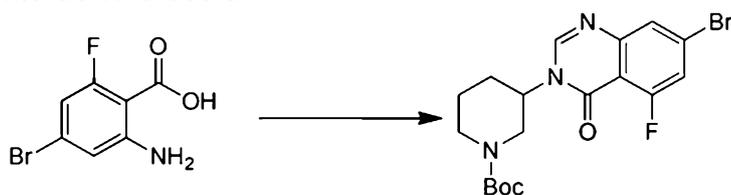
[0271]Uma solução de 3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (12,5 g, 36 mmol) em HCl 1M/MeOH (150 mL) foi agitada aproximadamente à temperatura ambiente por quase 2,5 horas. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com EtOAc e seco para fornecer cloridrato de (*R*)-6-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (10 g, 98%) como um sólido. LC/MS (ESI⁺): *m/z* 248 (M+H)⁺, RT: 1,90 min. ¹H NMR (D₂O): δ 8,55-8,54 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,80-7,77 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 2H), 4,95-4,89 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,46-3,43 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,37-3,31 (t, 1H), 3,04-2,97 (m,

1H), 2,24-2,14 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H).

Preparação nº 33: Cloridrato de 7-ciclopropil-5-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona

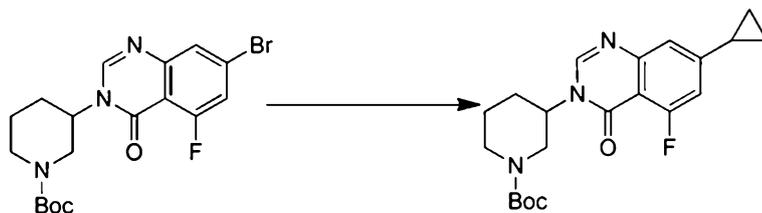


Etapa A: 3-(7-bromo-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



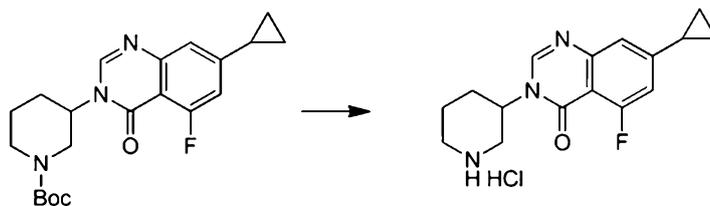
[0272]A uma solução de ácido 2-amino-4-bromo-6-fluorobenzoico (7 g, 0,03 mol, preparado de acordo com WO 2011075699) e éster *tert*-butílico do ácido 3-amino-piperidina-1-carboxílico (6,6 g, 0,033 mol) em THF (50 mL), adicionou-se ortoformato de trietila (6,6 g, 0,044 mol). A mistura de reação foi aquecida em um tubo vedado a cerca de 110 °C durante a noite. Após resfriar para próximo à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc 50:1) para fornecer 3-(7-bromo-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (6,4 g, 50%) como um sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,1 (s, 1H), 7,54-7,52 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,35-7,32 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,7 (br, 1H), 4,2-4,16 (br, 1H), 4,07-4,03 (br, 1H), 3,24-3,18 (t, 1H), 2,92-2,89 (br, 1H), 2,11-2,09 (br, 1H), 1,98-1,96 (br, 1H), 1,89-1,85 (br, 1H), 1,74-1,64 (br, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B: 3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[0273]A uma mistura de 3-(7-bromo-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (20 g, 0,047 mol), Pd(OAc)₂ (0,526 g, 0,002 mol), triciclohexilfosfina (1,31 g, 0,005 mol), K₃PO₄ anidro (50 g, 0,236 mol) e água (40 mL) em tolueno (200 mL), adicionou-se ácido ciclopropilborônico (6,06 g, 0,07 mol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante a noite sob N₂. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluindo com éter de petróleo:EtOAc 50:1) para fornecer 3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (15 g, 83%) como um sólido. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,96 (s, 1H), 7,07-7,04 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71-6,67 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,68-4,65 (br, 1H), 4,16 (br, 1H), 4,06-4,02 (br, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,82-2,76 (br, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,20-1,06 (m, 2H), 0,712-0,608 (m, 2H).

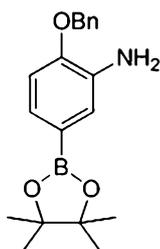
Etapa C: Cloridrato de 7-ciclopropil-5-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4-(3H)-ona



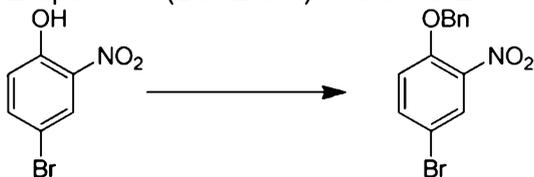
[0274]Uma solução de 3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (15 g, 0,039 mmol) em HCl 1M/MeOH (150 mL) foi agitada aproximadamente à temperatura ambiente por quase 2,5 horas. A mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com EtOAc e seco para fornecer *cloridrato de*

7-ciclopropil-5-fluoro-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3H)-ona (10 g, 91%) como um sólido. LCMS (ESI+): m/z 288 (M+H)⁺, R_t: 2,916 min. ¹H NMR (D₂O): δ 8,56 (s, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,85-6,82 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,41-3,38 (d, 1H), 3,24-3,18 (t, 1H), 2,96-2,89 (t, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 3H), 1,89-1,82 (m, 1H), 0,96-0,94 (br, 2H), 0,61 (br, 2H).

Preparação nº 34: 2-(Benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

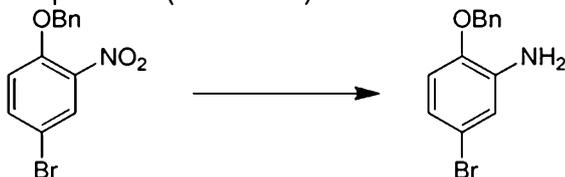


Etapa A: 1-(Benziloxi)-4-bromo-2-nitrobenzeno



[0275]A uma solução de 4-bromo-2-nitrofenol (5 g, 22,9 mmol) em acetona (100 mL), adicionou-se (bromometil)benzeno (4,7 g, 27,5 mmol) e K₂CO₃ (6,3 g, 45,9 mmol). A mistura foi submetida ao refluxo durante a noite. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi lavado com TBME para fornecer 1-(benziloxi)-4-bromo-2-nitrobenzeno (6,3 g, 89%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,49-7,31 (m, 5H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H).

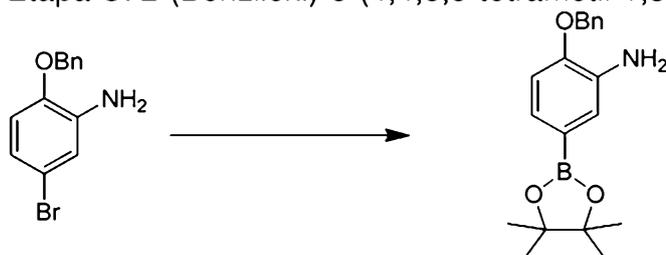
Etapa B: 2-(Benziloxi)-5-bromoanilina



[0276]A uma solução de 1-(benziloxi)-4-bromo-2-nitrobenzeno (2 g, 6,5

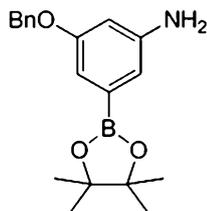
mmol) em EtOH (80 mL) e água (20 mL), adicionou-se ferro (1,8 g, 32,5 mmol) e NH₄Cl (1,7 g, 32,5 mmol). A mistura resultante foi submetida ao refluxo por 3 horas. A mistura foi filtrada. O filtrado foi diluído com água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada para fornecer *2-(benziloxi)-5-bromoanilina* (1,6 g, 89%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51 - 7,30 (m, 5H), 6,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,91 (br, 2H)

Etapa C: 2-(Benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



[0277]A uma solução de 2-(benziloxi)-5-bromoanilina (2,0 g, 7,19 mmol) em DMSO (30 mL), adicionou-se 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,2 g, 8,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,53 g, 0,72 mmol) e acetato de potássio (2,1 g, 21,6 mmol). A mistura foi agitada a 80 °C durante a noite sob N₂. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna para fornecer *2-(benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina* (1,5 g, 64%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,55 - 7,29 (m, 5H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,80 (br, 2H), 1,32 (s, 12H).

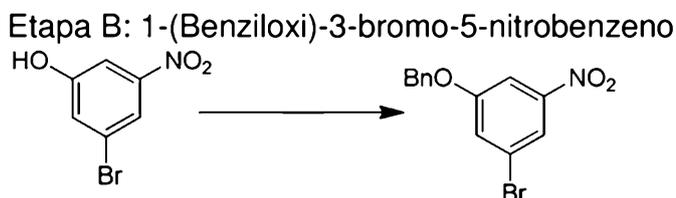
Preparação nº 35: 3-(Benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



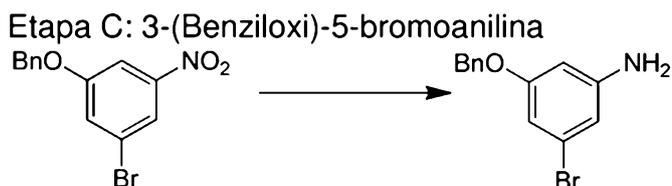
Etapa A: 3-Bromo-5-nitrofenol



[0278]A uma solução de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzeno (19 g, 82 mmol) em DCM (800 mL), adicionou-se gota a gota BBr_3 (27,9 mL, 295 mmol) em DCM (120 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriar em água gelada, a mistura foi diluída pela adição de água. Depois, a mistura foi lavada com salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer *3-bromo-5-nitrofenol* (8 g, 44%) como um sólido: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,89 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,27 (s, 1H).



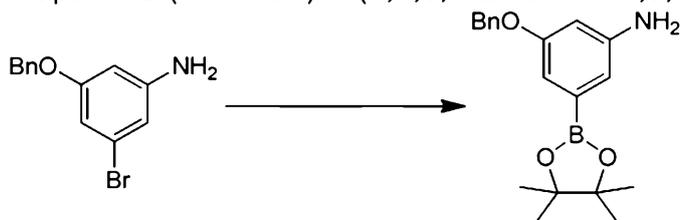
[0279]A uma solução de 3-bromo-5-nitrofenol em acetona (50 mL), adicionou-se (bromometil)benzeno (2,4 g, 13,8 mmol) e K_2CO_3 (3,2 g, 22,9 mmol). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi lavado com TBME para fornecer *1-(benziloxi)-3-bromo-5-nitrobenzeno* (1,3 g, 37%) como um sólido: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,64-7,40 (m, 6H), 5,15 (s, 2H).



[0280]A uma solução de 1-(benziloxi)-3-bromo-5-nitrobenzeno (1,3 g, 4,2 mmol) em EtOH (30 mL) e água (7,5 mL), adicionou-se ferro (1,2 g, 21,1 mmol) e NH_4Cl (1,1 g, 21,1 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite. A

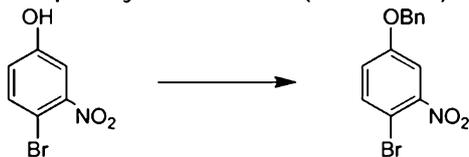
mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi diluído pela adição de água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 3-(benziloxi)-5-bromoanilina (1 g, 85%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33-7,31 (m, 5H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,63 (br, 2H).

Etapa D: 3-(Benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



[0281]A uma solução de 3-(benziloxi)-5-bromoanilina (1 g, 3,6 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,1 g, 4,3 mmol) em DMSO (1 mL), adicionou-se $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,26 g, 0,36 mmol) e acetato de potássio (1,1 g, 10,8 mmol). A mistura foi aquecida até cerca de 80 °C durante a noite sob N_2 . Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi diluída pela adição de água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 3-(benziloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1 g, 86%) como um sólido: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43-7,31 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,43-6,42 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,64 (br, 2H), 1,34 (s, 12H).

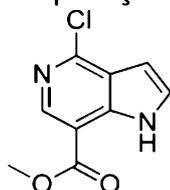
Preparação nº 36: 4-(Benziloxi)-1-bromo-2-nitrobenzeno



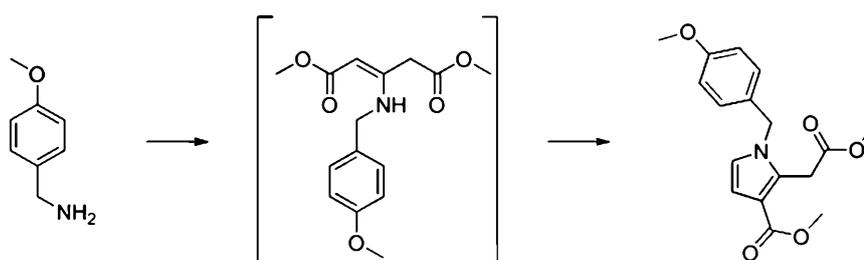
[0282]A uma solução de 4-bromo-3-nitrofenol (2 g, 9,17 mmol, Preparação nº S.1) em acetona (50 mL), adicionou-se BnBr (1,9 g, 11,0 mmol) e K_2CO_3 (2,5 g, 18,4 mmol). A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi lavado com TBME para fornecer 4-(benziloxi)-1-bromo-2-nitrobenzeno (2,6 g, 92%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,48

(d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 5H), 7,07 (dd, $J = 2,9, 9,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

Preparação nº 37: 4-(Benziloxi)-1-bromo-2-nitrobenzeno



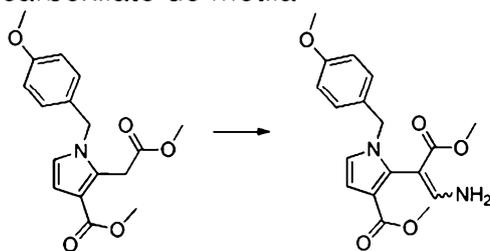
Etapa A: 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metila



[0283]Um balão foi carregado com 3-oxopentanodioato de dimetila (77,0 g, 442 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (60,1 mL, 460 mmol) e NaOAc anidro (72,5 g, 884 mmol) em dioxano (100 mL). A mistura de reação foi agitada aproximadamente à temperatura ambiente por cerca de 30 minutos, então aquecida até quase 50 °C e agitada por aproximadamente 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se dioxano (250 mL). 2-cloroacetaldeído (51,9 mL, 442 mmol) foi adicionado através de um funil de gotejamento. Depois de aproximadamente 7 horas, mais 2-cloroacetaldeído (17,4 g, 221 mmol) foi adicionado e agitou-se por quase 16 horas. Uma quantidade adicional de 2-cloroacetaldeído (17,4 g, 221 mmol) foi acrescentada e agitou-se por quase 5 h, mais 2-cloroacetaldeído foi acrescentado (25,9 mL, 221 mmol) e a porção final de 2-cloroacetaldeído (25,9 mL, 221 mmol) foi adicionada depois de quase 2 horas e deixou-se agitar por aproximadamente 72 horas. Adicionou-se NaOAc (36,3 g, 442 mmol) e a solução foi agitada por aproximadamente 16 horas. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e adicionou-se água gelada à mistura (cerca de 500 mL). A mistura foi extraída com DCM (850 mL). A camada orgânica foi lavada

com água (4 x 700 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer um óleo viscoso. O material bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida (utilizando heptano para 3 volumes da coluna, EtOAc 0-25%/heptano em 4 volumes da coluna 20-35% em 4 volumes da coluna). As frações puras foram combinadas e concentradas, e adicionou-se uma quantidade mínima de Et₂O para a precipitação de um primeiro lote de produto que foi coletado por filtração. O filtrado foi combinado com as frações impuras, concentrado a vácuo e recristalizado com isopropanol para fornecer um sólido que foi coletado por filtração e combinado com o primeiro lote de produto. O material foi seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer *2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila* (28,5 g, 20%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,20 min; MS *m/z*: 318 (M+H)⁺.

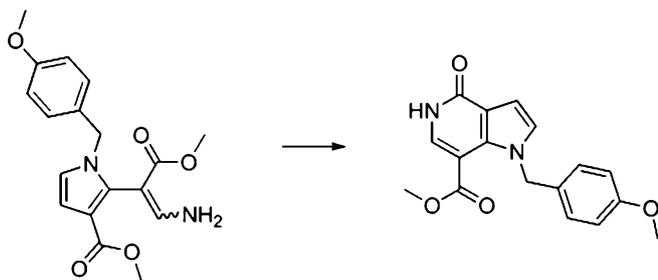
Etapa B: *2-(1-amino-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila*



[0284]Um balão foi carregado com NaH (23,3 g, 582 mmol) e THF (500 mL). A mistura foi resfriada até cerca de 0 °C e adicionou-se *2-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metila* (28 g, 88 mmol) em porções. Durante a adição, a temperatura interna media menos de 10 °C. A suspensão foi agitada a quase 0 °C por aproximadamente 1 hora. Adicionou-se formato de metila (7,62 mL, 124 mmol). A mistura de reação, deixada aquecer-se para a temperatura ambiente, foi agitada por aproximadamente 16 horas. Acrescentou-se uma quantidade adicional de formato de metila (1,09 mL, 17,6 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por entre 4 e 5 horas e, nesse ponto, todo o material de partida havia sido consumido. A reação foi resfriada em gelo e suprimida pela adição

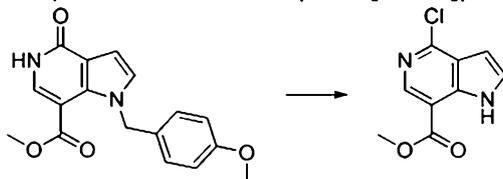
de MeOH (5 mL), sendo adicionada água cuidadosamente até que a efervescência parasse. A mistura foi então acidificada para pH próximo a 1 com HCl aquoso 6N, enquanto o balão era mantido em um banho de gelo. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram então secas com MgSO₄ e filtradas. O solvente foi evaporado para produzir um óleo consistindo em duas camadas. A camada superior mais fina era transparente e foi separada com uma pipeta e descartada. A camada restante no fundo era formada pelo intermediário bruto, 2-(1-hidroxi-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metila. Um balão foi carregado com esse 2-(1-hidroxi-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metila bruto (30 g, 87 mmol) e MeOH (300 mL). Adicionou-se acetato de amônio (33,5 g, 434 mmol) e a mistura de reação foi submetida ao refluxo por quase 4 horas e agitada a cerca de 60 °C por aproximadamente 72 h. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e diluída com água (200 mL) e EtOAc (200 mL). Parte do produto precipitou-se e foi coletado por filtração. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída de novo com EtOAc (2x80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi suspenso em Et₂O (200 mL) e agitado por cerca de 10 minutos, e o produto foi coletado por filtração. Esse lote foi combinado com o precipitado anterior e seco em um forno a vácuo a quase 70 °C por aproximadamente 4 horas para fornecer 2-(1-amino-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metila (25,7 g, 82%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,88 min; MS *m/z*: 345 (M+H)⁺.

Etapa C: 1-(4-metoxibenzil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila



[0285]Um balão foi carregado com 2-(1-amino-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrol-3-carboxilato de metila (24,6 g, 71,4 mmol) e *t*-BuONa (6,87 g, 71,4 mmol) em DMA (100 mL). A solução foi aquecida a quase 150 °C por aproximadamente 10 minutos e resfriada até a temperatura ambiente. A solução foi então despejada em água gelada (250 mL) e diluída com EtOAc (200 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 45 minutos. O precipitado que se formou foi filtrado e lavado com água, depois seco em um forno a vácuo a quase 70 °C por aproximadamente 16 horas para produzir 1-(4-metoxibenzil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila (18,9 g, 85%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 1,76$ min; MS m/z : 313 ($M+H$)⁺.

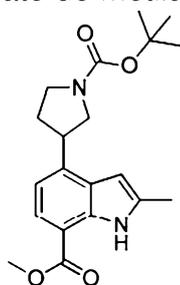
Etapa D: 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila



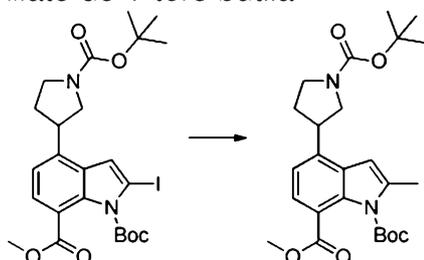
[0286]Uma mistura de 1-(4-metoxibenzil)-4-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila (24 g, 76 mmol) em fosforodiclорidrato de fenila (30,8 mL, 206 mmol) foi aquecida a quase 150 °C por aproximadamente 30 minutos. LCMS mostrou a conversão completa para uma mistura de éster e ácido. A mistura de reação foi resfriada até cerca de 0 °C e NaOH aquoso 50% foi adicionado lentamente até o pH ficar próximo a 7. A mistura de reação foi extraída com DCM (3x100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em Et₂O (100 mL), agitado a quase 30 °C por aproximadamente 1 hora, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado

foi concentrado para fornecer 4-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo [3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila bruto (22,5 g, 75%) como um óleo preto. Uma mistura desse 4-cloro-1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila bruto (21,76 g, 65,8 mmol) e anidrido triflico (7,50 mL, 44,4 mmol) em TFA (50 mL) foi agitada a quase 50 °C por aproximadamente 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionada a uma solução gelada de NaHCO₃. Adicionou-se NaOH aquoso lentamente a fim de ajustar o pH para próximo a 9. O sólido foi filtrado e sonificado em Et₂O. O precipitado foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para fornecer 4-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila (9,4 g, 68%): LCMS (Tabela 1, Método a) R_t = 1,83 min; MS *m/z*: 211 (M+H)⁺.

Preparação nº 38: 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila



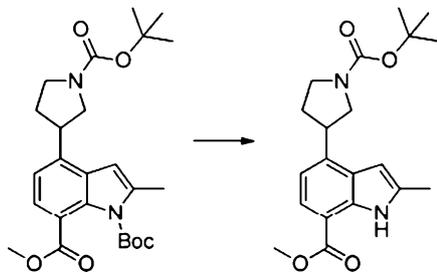
Etapa A: 7-metil 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butila



[0287]A uma solução de 7-metil 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-iodo-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butila (2,0 g, 3,5 mmol, Preparação nº Y.1) em THF (35 mL), adicionou-se Zn(Me)₂ (1 M em hexano, 21,04 mL, 21,04 mmol). A mistura foi degaseificada utilizando nitrogênio e Pd(dppf)Cl₂ (0,257 g, 0,351 mmol) foi adicionado em uma porção e agitado à temperatura ambiente por

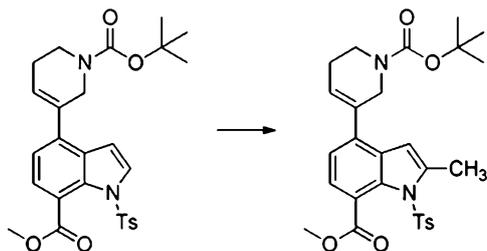
aproximadamente 19 horas. A reação foi aquecida até quase 45 °C e agitada por aproximadamente 22 horas. A mistura de reação foi suprimida cuidadosamente pela adição de NaHCO₃ aquoso saturado (50 mL) e diluída com EtOAc (50 mL) e salmoura (20 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com MgSO₄, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc/heptano 0-50%) para fornecer *7-metil 4-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-terc-butila* (1,45 g, 79%): LCMS (Tabela 1, Método ba) R_t = 3,02 min; MS *m/z*: 476 (M+H)⁺.

Etapa B: 4-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-7-carboxilato de metila



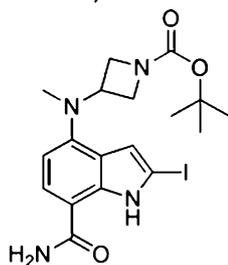
[0288] Uma solução de 7-metil 4-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-1,7-dicarboxilato de 1-terc-butila (1,40 g, 3,05 mmol) em MeOH (7 mL) foi adicionada a um frasco de reação em forno de micro-ondas e a solução foi aquecida até cerca de 120 °C por aproximadamente 30 minutos. A mistura de reação foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 0-50%) para fornecer *4-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-metil-1H-indol-7-carboxilato de metila* (1 g, 86%): LCMS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,58 min; MS *m/z*: 359 (M+NH₄)⁺.

Preparação nº 39: 4-(1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila

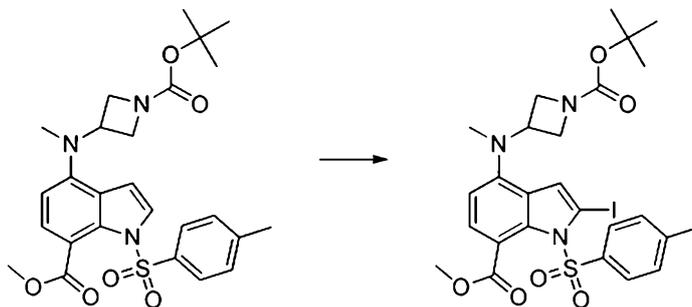


[0289]Um balão foi carregado com 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (2,00 g, 3,92 mmol, preparado com A a partir da Preparação nº 1, etapa B com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila) em THF (39,2 mL). A solução foi resfriada até quase -71 °C. LDA (solução 1 M em hexanos/THF, 5,88 mL, 5,88 mmol) foi adicionado gota a gota durante aproximadamente 5 minutos enquanto mantendo a temperatura abaixo de -65 °C. A solução foi agitada a quase -72 °C por aproximadamente 45 minutos. CH₃I (0,367 mL, 5,88 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a quase -70 °C por mais 2,5 horas e então suprimida com solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (150 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL) e DCM (1 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em coluna de sílica gel (25-75% EtOAc/heptano) para fornecer 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (1,67 g, 57%, 70% de pureza): LCMS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,88 min; MS *m/z*: 542 (M+NH₄)⁺.

Preparação nº 40: 3-((7-carbamoil-2-iodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila

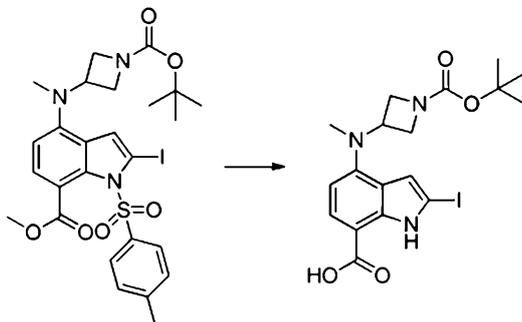


Etapa A: 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidina-3-il)(metil)amino)-2-iodo-1-tosil-

1*H*-indol-7-carboxilato de metila

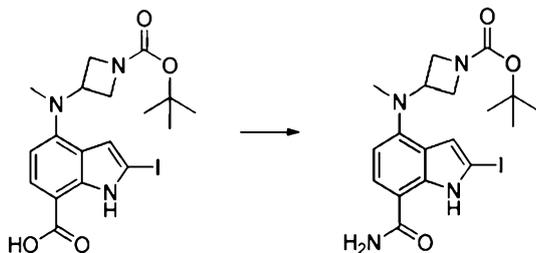
[0290]A uma solução de 4-((1-(*tert*-butoxycarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (4,00 g, 7,79 mmol, preparado empregando T a partir da Preparação nº 1, etapa C com 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butila e J com CH₃) em THF (60 mL) a quase -78 °C, adicionou-se lentamente LDA (solução 2M em THF, 5,84 mL, 11,7 mmol). A reação foi agitada a quase -78 °C por aproximadamente 1 hora, adicionou-se lentamente uma solução de I₂ (2,97 g, 11,7 mmol) em THF (10 mL) e a reação foi agitada a quase -78 °C por aproximadamente 4 horas. O banho de resfriamento foi removido a fim de aquecer a reação para a temperatura ambiente e a reação foi suprimida pela adição de Na₂S₂O₃ aquoso saturado (120 mL), extraída com EtOAc adicional (2 x 150 mL) e lavada com salmoura (2x150 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto, 4-((1-(*tert*-butoxycarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (4,1 g, 80%): LC/MS (Tabela 1, Método aa) R_t = 1,87 min; MS *m/z*: 640 (M+H)⁺.

Etapa B: Ácido 4-((1-(*tert*-butoxycarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico



[0291]A uma solução de 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-iodo-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (15,5 g, 24,2 mmol) em MeOH (75 mL):THF (75 mL):água (30 mL), adicionou-se KOH (9,52 g, 170 mmol). A mistura foi agitada a quase 60 °C por aproximadamente 16 horas, resfriada e acidificada com HCl aquoso 2N. Em seguida, foi extraída com EtOAc (2 x 350 mL) e lavada com salmoura (2 x 300 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto *ácido* 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico (11,4 g, 99%): LC/MS (Tabela 1, Método aa) R_t = 1,86 min; MS *m/z*: 416 (M +H-*t*Bu)⁺.

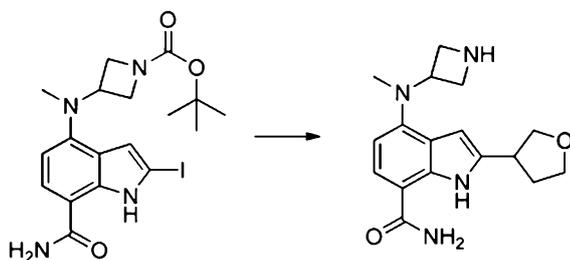
Etapa C: 3-((7-carbamoil-2-iodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0292]Ácido 4-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxílico (13,7 g, 29,1 mmol) , HOBt (8,90 g, 58,1 mmol) e EDC (11,2 g, 58,1 mmol) foram dissolvidos em DMF (260 mL) e DIEA (25,4 mL, 145 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos e NH₄Cl (12,4 g, 233 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas e NH₄Cl aquoso saturado (1 L) foi adicionado. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e seco para fornecer o produto bruto 3-((7-carbamoil-2-iodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (13,4 g, 97%): LC/MS (Tabela 1, Método aa) R_t = 1,81 min; MS *m/z*: 471 (M+H)⁺.

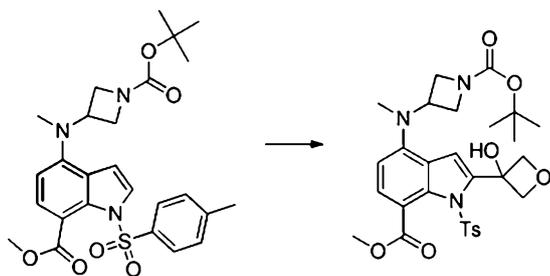
Preparação nº 41: 4-(Azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-

indol-7-carboxamida



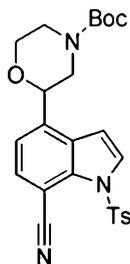
[0293] Um frasco de reação foi carregado com 3-((7-carbamoyl-2-iodo-1H-indol-4-yl)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,050 g, 0,11 mmol, Preparação nº 40), (*Z*)-but-2-eno-1,4-diol (0,014 g, 0,16 mmol), NaHCO₃ (10,7 mg, 0,128 mmol) e PdCl₂ (1,885 mg, 10,63 µmol) em NMP (1,2 mL). A mistura foi purgada com nitrogênio e aquecida a quase 130 °C por aproximadamente 1 hora. Em seguida, foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL) e lavada com salmoura (2 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por TLC preparativa (EtOAc) para fornecer 3-((7-carbamoyl-2-(2,3-dihidrofuran-3-il)-1H-indol-4-yl)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila bruto (0,028 g, 39%). Uma mistura de 3-((7-carbamoyl-2-(2,3-dihidrofuran-3-il)-1H-indol-4-yl)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,055 g, 0,081 mmol) em DCM (1,5 mL) foi agitada a quase 0 °C em um banho de gelo. Trietilsilano (0,014 g, 0,12 mmol) foi adicionado, seguido por BF₃.OEt₂ (0,015 mL, 0,122 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a quase 0 °C por aproximadamente 1 hora e suprimida com uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ para um pH próximo a 8, então filtrada. O filtrado foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método bc) para fornecer 4-(azetidina-3-il(metil)amino)-2-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (0,008 mg, 28%): LC/MS (Tabela 1, Método av) R_t = 1,03 min; MS *m/z*: 315 (M+H)⁺.

Preparação nº 42: 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidina-3-il)(metil)amino)-2-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-1H-indol-7-carboxilato de metila

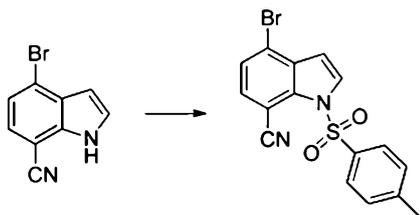


[0294]A uma solução fria de 4-((1-(*tert*-butoxycarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,80 g, 1,56 mmol, preparado usando T a partir da Preparação nº 1, etapa C com 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butila e J com CH₃I) em THF (12 mL) a quase -78 °C, adicionou-se lentamente LDA (solução 2M em THF, 1,168 mL, 2,336 mmol). A reação foi agitada a quase -78 °C por aproximadamente 1 hora, então uma solução de oxetan-3-ona (0,168 g, 2,34 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada lentamente e a mistura de reação foi agitada a quase -78 °C por aproximadamente 4 horas. O banho de resfriamento foi removido e a reação foi suprimida com solução aquosa saturada de NH₄Cl. A mistura foi extraída com EtOAc (2x50 mL) e lavada com salmoura (2 x 50 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por TLC preparativa (1:1 EtOAc/pet. Et₂O) para fornecer 4-((1-(*tert*-butoxycarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3-hidroxióxetan-3-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,55 g, 59%): LC/MS (Tabela 1, Método av) R_t = 1,67 min; MS *m/z*: 586 (M+H)⁺.

Preparação nº 43: 2-(7-ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butila

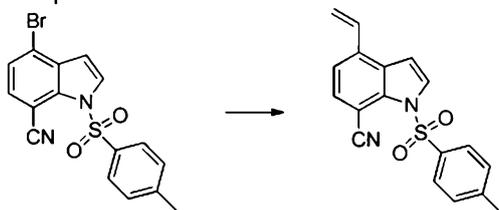


Etapa A: 4-Bromo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0295]Um balão de fundo redondo foi carregado com 4-bromo-1*H*-indol-7-carbonitrila (4,50 g, 20,4 mmol) e THF (75 mL). A solução foi resfriada até cerca de 0 °C seguido pela adição de NaH (dispersão 60% em óleo mineral, 1,22 g, 30,5 mmol). A solução foi agitada a quase 0 °C por aproximadamente 40 minutos, seguido pela adição de cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (4,66 g, 24,4 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 15 horas. A mistura foi despejado em água gelada (~150 mL) e o produto foi extraído com EtOAc (4x75 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (75 mL), secos com MgSO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 4-bromo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (5,74 g, 75%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,80 – 7,64 (m, 2H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

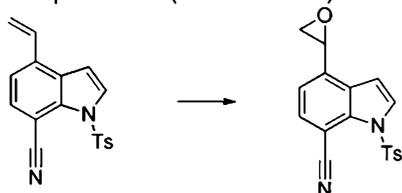
Etapa B: 1-Tosil-4-vinil-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0296]Um balão de fundo redondo foi carregado com 4-bromo-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (8,54 g, 22,8 mmol), Na₂CO₃ (7,24 g, 68,3 mmol) e PdCl₂(dppf) (1,665 g, 2,276 mmol) seguido pela adição de THF (70,2 mL): MeOH (10,03 mL): água (10,03 mL). A mistura de reação foi purgada com N₂ por aproximadamente 15 minutos, adicionou-se 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (4,63 mL, 27,3 mmol) e a mistura foi aquecida até cerca de 70 °C por aproximadamente 5 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e DCM (75 mL) e água (50 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída

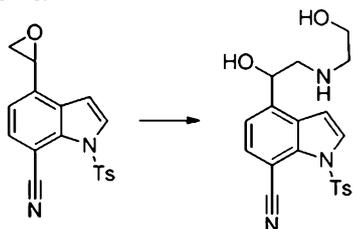
com DCM (50 mL). Os extratos combinados foram secos com $MgSO_4$, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e passados através de um tampão de sílica gel, eluindo com DCM e concentrados a vácuo. O resíduo foi suspenso em uma mistura de $Et_2O/EtOAc$, filtrada e o precipitado foi então lavado com uma quantidade pequena de $EtOAc/Et_2O$. O material assim obtido foi seco em um forno a vácuo para fornecer *1-tosil-4-vinil-1H-indol-7-carbonitrila* (5,62 g, 77%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 2,57$ min; MS m/z : 323 (M+H)⁺.

Etapa C: 4-(Oxiran-2-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila



[0297]A uma suspensão de *1-tosil-4-vinil-1H-indol-7-carbonitrila* (0,40 g, 1,241 mmol) em dioxano (16 mL) e água (8 mL), adicionou-se AcOH (0,0710 mL, 1,24 mmol). A mistura foi resfriada até cerca de 0 °C. NBS (0,243 g, 1,36 mmol) foi adicionado em uma porção. A reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por aproximadamente 2 horas. NaOH (solução aquosa 2M, 8,0 mL, 16 mmol) foi adicionado em uma porção. O sólido formado foi coletado por filtração, lavado com água e seco em um forno a vácuo a quase 60 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer *4-(oxiran-2-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila* (0,29 g, 68%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 2,36$ min; MS m/z : 339 (M+H)⁺.

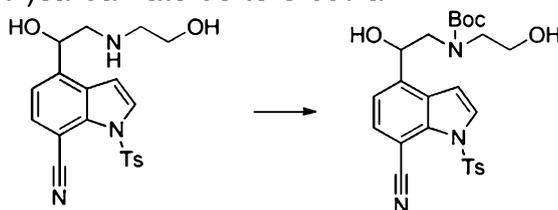
Etapa C: 4-(1-Hidroxi-2-((2-hidroxietil)amino)etil)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila



[0298]A uma suspensão de *4-(oxiran-2-il)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila* (0,285 g, 0,841 mmol) em IPA (8 mL), adicionou-se TEA (0,586 mL, 4,21 mmol)

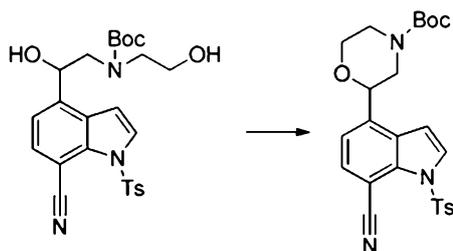
seguido por 2-aminoetanol (0,253 mL, 4,21 mmol). A mistura foi aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 3 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A mistura foi extraída com EtOAc (2x10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas, concentradas e seca sob uma bomba a vácuo para fornecer 4-(1-hidroxi-2-((2-hidroxi-etil)amino)etil)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila (0,39 g, 94%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,53 min; MS m/z: 400 (M+H)⁺.

Etapa D: (2-(7-ciano-1-tosil-1H-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)(2-hidroxi-etil)carbamato de *terc*-butila



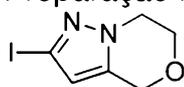
[0299]A uma solução de 4-(1-hidroxi-2-((2-hidroxi-etil)amino)etil)-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila (0,336 g, 0,673 mmol) em EtOAc (3 mL), adicionou-se DIEA (0,176 mL, 1,01 mmol) seguido pela adição gota a gota de uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butila (0,220 g, 1,01 mmol) em EtOAc (1 mL) à temperatura ambiente. THF (1 mL) foi adicionado para ajudar a solubilizar a mistura que foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Acrescentou-se uma quantidade adicional de DIEA (0,060 mL, 0,34 mmol) e de dicarbonato de di-*terc*-butila (0,073 g, 0,34 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente outras 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e purificou-se por cromatografia ultrarrápida (EtOAc/heptano 25-50%), depois por HPLC (Tabela 1, Método bd) para fornecer (2-(7-ciano-1-tosil-1H-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)(2-hidroxi-etil)carbamato de *terc*-butila (0,25 g, 74%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,22 min; MS m/z: 500 (M+H)⁺.

Etapa E: 2-(7-ciano-1-tosil-1H-indol-4-il)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butila

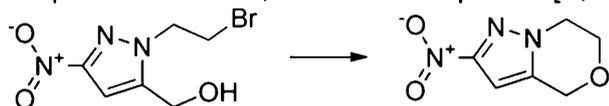


[0300]A um frasco carregado com (2-(7-ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)-2-hidroxi-etil)(2-hidroxi-etil)carbamato de *terc*-butila (0,50 g, 1,0 mmol) e PPh₃ (0,315 g, 1,20 mmol) em tolueno (10 mL) a quase 0 °C, adicionou-se TEA (0,367 mL, 2,63 mmol) seguido pela adição de DCAD (0,441 g, 1,20 mmol). A solução foi agitada a quase 0 °C por aproximadamente 5 minutos e então agitada quase à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. Acrescentou-se uma quantidade adicional de PPh₃ (0,131 g, 0,500 mmol) e DCAD (0,184 g, 0,500 mmol) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada quase à temperatura ambiente por aproximadamente 6 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia ultrarrápida (0-30% EtOAc/heptano) para fornecer 2-(7-ciano-1-tosil-1*H*-indol-4-il)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butila (0,41 g, 84%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,72 min; MS *m/z*: 499 (M+H₂O)⁺.

Preparação nº 44: 2-Iodo-6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazina



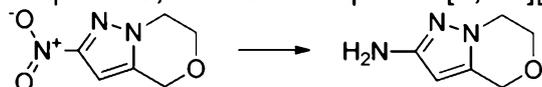
Etapa A: 2-Nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazina



[0301]Uma mistura de (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol (4,0 g, 12 mmol) [Princeton] em NMP (7,7 mL) foi aquecida a quase 130 °C por aproximadamente 16 horas. A mistura foi diluída com DCM e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificado por cromatografia em sílica gel (MeOH/DCM 0-5%) para fornecer 2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazina (1 g, 49%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,88 (s, 1H), 4,83 (s, 2H),

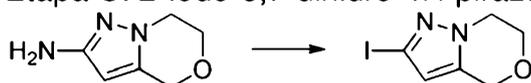
4,24 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,13 (dd, $J = 5,9; 4,6$ Hz, 2H).

Etapa B: 6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina



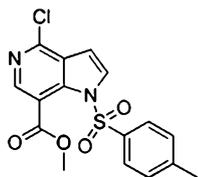
[0302]Um balão foi carregado com Pd/C (10% em peso, 0,755 g, 0,709 mmol) sob nitrogênio antes a adição de uma solução de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazina (4,0 g, 24 mmol) em EtOAc (59.1 mL) e MeOH (59.1 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através um tampão de Celite® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (3,2 g, 97%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 0,61$ min; MS m/z : 140 (M+H)⁺.

Etapa C: 2-Iodo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazina

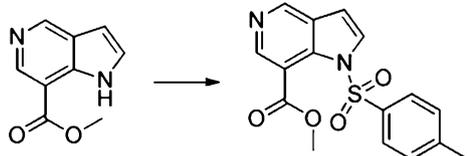


[0303]Um balão de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (1,5 g, 11 mmol) e HCl concentrado (2,43 mL, 29,6 mmol). A mistura foi resfriada até aproximadamente 0 °C. Uma solução de NaNO₂ (0,707 g, 10,2 mmol) em água (10 mL) foi adicionada e a reação agitada por aproximadamente 15 minutos. Adicionou-se uma solução de KI (2,86 g, 17,3 mmol) em água (10 mL) cuidadosamente e a reação foi agitada a quase 0 °C por aproximadamente 1 hora e agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e água (20 mL) e a camada aquosa foi separada. A solução foi purificada por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 0-50%) para fornecer 2-iodo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazina (0,996 g, 37%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 1,58$ min; MS m/z : 251 (M+H)⁺.

Preparação nº 45: 4-cloro-1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila

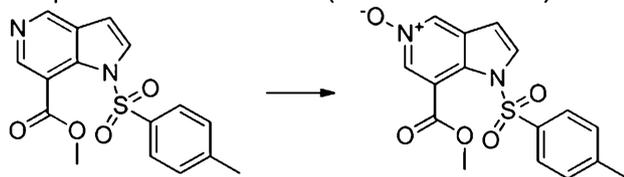


Etapa A: 1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila



[0304]Um balão de fundo redondo foi carregado com 1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila (14 g, 79 mmol) e THF (225 mL) [Pharmablock] e a solução foi resfriada até quase 5 °C seguido pela adição de KHMDS (1M em THF, 79 mL, 79 mmol). A solução foi então agitada por aproximadamente 1 hora seguido pela adição de uma solução de cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (15,2 g, 79,0 mmol) em THF (25 mL). A mistura foi agitada por aproximadamente 2 horas a entre 0 e 5 °C seguido pela adição de NH₄Cl aquoso saturado e DCM. As camadas foram separadas e a solução orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em sílica gel (EtOAc/DCM 0-50%) para fornecer 1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila (18,8 g, 72%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,10 min; MS m/z: 331 (M+H)⁺.

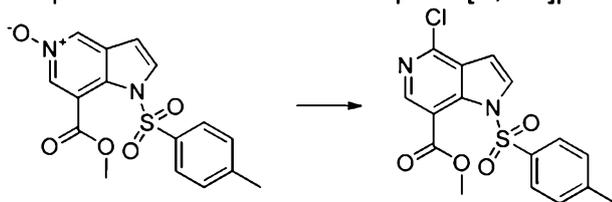
Etapa B: 5-óxido de 7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina



[0305]Um balão de fundo redondo foi carregado com 1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila (16,0 g, 48,4 mmol) e EtOAc (150 mL). À solução de reação, adicionou-se uma solução de ácido 3-clorobenzoperoxoico (14,2 g, 82 mmol) em EtOAc (80 mL) e agitou-se à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. À mistura de reação, adicionou-se Na₂CO₃ aquoso saturado (50 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x30 mL) e

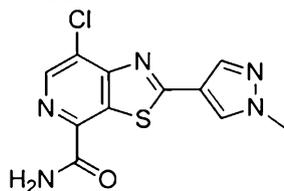
DCM (2x30 mL). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo espesso que foi seco em uma bomba a vácuo para fornecer 5-óxido de 7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (11,6 g, 69%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,73 min; MS m/z: 347 (M+H)⁺.

Etapa C: 4-cloro-1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila

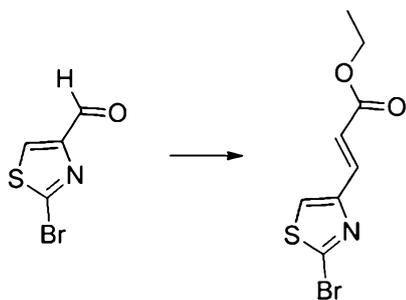


[0306]Um balão de fundo redondo foi carregado com 5-óxido de 7-(metoxicarbonil)-1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (11,6 g, 33,5 mmol) e PCl₃ (26,5 mL, 285 mmol) e aquecido para quase 60 °C por aproximadamente 2 horas. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e lentamente despejada em água gelada com agitação e a mistura resultante foi neutralizada com a adição de Na₂CO₃ aquoso saturado. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (3x40 mL) e os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 4-cloro-1-tosil-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxilato de metila (8,47 g, 69%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,46 min; MS m/z: 365 (M+H)⁺.

Preparação nº 46: 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina-4-carboxamida

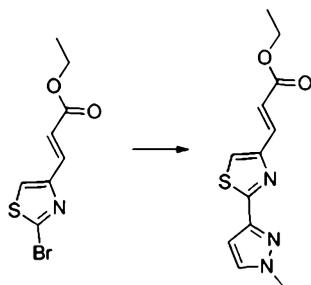


Etapa A: 3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de (E)-etila



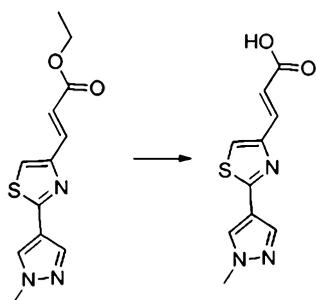
[0307]Um balão de fundo redondo de 1 litro foi carregado com 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etila (37,2 g, 107 mmol) em DCM (130 mL) fornecendo uma solução incolor. A solução foi resfriada até cerca de 0 °C e uma solução de 2-bromotiazol-4-carbaldeído (20,5 g, 107 mmol) [ArkPharm] em DCM (500 mL) foi adicionada gota a gota através de um funil de gotejamento. A mistura de reação foi lentamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada por aproximadamente 2 horas então concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi coletada em Et₂O (300 mL) e agitada a quase 40 °C por aproximadamente 30 minutos. Em seguida, foi resfriada, filtrada e lavada com Et₂O (50 mL). O precipitado foi descartado e o filtrado foi concentrado até a metade do volume. O precipitado formado foi coletado por filtração para fornecer o primeiro lote de produto. O filtrado foi concentrado e adicionou-se Et₂O (60 mL), a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos e o precipitado recentemente formado foi filtrado mais uma vez para coletar um segundo lote de produto. O filtrado desse lote foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 0-10%). O material assim obtido foi recristalizado do Et₂O resultando em um terceiro e final lote de produto. Todos os lotes foram combinados para fornecer um material branco cristalino, (*E*)-etil 3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de (*E*)-etila (20,1 g, 72%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,26 min; MS *m/z*: 262, 264 (M+H)⁺.

Etapa B: 3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)tiazol-4-il)acrilato de (*E*)-etila

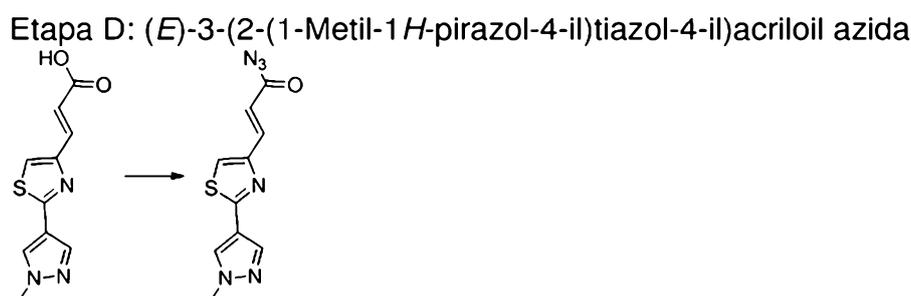


[0308]Um balão de fundo redondo de 500 mL foi carregado com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (20,7 g, 100 mmol), 3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de (*E*)-etila (20,1 g, 77,0 mmol), Na₂CO₃ (24,4 g, 230 mmol), PdCl₂(dppf) (5,61 g, 7,67 mmol) e 3-(2-bromotiazol-4-il)acrilato de (*E*)-etila (20,1 g, 77,0 mmol). À mistura sólida, adicionou-se THF (150 mL): MeOH (21,00 mL): água (21 mL) e a suspensão foi desgaseificada e purgada com N₂ por aproximadamente 20 minutos. A mistura de reação foi aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 15 horas. A reação foi filtrada e lavada com EtOAc (100 mL) e o filtrado, lavado com água (70 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x70 mL) e as frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas. Ao resíduo, adicionou-se DCM (50 mL) e heptano (150 mL). A suspensão inteira foi filtrada, lavada com acetona e isopropanol e seca em um forno a vácuo para fornecer o primeiro lote de produto. O filtrado foi concentrado, dissolvido em DCM (40 mL) e passado através de um tampão de sílica gel (eluente: EtOAc 50%/heptano). O filtrado foi concentrado, submetido ao refluxo em acetona (35 mL) e resfriado. O precipitado foi filtrado, lavado com isopropanol, combinado com o primeiro lote e seco em um forno a vácuo a quase 70 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)thiazol-4-il)acrilato de (*E*)-etila (15,2 g, 75%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,94 min; MS *m/z*: 264(M+H)⁺.

Etapa C: Ácido (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)thiazol-4-il)acrílico



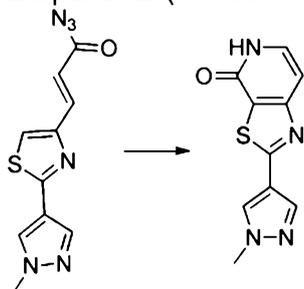
[0309]A um frasco de reação de 20 mL, adicionou-se 3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrilato de (*E*)-etila (15,2 g, 57,7 mmol) e LiOH (4,15 g, 173 mmol) em MeOH (60 mL): água (12 mL). A mistura de reação foi agitada a quase 40 °C por aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água (50 mL) e lavada com DCM (50x3 mL). A camada aquosa foi acidificada com HCl 1N até que não se formasse mais precipitado. O precipitado foi coletado por filtração e seco em um forno a vácuo a quase 60 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer ácido (*E*)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrílico (12,3 g, 91%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).



[0310]A uma suspensão de ácido (*E*)-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrílico (11,2 g, 47,4 mmol) em acetona (170 mL), adicionou-se TEA (6,61 mL, 47,4 mmol) e a mistura foi resfriada em um banho de gelo. Cloroformato de isobutila (6,22 mL, 47,4 mmol) foi adicionado gota a gota. Após aproximadamente 3,5 horas, adicionou-se uma solução de NaN₃ (3,85 g, 59,2 mmol) em água (15 mL) cuidadosamente e a reação foi agitada por aproximadamente 3 horas a quase 0 °C. A mistura de reação foi despejada sobre gelo e agitada por aproximadamente 5 minutos, filtrada e lavada com água (50 mL). O precipitado foi seco em um forno a

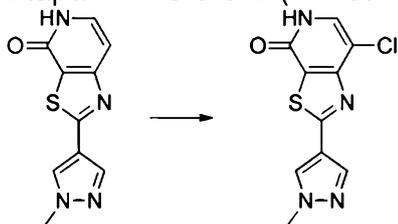
vácuo a quase 60 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrilóil azida (9,6 g, 78%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,91 min; MS m/z : 261(M+H)⁺.

Etapa E: 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



[0311]Um balão de fundo redondo com 3 gargalos de 250 mL foi carregado com tributilamina (6,10 mL, 25,6 mmol) em éter difenílico (30 mL). A mistura de reação foi aquecida até cerca de 190 °C, adicionou-se uma solução de (*E*)-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol-4-il)acrilóil azida (5,60 g, 21,5 mmol) em éter difenílico (80 mL) cuidadosamente e a reação foi agitada por aproximadamente 5 horas a cerca de 190 °C. A mistura de reação foi resfriada e despejada em éter de petróleo (300 mL), agitada por aproximadamente 5 minutos e filtrada. O precipitado foi seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 30 minutos. O material foi suspenso em Et₂O (100 mL) e aquecido a cerca de 50 °C por aproximadamente 20 minutos. Em seguida, foi filtrado e lavado com Et₂O frio. O precipitado foi seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 10 horas para fornecer 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (3,8 g, 76%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,13 min; MS m/z : 233 (M+H)⁺.

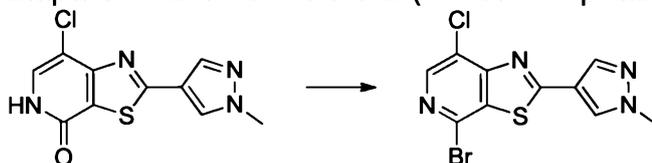
Etapa F: 7-Cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)tiazol[5,4-*c*]piridin-4(5*H*)-ona



[0312]A um balão de fundo redondo de 250 mL, 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-

il)tiazol[5,4-c]piridin-4(5H)-ona (3,7 g, 16 mmol) em MeCN (80 mL) foi adicionado fornecendo uma suspensão. A mistura de reação foi aquecida com agitação para cerca de 80 °C. Uma solução de NCS (3,19 g, 23,9 mmol) em MeCN (25 mL) foi adicionada gota a gota através de um funil de gotejamento, e a reação foi agitada por aproximadamente 5 horas a cerca de 80 °C. A mistura foi diluída com água (100 mL), filtrada e lavada com água (40 mL). O precipitado foi seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer *7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridin-4(5H)-ona* (3,55 g, 84%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 1,27$ min; MS m/z : 267 (M+H)⁺.

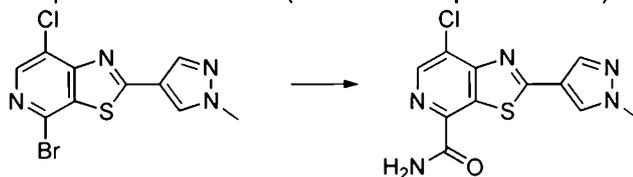
Etapa G: 4-Bromo-7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina



[0313] Em um balão de fundo redondo com 3 gargalos de 100 mL, aqueceu-se uma mistura de *7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridin-4(5H)-ona* (1,30 g, 4,87 mmol) e POBr₃ (3,91 g, 13,6 mmol) para cerca de 70 °C por aproximadamente 10 minutos, seguido por aquecimento para cerca de 120 °C por aproximadamente 45 minutos. Uma quantidade adicional de POBr₃ (1,40 g, 4,87 mmol) foi acrescentada e aqueceu-se por aproximadamente 50 minutos. A mistura foi resfriada em um banho de gelo, ao qual se adicionou cuidadosamente uma mistura de gelo triturado e água (40 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. À suspensão, adicionou-se DCM (60 mL) e agitou-se por aproximadamente 30 minutos, depois a suspensão foi filtrada para remover alguns sólidos pretos. A camada de DCM foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e adsorvidas em sílica gel (4-6 g). O material foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 1-3%) para fornecer *4-bromo-7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina* (0,85 g, 53%): LC/MS (Tabela 1, Método

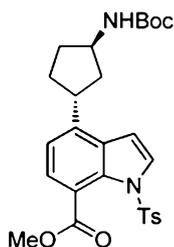
as) $R_t = 2,20$ min; MS m/z : 331 (M+H)⁺.

Etapa H: 7-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina-4-carbonitrila

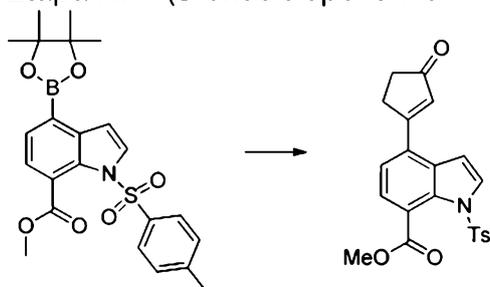


[0314]A um balão de fundo redondo de 50 mL, adicionou-se 4-bromo-7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina (0,770 g, 2,13 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,168 g, 1,44 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,174 g, 0,151 mmol) em DMF (10 mL). O balão foi desgaseificado e purgado com nitrogênio então aquecido com calor sob nitrogênio a cerca de 110 °C a 120 °C por aproximadamente 50 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (25 mL) e agitada por aproximadamente 5 minutos, filtrada e lavada com água (6 mL). O precipitado foi seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 16 horas para fornecer 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina-4-carbonitrila bruto (0,67 g, 98%). A um balão carregado com NaOH (solução aquosa 1M, 7,29 mL, 7,29 mmol) em MeOH (12 mL), adicionou-se H_2O_2 (solução aquosa a 30%, 1,24 mL, 12,2 mmol). Essa solução foi adicionada a um balão contendo 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina-4-carbonitrila (0,670 g, 2,43 mmol) e agita a cerca de 30 °C por aproximadamente 5 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (51 mL) e agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos e filtrada. O precipitado foi triturado com Et_2O , filtrado e seco em um forno a vácuo por aproximadamente 16 horas para fornecer 7-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-c]piridina-4-carboxamida (0,597 g, 84%): LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 1,58$ min; MS m/z : 294(M+H)⁺.

Preparação nº 47: 4-((1R,3R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila



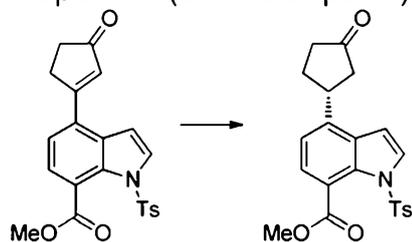
Etapa A: 4-(3-oxociclopent-1-en-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila



[0315]Um balão foi carregado com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (1,74 g, 3,82 mmol, preparado usando A a partir da Preparação nº 1, etapa C com bis(pinacolato)diboro) em 2-metil-THF(18,64 mL) e água (12,43 mL). A mistura foi resfriada até cerca de 10 °C em banho-maria frio. Adicionou-se NaIO₄ (1,23 g, 5,73 mmol), a reação foi agitada por aproximadamente 30 minutos e HCl aquoso 1 M (8,41 mL, 8,41 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. Uma quantidade adicional de 2-metil-THF (50 mL) foi acrescentada, a camada aquosa foi separada e a camada orgânica foi lavada com Na₂S₂O₃ aquoso 10% (2x30 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL) e salmoura (20 mL). A camada orgânica foi então seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer ácido (7-(metoxycarbonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)borônico bruto. A um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se o ácido (7-(metoxycarbonil)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)borônico bruto (1,59 g, 4,26 mmol) em dioxano (17 mL). Adicionou-se uma solução de Cs₂CO₃ (3,47 g, 10,7 mmol) em água (4,26 mL), a mistura foi desgaseificada com nitrogênio seguido pela adição de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,209 g, 0,298 mmol) e 3-bromociclopent-2-enona (1,4 mL, 12,8 mmol) sob atmosfera inerte. A mistura foi aquecida a cerca de 80 °C por aproximadamente 3 horas, então resfriada até a temperatura ambiente e

DCM (100 mL) e água (50 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (2x50 mL). As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 0-60%) para fornecer 4-(3-oxociclopent-1-en-1-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila (1,2 g, 69%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (dt, *J* = 6,9; 1,9 Hz, 2H), 2,47 (dd, *J* = 4,9; 2,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

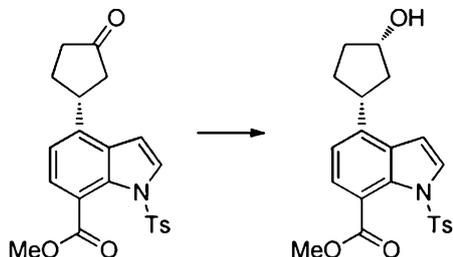
Etapa B: 4-(3-oxociclopentil)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de (R)-metila



[0316]A um frasco de reação de 40 mL, adicionou-se (2S,5S)-5-benzil-3-metil-2-(5-metilfuran-2-il)imidazolidin-4-ona (0,190 g, 0,703 mmol) e 4-(3-oxociclopent-1-en-1-il)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de metila (3,05 g, 7,45 mmol) em THF (5,67 mL). A mistura foi resfriada até cerca de 0 °C e degaseificada com nitrogênio. 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-*terc*-butila (1,05 g, 3,40 mmol) e ácido tricloroacético (0,071 mL, 0,70 mmol) foram adicionados sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi agitada a quase 4 °C por aproximadamente 16 horas. Acrescentou-se uma quantidade adicional de 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato de di-*terc*-butila (0,420 g, 1,36 mmol) e a reação foi agitada com resfriamento por aproximadamente 72 horas. O material bruto foi adsorvido em sílica gel e purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 0-45%) para fornecer 4-(3-oxociclopentil)-1-tosil-1H-indol-7-carboxilato de (R)-metila (1 g, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7,67 – 7,58 (m, 2H), 7,58 – 7,45 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (tdd, *J* = 10,1; 7,6;

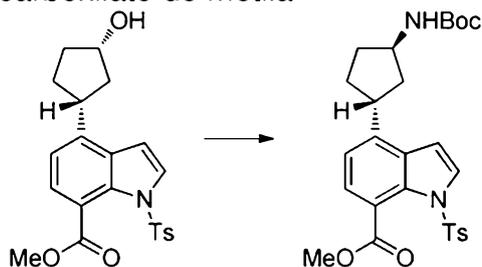
6,0 Hz, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,51 – 2,24 (m, 7H), 2,16 – 1,98 (m, 1H).

Etapa C: 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila



[0317]A um balão de fundo redondo de 200 mL, adicionou-se 4-(3-oxociclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de (*R*)-metila (1,60 g, 3,89 mmol) em THF (32.4 mL). A solução foi resfriada até aproximadamente -78 °C. L-Selectride (7,78 mL, 7,78 mmol) foi adicionado gota a gota durante cerca de 20 minutos e a mistura foi agitada por aproximadamente 16 horas. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, adicionou-se NH₄Cl aquoso saturado (60 mL) gota a gota, seguido por EtOAc (100 mL) e água (20 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (0-65% EtOAc/heptano). O resíduo obtido foi purificado utilizando cromatografia quiral (Tabela 2, Método 19) para fornecer 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0.36 g, 22%): LC/MS (Tabela 1, Método a) *R*_t = 2,21 min; MS *m/z*: 431(M+H₂O)⁺.

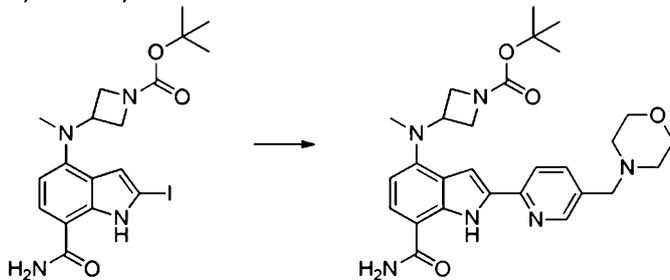
Etapa D: 4-((1*R*,3*R*)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila



[0318]A um frasco de reação de 40 mL, adicionou-se 4-((1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,35 g, 0,85 mmol) e PPh₃

(0,266 g, 1,02 mmol) em THF (3,4 mL). A solução foi resfriada até cerca de 10 °C, adicionou-se DIEA (0,148 mL, 0,846 mmol) seguido pela adição gota a gota de DIAD (0,197 mL, 1,02 mmol) e a mistura de reação foi agitada por aproximadamente 30 minutos. Fosforazidato de difenila (0,219 mL, 1,02 mmol) foi adicionado gota a gota e agitado à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. Adicionou-se uma solução de PPh₃ (0,289 g, 1,10 mmol) em THF (0,6 mL) gota a gota e a mistura foi agitada por aproximadamente 18 horas. Adicionou-se água (0,183 mL, 10,2 mmol) e a mistura foi aquecida a quase 45 °C por aproximadamente 72 horas. À mistura de reação, adicionou-se DCM (10,7 mL, 166 mmol) e uma solução de hidrogenofosfato de potássio (0,737 g, 4,23 mmol) em água (2,14 mL, 119 mmol). Uma solução de dicarbonato de di-*tert*-butila (0,393 mL, 1,69 mmol) em DCM (2,14 mL, 33,2 mmol) foi adicionada gota a gota e agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora. Adicionou-se salmoura (2 mL), a camada orgânica foi separada e lavada com salmoura (3 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (0-40% EtOAc/heptano) para fornecer 4-((1*R*,3*R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclopentil)-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,396 g, 59%): LC/MS (Tabela 1, Método a) R_t = 2,72 min; MS *m/z*: 530 (M+H₂O)⁺.

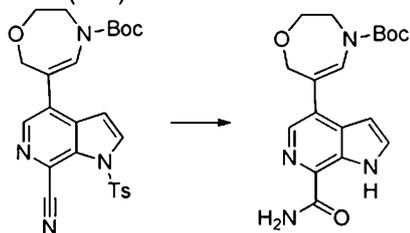
Preparação nº 48: 3-((7-carbamoil-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[0319]A uma mistura de 4-((6-bromopiridin-3-il)metil)morfolina (0,300 g, 1,17 mmol) em THF (5mL), adicionou-se *n*-BuLi (1,17 mL, 2,92 mmol). A mistura foi agitada a quase -78 °C por aproximadamente 1 hora, então tributilcloroestano (0,949 g, 2,92 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi deixada aquecer para a

temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora e uma solução saturada de solução de NH_4Cl foi adicionada. A mistura foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para produzir 4-((6-(tributylestanil)piridin-3-il)metil)morfolina em estado bruto. A solução contendo o 3-((7-carbamoil-2-iodo-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,300 g, 0,638 mmol, Preparação nº 40) em DMF (2mL) foi tratada com LiCl (0,270 g, 6,38 mmol), aduto $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,156 g, 0,191 mmol) e 4-((6-(tributylestanil)piridin-3-il)metil)morfolina (0,894 g, 1,91 mmol). A mistura foi aquecida a cerca de 100 °C por aproximadamente 16 horas, resfriada, filtrada através de Celite® e particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (MeOH/DCM 0-5%) para fornecer 3-((7-carbamoil-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,172 g, 11%): LCMS (Tabela 1, Método av) $R_t = 1,24$ min; MS m/z : 521 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparação nº 49: 6-(7-carbamoil-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butila



[0320]A uma solução de 6-(7-ciano-1-tosil-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butila (0,973 g, 1,97 mmol, preparado usando AG a partir de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butila (Preparação nº W.1) com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) e Preparação nº AH.1) em EtOH (3,93 mL) a cerca de 0 °C, adicionou-se NaOH (solução aquosa 1N, 7,87 mL, 7,87 mmol) seguido por H_2O_2 (solução aquosa a 30%, 1,12 mL, 9,84 mmol). Depois

de aproximadamente 10 minutos, o banho de gelo foi removido. Após quase 1 hora, acrescentou-se uma quantidade adicional de NaOH (solução aquosa 1N, 7 mL, 7 mmol) e de H₂O₂ (solução aquosa a 30%, 1,00 mL, 8,82 mmol) e DCM (3 mL). A mistura de reação foi deixada agitar por aproximadamente 1 hora, concentrada para aproximadamente 15 mL e diluída com água (10 mL) e DCM (20 mL). A suspensão foi filtrada para remover quaisquer sólidos. A camada de DCM foi separada, seca com MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel para fornecer *6-(7-carbamoil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de terc-butila* (0,138 g, 20%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_f = 1,90 min; MS *m/z*: 359 (M+H)⁺.

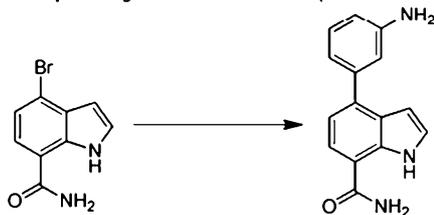
Procedimento Geral A: Reação de Suzuki de haleto de arila ou heteroarila com ácido borônico ou boronato de arila ou heteroarila

[0321]A uma mistura de um haleto de arila (de preferência 1 eq), um borônico ou éster boronato (1 a 2 eq, de preferência 1,1 eq) e uma base inorgânica (como, por exemplo, KF, Na₂CO₃, K₂CO₃ ou Cs₂CO₃, de preferência Na₂CO₃ ou Cs₂CO₃) (1,1 a 16 eq, de preferência 2 eq) em um solvente (como, por exemplo, THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, 1,4-dioxano/água, DME/água, 1,4-dioxano/água, tolueno/EtOH/água, 1,4-dioxano/EtOH/água ou THF/MeOH/água, de preferência THF/MeOH/água, 1,4-dioxano/água, DME/água ou 1,4-dioxano/EtOH/água), adiciona-se um catalisador à base de paládio (por exemplo, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, bis(acetato)trifenilfosfinapaládio(II), FibreCat™ 1032 ligado a polímero, SiliaCat DPP-Pd, PdCl₂(dppf), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂; de preferência PdCl₂(dppf), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) ou SiliaCat DPP-Pd, 0,01 a 0,20 eq, de preferência 0,1 eq) e um ligante (por exemplo, triciclohexilfosfina, tri-*terc*-butil-fosfina; de preferência nenhum ou triciclohexilfosfina; 0,01-1,0 eq, de preferência 0,16 eq) é adicionado opcionalmente. A mistura é aquecida a cerca de 40 a 120 °C (de

preferência até 70-85 °C) por aproximadamente 1 a 48 horas (de preferência aproximadamente 24 horas) termicamente, ou a cerca de 100 a 200 °C (de preferência de 120 a 150 °C) por aproximadamente 5 a 60 minutos (de preferência entre 20 e 45 minutos) em um forno de micro-ondas (de preferência com tempo de rampa de 5 minutos, potência máxima de 300 Watts, pressão máxima de 250 psi). A mistura é deixada resfriar para a temperatura ambiente e é desenvolvida utilizando um dos seguintes métodos: Método 1. Para reações contendo água, a mistura pode ser diluída com um solvente orgânico (como DCM ou EtOAc). As camadas são separadas, a solução orgânica é opcionalmente lavada com água e/ou salmoura, seca com MgSO₄ anidro ou Na₂SO₄, filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado. Método 2. A mistura é concentrada sob pressão reduzida. Método 3. O catalisador é removido por filtração e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida.

Ilustração do Procedimento Geral A

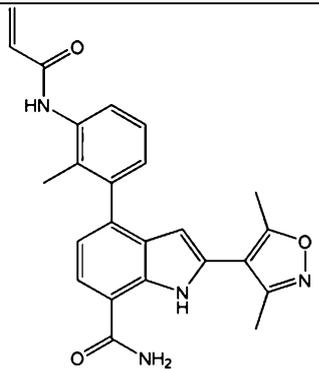
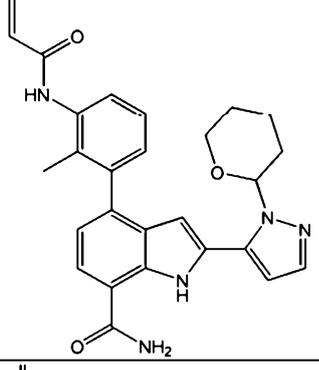
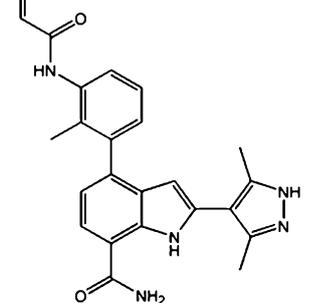
Preparação nº A.1: 4-(3-Aminofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

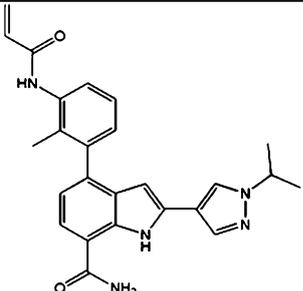
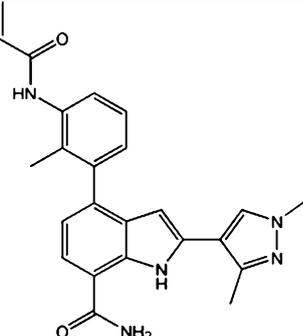
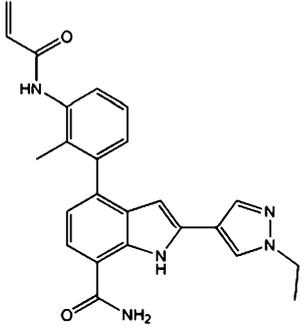
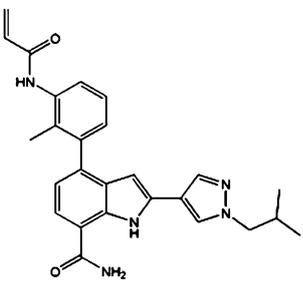
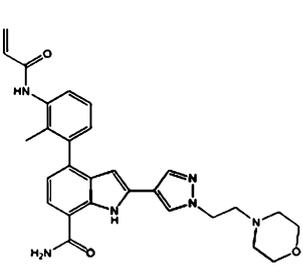


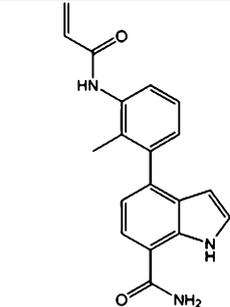
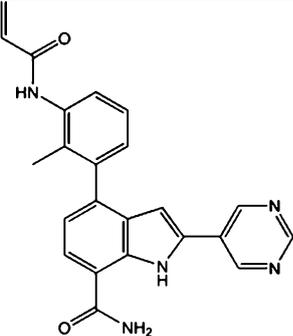
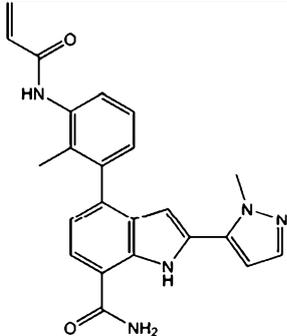
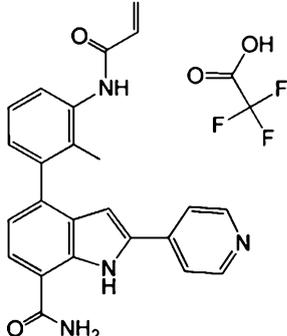
[0322]Um vaso foi carregado com 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (2,08 g, 8,70 mmol, Preparação nº 2), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,10 g, 9,57 mmol), carbonato de sódio (2,77 g, 26,1 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,637 g, 0,870 mmol) e purgado com nitrogênio. Adicionou-se uma mistura de THF (71,4 mL), MeOH (10 mL), e água (10 mL) e a reação foi agitada a cerca de 70 °C por aproximadamente 24 horas. A mistura foi filtrada através Celite®, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluído com MeOH/DCM (0-10%) para fornecer um sólido. O sólido foi triturado com éter para

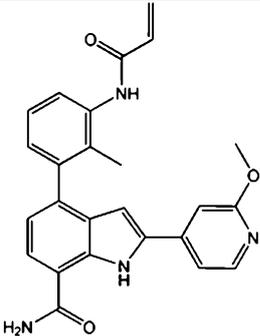
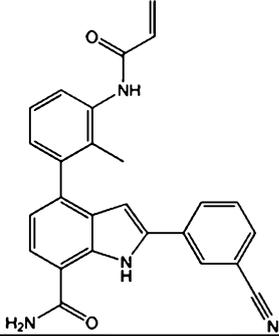
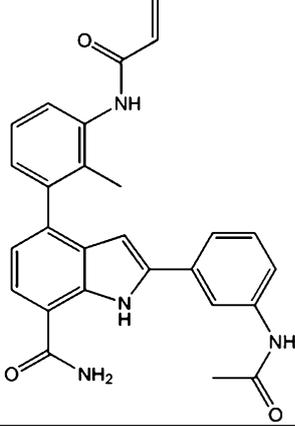
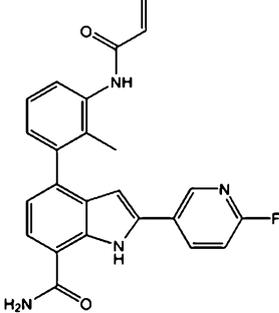
fornecer 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (1,37 g, 63%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 0,76$ min; MS m/z : 293(M+MeCN+H)⁺.

[0323]Tabela A.1 Exemplos preparados a partir de N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (preparado usando E a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina e cloreto de acrilóila) empregando o Procedimento Geral A

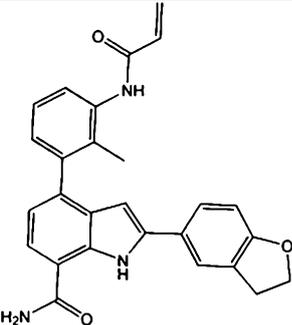
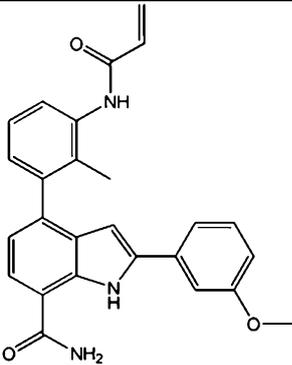
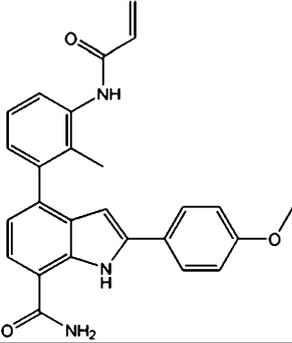
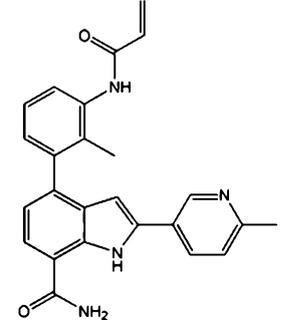
Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borônico)		A.1.1	2,84 (d)	415	B
4-bromo-2-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e éster pinacol de ácido 1-(2-tetrahidropiranyl)-1H-pirazol-5-borônico)		A.1.2	2,87 (p)	470	A
4-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borônico, pinacol éster)		A.1.3	2,51 (d)	414	B

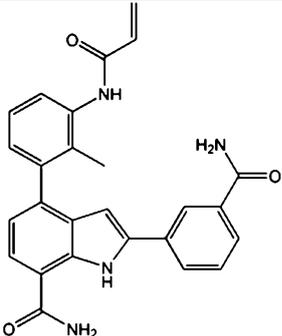
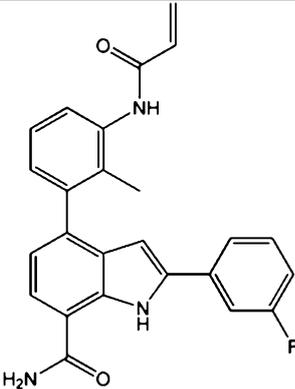
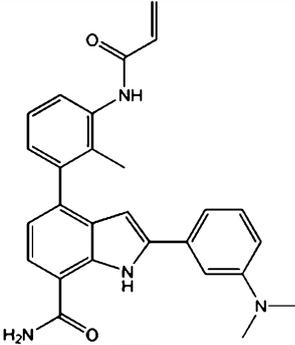
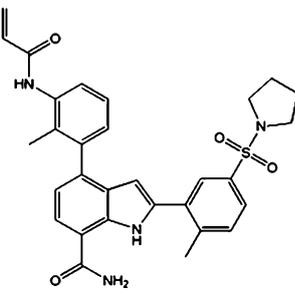
Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-4-borônico)		A.1.4	2,85 (d)	428	A
4-bromo-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-borônico, pinacol éster)		A.1.5	2,66 (d)	414	A
4-bromo-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido-etil-1H-pirazol-4-borônico, pinacol éster)		A.1.6	2,74 (d)	414	A
4-bromo-2-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol)		A.1.7	2,98 (d)	442	A
4-bromo-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-borônico, pinacol éster)		A.1.8	2,28 (d)	499	A

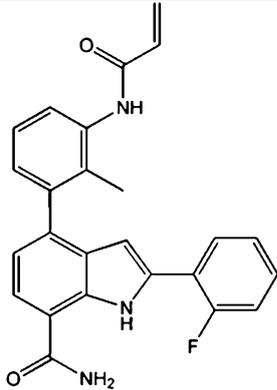
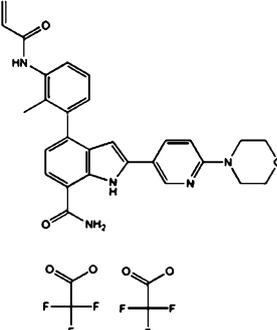
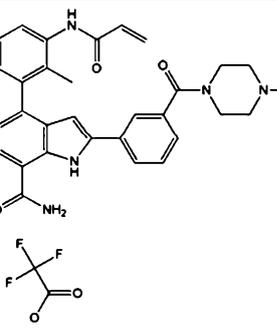
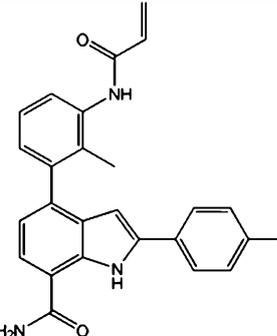
Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparação nº 2)		A.1.9	1,31 (f)	320	B
4-bromo-2-(pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido pirimidina-5-borônico)		A.1.10	2,56 (d)	398	A
4-bromo-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-borônico)		A.1.11	2,66 (d)	400	A
4-bromo-2-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 4-piridinaborônico)		A.1.12	2,22 (d)	397	A

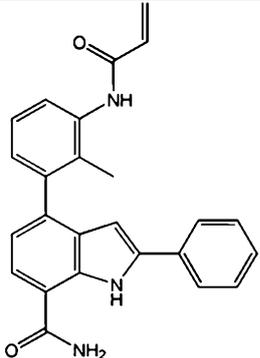
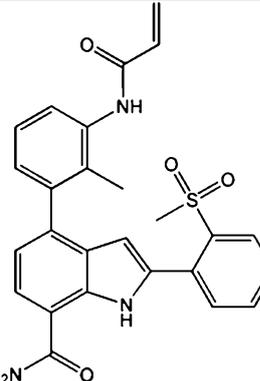
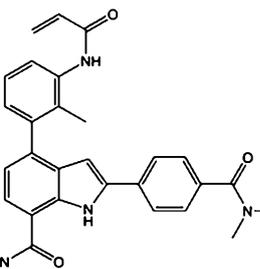
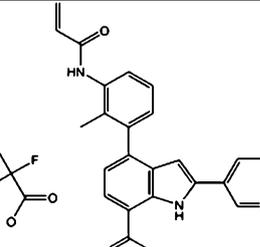
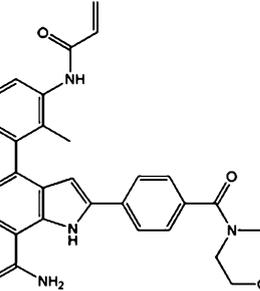
Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-metoxipiridina-4-borônico)		A.1.13	2,70 (d)	427	A
4-bromo-2-(3-cianofenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-cianofenilborônico)		A.1.14	3,03 (d)	421	A
2-(3-acetamidofenil)-4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-acetamidofenilborônico)		A.1.15	2,79 (d)	453	A
4-bromo-2-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-fluoropiridina-5-borônico)		A.1.16	2,87 (d)	415	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(2-fluoropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-fluoropiridina-3-borônico)		A.1.17	2,86 (d)	415	A
4-bromo-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 2-metoxi-piridina-3-borônico)		A.1.18	2,97 (d)	427	A
metil 3-(4-bromo-7-carbamoil-1 <i>H</i> -indol-2-il)benzoato (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-metoxicarbonilfenil-borônico)		A.1.19	2,77 (o)	454	A
metil 4-(4-bromo-7-carbamoil-1 <i>H</i> -indol-2-il)benzoato (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-metoxicarbonilfenil-borônico)		A.1.20	2,77 (o)	454	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borônico)		A.1.21	2,75 (o)	438	A
4-bromo-2-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-metoxifenilborônico)		A.1.22	2,78(o)	426	A
4-bromo-2-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-metoxifenilborônico)		A.1.23	2,76(o)	426	A
4-bromo-2-(6-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 6-metilpiridina-3-borônico)		A.1.24	2,36 (d)	411	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(3-carbamoilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-aminocarbonilfenilborônico)		A.1.25	2,68 (d)	439	A
4-bromo-2-(3-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-fluorofenilborônico)		A.1.26	2,82 (o)	414	A
4-bromo-2-(3-(dimetilamino)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 3-(<i>N,N</i> -dimetilamino)fenilborônico)		A.1.27	2,24 (o)	439	A
4-bromo-2-(2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenilborônico)		A.1.28	2,76 (o)	543	B

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-fluorofenilborônico)		A.1.29	2,80 (o)	414	A
4-bromo-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 6-(morfolin-4-il)piridina-3-borônico)		A.1.30	2,64 (d)	482	A
4-bromo-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 3-(4-metil-1-piperazinilcarbonil)benzenoborônico)		A.1.31	2,34 (d)	522	A
4-bromo-2-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-fluorofenilborônico)		A.1.32	2,80 (o)	414	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-fenil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido fenilborônico)		A.1.33	2,77 (o)	396	A
4-bromo-2-(2-(metilsulfonyl)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-(metilsulfonyl)fenilborônico)		A.1.34	2,85 (d)	474	B
4-bromo-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-(<i>N,N</i> -dimetilaminocarbo-nil)fenilborônico)		A.1.35	2,76 (d)	467	A
4-bromo-2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 3-piridinaborônico)		A.1.36	1,71 (a)	397	A
4-bromo-2-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 4-(morfolina-4-carbonil)fenilborônico)		A.1.37	2,74 (d)	509	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(4-(pirrolidino-1-carbonil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 4-(1-pirrolidinilcarbonil)benzenoborônico)		A.1.38	2,87 (d)	493	A
4-bromo-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 4-(4-metil-1-piperazinilcarbonil)benzenoborônico)		A.1.39	2,31(d)	522	A
4-bromo-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborônico)		A.1.40	2,49 (o)	474	A
4-bromo-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-metoxi-5-piridinaborônico)		A.1.41	2,89 (d)	427	A
4-bromo-2-(4-cianofenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-cianofenilborônico)		A.1.42	3,01(d)	421	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 2-metoxifenilborônico)		A.1.43	3,10 (d)	426	A
4-bromo-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e pinacol éster do ácido 4-(4-morfolinilmetil)benzenoborônico)		A.1.44	2,37 (d)	495	A
4-bromo-2-(4-carbamoilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 e ácido 4-aminocarbonilfenilborônico)		A.1.45	2,61 (d)	439	A

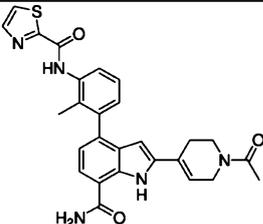
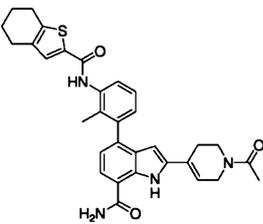
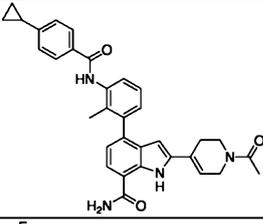
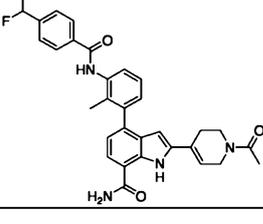
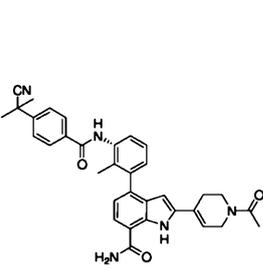
[0324]Tabela A.2 Exemplos preparados a partir de *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 4) empregando o Procedimento Geral A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A da Preparação nº 1 e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona (Preparação nº 5)		A.2.1	2,90 (d)	484	A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-bromo-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparação nº 10)		A.2.2	2,87 (d)	457	A

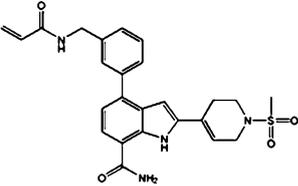
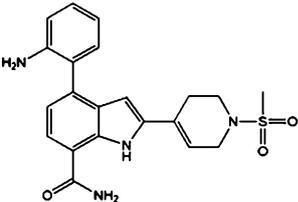
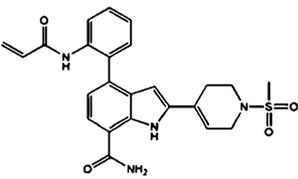
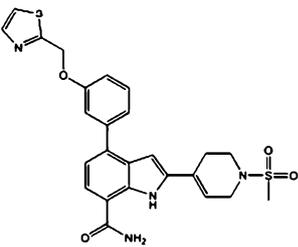
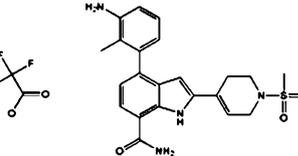
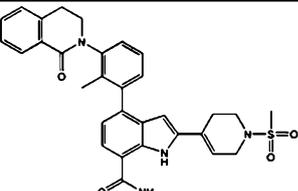
[0325]Tabela A.3 Exemplos preparados a partir de 2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (preparado usando A com 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) e 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona [Combi-Blocks]) empregando o Procedimento Geral A

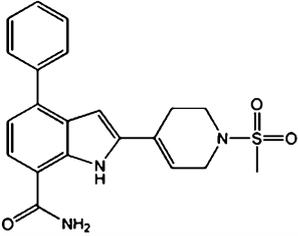
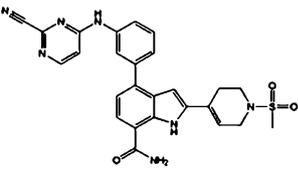
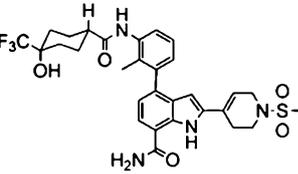
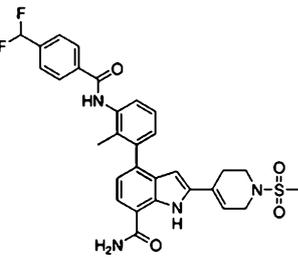
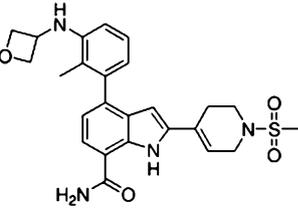
Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.3.1	1,89 (g)	518	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.3.2	1,52 (g)	536	A
4- <i>tert</i> -butil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [WO 2006/099075]		A.3.3	1,84 (g)	549	A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 4)		A.3.4	1,51 (g)	500	A
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.3.5	1,76 (g)	553	A
4-ciclopropil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [US 20090105209]		A.3.6	1,68 (g)	533	A
4-(difluorometil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Preparação nº 29)		A.3.7	1,59 (g)	543	A
4-(2-cianopropan-2-il)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparado usando D a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Block] e ácido 4-(2-cianopropan-2-il)benzoico)		A.3.8	1,69 (g)	560	A

[0326]Tabela A.4 Exemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº 18) empregando o Procedimento Geral A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
----------	---------	------------	---------------------------------------	-----------------------------	----------------------

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<i>N</i> -(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)acrilamida (preparado usando E a partir de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina [ChemMaker] e cloreto de acrilóila)		A.4.1	1,59 (g)	479	A
2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina		A.4.2	1,27 (f)	411	A
<i>N</i> -(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (preparado usando E a partir de pinacol éster do ácido 2-aminofenilborônico e cloreto de acrilóila)		A.4.3	1,62 (g)	465	A
2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)tiazol (preparado usando Q a partir de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol e tiazol-2-ilmetanol)		A.4.4	1,83 (g)	509	A
2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [CombiBlocks]		A.4.5	1,15 (f)	425	A
2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i>)-ona (Preparação nº 3)		A.4.6	1,79 (f)	555	A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido fenilborônico		A.4.7	1,72 (f)	396	A
4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)pirimidina-2-carbonitrila (Preparação nº 6)		A.4.8	1,60 (f)	514	A
(1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-hidroxi- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)ciclohexano carboxamida (Preparação nº 8)		A.4.9	1,56 (a)	619	A
4-(difluorometil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparado usando D a partir de ácido 4-(difluorometil)benzoico [Oakwood] e 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks])		A.4.10	2,06 (a)	579	A
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-amina (preparado usando H a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] e 3-oxetanona [Molbridge])		A.4.11	1,84 (a)	481	A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(difluorometil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)- <i>N</i> -(oxetan-3-il)benzamida (Preparação nº 25)		A.4.12	1,94 (a)	635	A
2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)etanol (preparado usando J a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] e 2-iodoetanol)		A.4.13	1,72 (a)	469	A
4-(difluorometil)- <i>N</i> -(2-hidroxietil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparado usando J a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] e 2-iodoetanol, D a partir de ácido 4-(difluorometil)benzoico [Oakwood])		A.4.14	1,82 (a)	623	A
<i>N</i> -(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (Preparação nº 22)		A.4.15	1,63 (g)	465	A
4-ciclopropil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [US 20090105209]		A.4.16	1,85 (g)	569	A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 4)		A.4.17	1,68 (g)	536	A
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.4.18	1,66 (g)	554	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.4.19	1,71 (g)	572	A

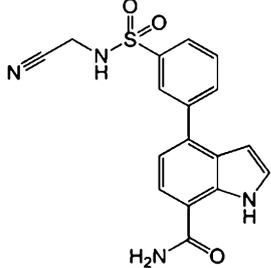
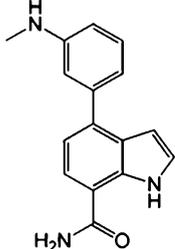
[0327]Tabela A.5 Exemplos preparados a partir de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº 2) empregando o Procedimento Geral A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina		A.5.1	1,04 (f)	252	C
N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acrilamida (Preparação nº 22)		A.5.2	1,36 (f)	306	B

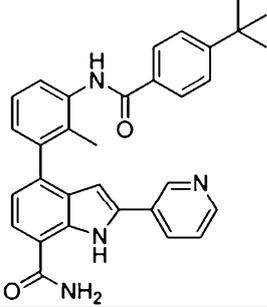
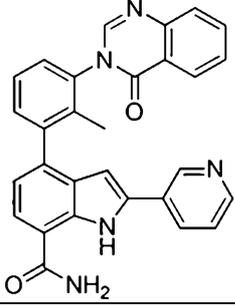
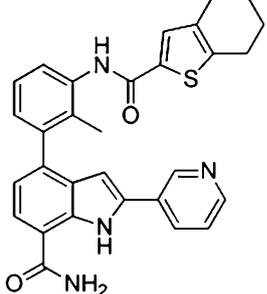
Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina		A.5.3	0,45 (f)	253	C
5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina [Maybridge]		A.5.4	0,31 (f)	253	C
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [US 20100160303]		A.5.5	1,82 (a)	395	B
4-(<i>terc</i> -butil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [WO 2006/099075]		A.5.6	2,28 (a)	426	C

[0328]Tabela A.6: Exemplos preparados a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº P.1) empregando o Procedimento Geral A

Brometo de arila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+MeC N+H) ⁺	Btk IC ₅₀
------------------	---------	------------	---	---	-------------------------

3-bromo- <i>N</i> -(cianometil)benzenossulfonamida (Preparação nº 29)		A.6.1	1,32 (f)	396	C
3-bromo- <i>N</i> -metilanilina		A.6.2	0,95 (f)	307	C

[0329]Tabela A.7 Exemplos preparados a partir de 4-iodo-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Exemplo nº F.1) empregando o Procedimento Geral A

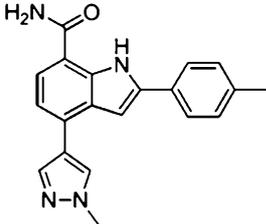
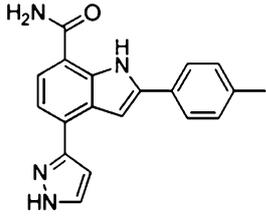
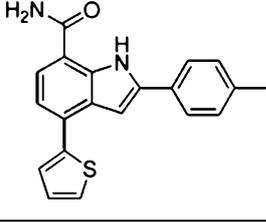
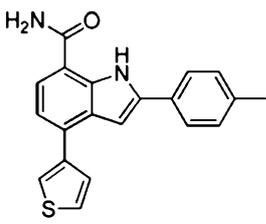
Boronato	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(<i>terc</i> -butil)- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida [WO 2006/099075]		A.7.1	1,93 (aa)	503	A
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.7.2	1,88 (ac)	472	A
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.7.3	1,85 (ab)	507	A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [U.S. 20100160303]		A.7.4	1,90 (ac)	459	A
6-metil-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [U.S. 2010/0160303]		A.7.5	1,99 (ac)	473	A
6-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [WO 2011/159857 A1]		A.7.6	1,98 (a)	477	A
N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (preparado usando E a partir de ácido 5-amino-2-metilfenilborônico, pinacol éster, e cloreto de 1,3-tiazol-2-carbonila [Maybridge-International])		A.7.7	1,65 (f)	454	C
N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 4)		A.7.8	1,87 (a)	454	A

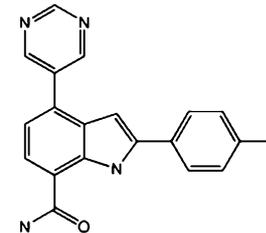
[0330]Tabela A.8 Exemplos preparados a partir de 4-iodo-2-(p-tolil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando F a partir de 1-(p-tolil)etanona) empregando o

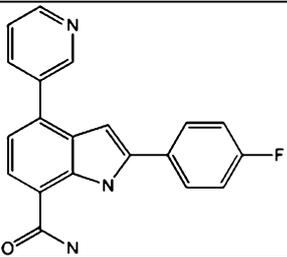
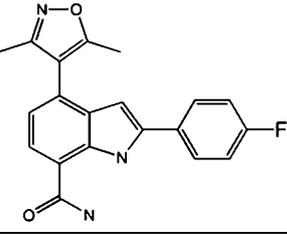
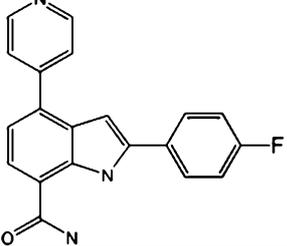
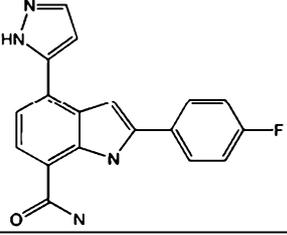
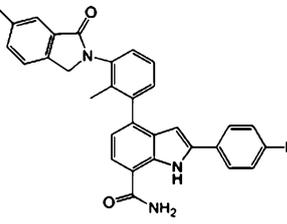
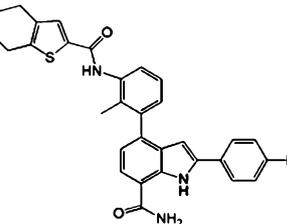
Procedimento Geral A

Ácido borônico ou boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido pirazol-3-borônico		A.8.1	1,93 (a)	317	B
Pinacol éster do ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borônico		A.8.2	2,27 (a)	346	B
Ácido piridina-3-borônico		A.8.3	2,15 (a)	328	B
Ácido piridina-4-borônico		A.8.4	2,27 (a)	328	B
Ácido 5-acetiltiofen-2-ilborônico		A.8.5	0,92 (e)	375	B
4,4,5,5-tetrametil-2-(tiofen-3-il)-1,3,2-dioxaborolano		A.8.6	0,97 (e)	333	B

Ácido borônico ou boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol		A.8.7	0,83 (e)	331	B
Ácido 1H-pirazol-3-ilborônico		A.8.8	0,81 (e)	317	B
Ácido tiofen-2-ilborônico		A.8.9	0,97 (e)	333	B
Ácido tiofen-3-ilborônico		A.8.10	0,97 (e)	333	B

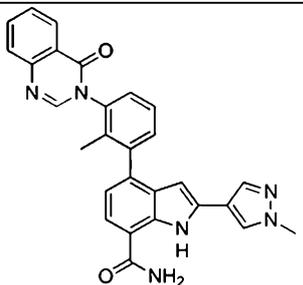
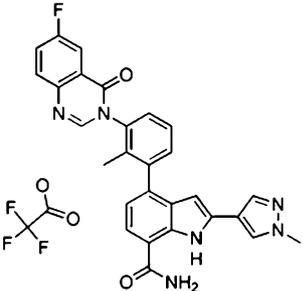
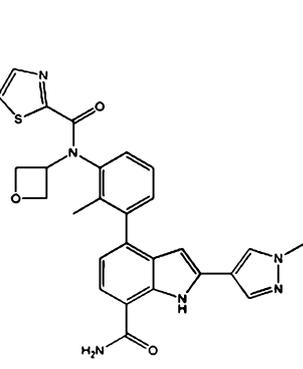
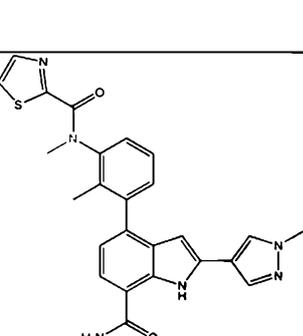
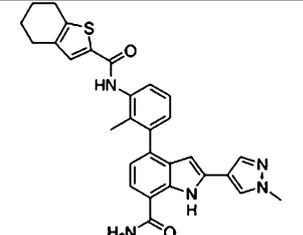
[0331]Tabela A.9 Exemplos preparados a partir de 4-iodo-2-(p-tolil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado com F utilizando 1-(4-fluorofenil)etanona) empregando o Procedimento Geral A

Ácido borônico ou boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido pirimidina-5-borônico		A.9.1	1,82 (a)	333	B

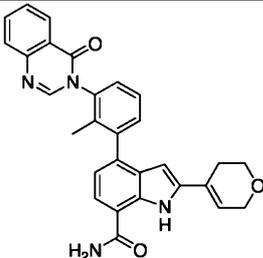
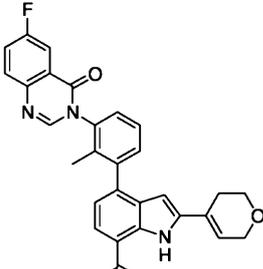
Ácido borônico ou boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido piridina-3-borônico		A.9.2	2,05 (a)	332	A
Pinacol éster do ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borônico		A.9.3	2,18 (a)	350	B
Ácido piridina-4-borônico		A.9.4	2,15 (a)	332	B
Ácido pirazol-3-borônico		A.9.5	1,87 (a)	321	B
6-fluoro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoindolin-1-ona [WO 2011/159857]		A.9.6	2,37 (a)	494	A
N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.9.7	2,66 (a)	524	C

[0332]Tabela A.10 Exemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-

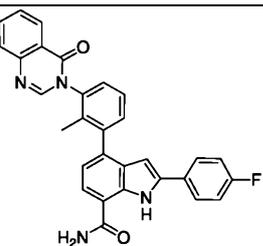
1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol) empregando o Procedimento Geral A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z APCI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857]		A.10.1	2,11 (c)	475	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [US 2010/0160303]		A.10.2	1,90 (a)	493	A
<i>N</i> -(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)-2-metilfenil)- <i>N</i> -(oxetan-3-il)tiazol-2-carboxamida (preparado usando H a partir de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks] e 3-oxetanona [Molbridge]), E com cloreto de tiazol-2-carbonila [Maybridge])		A.10.3	1,48 (g)	513	A
<i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 19)		A.10.4	1,52 (f)	471	B
<i>N</i> -(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[<i>b</i>]tiofeno-2-carboxamida [WO 2006/099075]		A.10.5	1,84 (g)	510	A

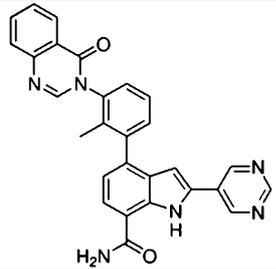
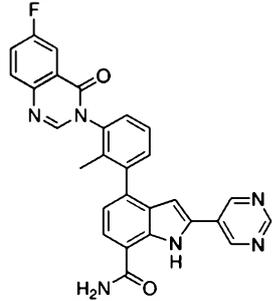
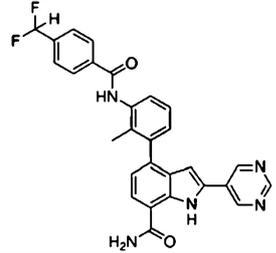
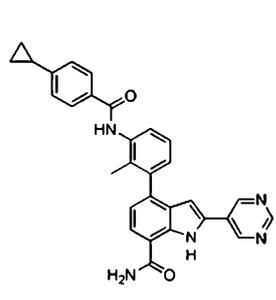
[0333]Tabela A.11: Exemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) e 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) empregando o Procedimento Geral A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.11.1	1,51 (g)	477	A
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.11.2	1,55 (g)	495	A

[0334]Tabela A.12: Exemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(4-fluorofenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) e 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano) empregando o Procedimento Geral A

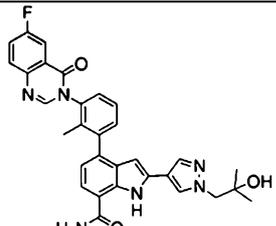
Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.12.1	1,78 (g)	489	A

[0335]Tabela A.13: Exemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(pirimidin-5-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina) empregando o Procedimento Geral A

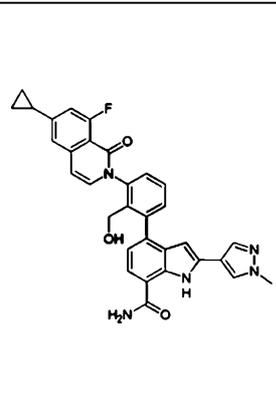
Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.13.1	1,52 (g)	473	B
6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.13.2	1,59 (g)	491	B
4-(difluorometil)-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (Preparação nº 29)		A.13.3	1,64 (g)	498	B
4-ciclopropil-N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzamida (preparado usando B com 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina e ácido 4-(2-cianopropan-2-il)benzoico)		A.13.4	1,73 (g)	488	B

[0336]Tabela A.14: Exemplos preparados a partir de 4-bromo-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) e 2-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol (Preparação nº 26) empregando o Procedimento Geral A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
----------	---------	------------	---------------------------------------	-----------------------------	----------------------

6-fluoro-3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857]		A.14.1	1,65 (g)	551	A
--	---	--------	----------	-----	---

[0337]Tabela A.15: Exemplos preparados a partir de 2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona [U.S. 20100222325] empregando o Procedimento Geral A

Boronato	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 1 com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol e P com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano))		A.15.1	2,77 (o)	548	A

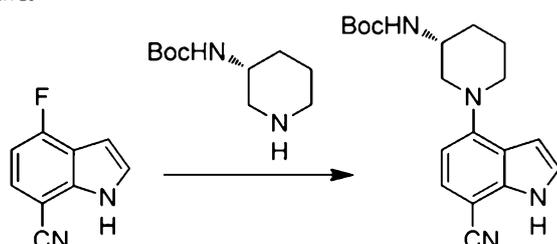
Procedimento Geral B: Deslocamento nucleofílico de haleto de arila com amina

[0338]A uma solução de um haleto de arila ou haleto de heteroarila e um solvente orgânico adequado (como, por exemplo, DMSO, 1,4-dioxano, *n*-butanol, THF, piridina, de preferência DMSO ou piridina), adicionou-se uma amina (1 a 10 eq, de preferência 1 eq) e uma base (como TEA, piridina, DIEA, K₂CO₃, de preferência TEA; 1 a 5 eq, de preferência 1 eq). A solução resultante é agitada a cerca de 20 a 150 °C (de preferência cerca de 130-150 °C) termicamente por um período de aproximadamente 1 hora a 72 horas (de preferência aproximadamente 24 horas) ou em um forno de micro-ondas por aproximadamente 5 minutos a 2 horas (de preferência cerca de 30 minutos). A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo ou sob uma corrente morna de nitrogênio para fornecer os intermediários ou o composto alvo, ou é opcionalmente filtrada através de um meio (como SiCO₃ ou

Celite®) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH, DMSO, MeOH/DMSO 1:1, MeOH/DMSO 2:1) e então opcionalmente concentrada a vácuo ou sob uma corrente morna de nitrogênio para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral B

Preparação nº B.1: 1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila



[0339]Uma mistura de piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila (1,501 g, 7,49 mmol) e 4-fluoro-1*H*-indol-7-carbonitrila (0,6 g, 3,75 mmol) em piridina (3,02 mL, 37,5 mmol) foi aquecida a cerca de 150 °C por aproximadamente 30 minutos em um forno de micro-ondas. A mistura foi evaporada até a dessecação completa e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 30 a 100% de EtOAc em hexanos para fornecer 1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila (0,4g, 31%); LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,69$ min.; MS m/z : 341 (M+H)⁺

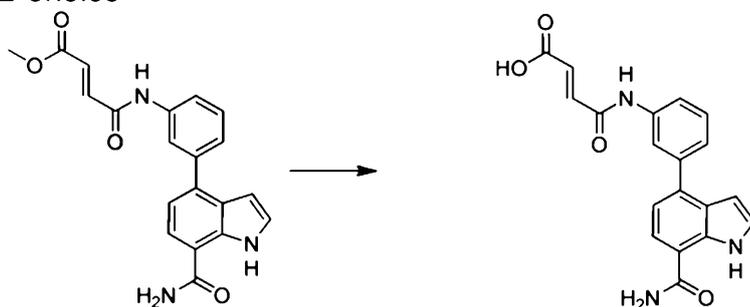
Procedimento Geral C: Hidrólise de éster a ácido carboxílico

[0340]A um balão contendo um éster (de preferência 1 eq) puro ou em um solvente orgânico (como 1,4-dioxano, MeOH ou THF/MeOH, de preferência 1,4-dioxano), adiciona-se uma base aquosa (NaOH ou LiOH aquosos; 1-10 eq, de preferência 2-6 eq). A mistura é agitada a cerca de 0 a 100 °C (de preferência entre 25 e 60 °C) por aproximadamente 1 a 48 horas (de preferência entre 4 e 24 horas). O solvente orgânico é opcionalmente concentrado a vácuo. A mistura é então acidificada pela adição de um ácido aquoso adequado (como HCl aquoso). Caso um precipitado se forme, este pode ser coletado por filtração para fornecer o produto. A

mistura ou o filtrado, se o produto não for sólido, pode ser opcionalmente be concentrado a vácuo para fornecer o composto alvo como um sal carboxilato. Alternativamente, a mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer um resíduo como o composto alvo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem qualquer ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral C

Exemplo nº C.1: Ácido (*E*)-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico



[0341]4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-metila (0,610 g, 1,68 mmol, Exemplo nº D.1) foi suspenso em 1,4-dioxano (8,39 mL). Adicionou-se hidróxido de lítio (1M em água, 8,39 mL, 8,39 mmol) e a mistura foi agitada a cerca de 60 °C por aproximadamente 1 hora. A reação foi concentrada para próximo a 8 mL e diluída com água (10 mL). O pH foi ajustado para próximo a 4 utilizando HCl 1N. Os sólidos foram coletados, lavados com água e secos a vácuo

para fornecer ácido *(E)*-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (0,45 g, 77%) como um sólido. 50 mg do produto bruto foram purificados mais por HPLC preparativa (Tabela 1, Método af) produzindo 30,9 mg e fornecendo ácido *(E)*-4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico analiticamente puro: LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,64$ min; MS m/z : 350 ($M+H$)⁺ (Btk IC₅₀ = C)

Procedimento Geral D: Formação de amida partir de amina e ácido carboxílico

[0342]A um balão, adiciona-se sem uma ordem específica, um ácido carboxílico ou sal carboxilato (1 a 5 eq, de preferência 1,1 a 1,5 eq), uma amina (1 a 5 eq, de preferência 1 a 1,5 eq), um solvente orgânico (como DCM, DCE, THF ou 1,4-dioxano, DMF, DMF/piridina, de preferência DCM ou DMF/piridina), um reagente de acoplamento de peptídeo (como BOP-Cl, HATU, EDC, DCI, PyBOP ou EDC•HCl, de preferência HATU ou EDC; 1 a 10 eq, de preferência 1 a 2,5 eq), uma base (como TEA, DIEA, piridina ou DIEA, de preferência DIEA; 1 a 20 eq, de preferência 1 a 5 eq) e opcionalmente HOBt (0 a 5 eq, de preferência 0 a 1 eq). A mistura é então agitada a cerca de 10 a 60 °C (de preferência entre 25 e 50 °C) por aproximadamente 5 minutos a 48 horas (de preferência aproximadamente 5 minutos a 24 horas). Opcionalmente, quantidades adicionais dos reagentes acima podem ser acrescentadas para impulsionar a reação para conclusão. A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. A mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). Se o produto não for submetido à partição, a mistura pode ser agitada por 5 minutos até 1 hora (de preferência 30 minutos) e o sólido pode ser coletado por filtração a vácuo. Alternativamente, a camada orgânica

é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem qualquer ordem em particular com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral D:

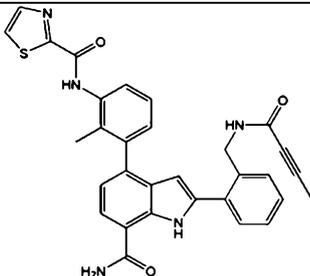
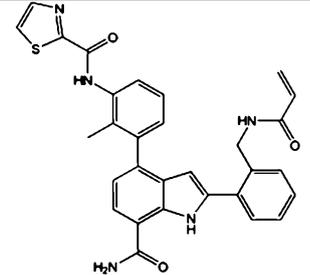
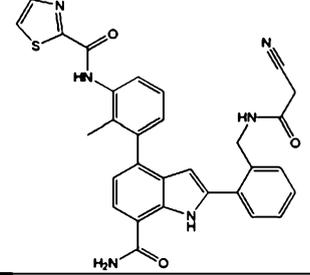
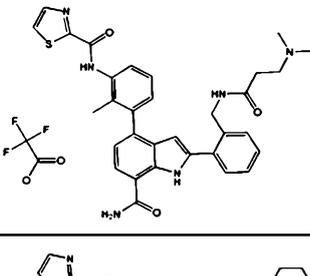
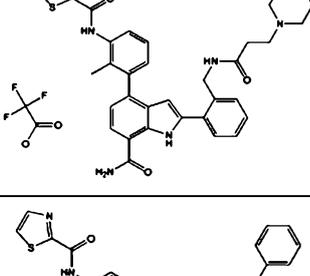
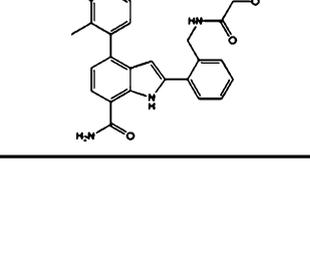
Exemplo nº D.1: 4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-metila

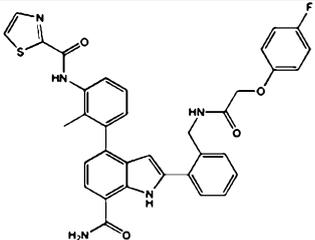
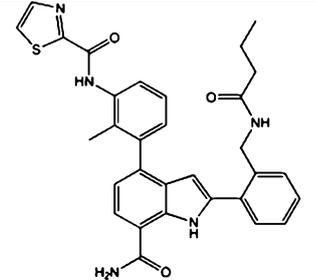
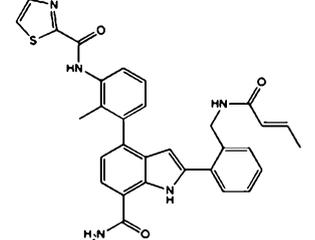
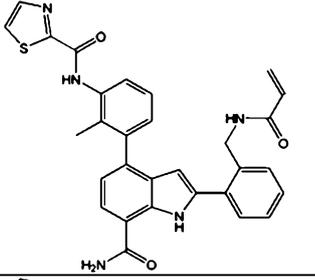
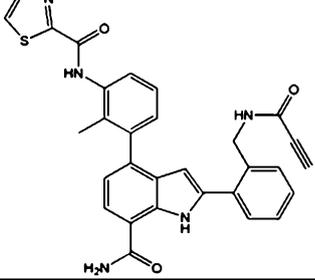


[0343]A uma solução de ácido (*E*)-4-metoxi-4-oxobut-2-enoico (0,43 g, 3,28 mmol) em DCM (40 mL) e DIEA (0,59 mL, 3,58 mmol), adicionou-se HATU (1,362 g, 3,58 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 minutos, seguido pela adição de 4-(3-aminofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,75 g, 2,98 mmol, Preparação nº A.1). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi suspenso em água e EtOAc. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos, filtrada para coletar o sólido, que foi lavado com água e EtOAc e seco sob vácuo para fornecer 4-((3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (*E*)-metila (0,64 g, 59%): LC/MS (Tabela 1, Método f) R_t = 1,45 min; MS m/z: 364 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ = A)

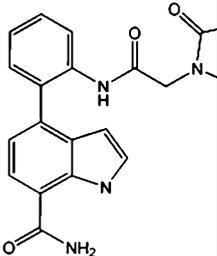
[0344]Tabela D.1 Exemplos preparados a partir de *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

(Exemplo nº 1) empregando o Procedimento Geral D

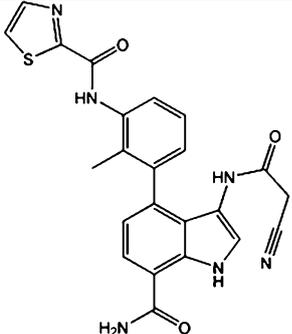
Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido but-2-inoico		D.1.1	3,13 (d)	548	C
Ácido acrílico		D.1.2	3,10 (d)	536	C
Ácido 2-cianoacético		D.1.3	3,05 (d)	549	B
Ácido 3-(dimetilamino)propanoico, HCl		D.1.4	2,64 (d)	581	B
Ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico		D.1.5	2,38 (o)	621	C
Ácido 2-fenoxiacético		D.1.6	3,06 (o)	616	C

Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético		D.1.7	3,08 (o)	634	C
Ácido butírico		D.1.8	2,87 (o)	552	C
Ácido (E)-but-2-enoico		D.1.9	2,84 (o)	550	C
Ácido metacrílico		D.1.10	3,20 (d)	550	C
Ácido propiônico		D.1.11	3,10 (d)	534	B

[0345]Tabela D.2 Exemplos preparados a partir de uma amina e ácido 2-(3-oxobenzodisotiazol-2(3H)-il)acético [Matrix] empregando o Procedimento Geral D

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-aminofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparação nº 2) e 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina)		D.2.1	1,4	43	4

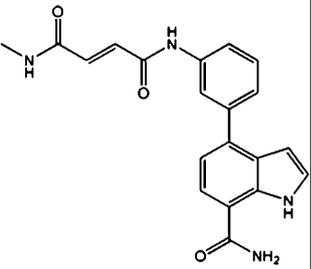
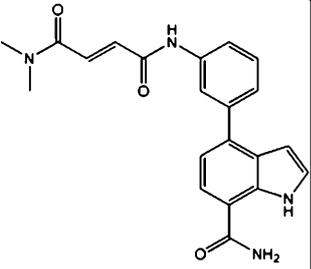
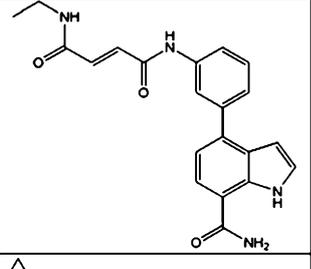
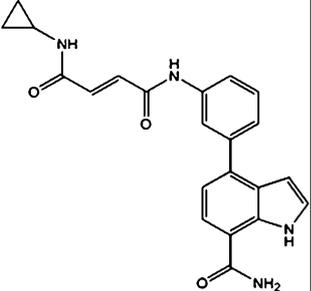
[0346]Tabela D.3 Exemplos preparados a partir de *N*-(3-(3-amino-7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 7) empregando o Procedimento Geral D

Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 2-cianoacético		D.3.1	2,58 (d)	459	C

Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido acrílico		D.3.2	2,69 (d)	446	C
Ácido (<i>E</i>)-but-2-enoico		D.3.3	2,82 (d)	460	C
Ácido metacrílico		D.3.4	2,89 (d)	460	C
Ácido but-2-inoico		D.3.5	2,52 (d)	458	C
Ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético		D.3.6	3,09 (d)	544	C

[0347]Tabela D.4 Exemplos preparados a partir de ácido (*E*)-4-((3-(7-

carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (Exemplo nº C.1) empregando o Procedimento Geral D

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Metilamina		D.4.1	1,60 (f)	363	C
Dimetilamina		D.4.2	1,66 (f)	377	C
Etanamina		D.4.3	1,68 (f)	377	C
Ciclopropanamina		D.4.4	1,70 (f)	389	C

[0348]Tabela D.5 Exemplos preparados a partir de um ácido e 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (Exemplo nº L.1) empregando o Procedimento Geral D

Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
-------	---------	------------	---------------------------------------	-----------------------------	----------------------

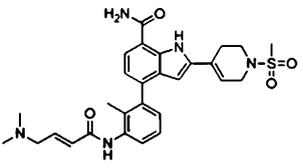
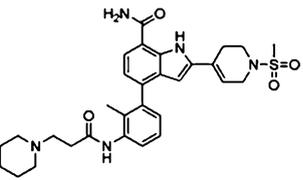
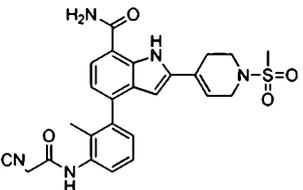
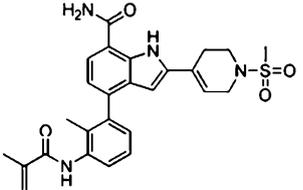
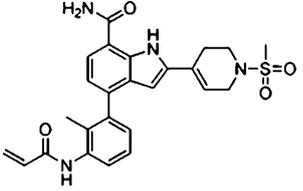
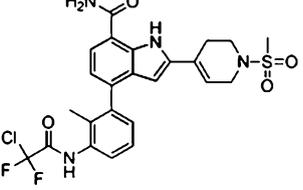
Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 4-ciclopropilbenzoico [Astra tech]		D.5.1	1,77 (f)	535	B

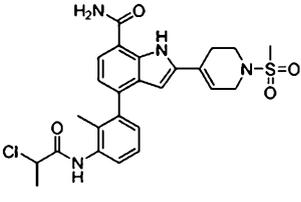
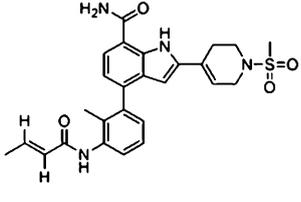
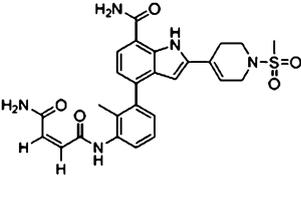
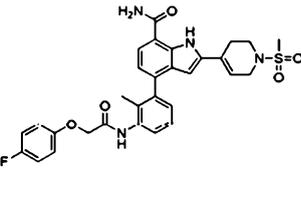
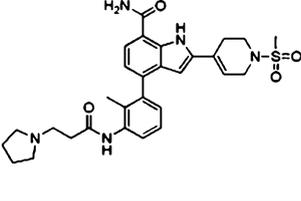
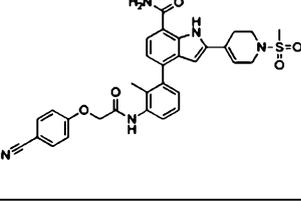
[0349]Tabela D.6 Exemplos preparados a partir de 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº A.1) empregando o Procedimento Geral B

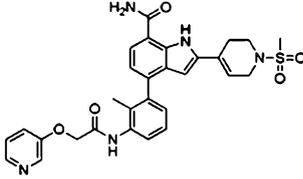
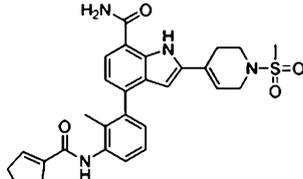
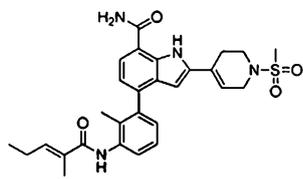
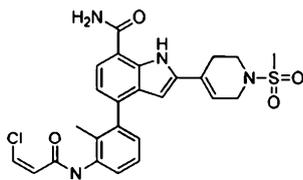
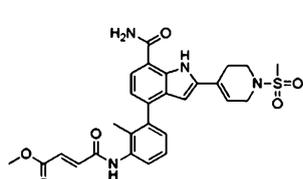
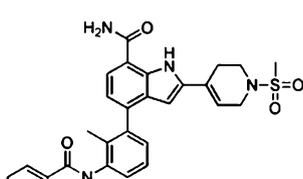
Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 2-((dimetilamino)metil)acrílico (preparado usando J a partir de ácido 2-(bromometil)acrílico e cloridrato de dimetilamina)		D.6.1	2,24 (d)	363	A
Ácido 2-((dimetilamino)metil)acrílico (preparado usando J a partir de ácido 2-(bromometil)acrílico e morfolina)		D.6.2	2,27 (d)	405	A

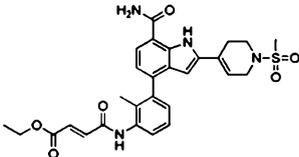
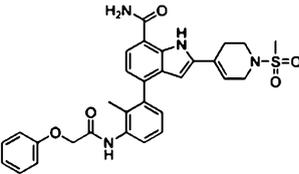
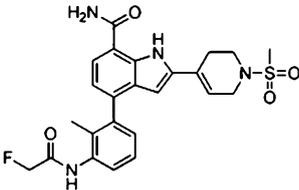
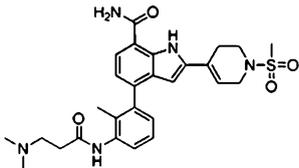
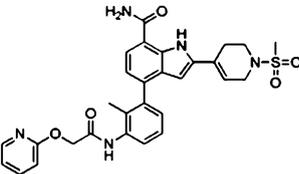
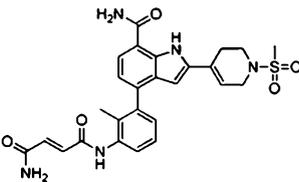
[0350]Tabela D.7: Exemplos preparados a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº A.4.5) empregando o Procedimento Geral D.

Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido (Z)-2-metilbut-2-enoico		D.7.1	0,73 (e)	507	A

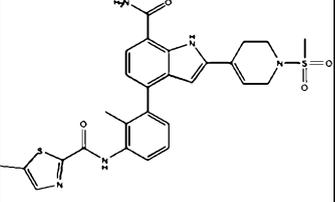
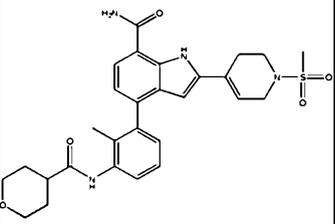
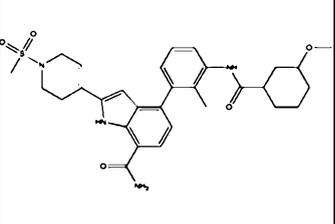
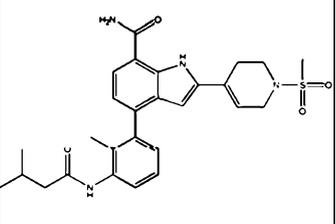
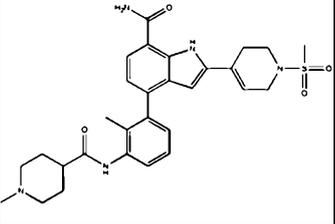
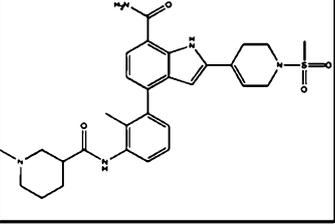
Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato do ácido (<i>E</i>)-4-(dimetilamino)but-2-enoico		D.7.2	0,57 (e)	536	A
Ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico		D.7.3	0,59 (e)	564	B
Ácido 2-cianoacético		D.7.4	0,66 (e)	492	A
Ácido metacrílico		D.7.5	0,71 (e)	493	A
Ácido acrílico		D.7.6	0,68 (e)	479	A
Ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético		D.7.7	0,77 (e)	537	A

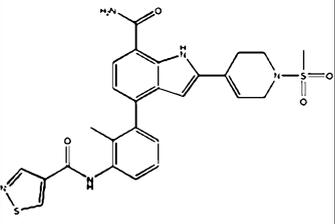
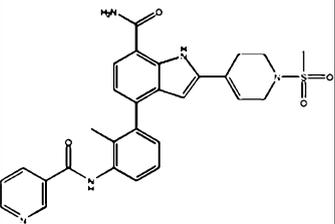
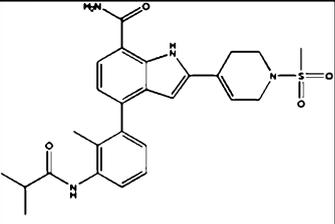
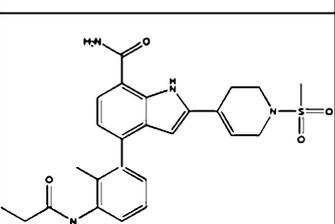
Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 2-cloropropanoico		D.7.8	0,72 (e)	515	A
Ácido (E)-but-2-enoico		D.7.9	0,71 (e)	493	A
Ácido (Z)-4-amino-4-oxobut-2-enoico		D.7.10	0,62 (e)	522	A
Ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético		D.7.11	0,78 (e)	577	A
Ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico		D.7.12	0,58 (e)	550	A
Ácido 2-(4-cianofenoxi)acético		D.7.13	0,75 (e)	584	A

Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 2-(piridin-3-iloxi)acético		D.7.14	0,58 (e)	560	A
Ácido ciclopent-1-enocarboxílico		D.7.15	0,75 (e)	519	A
Ácido (E)-2-metilpent-2-enoico		D.7.16	0,78 (e)	521	A
Ácido (Z)-3-cloroacrílico		D.7.17	0,70 (e)	513	A
Ácido (E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enoico		D.7.18	0,72 (e)	537	A
Ácido ciclohex-1-enocarboxílico		D.7.19	0,78 (e)	533	A

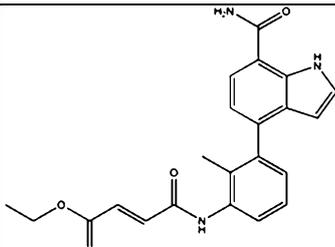
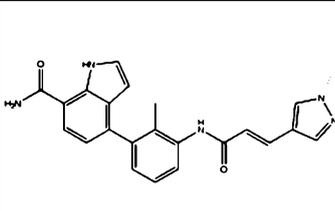
Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido (<i>E</i>)-4-etoxi-4-oxobut-2-enoico		D.7.20	0,75 (e)	551	A
Ácido 2-fenoxiacético		D.7.21	0,79 (e)	559	A
Ácido 2-fluoroacético		D.7.22	0,66 (e)	485	A
Ácido 3-(dimetilamino)propanoico		D.7.23	0,58 (h)	524	A
Ácido 2-(piridin-2-iloxi)acético		D.7.24	0,69 (e)	560	A
Ácido (<i>E</i>)-4-amino-4-oxobut-2-enoico		D.7.25	0,59 (e)	522	A

Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 2-clorobutanoico		D.7.26	0,74 (e)	529	A
Ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico		D.7.27	0,52 (e)	579	A
Ácido 2-(piridazin-3-iloxi)acético		D.7.28	0,61 (e)	561	A
Ácido ciclohexanocarboxílico		D.7.29	1,75 (e)	535	A
Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico		D.7.30	0,75 (ae)	550	A
Ácido ciclopentanocarboxílico		D.7.31	0,75 (ae)	521	A

Ácido	Produto	Exemplo no	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 5-metiliazol-2-carboxílico		D.7.32	0,77 (ae)	550	A
Ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico		D.7.33	0,65 (ae)	537	A
Ácido 3-metoxiciclohexanocarboxílico		D.7.34	0,71 (ae)	565	A
Ácido 3-metilbutanoico		D.7.35	0,73 (ae)	509	A
Ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico		D.7.36	0,56 (ae)	550	A
Ácido 1-metilpiperidina-3-carboxílico		D.7.37	0,57 (ae)	550	B

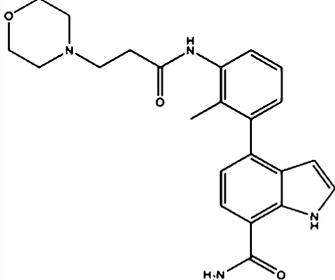
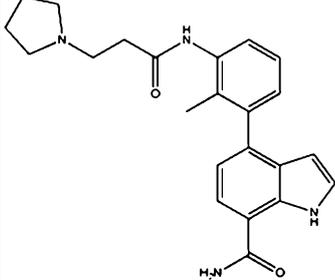
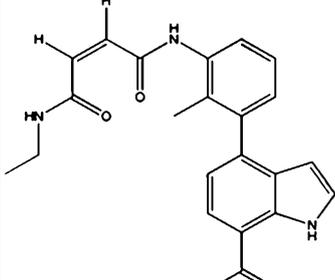
Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido isotiazol-4-carboxílico		D.7.38	0,67 (ae)	536	A
Ácido nicotínico		D.7.39	0,59 (ae)	530	A
Ácido isobutírico		D.7.40	0,69 (ae)	495	A
Ácido propiônico		D.7.41	0,67 (e)	481	A

[0351]Tabela D.8: Compostos produzidos a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº 16) empregando o Procedimento Geral D.

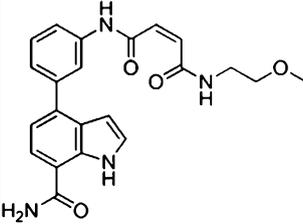
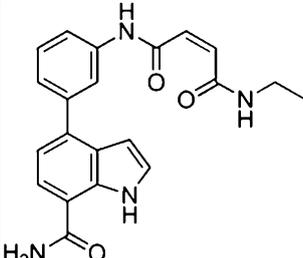
Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido (E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enoico		D.8.1	0,69 (ae)	392	A
Ácido (E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)acrílico		D.8.2	0,62 (ae)	400	B

Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido (<i>E</i>)-3-(piridin-2-il)acrílico		D.8.3	0,55 (ae)	397	B
Ácido (<i>E</i>)-3-(piridin-3-il)acrílico		D.8.4	0,53 (ae)	397	B
Ácido (<i>E</i>)-3-(tiazol-2-il)acrílico		D.8.5	0,65 (ae)	403	B
Ácido (<i>E</i>)-3-ciclopropilacrílico		D.8.6	0,69 (ae)	360	B
Ácido 2-fenilacrílico		D.8.7	0,75 (ae)	396	B

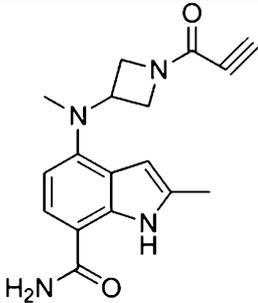
Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido (<i>E</i>)-4-metilpent-2-enoico		D.8.8	0,74 (ae)	362	B
Ácido (<i>E</i>)-but-2-enoico		D.8.9	0,64 (ae)	334	B
Ácido metacrílico		D.8.10	0,65 (ae)	334	C
Ácido 2-metilenobutanoico		D.8.11	0,69 (ae)	348	C
Ácido acético		D.8.12	0,56 (ae)	308	C

Ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Ácido 3-morfolinopropanoico		D.8.13	0,50 (ae)	407	C
Ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico		D.8.14	0,51 (ae)	391	C
Ácido (Z)-4-(etilamino)-4-oxobut-2-enoico		D.8.15	0,62 (ae)	391	A

[0352]Tabela D.9 Exemplos preparados a partir de ácido (Z)-4-((3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)fenil)amino)-4-oxobut-2-enoico (Preparação nº 14) empregando o Procedimento Geral D

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-metoxietilamina		D.9.1	1,42 (g)	407	B
Etanamina		D.9.2	1,41 (g)	377	A

[0353]Tabela D.10. Exemplos preparados a partir de ácido propiólico com uma amina empregando o Procedimento Geral D

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com ácido metilborônico e G com HCl)		D.10.1	1,35 (at)	311	A

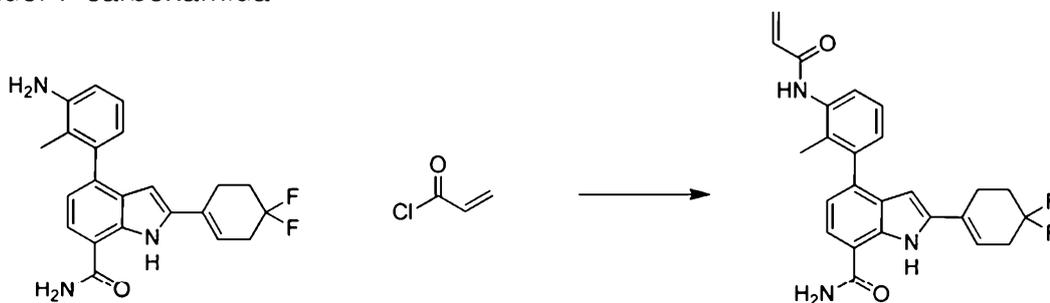
Procedimento Geral E: Formação de amida a partir de amina e haleto ou anidrido ácido

[0354]A uma solução de uma amina (1 a 3 eq, de preferência 1 a 3 eq), opcionalmente como um sal cloridrato, em um solvente orgânico (como DCM, DCE, DMF, DMA, NMP, THF, Et₂O ou 1,4-dioxano, de preferência DMF, DMA ou DCM) é adicionada uma base (como TEA, DIEA ou piridina; 1 a 4 eq, de preferência TEA ou DIEA, 1 a 3 eq) e um haleto ácido ou anidrido (1 a 4 eq, de preferência 1 a 4 eq). A mistura é opcionalmente resfriada até cerca de 0 °C antes da adição de um haleto ou anidrido ácido. A mistura é deixada agitar entre 0 e 60 °C (de preferência entre 0 e 50 °C) por aproximadamente 5 minutos a 20 horas (de preferência aproximadamente 20 minutos a 2 horas). A mistura é opcionalmente neutralizada com AcOH. A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto final. A mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionada entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma

ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. Alternativamente, o resíduo resultante da concentração da reação é suspenso em água, sonicado e coletado por filtração a vácuo.

Ilustração do Procedimento Geral E:

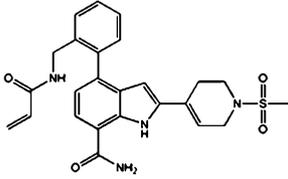
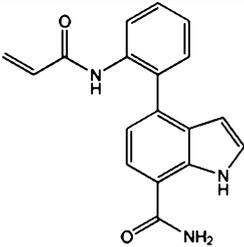
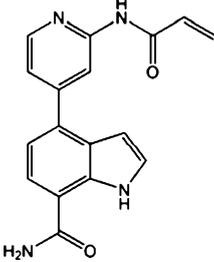
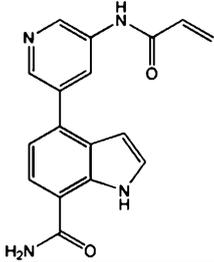
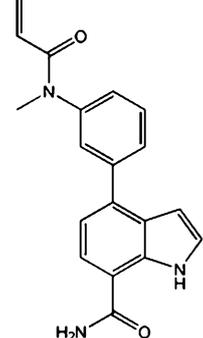
Exemplo nº E.1. 4-(3-Acrilamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

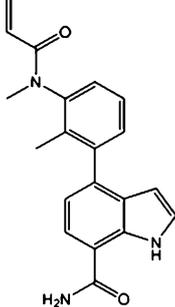
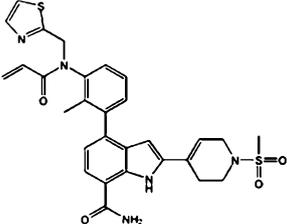
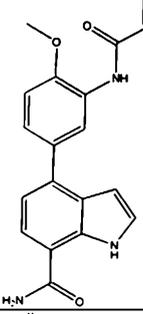
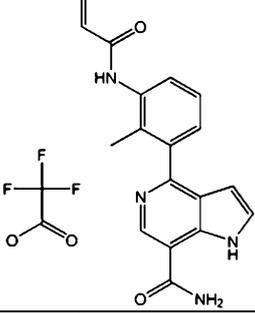
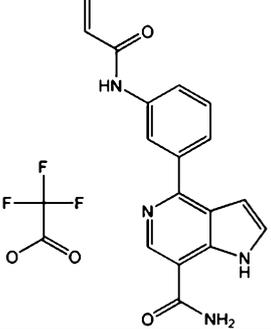


[0355]A um frasco, adicionou-se 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,189 g, 0,496 mmol, Exemplo nº 21) em DCM (5 mL) e DIEA (0,129 mL, 0,743 mmol). A mistura foi resfriada até cerca de 0 °C e cloreto de acrilóila (0,044 mL, 0,545 mmol) foi adicionado com agitação. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente durante cerca de 20 min, então concentrada e o resíduo foi suspenso em água (30 mL). A suspensão foi sonicada por aproximadamente 5 minutos, filtrada, lavada com água, éter e seca sob vácuo. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel e eluído com heptano/EtOAc (0-100%) para fornecer 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,16 g, 74%): LC/MS (Tabela 1, Método g) R_t = 3,02 min; MS m/z: 436 (M+H)⁺. (BTK IC₅₀ = A)

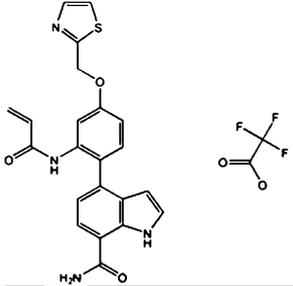
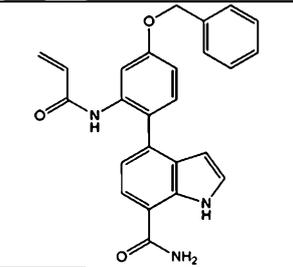
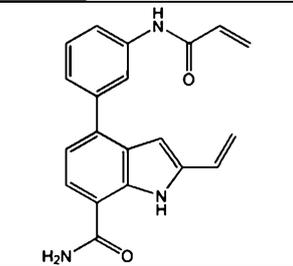
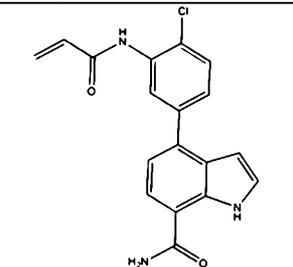
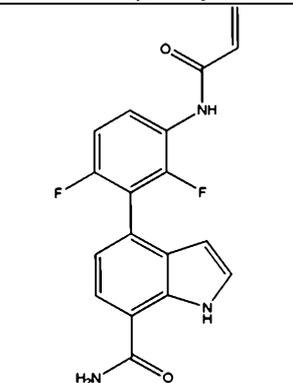
[0356]Tabela E.1. Exemplos preparados a partir de cloreto de acrilóila

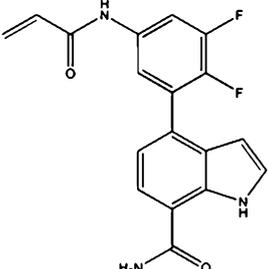
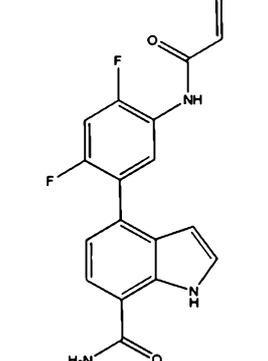
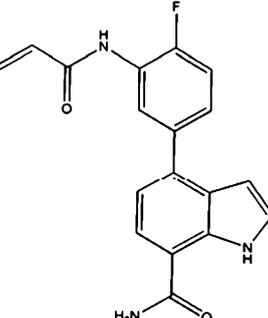
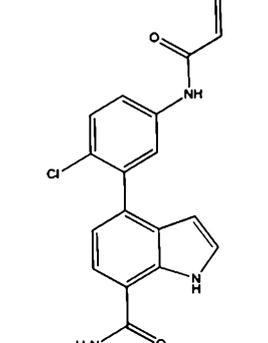
empregando o Procedimento Geral E

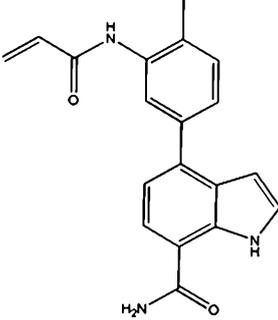
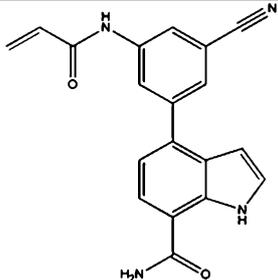
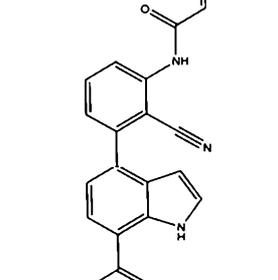
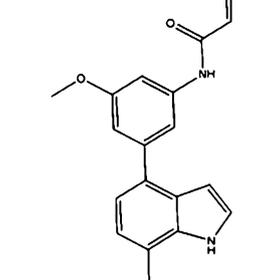
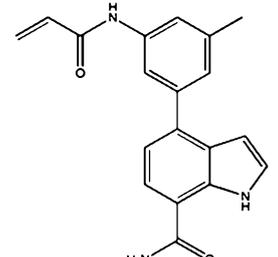
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(2-(aminometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 18 e 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamato de terc-butila [JW] e G com HCl)		E.1.1	1,47 (f)	479	A
4-(2-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº A.5.1)		E.1.2	1,32 (f)	306	C
4-(2-aminopiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº A.5.3)		E.1.3	0,96 (f)	307	A
4-(5-aminopiridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº A.5.4)		E.1.4	0,90 (f)	307	A
4-(3-(metilamino)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-N-metilanilina)		E.1.5	1,41 (f)	320	A

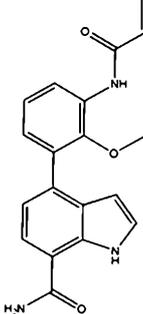
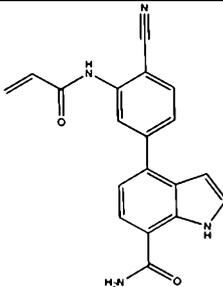
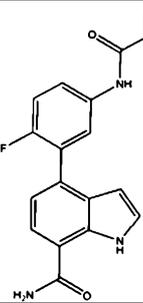
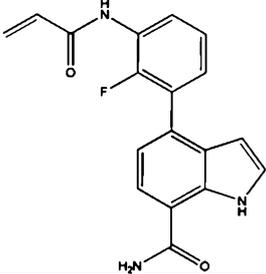
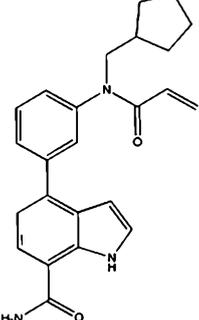
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-metil-3-(metilamino)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo- <i>N</i> ,2-dimetilanilina [Beta Pharm])		E.1.6	1,45 (f)	334	B
4-(2-metil-3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº H.2.1)		E.1.7	1,75 (g)	576	A
4-(3-amino-4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 5-bromo-2-metoxianilina)		E.1.8	0,63 (ae)	336	B
4-(3-amino-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando A da Preparação nº 9 e 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [CombiBlocks])		E.1.9	1,94 (d)	321	A
4-(3-amino-2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 9 e 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina)		E.1.10	2,04 (d)	307	A

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(<i>R</i>)-4-(3-aminopiperidin-1-il)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando B a partir da Preparação nº 27 e piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butila, N com Cs ₂ CO ₃ , G com HCl e O)		E.1.11*	1,27 (f)	472	A
4-(3-amino-4-(benziloxy)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 2 e Preparação nº 34)		E.1.12	3,18 (d)	412	C
4-(3-amino-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando R a partir da Preparação nº Q.1, A da Preparação nº P.1)		E.1.13	2,79 (d)	419	B
4-(3-amino-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 2 e Preparação nº 35)		E.1.14	2,80(o)	412	C
4-(3-amino-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando S a partir de 1-bromo-3-metoxi-5-nitrobenzeno com BBr ₃ , Q a partir de tiazol-2-ilmetanol, R com Fe, P com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) e A a partir da Preparação nº 2		E.1.15	2,77(d)	419	B

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-amino-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e Preparação nº R.1)		E.1.16	2,77(d)	419	C
4-(2-amino-4-(benziloxi)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando R a partir da Preparação nº 36 com Fe e A a partir da Preparação nº P.1)		E.1.17	3,29 (d)	412	C
4-(3-aminofenil)-2-etil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº 20, Etapa C)		E.1.18	2,93 (d)	332	A
4-(3-amino-4-clorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 5-bromo-2-cloroanilina)		E.1.19	0,67 (ae)	340	A
4-(3-amino-2,6-difluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-2,4-difluoroanilina)		E.1.20	0,62 (ae)	342	A

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(5-amino-2,3-difluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-4,5-difluoroanilina)		E.1.21	0,66 (ae)	342	A
4-(5-amino-2,4-difluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 5-bromo-2,4-difluoroanilina)		E.1.22	0,62 (ae)	342	A
4-(3-amino-4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 5-bromo-2-fluoroanilina)		E.1.23	0,62 (ae)	324	A
4-(5-amino-2-clorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-4-cloroanilina)		E.1.24	0,65 (ae)	340	A

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-amino-4-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 5-bromo-2-metilanilina)		E.1.25	0,63 (ae)	320	A
4-(3-amino-5-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-3-ciano anilina)		E.1.26	0,63 (ae)	331	B
4-(3-amino-2-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 de 3-bromo-2-ciano anilina)		E.1.27	0,58 (ae)	331	B
4-(3-amino-5-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-5-metoxianilina)		E.1.28	0,63 (ae)	336	B
4-(3-amino-5-metilfenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-5-metilanilina)		E.1.29	0,65 (ae)	320	B

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-amino-2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida 2 (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-2-metoxianilina)		E.1.30	0,63 (ae)	336	B
4-(3-amino-4-cianofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 2-amino-4-bromobenzonitrila)		E.1.31	0,59 (ae)	331	A
4-(5-amino-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-4-fluoroanilina)		E.1.32	0,63 (ae)	324	B
4-(3-amino-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 e 3-bromo-2-fluoroanilina)		E.1.33	0,62 (ae)	324	A
4-(3-(<i>N</i> -(ciclopentilmetil)acrilamido)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando H a partir da Preparação nº A.1 e ciclopentanocarbaldeído)		E.1.34	0,79 (ae)	388	C

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-(<i>N</i> -isobutilacrilamido)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando H a partir da Preparação nº A.1 e isobutiraldeído)		E.1.35	0,75 (ae)	362	B

[0357]Tabela E.2 Exemplos preparados a partir de 4-(3-aminofenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº A.1) empregando o Procedimento Geral E

Cloreto ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloreto de 5-metilisoxazol-4-carbonila		E.2.1	2,61 (c)	361	C
Cloridrato do cloreto de 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonila [J. Med. Chem., 1980, 23 (8) 865]		E.2.2	1,36 (f)	375	C

[0358]Tabela E.3. Exemplos preparados a partir de 4-(2-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Exemplo nº A.4.2) empregando o Procedimento Geral E

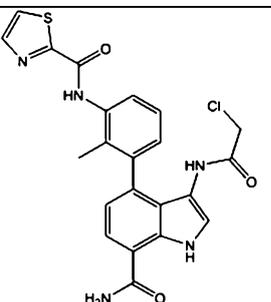
Cloreto ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloreto de acetila		E.3.1	1,41 (f)	453	B

[0359]Tabela E.4 Exemplos preparados a partir de *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Exemplo nº 1) empregando o Procedimento Geral E

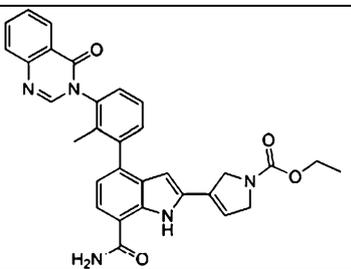
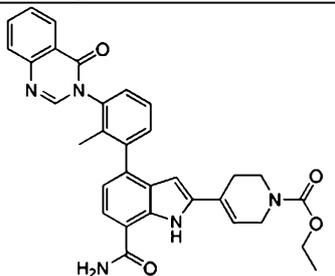
Cloreto ácido ou anidrido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloreto de 2-cloroacetila		E.4.1	3,17 (d)	558	B
Cloreto de propionila		E.4.2	3,10 (d)	538	C
Anidrido acético		E.4.3	3,01 (d)	524	B

[0360]Tabela E.5 Exemplos preparados a partir de *N*-(3-(3-amino-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (Preparação nº 7) empregando o Procedimento Geral E

Cloreto ácido ou anidrido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
---------------------------	---------	------------	---------------------------------------	------------------------------------	----------------------

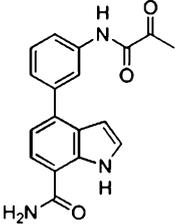
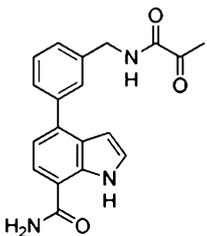
Cloreto ácido ou anidrido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloreto de 2-cloroacetila		E.5.1	2,79(d)	468	C

[0361]Tabela E.6. Exemplos preparados a partir de carbono-cloridrato de etila empregando o Procedimento Geral E

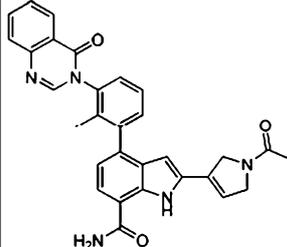
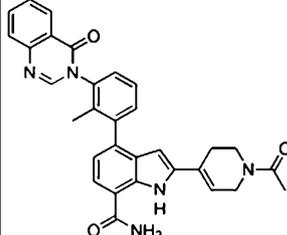
Amina	Produto	Exempl o nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº G.1)		E.6.1	2,74 (o)	534	A
4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº G.1.1)		E.6.2	2,82 (o)	548	A

[0362]Tabela E.7 Exemplos preparados a partir de cloreto de 2-oxopropanoíla (preparado a partir de ácido pirúvico e éter 1,1-diclorodimetílico [Synthesis, 1975, 3 163-164]) empregando o Procedimento Geral E

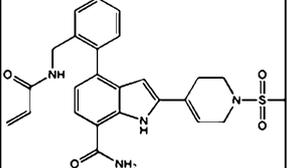
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
-------	---------	------------	---------------------------------------	-----------------------------	----------------------

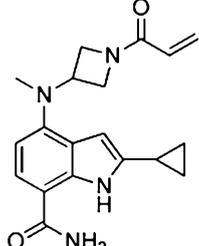
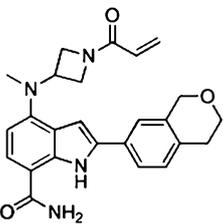
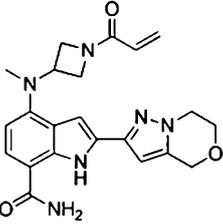
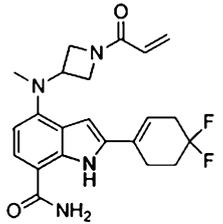
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(3-aminofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparação nº A.1)		E.7.1	1,47 (g)	322	B
4-(3-(aminometil)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de cloridrato de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina com 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida [Preparação nº 2])		E.7.2	1,41 (g)	336	B

[0363]Tabela E.8 Exemplos preparados a partir de cloreto de acetila empregando o Procedimento Geral E

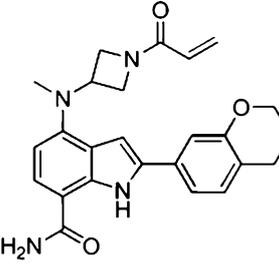
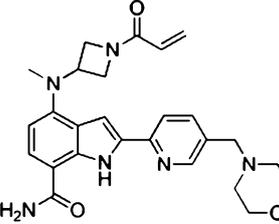
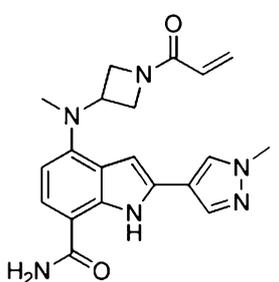
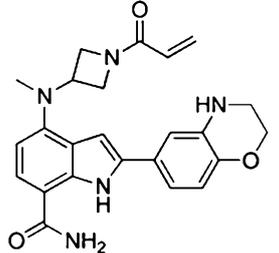
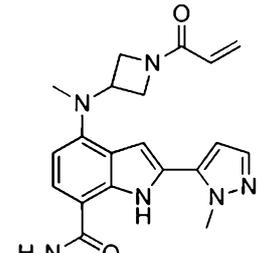
Cloreto ácido	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2-(2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº G.1)		E.8.1	2,72 (d)	504	A
4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº G.1.1)		E.8.2	1,78 (a)	518	A

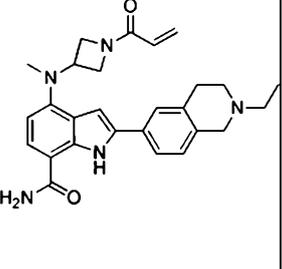
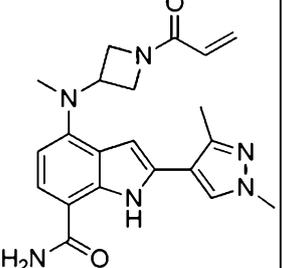
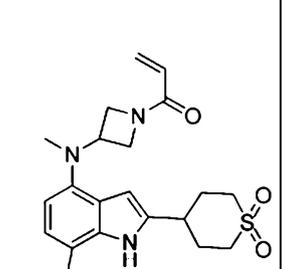
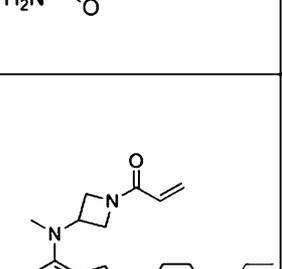
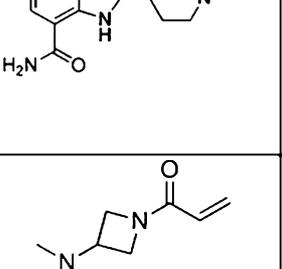
[0364]Tabela E.9. Exemplos preparados a partir de cloreto de acrilóila com uma amina empregando o Procedimento Geral E

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(2-(Aminometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado		E.9.1	1,47 (f)	479	A

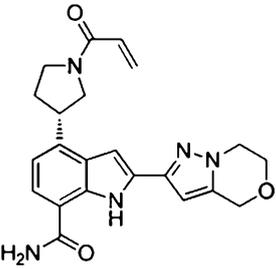
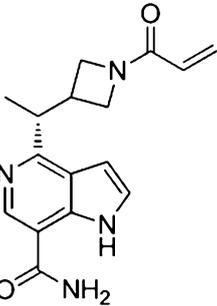
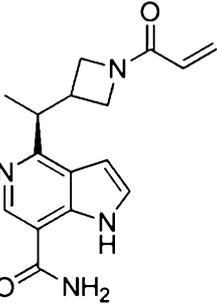
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
usando A a partir da Preparação nº 18 com 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamato de <i>tert</i> -butila [JW] e G com HCl)					
4-(Azetidín-3-il(metil)amino)-2-ciclopropil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com ácido ciclopropilborônico [SCRC] e G com HCl)		E.9.2	1,38 (aa)	339	A
4-(Azetidín-3-il(metil)amino)-2-(isocroman-7-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 2-(isocroman-7-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano [preparado usando P e 7-bromoisocromano] e G com HCl)		E.9.3	1,44 (aa)	431	A
4-(Azetidín-3-il(metil)amino)-2-(6,7-dihidro-4 <i>H</i> -pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando P a partir da Preparação nº 40, Etapa A com 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, A com a Preparação nº 44, C com LiOH, D com NH ₄ Cl e G com HCl)		E.9.4	1,46 (a)	421	A
4-(Azetidín-3-il(metil)amino)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano[Syngene] e G com HCl)		E.9.5	1,53 (aa)	415	A

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (WO2005/73206 A1) e G com HCl)		E.9.6	1,44 (ab)	457	A
Cloridrato de (<i>S</i>)-2-metil-4-(piperidín-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando X a partir da Preparação nº 39 com LiOH, D com NH ₄ Cl, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 5) e G com HCl)		E.9.7	1,58 (a)	312	A
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-metil-4-(piperidín-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando X a partir da Preparação nº 39 com LiOH, D com NH ₄ Cl, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 5) e G com HCl)		E.9.8	1,64 (a)	312	A
4-(Azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6-morfolinopiridín-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-2-il)morfolina e G com HCl)		E.9.10	1,22 (at)	461	A
Cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirano[4,3- <i>b</i>]piridín-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº40 com ácido (7,8-dihidro-5 <i>H</i> -pirano[4,3- <i>b</i>]piridín-3-il)borônico [Anichem]) e G com HCl)		E.9.11	1,48 (au)	432	A

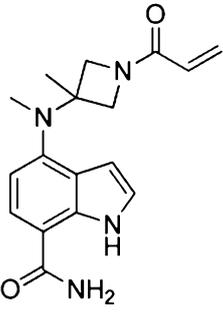
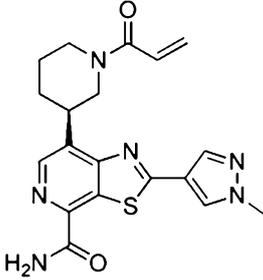
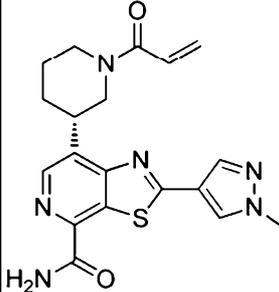
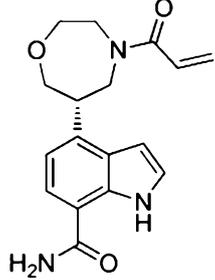
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(croman-7-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando P a partir de 7-bromocromano [Arkpharm] com bis(pinacolato)diboro, A com Preparação nº 40 e G com HCl)		E.9.12	1,51 (av)	431	A
4-(Azetidin-3-il)(metil)amino)-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando G a partir da Preparação nº 48 com HCl)		E.9.13	1,60 (aw)	475	A
Cloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol e G com HCl)		E.9.14	1,51 (aw)	379	A
Dicloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]oxazin-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 3-((7-carbamoil-2-iodo-1 <i>H</i> -indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Arkpharminc] e G com HCl)		E.9.15	1,37 (av)	432	A
Cloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol e G com HCl)		E.9.16	1,28 (be)	379	A

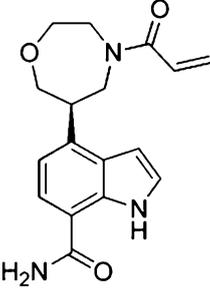
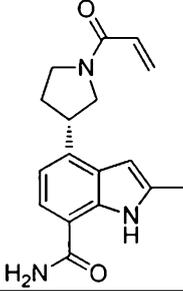
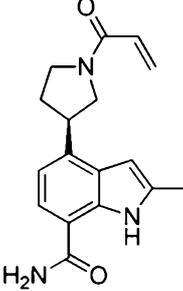
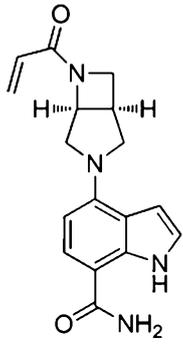
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol e G com HCl)		E.9.17	1,12 (av)	458	A
Cloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol e G com HCl)		E.9.18	1,29 (av)	393	A
Cloridrato de 4-(azetidin-3-il(metil)amino)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com 1,1-dióxido de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-tiopirano [JWpharmlab], L com Pd/C e G com HCl)		E.9.19	1,41 (aw)	431	A
4-(Azetidin-3-il)(metil)amino)-2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando J a partir de 1-iodopropano com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina [Arkpharminc], A com Preparação nº 40, L com Pd/C e G com HCl)		E.9.20	1,10(av)	424	A
4-(Azetidin-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparação nº 41)		E.9.21	1,28 (av)	369	A

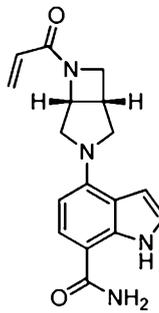
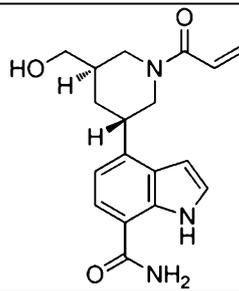
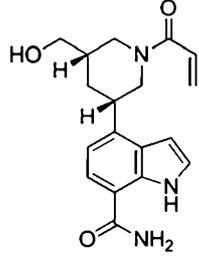
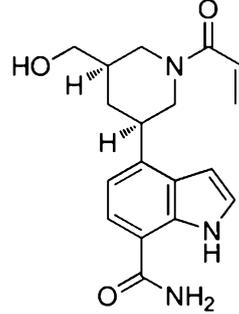
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2,2,2-Trifluoroacetato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando X a partir da Preparação nº 42 com KOH, D com NH ₄ Cl e G com TFA)		E.9.22	1,18 (ay)	372	B
Cloridrato de (R)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolín-2-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando Y a partir da Preparação nº 43, A com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [Arkpharm], O, separação quiral (Tabela 2, Método 4) e G com HCl)		E.9.23	1,40(a)	380	A
Cloridrato de (S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(morfolín-2-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando Y a partir da Preparação nº 43, A com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol [Arkpharm], O, separação quiral (Tabela 2, Método 4) e G com HCl))		E.9.24	1,36(a)	380	A
Cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-metil-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com ácido metilborônico e G com HCl)		E.9.25	1,30 (az)	313	A
(R)-2-(6,7-Dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(pirrolidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando P a partir da Preparação nº Y.1 com 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, A com Preparação nº 44, separação quiral (Tabela 2, Método 6), C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.9.26	1,58 (ba)	406	A

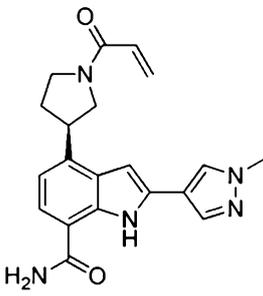
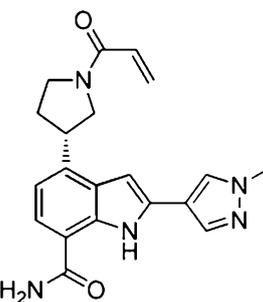
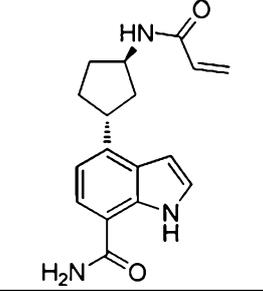
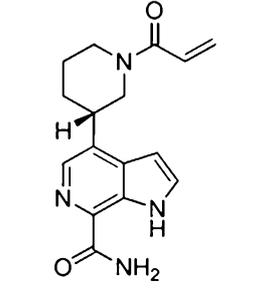
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(S)-2-(6,7-Dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando P a partir da Preparação nº Y.1 com 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, A com Preparação nº 44, separação quiral (Tabela 2, Método 6), C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.9.27	1,58 (ba)	406	A
(R)-4-(1-(Azetidín-3-il)etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamida (preparado usando AA a partir de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila [JWpharm] com <i>N</i> -(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metano sulfonamida, W com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)), A com Preparação nº 37, L com Pd/C, C com LiOH, D com NH ₄ Cl, separação quiral (Tabela 2, Método 7) e G com HCl)		E.9.28	1,03 (a)	299	A
(S)-4-(1-(Azetidín-3-il)etil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-7-carboxamida (preparado usando AA a partir de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila [JWpharm] com <i>N</i> -(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metano sulfonamida, W com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)), A com Preparação no 37, L com Pd/C, C com LiOH, D com NH ₄ Cl, separação quiral (Tabela 2, Método 7) e G com HCl)		E.9.29	0,99 (a)	299	B

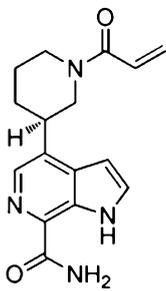
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-((<i>R</i>)-1,4-Oxazepan-6-il)-7,7a-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando C a partir da Preparação nº AH.1 com LiOH, D com NH ₄ Cl, L com Pd(OH) ₂ , separação quiral (Tabela 2, Método 8) e G com HCl)		E.9.30	0,97	315 (a)	A
4-((<i>S</i>)-1,4-Oxazepan-6-il)-7,7a-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando C a partir da Preparação nº AH.1 com LiOH, D com NH ₄ Cl, L com Pd(OH) ₂ , separação quiral (Tabela 2, Método 8) e G com HCl)		E.9.31	0,97 (as)	315	C
Cloridrato de (<i>R</i>)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando Z a partir da Preparação nº AB.1, separação quiral (Tabela 2, Método 9) e G com HCl)		E.9.32	1,04 (as)	299	A
Cloridrato de (<i>S</i>)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando Z a partir da Preparação nº AB.1, separação quiral (Tabela 2, Método 9) e G com HCl)		E.9.33	1,04 (a)	299	B
4-(Azetidín-3-ilamino)-1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (preparado usando O a partir da Preparação nº AD.1, T com 3-aminoazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila [arkpharm] e G com HCl)		E.9.34	1,10 (ba)	286	A

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
3-((7-carbamoil-1 <i>H</i> -indol-4-il)(metil)amino)-3-metilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (Preparado usando T a partir da Preparação nº 1, Etapa C e 3-amino-3-metilazetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila [AKSCI], J com CH ₃ I, X com LiOH, D com NH ₄ Cl e G com HCl)		E.9.35	1,47 (a)	313	A
(<i>R</i>)-2-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7-(piperidin-3-il)tiazol[5,4- <i>c</i>]piridina-4-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 46 com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butila, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 10) e G com HCl)		E.9.36	1,62 (as)	397	A
(<i>S</i>)-2-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-7-(piperidin-3-il)tiazol[5,4- <i>c</i>]piridina-4-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 46 com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butila, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 10) e G com HCl)		E.9.37	1,60 (as)	397	A
(<i>S</i>)-4-(1,4-Oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando AA com 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Arkpharm] e 1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metano sulfonamida, A com Preparação nº P.1, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 11) e G com HCl)		E.9.38	1,34 (a)	314	A

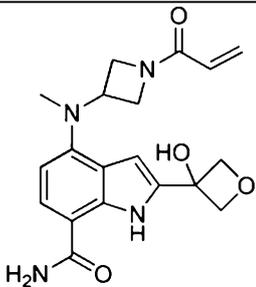
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(<i>R</i>)-4-(1,4-Oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando AA com 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Arkpharm] e 1,1,1-trifluoro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((trifluorometil)sulfonyl)metano sulfonamida, A com Preparação nº P.1, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 11) e G com HCl)		E.9.39	1,33 (a)	314	C
(<i>S</i>)-2-Metil-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 3) a partir da Preparação nº 38, C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.9.40*	1,52 (ba)	298	B
(<i>R</i>)-2-Metil-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 3) a partir da Preparação nº 38, C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.9.41*	1,60 (ba)	298	B
4-((1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida [Anthem] com 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Arkpharm], separação quiral (Tabela 2, Método 13) e G com HCl)		E.9.42	1,39 (ba)	311	B

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir de 4-bromo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida [Anthem] com 3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Arkpharm], separação quiral (Tabela 2, Método 13) e G com HCl)		E.9.43	1,40 (ba)	311	B
4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(Hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 14) a partir da Preparação nº AE.1 e G com HCl)		E.9.44	1,31 (ba)	328	B
4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-(Hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 14) a partir da Preparação nº AE.1 e G com HCl)		E.9.45	1,29 (ba)	328	C
4-(5-(Hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 14) a partir da Preparação nº AE.1 e G com HCl)		E.9.46	1,34 (ba)	328	C
4-(5-(Hidroximetil)piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 14) a partir da Preparação nº AE.1 e G com HCl)		E.9.47	1,30 (ba)	328	B

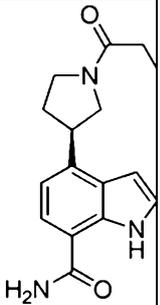
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº Y.1 com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol [arkpharm], separação quiral (Tabela 2, Método 17), C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.9.48	1,39 (a)	364	A
(<i>S</i>)-2-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº Y.1 com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol [arkpharm], separação quiral (Tabela 2, Método 17), C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.9.49	1,50 (ba)	364	B
Cloridrato de 4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-aminociclopentil)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando C a partir da Preparação nº 47 com LiOH, D com NH ₄ Cl e G com HCl)		E.9.50	1,43(a)	298	A
(<i>S</i>)-4-(Piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (Preparado usando A a partir do Exemplo nº 29, Etapa A com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butila, O, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 18) e G com cloreto de acetila)		E.9.51	1,42 (ba)	299	B

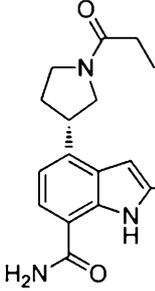
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-4-(Piperidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida (Preparado usando A a partir do Exemplo nº 29, Etapa A com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butila, O, L com Pd/C, separação quiral (Tabela 2, Método 18) e G com cloreto de acetila)		E.9.52	1,43 (ba)	299	B

[0365]Tabela E.9.1. Exemplos preparados a partir de cloreto de acrilóila com uma amina empregando o Procedimento Geral E

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H ₂ O+H) ⁺	Btk IC ₅₀
2,2,2-trifluoroacetato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-2-(3-hidroxioxetan-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando X a partir da Preparação nº 42 com KOH, D com NH ₄ Cl e G com TFA)		E.9.1.1	1,18 (ay)	353	B

[0366]Tabela E.10. Exemplos preparados a partir de cloreto de propionila com uma amina empregando o Procedimento Geral E

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-2-Metil-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 12) a partir da Preparação nº 38, C com LiOH, D com NH ₃ e G com HCl)		E.10.1	1,64 (ba)	200	

<p>(S)-2-Metil-4-(pirrolidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (Preparado usando separação quiral (Tabela 2, Método 12) a partir da Preparação nº 38, C com LiOH, D com NH₃ e G com HCl)</p>		.10.2	E	63 (ba) ¹ ,	00
--	---	-------	---	------------------------	----

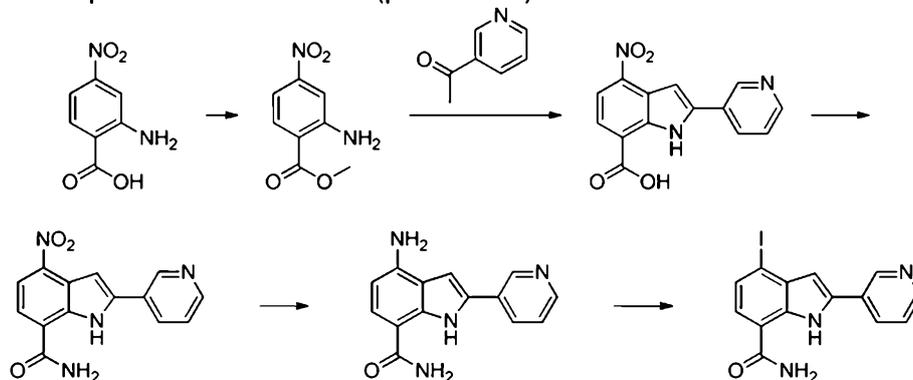
Procedimento Geral F: Formação de 4-iodoindol-7-carboxamida

[0367]A uma solução de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (de preferência 1 eq) em MeOH, adiciona-se lentamente ácido sulfúrico concentrado (de preferência 1 eq). A solução resultante é aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 3 dias. Após resfriar, a reação é neutralizada pela adição de solução aquosa de NaOH até que o pH~10. A reação é extraída com EtOAc, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. A esse intermediário (de preferência 1 eq), adiciona-se metil cetona (1-2 eq, de preferência 2 eq) e um solvente orgânico (de preferência dimetilsulfóxido). A reação é resfriada até aproximadamente -15 °C. Uma base (de preferência *tert*-butóxido de potássio, 2 eq) é adicionada. Após agitação por aproximadamente 2,5 horas à temperatura ambiente, a reação é suprimida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e então agitada por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente. A suspensão resultante é filtrada, lavada com água e o sólido é seco sob alto vácuo. A esse intermediário (de preferência 1 eq), adiciona-se hexafluorofosfato(V) de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfônio (de preferência 2 eq), hidroxibenzotriazol hidratado (de preferência 2 eq) e cloreto de amônio (de preferência 1,5 eq), além de um solvente orgânico (de preferência DMF). Uma base orgânica (de preferência diisopropiletilamina, 4 eq) é adicionada. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é despejada em água e o precipitado resultante é filtrado, lavado com água e EtOAc e coletado. A esse intermediário (de preferência 1 eq), adiciona-se um solvente orgânico (de preferência MeOH) e a solução é purgada com nitrogênio. A essa

solução, adiciona-se paládio 10% sustentado em carbono (de preferência 0,1 eq). A suspensão resultante é tratada com hidrogênio (30 psi). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a reação é filtrada, e os sólidos são enxaguados com MeOH. O filtrado é concentrado. Uma solução de nitrato de sódio (de preferência 2,2 eq) em água é adicionada a uma suspensão gelada desse intermediário (de preferência 1 eq) em um solvente orgânico (de preferência MeCN) e HCl 2N (de preferência 5.4 eq) com agitação, enquanto mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. Após agitação por aproximadamente 30 minutos, uma solução fria de iodeto de potássio aquoso (de preferência 2,5 eq) é adicionada à reação e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. A reação é aquecida até quase 85 °C por aproximadamente 5 minutos. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso saturado para pH 8. A mistura é extraída com DCM. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia ultrarrápida (de preferência sílica gel, éter de petróleo) para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral F

Exemplo nº F.1: 4-Iodo-2-(piridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida



[0368]A uma solução de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (102 g, 560 mmol) em MeOH (1,5 L), adicionou-se lentamente ácido sulfúrico concentrado (0,030 L, 560 mmol). A solução resultante foi aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 3 dias. Após resfriar, o produto foi neutralizado pela adição de solução aquosa de

NaOH até pH~10. O produto bruto foi extraído com EtOAc, seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado para fornecer 2-amino-4-nitrobenzoato de metila (100 g, 91%). LC/MS (Tabela 1, Método ar) $R_t = 1,85$ min; MS m/z 197.1 (M+H)⁺. A uma porção desse material (25 g, 127 mmol) e 1-(piridin-3-il)etanona (30,9 g, 255 mmol) em dimetilsulfóxido (150 mL) a quase -15 °C, adicionou-se *tert*-butóxido de potássio (28,6 g, 255 mmol). Após agitação por aproximadamente 2,5 horas à temperatura ambiente, a reação foi suprimida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (100 mL) e então agitada por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água e seca sob alto vácuo para fornecer ácido 4-nitro-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxílico (22,4 g, 34%). LC/MS (Tabela 1, Método ab) $R_t = 1,50$ min; MS m/z 284.1 (M+H)⁺. A uma mistura desse material (26,9 g, 95 mmol), hexafluorofosfato(V) de ((1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tri(pirrolidin-1-il)fosfônio (99 g, 190 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (29,1 g, 190 mmol) e cloreto de amônio (7,62 g, 142 mmol) em DMF (150 mL), adicionou-se diisopropiletilamina (66,3 mL, 380 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi despejada em 1000 mL de água e o precipitado foi filtrado, lavado com água e EtOAc e coletado para fornecer 4-nitro-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (17,48 g, 56%). LC/MS (Tabela 1, Método ar) $R_t = 1,44$ min; MS m/z 283.1 (M+H)⁺. A uma solução agitada purgada com nitrogênio desse material (17,5 g, 52,6 mmol) em MeOH (1,5 L), adicionou-se paládio 10% sustentado em carbono (5,60 g, 5,26 mmol). A suspensão resultante foi tratada com hidrogênio (30 psi). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a reação foi filtrada, e o sólidos foram enxaguados com MeOH. O filtrado foi concentrado para fornecer 4-amino-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (10 g, 75%). LC/MS (Tabela 1, Método ar) $R_t = 1,10$ min; MS m/z 253.1 (M+H)⁺. Uma solução de nitreto de sódio (7,82 g, 113 mmol) em água (20 mL) foi adicionada a uma suspensão gelada desse material (13 g, 51,5

mmol) em MeCN (150 mL) e cloreto de hidrogênio 2N (188 mL, 376 mmol) com agitação, enquanto mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. Após agitação por aproximadamente 30 minutos, uma solução fria de iodeto de potássio aquoso (21,4 g, 129 mmol) foi adicionada à reação e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. A reação foi aquecida em banho-maria (85 °C) por aproximadamente 5 minutos. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso saturado para pH 8. A mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia ultrarrápida (sílica gel, éter de petróleo) para fornecer *4-iodo-2-(piridin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida* (2,0 g, 9%). LC/MS (Tabela 1, Método ab) $R_t = 1,88$ min; MS m/z 364.0 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

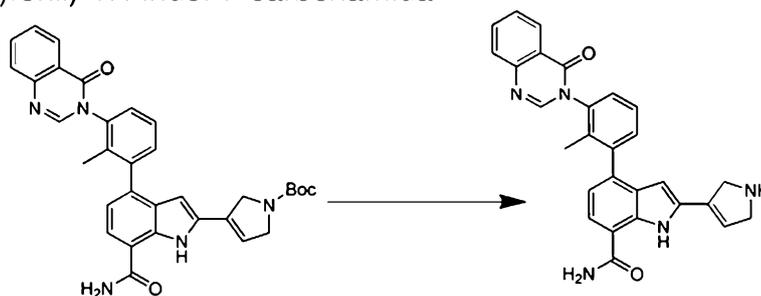
Procedimento Geral G: Clivagem ácida de amina protegida com Boc

[0369]A uma solução de uma *N*-Boc amina (1 eq) em um solvente orgânico (como DCM, DCE, 1,4-dioxano, EtOAc ou MeOH, de preferência DCM, EtOAc ou 1,4-dioxano), adiciona-se um ácido (como TFA ou HCl, de preferência TFA; 2 a 35 eq, de preferência 15 a 25 eq). A mistura é agitada a cerca de 0 a 100 °C (de preferência cerca de 20 a 60 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência 1 a 6 horas). Opcionalmente, uma quantidade adicional de ácido (2 a 35 eq, de preferência 20 a 25 eq) pode ser acrescentada e a mistura é agitada entre 0 e 100 °C (de preferência entre 15 e 60 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência 1 a 6 horas). Se um sólido estiver presente, a mistura pode ser opcionalmente filtrada e o sólido lavado com um solvente orgânico como 1,4-dioxano ou Et₂O. O sólido resultante é então opcionalmente seco sob pressão reduzida para fornecer o composto alvo. Alternativamente, a mistura pode ser opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer composto final. Alternativamente, a mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®) que é

enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

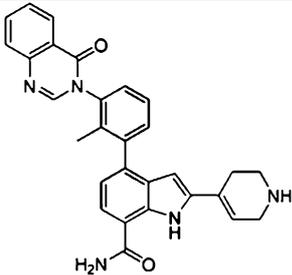
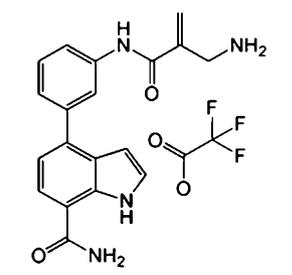
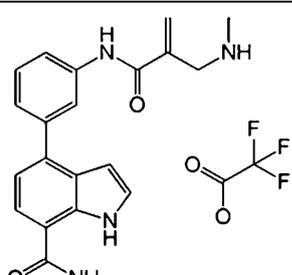
Ilustração do Procedimento Geral G

Exemplo nº G.1. 2-(2,5-Dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida



[0370]A uma solução de 3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila (0,6 g, 1 mmol, Preparação nº 15) em EtOAc (20 mL), adicionou-se HCl/EtOAc à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O sólido foi coletado como um sal por filtração e seco para fornecer *cloridrato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida* (0,5 g, 94%): LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 2,39 min; MS m/z: 462 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ = A).

[0371]Tabela G.1 Exemplos preparado empregando o Procedimento Geral G

N-Boc Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butila (Preparação nº 2)		G.1.1	2,13 (o)	476	A
(2-((3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)fenil)carbamoil)alil)carbamato de di- <i>tert</i> -butila (preparado usando J a partir de ácido 2-(bromometil)acrílico e iminodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butila, D a partir da Preparação nº A.1)		G.1.2	2,17 (d)	335	A
(2-((3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)fenil)carbamoil)alil)-(metil)carbamato de <i>tert</i> -butila (preparado usando J a partir de ácido 2-(bromometil)acrílico e metilcarbamato de <i>tert</i> -butila, D a partir da Preparação nº A.1)		G.1.3	2,20 (d)	349	A

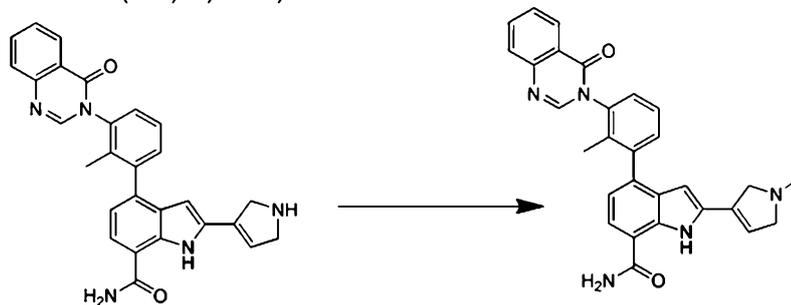
Procedimento Geral H: Aminoação redutiva de aldeído ou cetona com amina primária ou secundária

[0372]Um aldeído ou cetona (de preferência 1,0 eq a 1,3 eq) e uma amina ou sal de amina (de preferência 1,0 a 2,2 eq) são adicionados a um solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos (como DCM, DCE ou MeOH, ou uma mistura de DCE e MeOH, de preferência DCE, MeOH ou MeOH/DCM 1:1) aproximadamente entre a temperatura ambiente e 80 °C (de preferência próximo à temperatura ambiente). Caso usado um sal de amina, então uma base de amina (como TEA ou DIEA, 1,0 a 2,2 eq) é opcionalmente adicionada. AcOH (0,1 eq a 5,0 eq) é opcionalmente adicionado. A mistura é agitada à temperatura ambiente por entre 1 e 90 minutos (de preferência 5 a 30 minutos). Um agente redutor (como

NaBH(OAc)₃, Na(CN)BH₃, NaBH₄, MP-Cyanoborohydride da Biotage™, 0,5 a 5,0 eq, de preferência 2,5-3,0 eq de NaBH(OAc)₃ é adicionado como um sólido ou como uma solução em um solvente orgânico (como DCM, DCE ou MeOH, ou uma mistura de DCE e MeOH). A mistura é agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos a 72 horas (de preferência 1 a 24 horas). A mistura bruta pode ser concentrada sob pressão reduzida ou, opcionalmente, particionada entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl ou Na₂SO₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral H

Exemplo nº H.1. 2-(1-Metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0373]A uma solução de 2-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,1 mmol, Exemplo nº G.1) em MeOH (1 mL), adicionou-se (CH₂O)_n (1,6 mg, 0,054 mmol) à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente por 1 hora sob atmosfera de N₂, NaBH(OAc)₃ (60 mg, 0,27 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida dando origem a um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa para fornecer 2-

(1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (15 mg, 32%): LC/MS (Tabela 1, Método o) $R_t = 2,05$ min; MS m/z : 476 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ A).

[0374]Tabela H.1 Exemplos preparados a partir de 4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº G.1.1) empregando o Procedimento Geral H

Aldeído	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
paraformaldeído		H.1.1	2,08 (o)	490	A

[0375]Tabela H.2 Exemplos preparados a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (Exemplo nº A.4.5) empregando o Procedimento Geral H

Aldeído	Produto	Exemplo no	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
tiazol-2-carbaldeído		H.2.1	1,74 (g)	522	A

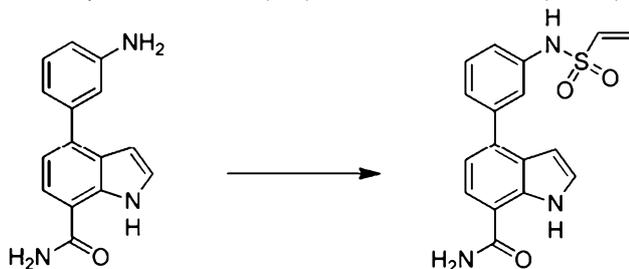
Procedimento Geral I: Formação de sulfonamida a partir de amina e cloreto de sulfonila

[0376]A um balão, adiciona-se uma amina (1,0 eq), opcionalmente como sal de cloridrato, um solvente ou mistura de solventes (como DCM, DCE, EtOAc, THF, 1,4-dioxano, piridina, DME ou piridina/DCM, de preferência THF, opcionalmente com uma base (como TEA, DIEA, de preferência DIEA; 1 a 5 eq, de preferência 1-2 eq) e um cloreto de sulfonila (0,9 a 2,0 eq, de preferência 1,0 a 1,25 eq). A mistura é agitada entre 0 e 80 °C (de preferência entre 0 e 35 °C) por aproximadamente 1 hora

a 24 hora (de preferência 5 a 16 horas). A mistura pode ser opcionalmente concentrada a vácuo dando origem a um resíduo como o composto alvo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionada entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral I

Exemplo nº I.1: 4-(3-(Vinilsulfonamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida



[0377]A uma mistura de 4-(3-aminofenil)-1H-indol-7-carboxamida (0,11 g, 0,438 mmol, Preparação nº A.1), THF (4 mL) e DIEA (0,152 mL, 0,876 mmol) a aproximadamente 0 °C (banho de gelo), adicionou-se cloreto de etenossulfonila (0,058 g, 0,460 mmol, FCH Group). Removeu-se o banho de gelo e a mistura foi agitada por aproximadamente 6 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com água (2x), salmoura e passado através de um separador de fases Biotage. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel utilizando um gradiente de MeOH 0-10% em DCM para fornecer um sólido. O sólido foi triturado com éter (3x, sonicando após cada adição de éter). O sólido foi seco

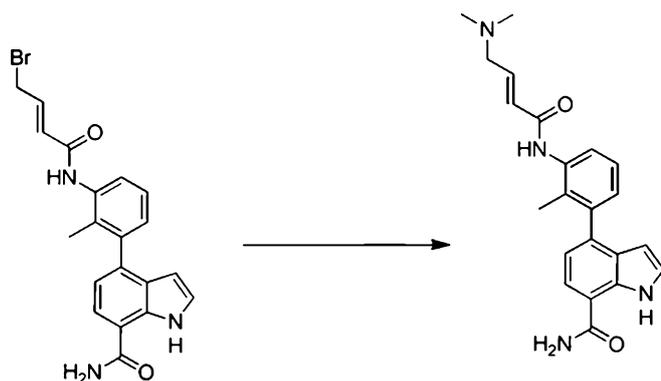
durante a noite sob pressão reduzida a 75 °C para fornecer 4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (29 mg, 19%): LC/MS (Tabela 1, Método c) $R_t = 2,34$ min; MS m/z 342 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Procedimento Geral J: Substituição de alquil haleto com amina nucleofílica

[0378]Um balão é carregado com um alquil haleto (de preferência 1 eq) e um solvente orgânico (como THF, MeCN, DMF, DMA, NMP ou DMSO; de preferência THF ou MeCN). Ao balão, adiciona-se a amina nucleofílica (1 a 25 eq, de preferência 1,2-20 eq) e opcionalmente uma base (como LiHMDS, NaH, K₂CO₃, NaHMDS, NaOt-Bu, KHMDS ou KOt-Bu, de preferência nenhuma, NaH ou K₂CO₃; 1 a 5 eq, de preferência 1-3 eq). A mistura é agitada entre 0 e 100 °C (de preferência próxima a 0-40 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência de 3 a 20 horas). A mistura pode ser opcionalmente concentrada a vácuo dando origem a um resíduo como o composto alvo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. Alternativamente, o resíduo obtido pela concentração da mistura de reação pode ser suspenso em água, sonicado e coletado por filtração a vácuo.

Ilustração do Procedimento Geral J

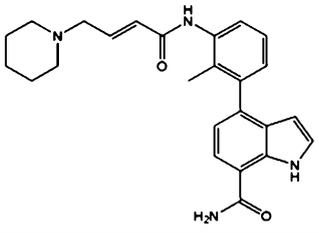
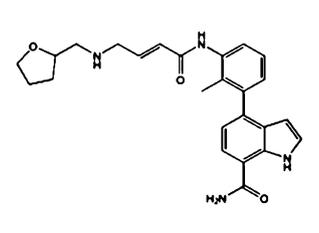
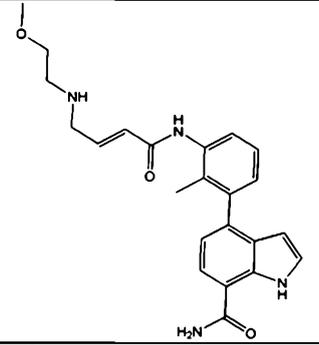
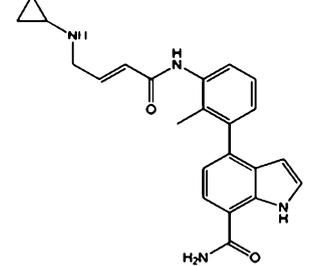
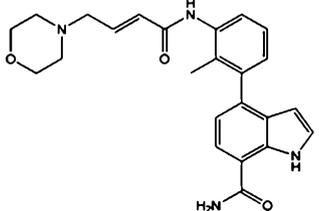
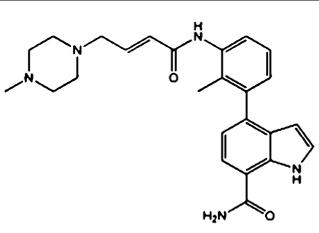
Exemplo nº J.1: (E)-4-(3-(4-(Dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida



[0379]A uma solução de (*E*)-4-(3-(4-bromobut-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1,4 g, 3,40 mmol, preparado usando E a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (Exemplo nº 16) e cloreto de (*E*)-4-bromobut-2-enoíla [*J.Org.Chem.* 2011, 76, 4467]) em THF (24 mL) a 0 °C, adicionou-se dimetilamina 2 M em THF (34,0 mL, 67,9 mmol). A mistura foi agitada por 3 horas enquanto aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e adicionou-se água (15 mL) ao resíduo. A mistura foi sonicada por aproximadamente 20 minutos à temperatura ambiente, filtrada, lavada com água e seca sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado a uma coluna de sílica gel e eluído com MeOH/DCM (0-15%,) para fornecer o produto bruto (0,650 g). O produto bruto foi dissolvido em DMA (5 mL) e adicionou-se água (100 mL) enquanto agitada por 20 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, lavada com água (50 mL x 3) e seca sob pressão reduzida para fornecer (*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,40 g, 31%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,05$ min; MS m/z 377 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ B)

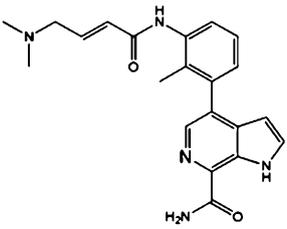
[0380]Tabela J.1 Exemplos preparados a partir de um (*E*)-4-(3-(4-bromobut-2-enamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparado usando E a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (Exemplo nº 16) e cloreto de (*E*)-4-bromobut-2-enoíla [*J.Org.Chem.* 2011, 76, 4467]) empregando o Procedimento Geral J

Amina	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀

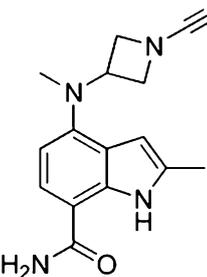
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
piperidina		J.1.1	1,13 (f)	417	B
(tetrahidrofurano-2-il)metanamina		J.1.2	1,13 (f)	433	B
2-metoxietanamina		J.1.3	1,09 (f)	407	C
ciclopropanamina		J.1.4	1,09 (f)	389	B
morfolina		J.1.5	1,06 (f)	419	C
1-metilpiperazina		J.1.6	1,14 (f)	432	C

[0381]Tabela J.2: Exemplo preparado a partir de (E)-4-(3-(4-bromobut-2-

enamido)-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida (preparado usando E a partir de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida (Exemplo nº 2) e cloreto de (E)-4-bromobut-2-enoíla [*J.Org.Chem.* 2011, 76, 4467]) empregando o Procedimento Geral J

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
dimetilamina		J.2.1	0,70 (g)	378	B

[0382]Tabela J.3: Exemplo preparado a partir de brometo cianico com uma amina empregando o Procedimento Geral J

Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 4-(azetidina-3-il(metil)amino)-2-metil-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 40 com ácido metilborônico e G com HCl)		J.3.1	1,39 (at)	284	B

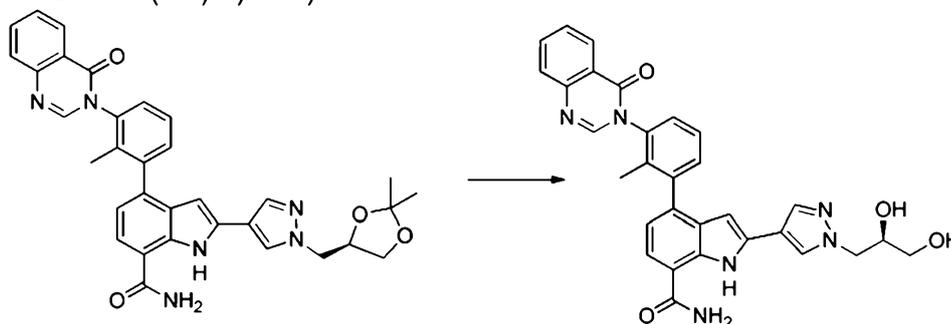
Procedimento Geral K: Hidrólise de acetonida

[0383]A uma solução de uma acetonida (de preferência 1 eq) em um solvente orgânico (como 1,4-dioxano e THF, de preferência THF) , adiciona-se um ácido, como HCl 4 M em 1,4-dioxano (3-100 eq, de preferência 30-40 eq). A mistura de reação é aquecida a cerca de 20-120 °C (de preferência próximo à temperatura ambiente com aquecimento convencional; cerca de a 120 °C com irradiação por micro-ondas) por aproximadamente 0,25 - 24 horas (de preferência aproximadamente 4 horas com aquecimento convencional; aproximadamente 20 minutos com irradiação por micro-ondas). A mistura de reação é deixada resfriar

para a temperatura ambiente antes de ser opcionalmente particionada entre um solvente orgânico (como EtOAc ou DCM) e base aquosa (como NaHCO₃, Na₂CO₃ ou NaOH, de preferência NaHCO₃) e a camada aquosa é opcionalmente extraída com solvente orgânico adicional (como EtOAc ou DCM). A camada orgânica é seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Alternativamente o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado.

Ilustração do Procedimento Geral K:

Exemplo nº K.1*: 2-(1-((*R*)-2,3-Dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0384]A uma solução de 2-(1-(((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,047 g, 0,082 mmol, preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida e (*R*)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (Preparação nº 20), A a partir de 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3*H*)-ona [Pedido de Patente Internacional PCT WO 2011159857]) em THF (5 mL), adicionou-se HCl 4 M em 1,4-dioxano (0,5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método af) para fornecer 2-(1-((*R*)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,035 g, 80%): LC/MS (Tabela 1, Método a)

$R_t = 1,65$ min; MS m/z 535. (Btk $IC_{50} = A$)

[0385]Tabela K.1 Exemplos preparados a partir de um acetona empregando o Procedimento Geral K

Acetonida	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC_{50}
2-(1-(((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida e Preparação nº 21, A a partir de 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona [WO 2011159857])		K.1.1	1,64 (a)	535	A

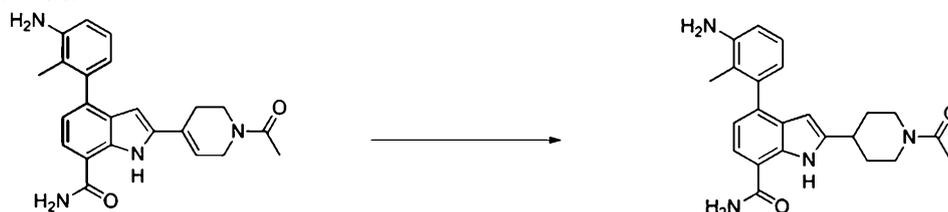
Procedimento Geral L: Hidrogenação de alceno

[0386]Um balão de fundo redondo é carregado com um catalisador à base de paládio, como Pd/C ou Pd(OH)₂ (10 ou 20% em peso, entre 0,005 e 1,0 eq, de preferência 0,5 a 1,0 eq). O balão é esvaziado então limpo com jatos de nitrogênio 2 a 5 vezes (de preferência 3 vezes) antes da adição de um solvente orgânico ou mistura de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH ou MeOH/AcOH, de preferência MeOH/AcOH) sob uma atmosfera de nitrogênio. À mistura, adiciona-se um alceno (de preferência 1 eq), puro ou opcionalmente como uma solução em um solvente orgânico ou mistura de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH ou MeOH/AcOH, de preferência MeOH). A mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (entre 30 e 50 psi) por aproximadamente 1 a 60 horas (de preferência entre 4 e 5 horas). Opcionalmente, a reação pode ser realizada utilizando um instrumento H-cube com cartuchos de Pd/C ou Pd(OH)₂ (10 ou 20% em peso) e o material de partida é passado através do sistema como uma solução no(s) solvente(s) preferido(s). Em casos em que a reação não prossegue até a conclusão, conforme monitorada por

TLC, LC/MS ou HPLC, a mistura pode ser opcionalmente aquecida até entre 30 e 80 °C (de preferência cerca de 50 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência até 16 horas) e, em casos em que o H-cube é usado para realizar a reação, a pressão pode ser aumentada (25 a 50 bar, de preferência 40 a 50 bar). A mistura é então filtrada e o bolo filtrado é enxaguado com um solvente orgânico (como EtOAc, MeOH ou EtOH, de preferência um solvente da reação) e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto.

Ilustração do Procedimento Geral L

Exemplo nº L.1: 2-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0387]2-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (300 mg, 0,772 mmol, preparado usando A com 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº 1) e 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanona [Combi-Blocks], A com ácido 3-amino-2-metilfenilborônico, pinacol éster [Combi-Blocks]) e o solvente MeOH (72 mL) foram adicionado a Pd/C 20% em peso (60,0 mg, 0,564 mmol) em um frasco de pressão de aço inoxidável de 250 mL e agitados por aproximadamente 4,5 horas a 30 psi então a quase 50 °C por aproximadamente 16 horas. A reação foi filtrada, concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado em sílica gel utilizando um gradiente de MeOH 0-10% em DCM para fornecer 2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (77,1 mg, 0,197 mmol): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,06$ min; MS m/z 391. (Btk $IC_{50} = B$)

Procedimento Geral M: Remoção de grupo silila de um *O*-silil éter

Método 1:

[0388]A uma solução de um *O*-silil-éter (1 eq) em um solvente orgânico (como DMF, 1,4-dioxano ou DCM, de preferência DCM), adiciona-se um ácido (como TFA ou HCl, 5 a 50 eq, de preferência 30 eq) e a mistura é agitada entre 0 e 50 °C (de preferência entre 15 e 25 °C) por aproximadamente 1 a 48 h (de preferência entre 4 e 16 horas). Alternativamente, uma quantidade adicional de ácido (5 a 20 eq, de preferência 10 eq) pode ser acrescentada e a mistura é aquecida até cerca de 30 a 100 °C (de preferência cerca de 50 a 80 °C) por aproximadamente 0,5 a 10 horas (de preferência entre 1 e 5 horas).

Método 2:

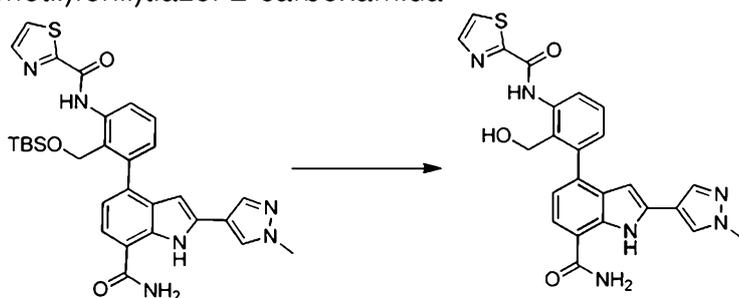
[0389]A uma solução de um *O*-silila (1 eq) em um solvente orgânico (como DMF, 1,4-dioxano ou DCM, de preferência DMF), adiciona-se uma fonte de flúor como HF, TBAF (1 a 10 eq, de preferência 4 eq), e a mistura é agitada a cerca de 20 a 110 °C (de preferência entre 25 e 60 °C) por aproximadamente 1 a 20 horas (de preferência entre 2 e 8 horas).

[0390]Para qualquer um dos métodos, o composto alvo pode opcionalmente ser isolado resfriando a mistura e filtrando o precipitado. Alternativamente, a mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. Alternativamente, a mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH ou EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo fornecendo em um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser

opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO_4 ou Na_2SO_4 anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral M:

Exemplo nº M.1: *N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida



[0391]A uma solução de *N*-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (100 mg, 0,170 mmol, preparado usando D a partir de ácido tiazol-2-carboxílico e 2-(((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Matrix], A e Preparação nº 10) em 1,4-dioxano (2 mL), adicionou-se HCl aquoso 3 N (2 mL, 6,00 mmol) e a mistura foi agitada a quase 25 °C por aproximadamente 3 horas. A solução resultante foi diluída com EtOAc (5 mL) e lavada com água (3 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) para fornecer *N*-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida (36 mg, 45%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27-8,25 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,14-7,12 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,54-4,47 (m, 2H), 3,82 (s, 3H). LC/MS (Tabela 1, Método o) $R_t = 2,73$ min; MS m/z : 473 (M-H) $^+$. (Btk $\text{IC}_{50} = A$)

[0392]Tabela M.1 Exemplos preparados a partir de um *O*-silil éter empregando o Procedimento Geral M

O-silil éter	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
4-(2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)fenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 10 e Preparação nº 11)		M.1.1	3,22 (v)	509	A
4-bromo-2-(1-(2-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)etil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando J a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol com A com (2-bromoetoxi)- <i>tert</i> -butildimetilsilano, 4-bromo-2-iodo-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida, A com 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3 <i>H</i>)-ona [WO 2011159857])		M.1.2	1,70 (a)	505	A

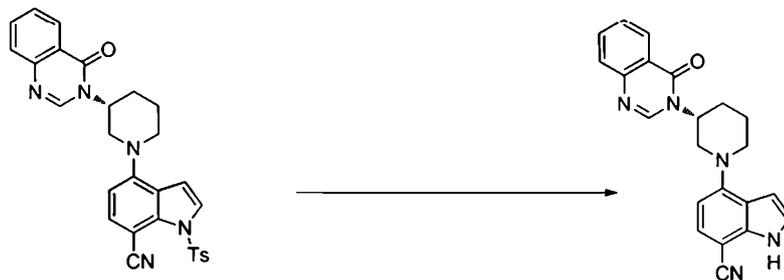
Procedimento Geral N: Hidrólise de sulfonamida

[0393]A um balão contendo uma sulfonamida, por exemplo, um indol protegido com sulfonila (de preferência 1 eq) em um solvente orgânico (como 1,4-dioxano, MeOH ou THF/MeOH, de preferência 1,4-dioxano), adiciona-se uma base (como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ aquoso ou NaOH aquoso, 1-30 eq; de preferência 1-5 eq de Cs₂CO₃). A mistura é agitada a aproximadamente 25-100 °C (de preferência até 60 °C) por 1-72 horas (de preferência entre 1-18 horas). Em casos em que a reação não prossegue até a conclusão, conforme monitorada por TLC, LC/MS ou HPLC, uma base adicional (como K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ aquosa ou NaOH aquosa, de preferência 1-5 eq de Cs₂CO₃) e/ou um cossolvente (como EtOH) é acrescentado. A reação prossegue entre 25-100 °C (de preferência cerca de 60 °C) por aproximadamente 0,25-3 horas (de preferência 1-2 horas). Em casos em que um grupo básico adicional lábil está presente (por exemplo, um éster ou grupo ciano), esse grupo pode também ser hidrolisado. A reação é desenvolvida utilizando um dos

métodos a seguir. Método 1. O solvente orgânico é opcionalmente removido sob pressão reduzida e a solução aquosa é neutralizada com a adição de um ácido aquoso adequado (como HCl aquoso). Um solvente orgânico adequado (como EtOAc ou DCM) e água são adicionados, as camadas são separadas e a solução orgânica é seca com Na₂SO₄ ou MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada até a dessecação completa sob pressão reduzida para fornecer o composto alvo. Método 2. O solvente orgânico é opcionalmente removido sob pressão reduzida um solvente orgânico adequado (como EtOAc ou DCM) e água são adicionados, as camadas são separadas e a solução orgânica é seca com Na₂SO₄ ou MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada até a dessecação completa sob pressão reduzida para fornecer o composto alvo. Método 3. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e purificada diretamente por um dos métodos subsequentes.

Ilustração do Procedimento Geral N:

Preparação nº N.1: (*R*)-4-(3-(4-Oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0394]A uma mistura de (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (0,12 g, 0,229 mmol, preparado usando B a partir de 4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (Preparação nº 27, etapa A) e (*R*)-3-(piperidin-3-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (Preparação nº 31) em THF (2 mL) e MeOH (1 mL), adicionou-se carbonato de céσιο (0,128 mL, 1,60 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas. A reação foi diluída com água (60 mL) e agitada por outros 20 minutos. A mistura foi extraída para DCM, seca pela passagem através de um separador de fases Biotage a fim de remover a água residual e

evaporada até a dessecação completa para fornecer (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carbonitrila (0,044g, 52%); LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,50$ min.; MS m/z : 370 (M+H)⁺

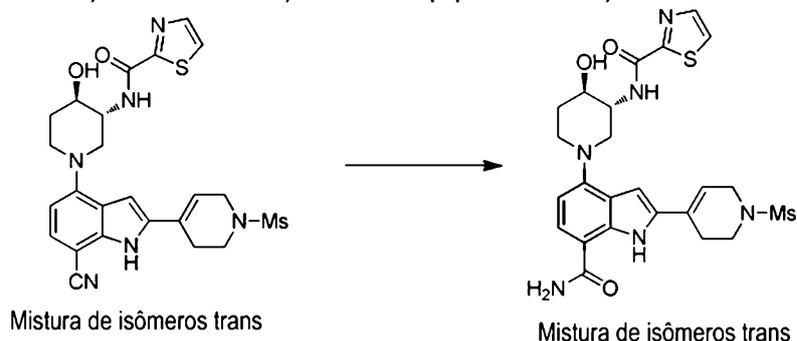
Procedimento Geral O: Hidrólise de nitrila a amida primária

[0395]A um balão contendo uma nitrila (de preferência 1 eq) em um solvente orgânico (como MeOH, EtOH, DMSO, DMSO/MeOH ou DMSO/EtOH, de preferência DMSO/EtOH), adiciona-se uma base (como KOH, KOH aquoso ou NaOH aquoso, 1-30 eq, de preferência 3-5 eq para KOH, de preferência 10-15 eq para NaOH aquoso). A mistura é agitada quase à temperatura ambiente por aproximadamente 1-30 minutos (de preferência entre 1-10 min), então se adicionou H₂O₂ 30% (5-30 eq, de preferência 9-27 eq) à mistura lentamente e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 10-30 minutos. Em casos em que a reação não prossegue até a conclusão, conforme monitorada por TLC, LC/MS ou HPLC, a reação é continuada à temperatura ambiente por aproximadamente 0,25-1 hora (de preferência entre 0,25-0,5 hora). A reação é desenvolvida utilizando um dos métodos a seguir. Método 1. A mistura é diluída com NH₄Cl saturado e água, agitada quase à temperatura ambiente por aproximadamente 1-30 minutos. A suspensão resultante é coletada por filtração, lavada com um solvente adequado (como MeOH, EtOH ou água) e o bolo filtrado é seco a vácuo para fornecer o composto alvo. Método 2. O solvente orgânico é opcionalmente removido sob pressão reduzida, um solvente orgânico adequado (como EtOAc ou DCM) e água são adicionados, as camadas são separadas e a solução orgânica é seca com Na₂SO₄ ou MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada até a dessecação completa sob pressão reduzida para fornecer o composto alvo. Método 3. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e purificada diretamente por um dos métodos subsequentes.

Ilustração do Procedimento Geral O:

Exemplo nº O.1: *N*-(*trans*-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

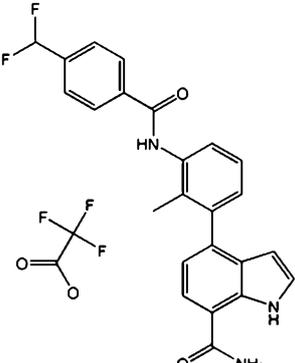
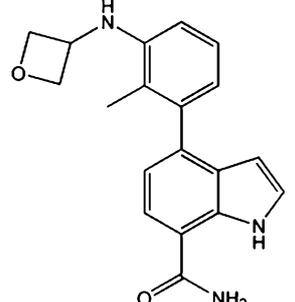
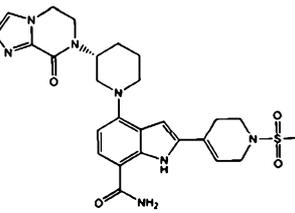
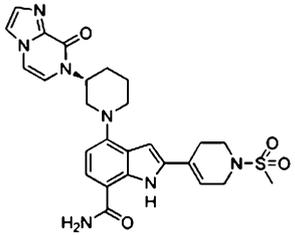
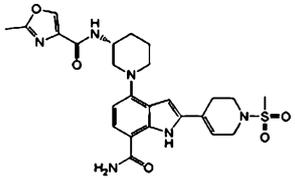
tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida



[0396]A uma solução agitada de *N*-(*trans*-1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (36 mg, 0,068 mmol, preparado usando B, Preparação nº 27 e Preparação nº 23, N com Cs₂CO₃) em DMSO (0,8 mL), adicionou-se EtOH (4,8 mL) e KOH (12,81 mg, 0,228 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos, então se adicionou H₂O₂ 30% (0,070 mg, 0,615 umol) à mistura lentamente e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 15 minutos. Em seguida, adicionou-se água (6 mL) à mistura e a solução foi extraída com EtOAc (3 × 20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada resultando no produto bruto que foi purificado por cromatografia ultrarrápida para fornecer *N*-(*trans*-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (15 mg, 40%): LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 2,52 min.; MS *m/z*: 545 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

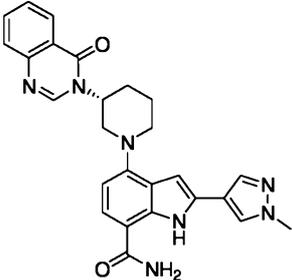
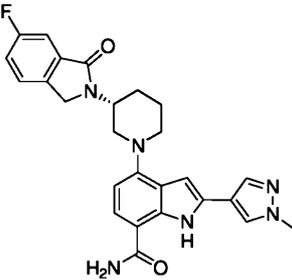
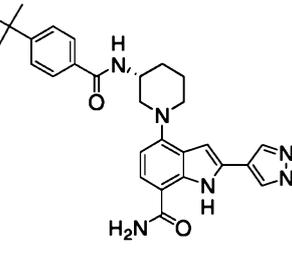
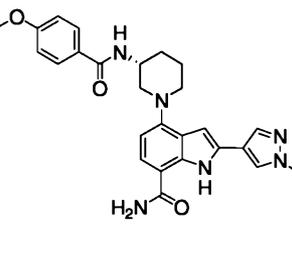
[0397]Tabela O.1 Exemplos preparados empregando Procedimento Geral O

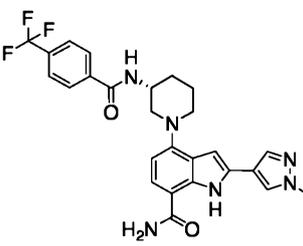
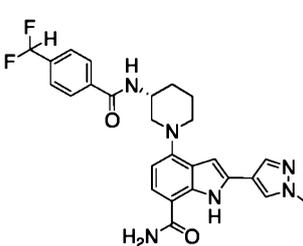
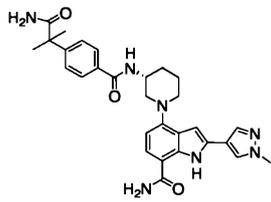
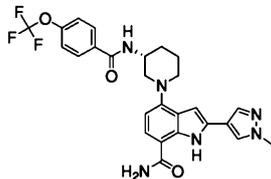
Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	<i>m/z</i> ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀

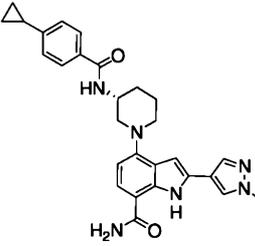
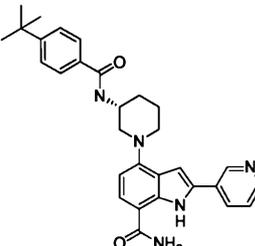
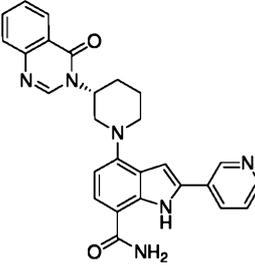
Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p><i>N</i>-(3-(7-ciano-1<i>H</i>-indol-4-il)-2-metilfenil)-4-(difluorometil)benzamida (preparado usando A a partir de 4-bromo-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila e 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [Combi-Blocks]), N com Cs₂CO₃</p>		O.1.1	1,69 (f)	420	B
<p>4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila (preparado usando A a partir de 4-bromo-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila e 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [CombiBlocks]), H a partir de oxetan-3-ona, N com Cs₂CO₃</p>		O.1.2	1,72 (f)	322	C
<p>(<i>R</i>)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8<i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila (preparado usando B a partir de Preparação nº 27 e Preparação nº 13, N com Cs₂CO₃</p>		O.1.3*	0,99 (f)	538	A
<p>(<i>R</i>)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxoimidazo[1,2-a]pirazin-7(8<i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila (preparado usando B a partir de Preparação nº 27 e Preparação nº 12, N com Cs₂CO₃</p>		O.1.4*	1,18 (f)	536	A
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (preparado usando B a partir da Preparação nº 27 e piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)-<i>tert</i>-butila, G com HCl, e D com ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico, N com Cs₂CO₃</p>		O.1.5*	1,43 (f)	527	A

Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(R)-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (Preparação nº V.1), N com Cs ₂ CO ₃		O.1.6*	1,08 (g)	368	
(R)-1-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-3-(tiazol-2-il)urea (preparado usando V com ácido tiazol-2-ilcarbâmico e Preparação nº B.1, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.7*	0,72 (g)	385	C
(R)-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida (preparado usando V com ácido 4-(trifluorometil)benzoico e Preparação nº B.1, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.8*	1,62 (g)	431	C
(R)-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-metoxibenzamida (preparado usando V com ácido 4-metoxibenzoico e Preparação nº B.1, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.9*	1,30 (g)	393	C
(R)-5-terc-butil-N-(1-(7-ciano-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (preparado usando V com ácido 5-terc-butilisoxazol-3-carboxílico e Preparação nº B.1, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.10*	1,70 (g)	410	C

Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
(<i>R</i>)-4-(3-(3-aminopiperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (preparado usando V com ácido 4- <i>terc</i> -butilbenzoico e Preparação nº B.1, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.11*	1,55 (g)	419	C
(<i>R</i>)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrila (Preparação nº N.1)		O.1.12*	1,28 (g)	388	C
4-(3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrila (preparado usando B a partir da Preparação nº 27, etapa A e Preparação nº 33, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.13	1,63 (g)	446	C
(<i>R</i>)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrila (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, B a partir da Preparação nº 31, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.14*	1,69 (g)	482	B
(<i>R</i>)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrila (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 2-(4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, B a partir da Preparação nº 32, N com Cs ₂ CO ₃)		O.1.15*	1,75 (g)	500	C

Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(<i>R</i>)-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4<i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B da Preparação nº 31, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.16*	1,39 (g)	468	B
<p>(<i>R</i>)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-7-carbonitrila (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B a partir da Preparação nº 30, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.18*	1,48 (g)	473	C
<p>(<i>R</i>)-4-<i>tert</i>-butil-N-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)benzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B a partir de (piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)-<i>tert</i>-butila, V com ácido 4-<i>tert</i>-butilbenzoico, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.19*	1,73 (g)	499	A
<p>(<i>R</i>)-N-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-metoxibenzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B com piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)-<i>tert</i>-butila, V com ácido 4-metoxibenzoico, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.20*	1,32 (g)	473	B

Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(trifluorometil)benzamida metoxibenzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B com piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)-<i>tert</i>-butila, V com ácido 4-(trifluorometil)benzoico, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.21*	1,65 (g)	511	B
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(difluorometil)benzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B com piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)-<i>tert</i>-butila, V com ácido 4-(difluorometil)benzoico, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.22*	1,51 (g)	493	B
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(2-cianopropan-2-il)benzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B com piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)-<i>tert</i>-butila, V com ácido 4-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzoico, N com Cs₂CO₃)</p>		O.1.23*	1,28 (g)	528	B
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-(7-ciano-2-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-indol-4-il)piperidin-3-il)-4-(trifluorometoxi)benzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1<i>H</i>-pirazol, B com piperidin-3-</p>		O.1.24*	1,68 (g)	527	B

Nitrila	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
ilcarbamato de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butila, V com ácido 4-(trifluorometoxi)benzoico, N com Cs ₂ CO ₃					
(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(7-ciano-2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)-4-ciclopropilbenzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol, B com piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butila, V com ácido 4-ciclopropilbenzoico, N com Cs ₂ CO ₃		O.1.25*	1,40 (g)	483	A
(<i>R</i>)-4- <i>tert</i> -butil- <i>N</i> -(1-(7-ciano-2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-4-il)piperidin-3-il)benzamida (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e ácido piridin-3-ilborônico, B com piperidin-3-ilcarbamato de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butila, V com ácido 4- <i>tert</i> -butilbenzoico, N com Cs ₂ CO ₃		O.1.26	1,56 (g)	496	A
(<i>R</i>)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carbonitrila (preparado usando A a partir da Preparação nº 27, etapa B e ácido piridin-3-ilborônico com Cs ₂ CO ₃ , B a partir da Preparação nº 31, N com Cs ₂ CO ₃		O.1.27*	1,22	465	B

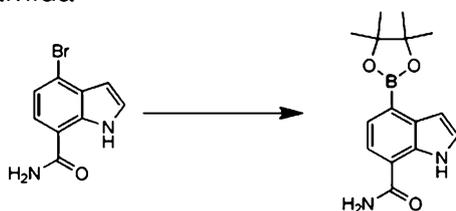
Procedimento Geral P: Formação de boronato a partir de haleto de arila ou haleto de heteroarila

[0398]A uma mistura de um haleto, por exemplo, um bromo indol (de preferência 1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1 a 3 eq, de preferência 1,2 eq), acetato de potássio (2 a 5 eq, de preferência 3 eq) em um solvente (como THF ou 1,4-dioxano; de preferência 1,4-dioxano), adiciona-se um

catalisador à base de paládio (por exemplo, Pd₂dba₃ ou complexo de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) com DCM; de preferência complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) com DCM, 0,01 a 0,20 eq, de preferência 0,1 eq). A mistura é aquecida a cerca de 40 a 120 °C (de preferência cerca de 80 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência até 16 horas). A mistura é deixada resfriar para a temperatura ambiente e desenvolvida utilizando um dos métodos a seguir. Método 1. A mistura pode ser diluída com um solvente orgânico (como DCM ou EtOAc) e a solução orgânica é opcionalmente lavada com água e/ou salmoura, seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro, filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado. Método 2. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e opcionalmente purificada utilizando um ou mais dos Métodos de Purificação descritos acima para fornecer o composto desejado. Método 3. O catalisador é removido por filtração e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida.

Ilustração do Procedimento Geral P

Preparação nº P.1: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0399]Uma mistura de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (5 g, 20,9 mmol, Preparação nº 2), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,37 g, 25,1 mmol), acetato de potássio (6,16 g, 62,7 mmol) e Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,85 g, 1,05 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida a cerca de 80 °C sob N₂ durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (3 g, 50%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,30

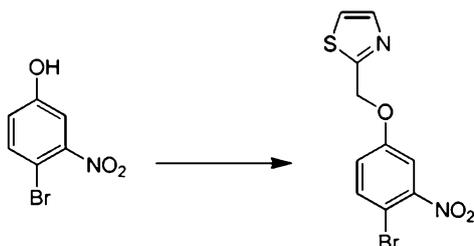
(br, 1H), 7,64-7,62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,08-7,07 (m, 1H), 1,42 (s, 12H).

Procedimento Geral Q: Reação de Mitsunobu de álcool

[0400]A um álcool (de preferência 1 eq) em um solvente orgânico (como THF, benzeno, tolueno ou 1,4-dioxano, de preferência tolueno ou 1,4-dioxano), adiciona-se um reagente adequadamente ácido (como um ácido carboxílico, um fenol ou um heteroaril álcool, 1-3 eq, de preferência 1 eq), seguido por *tri-n*-butilfosfina, trifenilfosfina ou trifenilfosfina ligado a polímero (de preferência trifenilfosfina, 1-3 eq, de preferência 1,2 eq) e por TMAD, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, DIAD ou DEAD (de preferência DEAD, 1-3 eq, de preferência 1,2 eq) gota a gota a cerca de 0-120 °C (de preferência 0-25 °C). A mistura de reação é agitada entre 25-120 °C por aproximadamente 5-48 horas (de preferência até 16 horas). Alternativamente, depois de 0,1-24 horas, uma quantidade adicional do reagente fosfina (0,2-2 eq) e TMAD, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, DIAD ou DEAD (0,2-1 eq) são adicionados a fim de impulsar a reação para conclusão. Método 1. Quando se usa um reagente ligado a polímero, a mistura de reação é filtrada e lavada com a mistura de solventes como DCM, EtOAc e MeOH (de preferência DCM depois MeOH). O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. Método 2. Quando não se usa reagente ligado a polímero, a mistura de reação é opcionalmente diluída com um solvente orgânico como DCM ou EtOAc e então lavada com água, NaHCO₃ aquoso saturado, salmoura e seca com Na₂SO₄ ou MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Alternativamente, a mistura de reação é concentrada diretamente sob pressão reduzida.

Ilustração do Procedimento Geral Q

Preparação nº Q.1: 2-((4-Bromo-3-nitrofenoxi)metil)tiazol



[0401]A uma solução de 4-bromo-3-nitrofenol (2 g, 9,17 mmol, Preparação nº S.1), tiazol-2-ilmetanol (1,01 g, 9,17 mmol) e trifetilfosfina (2,9 g, 11,01 mmol) em tolueno anidro (50 mL), adicionou-se DEAD (1,7 mL, 11,01 mmol) a quase 0 °C sob N₂. Então, a mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida resultando em um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer 2-((4-bromo-3-nitrofenoxi)metil)tiazol (2 g, 69%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,83 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 3,1; 8,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).

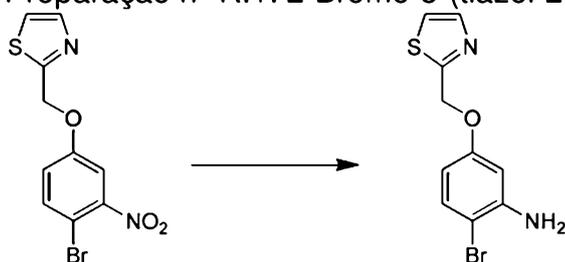
Procedimento Geral R: Redução de grupo nitro a amina utilizando Fe

[0402]A uma mistura de um composto contendo nitro em um solvente (como MeOH, EtOH, MeOH/água ou EtOH/água, de preferência EtOH/água), adiciona-se Fe (3 a 5 eq, de preferência 5 eq) e NH₄Cl (3 a 5 eq, de preferência 5 eq). A mistura é aquecida a cerca de 40 a 100 °C (de preferência cerca de 80 °C) por aproximadamente 2 a 24 horas (de preferência até 16 horas). A mistura é deixada resfriar para a temperatura ambiente e é desenvolvida utilizando um dos métodos a seguir. Método 1. A mistura pode ser diluída com um solvente orgânico (como DCM ou EtOAc) e a solução orgânica é opcionalmente lavada com água e/ou salmoura, seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro, filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado. Método 2. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e opcionalmente purificada utilizando um ou mais dos Métodos de Purificação descritos acima para fornecer o composto desejado. Método 3. O catalisador é removido por filtração e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. Os compostos intermediários e finais preparados por esse Procedimento Geral

podem ser opcionalmente purificados utilizando um ou mais dos Métodos de Purificação descritos acima.

Ilustração do Procedimento Geral R

Preparação nº R.1: 2-Bromo-5-(tiazol-2-ilmetoxi)anilina



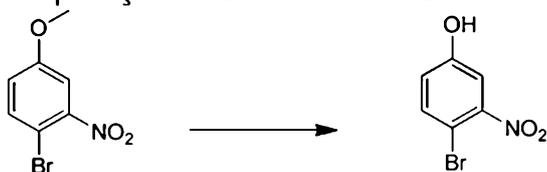
[0403]A uma solução de 2-((4-bromo-3-nitrofenoxi)metil)tiazol (1 g, 3,2 mmol) em EtOH (40 mL) e água (20 mL), adicionou-se ferro (0,88 g, 15,8 mmol) e NH₄Cl (0,85 g, 15,8 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi diluído pela adição de água e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer 2-bromo-5-(tiazol-2-ilmetoxi)anilina (0,7 g, 77%): LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 1,46 min; MS *m/z* 285 (M+H)⁺.

Procedimento Geral S: Desmetilação de aril metil éter

[0404]A uma mistura de um composto metoxi em um solvente (como DCM, DCE, THF, benzeno, tolueno ou 1,4-dioxano, de preferência DCM), adiciona-se lentamente BBr₃ (2 a 24 eq, de preferência 2.5 eq). A mistura é aquecida a cerca de 30 a 110 °C (de preferência quase 45 °C) por aproximadamente 2 a 24 horas (de preferência entre 4-24 h). A mistura é deixada resfriar para 0 - 10 °C (de preferência cerca de 0 °C) e é diluída com água. A mistura pode ser diluída com um solvente orgânico (como DCM ou EtOAc) e a solução orgânica é opcionalmente lavada com água e/ou NaHCO₃ saturado e/ou salmoura, seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro, filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado.

Ilustração do Procedimento Geral S

Preparação nº S.1: 4-Bromo-3-nitrofenol



[0405]A uma solução de 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzeno (20 g, 82 mmol) em DCM (800 mL), adicionou-se gota a gota BBr_3 (19 mL, 207 mmol) em DCM (120 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi resfriada em água gelada e diluída pela adição de água. Em seguida, a mistura foi lavada com NaHCO_3 saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , concentrada sob pressão reduzida a fim de obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer *4-bromo-3-nitrofenol* (6 g, 31%) como um sólido: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,9; 8,6$ Hz, 1H), 5,90 (br., 1H).

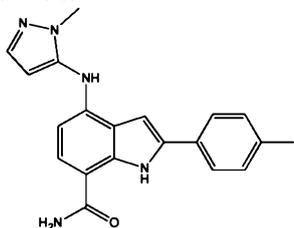
Procedimento Geral T: Reação de Buchwald de haleto de arila ou haleto de heteroarila com amina

[0406]Uma mistura de um haleto de arila ou haleto de heteroarila (1,0 eq), uma amina (1 a 2,2 eq, de preferência 1 a 1,2 eq), um catalisador à base de paládio (como Pd_2dba_3 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de preferência Pd_2dba_3 ; 0,01 a 1,0 eq, de preferência 0,04 a 0,1 eq), um ligante (como X-phos, Xanthphos ou *terc*-butil-X-phos, de preferência *terc*-butil-X-phos ou X-Phos, 0,01 a 2,0 eq, de preferência 0,04 a 0,1 eq) e uma base (como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , NaOt-Bu , KOt-Bu , KOAc , KOH , de preferência K_2CO_3 ; 1 a 5 eq, de preferência 1 a 3 eq) é adicionada a um solvente (como 1,4-dioxano, *t*-BuOH, de preferência *t*-BuOH). A mistura é desgaseificada sob uma atmosfera inerte (como nitrogênio ou argônio, de preferência nitrogênio) e aquecida com aquecimento convencional a cerca de 80 a 100 °C (de preferência entre 85 e 95 °C) por aproximadamente 2 a 24 horas (de preferência aproximadamente 18 horas) ou com aquecimento por micro-ondas a cerca de 100-

150 °C por aproximadamente 30 minutos a 2 horas. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH, DMSO, 1:1 MeOH/DMSO ou 2:1 MeOH/DMSO, de preferência MeOH/DMSO) e então o filtrado é opcionalmente concentrado a vácuo ou sob uma corrente morna de nitrogênio para obter um resíduo.

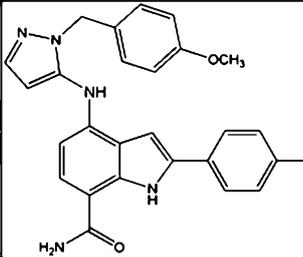
Ilustração do Procedimento Geral T

Preparação nº T.1: 4-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-ilamino)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida



[0407]4-Iodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (99 mg, 0,26 mmol, preparado usando F com 1-(*p*-tolil)etanona), 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilamina (27 mg, 0,26 mmol, Maybridge-Int), X-Phos (7,53 mg, 0,016 mmol), K₂CO₃ (44 mg, 0,316 mmol) e Pd₂dba₃ (14 mg, 0,016 mmol) foram combinados em *t*-BuOH (1,32 mL) em um tubo fechado aquecido com micro-ondas. O tubo foi desgaseificado, purgado com N₂ e aquecido a quase 85 °C por 18 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através Celite®. O filtrado foi extraído duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas. O produto residual foi purificado em uma coluna de fase normal (18 mg, 20%): LC/MS (Tabela 1, Método f) R_t = 1,48 min; MS *m/z* 346 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

[0408]Tabela T.1 Exemplos preparados a partir de 4-iodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparado usando F com 1-(*p*-tolil)etanona) empregando o Procedimento Geral T

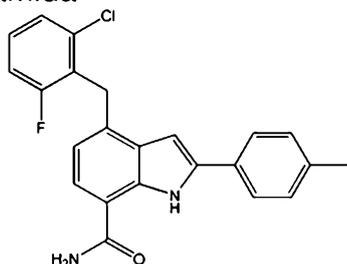
Amina	Produto	Exemplo nº	R _t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-amina		T.1.1	1,77 (f)	452	B

Procedimento Geral U: Reação de acoplamento cruzado de Negishi de haleto de arila ou haleto de heteroarila com organozinco

[0409]Uma mistura de um haleto de arila ou haleto de heteroarila (de preferência 1,0 eq), um solvente orgânico ou mistura de solventes (como THF, Et₂O ou 1,4-dioxano, de preferência THF), um composto organozinco (0,67 a 1,5 eq, de preferência 0,9 a 1,2 eq), um catalisador à base de paládio (como Pd(PPh₃)₄, 0,01 a 1,0 eq, de preferência 0,025 a 0,10 eq) é agitada quase à temperatura ambiente até 90 °C (de preferência quase 85 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência aproximadamente 18 horas). A mistura é resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®), que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH), e então opcionalmente concentrada a vácuo para obter um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral U

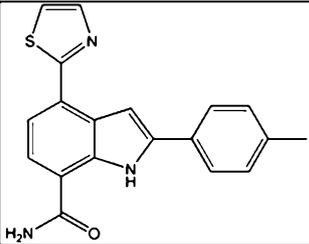
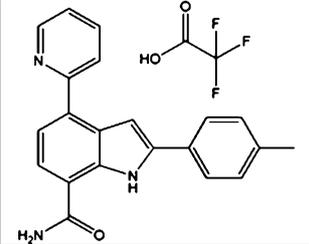
Preparação nº U.1: 4-(2-Cloro-6-fluorobenzil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida



[0410]4-Iodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (97 mg, 0,258 mmol, preparado usando F a partir de 1-(*p*-tolil)etanona), brometo de (2-cloro-6-fluorobenzil)zinco(II) (0,77 mL, 0,387 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (15 mg, 0,013 mmol) foram dissolvidos em THF (0,82 mL) em um tubo fechado de micro-ondas e aquecidos termicamente a 85 °C por aproximadamente 18 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através Celite®. O filtrado foi concentrado para obter um resíduo. O resíduo foi purificado em uma coluna de fase normal eluindo com EtOAc em hexano fornecendo 4-(2-cloro-6-fluorobenzil)-2-*p*-tolil-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 30%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 2,09$ min; MS m/z 393 (M+H)⁺.

[0411]Tabela U.1 Exemplos preparados a partir de 4-iodo-2-(*p*-tolil)-1*H*-indol-7-carboxamida (preparado usando F com 1-(*p*-tolil)etanona) empregando Procedimento Geral U

Organozinco	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Brometo de (2,6-diclorobenzil)zinco(II)		U.1.1	2,13 (f)	409	C

Brometo de 2-tiazolilzinco		U.1.2	1,76 (f)	334	A
Brometo de 2-piridilzinco		U.1.3	1,34 (g)	328	B

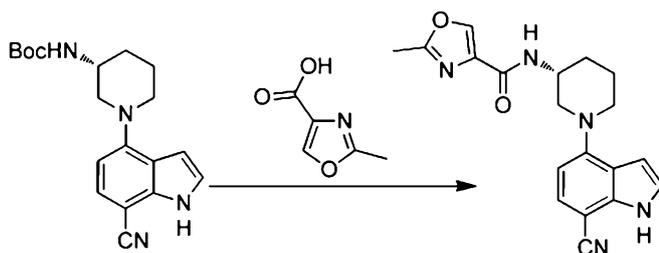
Procedimento Geral V: Formação de amida a partir de amina protegida com Boc e ácido carboxílico

[0412]A uma solução de uma *N*-Boc amina (1 eq) em um solvente orgânico (como DCM, DCE, 1,4-dioxano ou MeOH, de preferência DCM ou 1,4-dioxano), adiciona-se um ácido (como TFA ou HCl, de preferência TFA; 2 a 100 eq, de preferência 25 a 50 eq). A mistura é agitada a cerca de 0 a 100 °C (de preferência cerca de 20 a 60 °C) por aproximadamente 0,5 a 24 horas (de preferência aproximadamente 0,5 a 6 horas). Opcionalmente, ácido adicional (2 a 35 eq, de preferência 20 a 25 eq) pode ser acrescentado e a mistura agitada entre 0 e 100 °C (de preferência entre 20 e 60 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência entre 1 e 6 horas). Se houver um sólido presente, a mistura pode ser opcionalmente filtrada e o sólido lavado com um solvente orgânico como 1,4-dioxano ou Et₂O. O sólido resultante é então opcionalmente seco sob pressão reduzida. Alternativamente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo em um balão, adiciona-se, sem uma ordem específica, um ácido carboxílico ou sal carboxilato (1 a 5 eq, de preferência 1,1 a 1,5 eq), um solvente orgânico (como DCM, DCE, DMF, THF ou 1,4-dioxano, de preferência DCM ou DMF), um reagente de acoplamento de peptídeo (como BOP-Cl, IBCF, HATU, DCI, PyBOP ou EDC•HCl, de preferência HATU; 1 a 10 eq, de preferência 1 a 2 eq), uma base (como TEA, DIEA, piridina ou DIEA, de preferência DIEA; 1 a 20 eq, de preferência 1

a 5 eq) e opcionalmente HOBt (0 a 5 eq, de preferência 0 a 1 eq). A mistura é então agitada a cerca de 10 a 60 °C (de preferência entre 25 e 50 °C) por aproximadamente 15 minutos a 48 horas (de preferência entre 15 minutos e 24 horas). Opcionalmente, quantidades adicionais dos reagentes acima podem ser acrescentadas a fim de impulsionar a reação para conclusão. A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. A mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®), que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, MeCN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH), e então opcionalmente concentrado a vácuo para obter um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral V

Preparação nº V.1: (*R*)-*N*-(1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida



[0413]A uma solução 1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila (0,11g, 0,333 mmol, Preparação nº B.1) em DCM (1 mL), adicionou-se

TFA (1 mL) e a solução foi agitada a quase 25 °C por aproximadamente 30 minutos. A mistura foi evaporada até a dessecação completa seguido pela adição de DMF (2 mL), TEA (0,139 mL, 0,999 mmol), HATU (190 mg, 0,499 mmol) e ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (0,055g, 0,433 mmol). A mistura foi agitada quase à temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas. A reação foi evaporada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 30-100% de EtOAc em hexano para fornecer (*R*)-*N*-(1-(7-ciano-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (0,092g, 79%); LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,35$ min.; MS m/z : 350 (M+H)⁺

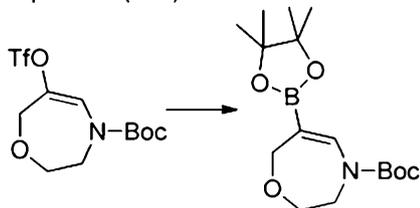
Procedimento Geral W: Conversão de triflato de vinila a boronato de vinila ou ácido borônico

[0414]A uma mistura de um ácido borônico ou boronato (1 a 2 eq, de preferência 1,1 eq), um catalisador à base de paládio (por exemplo, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, bis(acetato)trifenilfosfinapaládio(II), PdCl₂(dppf), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂; de preferência PdCl₂(dppf) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂; 0,01 a 0,20 eq, de preferência 0,05 a 0,1 eq), uma base (como KF, KOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃ ou Cs₂CO₃, de preferência K₂CO₃ ou KOAc) (1,1 a 16 eq, de preferência 1,5 a 2 eq) e opcionalmente um aditivo fosfina (de preferência PPh₃; 0,01 a 0,1 eq, de preferência 0,06 eq) em um solvente orgânico (como dioxano, DME ou DCE, de preferência dioxano), adiciona-se triflato de vinila (1 eq). A mistura é aquecida sob atmosfera inerte a cerca de 60 a 90 °C (de preferência 70 a 80 °C) por aproximadamente 1 a 20 horas (de preferência 8 a 16 horas). A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. Alternativamente, a mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®), que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, ACN, DCM, Et₂O, MeOH ou EtOH), e então opcionalmente concentrada a vácuo para obter um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser

opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral W

Preparação nº W.1: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *terc*-butila



[0415]Um balão de fundo redondo com 3 gargalos de 100 mL foi carregado com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,10 g, 4,34 mmol, Preparação nº AA.1), PPh₃ (0,062 g, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,138 g, 0,197 mmol) e K₂CO₃ (0,818 g, 5,92 mmol). A essa mistura, adicionou-se uma solução de 6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *terc*-butila (1,37 g, 3,94 mmol) em dioxano (30 mL). A mistura inteira foi desgaseificada por aproximadamente 5 minutos e purgada com nitrogênio. A mistura foi aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 15 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em sílica gel (10-40% EtOAc/heptano) para fornecer 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato de *terc*-butila (0,57 g, 44%): LC/MS (Tabela1, Método as) R_t = 2,65 min; MS *m/z*: 226 (M+H-Boc)⁺

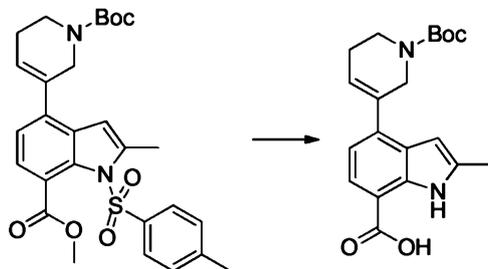
Procedimento Geral X: Hidrólise de éster a ácido carboxílico sob condições básicas e remoção de grupo tosila de anel heteroarila *N*-tosil protegido

[0416]A um balão contendo um composto com uma funcionalidade éster e um anel heteroaromático tosila protegido (1 eq), puro ou em um solvente orgânico (como 1,4-dioxano, MeOH ou THF/MeOH, THF/água/MeOH, de preferência THF/água/MeOH), adiciona-se uma base ou combinação de bases (como Na₂CO₃, KOH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaOH ou LiOH, aquosos ou sólidos, de preferência LiOH ou KOH; 1 a 10 eq, de preferência 5 a 10 eq). A mistura é agitada a cerca de 0 a 100 °C (de preferência cerca de 40 a 85 °C) por aproximadamente 1 a 48 horas (de preferência entre 1 e 24 horas). Opcionalmente, mais base é adicionada (como Na₂CO₃, KOH, Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaOH ou LiOH, aquosos ou sólidos, de preferência LiOH ou NaOH, 1 a 10 eq, de preferência 2 a 6 eq) e a mistura é agitada a cerca de 0 a 100 °C (de preferência cerca de 10 a 100 °C) por aproximadamente 1 a 48 horas (de preferência entre 4 e 24 horas). A mistura é então acidificada com a adição de um ácido aquoso adequado (como HCl aquoso, AcOH ou ácido cítrico, de preferência ácido cítrico). A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. Alternativamente, a mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite®), que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, ACN, DCM, Et₂O, MeOH ou EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo para obter um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou

Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral X

Preparação nº X.1: Ácido 4-(1-(*tert*-Butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxílico



[0417]Um balão de fundo redondo foi carregado com 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-metil-1-tosil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (1,67 g, 2,30 mmol, Preparação nº 39) em THF (12 mL), água (4 mL) e MeOH (4 mL). LiOH (monoidratado, 0,468 g, 11,1 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a cerca de 60 °C. Depois de quase 7 horas, acrescentou-se LiOH adicional (monoidratado, 0,234 g, 5,57 mmol) e a mistura foi deixada agitar por quase 24 horas a cerca de 60 °C. A mistura foi diluída com ácido cítrico 5% (200 mL) e extraída com DCM (2 x 100 mL) e CHCl₃: isopropanol, 3:1 (100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer ácido 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxílico (1,16 g, 93%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,33 min; MS *m/z*: 355 (M-H)⁻.

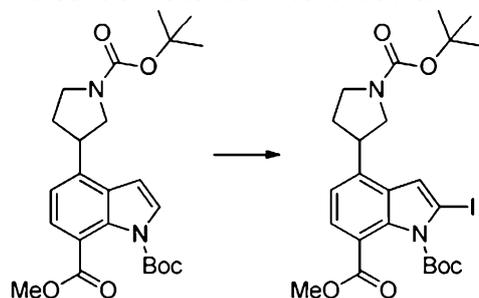
Procedimento Geral Y: Iodação de 1*H*- indol ou anel 1*H*-aza indol para fornecer 2-iodo-1*H*-indol ou anel 2-iodo-1*H*-azaindol

[0418]A uma solução de um indol ou azaindol (1 eq) em um solvente orgânico (como THF ou Et₂O, de preferência THF) entre -60 e -78 °C (de preferência entre -70 e -78 °C), adiciona-se uma base (como BuLi ou LDA, de preferência LDA; 1 a 2 eq, de preferência 1,1 a 1,5 eq). A mistura de reação é então agitada por aproximadamente 30 a 45 minutos, então iodo (1 a 2 eq, de preferência 1,4 a 1,6 eq)

é adicionado. A mistura de reação é agitada por quase 10 a 60 minutos (de preferência quase 10 a 30 minutos). A mistura é opcionalmente suprimida com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A mistura é opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode ser opcionalmente lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH_4Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH, KOH ou NH_4OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl, Na_2SO_3 ou $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO_4 ou Na_2SO_4 anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral Y

Preparação nº Y.1: 7-metil 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-2-iodo-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*terc*-butila



[0419] Uma solução de 7-metil 4-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*terc*-butila anidro (10,0 g, 22,5 mmol, (Preparação nº Z.1) em THF (136 mL) foi resfriada até aproximadamente -78 °C e LDA (1M em THF, 33,7 mL, 33,7 mmol) foi adicionado gota a gota. Após quase 45 minutos, uma solução de iodo (7,99 g, 31,5 mmol) em THF (15 mL) foi adicionada gota a gota enquanto mantendo a temperatura próxima a -71 °C. A mistura de reação foi então suprimida despejando uma solução aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e NaHCO_3 (10:1, 150 mL). A mistura foi diluída com EtOAc e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi

extraída com EtOAc (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄ e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 4-(1-(*terc-butoxicarbonil*)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1H-indol-7-carboxilato de metila (10,4 g, 97%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,90 min; MS m/z: 588 (M+NH₄)⁺.

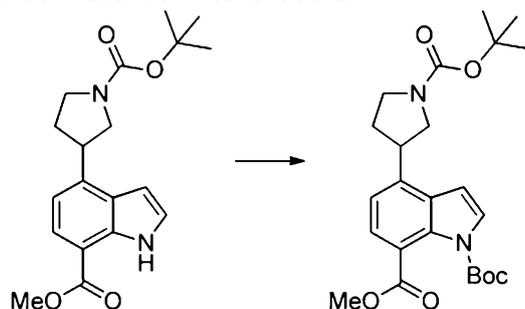
Procedimento Geral Z: Formação de amina N-Boc protegida

[0420]A uma solução de uma amina ou sal de amina (de preferência 1 eq) em um solvente orgânico (como ACN, 1,4-dioxano, DCM, DMF ou THF, de preferência DCM), adiciona-se uma base aquosa como Na₂CO₃, NaOH, K₂CO₃ ou NaHCO₃, de preferência Na₂CO₃ (2 a 20 eq, de preferência 2 a 10 eq) ou uma base orgânica como TEA ou DIEA, de preferência TEA (1 a 5 eq, de preferência 1 a 2 eq) seguido pela adição de um reagente de transferência de Boc como Boc₂O, Boc ON, Boc-azida ou Boc-OSu, de preferência Boc₂O (1 a 4 eq, de preferência 1 a 2 eq). Opcionalmente, um aditivo, como DMAP (0,01 a 0,1 eq, preferíveis 0,05 eq) pode ser acrescentado. A adição de uma base é opcional se um sal de amina não for utilizado. A mistura é agitada a cerca de 0 a 40 °C (de preferência cerca de 0 a 25 °C) por aproximadamente 2 a 24 horas (de preferência entre 2 e 16 horas). A mistura pode ser opcionalmente concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo. Alternativamente, a mistura é opcionalmente filtrada através de um meio (como sílica gel ou Celite[®]) que é enxaguado com um solvente apropriado (como EtOAc, 1,4-dioxano, THF, ACN, DCM, Et₂O, MeOH, EtOH) e então opcionalmente concentrada a vácuo para obter um resíduo como o composto alvo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo

um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral Z

Preparação nº Z.1: 7-metil 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butila



[0421]A um balão de fundo redondo de 200 mL, adicionou-se 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (12,4 g, 36,0 mmol, preparado usando A a partir de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxilato de metila [Anthem] com 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butila [AKSCI] e L com Pd/C) e dicarbonato de di-*tert*-butila (9,43 g, 43,2 mmol) em ACN (100 mL). DMAP (0,22 g, 1,8 mmol) foi adicionado, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas e TEA (10 mL, 72 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butila (1,60 mL, 6,87 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. A mistura foi extraída com ácido acético diluído e EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em sílica gel (0-25% EtOAc/heptano) para fornecer 7-metil 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-indol-1,7-dicarboxilato de 1-*tert*-butila (12,5 g, 70%, 89% de pureza): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,79 min; MS *m/z*: 462 (M+NH₄)⁺.

Procedimento Geral AA: Conversão de cetona cíclica em triflato de vinila cíclico

[0422] Uma solução de uma cetona (1 eq) em um solvente orgânico (como THF, dioxano ou éter, de preferência THF) é resfriada até cerca de -60 a -78 °C (de preferência entre -65 e -75 °C). Uma base é então adicionada lentamente (como LiHMDS, KHMDS ou NaHMDS, de preferência KHMDS). Após aproximadamente 20 a 60 minutos (de preferência 60 min), uma solução de um reagente que promove a formação de triflato é adicionado, como, por exemplo, *N*-(5-Cloro-2-piridil)bis(trifluorometanossulfonimida) ou 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida em THF. A mistura de reação é então deixada aquecer para a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 1,5 h. A mistura de reação pode então ser suprimida com uma solução saturada de NH₄Cl ou água e diluída com um solvente orgânico (como DCM ou EtOAc). As camadas são separadas, a solução orgânica é opcionalmente lavada com água e/ou salmoura, seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro, filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado.

Ilustração do Procedimento Geral AA

Preparação nº AA.1: 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butila



[0423] A uma solução de 6-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *tert*-butila (5,00 g, 23,2 mmol) [Arkpharm] em THF (51,6 mL) a -78 °C, adicionou-se KHMDS (1M em THF, 30,2 mL, 30,2 mmol) gota a gota mantendo a temperatura interna entre -72 e -74 °C. A mistura foi então agitada a -77 °C por aproximadamente 1 hora. Uma solução de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanossulfonamida (7,88 g, 22,1 mmol) em THF (25,8 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi gradualmente aquecida até cerca de 0 °C durante aproximadamente 1 a 2 horas. A mistura de reação foi suprimida com uma solução aquosa saturada de NH₄Cl e

extraída com EtOAc (2x75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com MgSO₄, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e passadas através do um tampão de alumina neutra (EtOAc/heptano como eluente) para produzir *(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7H)-carboxilato* (5,1 g, 63,2%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,77 (q, J = 2,3 Hz, 4H), 1,45 (s, 9H).

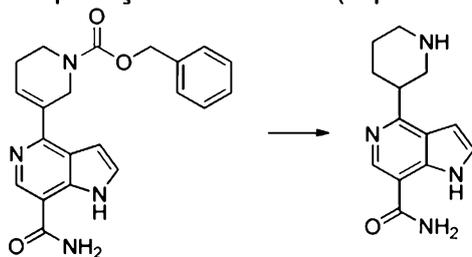
Procedimento Geral AB: Redução de ligação dupla e remoção de grupo CBZ de amina protegida com CBZ

[0424]Um balão de fundo redondo é carregado com um catalisador à base de paládio, como Pd/C ou Pd(OH)₂ (10 ou 20% em peso, entre 0,005 e 1,0 eq, de preferência 0,5 a 1,0 eq). O balão é esvaziado depois limpo com jatos de nitrogênio 2 a 5 vezes (de preferência 3 vezes) antes da adição de um solvente orgânico ou mistura de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH ou MeOH/AcOH, de preferência MeOH/AcOH) sob uma atmosfera de nitrogênio. À mistura, adiciona-se um composto com uma funcionalidade alceno e uma amina protegida com *N*-CBZ (de preferência 1 eq), puro ou opcionalmente como uma solução em um solvente orgânico ou mistura de solventes (como EtOAc, MeOH, EtOH ou MeOH/AcOH, de preferência MeOH). A mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (entre 30 e 50 psi) por aproximadamente 1 a 60 horas (de preferência entre 4 e 5 horas). Opcionalmente, a reação pode ser realizada utilizando um instrumento H-cube cartuchos de Pd/C ou Pd(OH)₂ (10 ou 20% em peso) e o material de partida é passado através do sistema como uma solução no(s) solvente(s) preferido(s). Em casos em que a reação não prossegue até a conclusão, conforme monitorada por TLC, LC/MS ou HPLC, a mistura pode ser opcionalmente aquecida até cerca de 30 a 80 °C (de preferência cerca de 50 °C) por aproximadamente 1 a 24 horas (de preferência aproximadamente 16 horas) e, em casos em que o H-cube é utilizado para realizar a reação, a pressão pode ser aumentada (25 a 50 bar, de preferência 40 a 50 bar). A

mistura é então filtrada e o bolo filtrado é enxaguado com um solvente orgânico (como EtOAc, MeOH ou EtOH, de preferência um solvente da reação) e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto.

Ilustração do Procedimento Geral AB

Preparação nº AB.1: 4-(Piperidin-3-il)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida



[0425]Um balão de fundo redondo foi carregado com Pd(OH)₂ (20% em peso, 0,336 g, 0,478 mmol) seguido pela adição lenta de uma solução de 3-(7-carbamoyl-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridin-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de benzila (1,8 g, 4,8 mmol, preparado usando A a partir da Preparação nº 45 e 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de benzila [Arkpharm], Y com LiOH e D com NH₄Cl) em MeOH (30 mL) e AcOH (10 mL). O balão foi purgado com N₂, depois preenchido com H₂ utilizando um balão. A mistura de reação foi então aquecida a quase 45 °C por aproximadamente 3 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através uma camada de Celite®, lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, dissolvido em MeOH e então tratado com microesferas de MP-carbonato com agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. As microesferas foram separadas por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 4-(piperidin-3-il)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxamida (0,84 g, 72%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 0,58 min.; MS *m/z*: 245 (M+H)⁺.

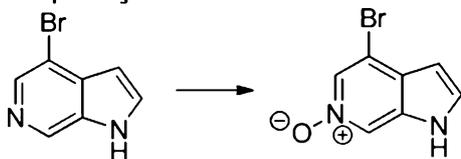
Procedimento Geral AC: *N*-Oxidação de anel heteroaromático contendo *N*

[0426]Uma solução de um composto heteroaromático contendo *N* (1 eq) em um solvente orgânico (como DCE, DME, DCM ou EtOAc, de preferência DCM) é

resfriada a quase 0 °C e um reagente oxidante, como ácido 3-clorobenzoperoxoico ou monoperoxifalato de magnésio hexahidratado (1 a 3 eq, de preferência 2 eq). A solução é agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 a 24 horas (de preferência cerca de 10 a 16 horas). A mistura é opcionalmente filtrada para fornecer o produto desejado ou opcionalmente concentrada a vácuo para obter um resíduo. O resíduo ou a solução pode ser opcionalmente particionado entre água e um solvente orgânico (como EtOAc, Et₂O ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral AC

Preparação nº AC.1: 6-óxido de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina



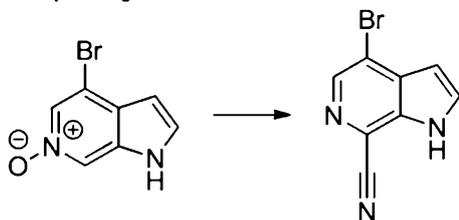
[0427]Um balão foi carregado com 4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina (10,0 g, 50,8 mmol) [Combiblocks] e dissolvido em EtOAc (254 mL). O balão foi resfriado para cerca de 0 °C e uma solução de ácido 3-clorobenzoperoxoico (10,5 g, 60.9 mmol) em EtOAc (254 mL) foi lentamente adicionada. A reação foi agitada com aquecimento para a temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. O precipitado que havia se formado foi coletado por filtração e seco em forno a vácuo para fornecer 6-óxido de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina (0,85 g, 79%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,18 min; MS m/z: 213, 215(M+H)⁺.

Procedimento Geral AD: Cianação de anel heteroarila contendo N-óxido

[0428]Um balão é carregado com um composto *N*-óxido heteroaromático (1 eq) em um solvente orgânico apropriado, como ACN. TEA é adicionado (1 a 2 eq, de preferência 1,5 eq). TMSCN (2 a 5 eq, de preferência 3 a 4 eq) é então adicionado usando uma seringa. A mistura de reação é submetida ao refluxo até ser observado o consumo completo do material de partida por TLC ou por LC/MS. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente e suprimida apropriadamente, de preferência com uma solução aquosa de NaOH e extraída com um solvente orgânico, como DCM ou EtOAC. A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral AD

Preparação nº AD.1: 4-Bromo-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carbonitrila



[0429]Um balão foi carregado com 3-clorobenzoato de 4-bromo-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-6-óxido (6,25 g, 16,91 mmol, Preparação nº AC.1) em ACN (97 mL) e TEA (3,56 mL, 25,4 mmol). TMSCN (9,02 mL, 67,6 mmol) foi adicionado em uma porção através de uma seringa, e a mistura foi submetida ao refluxo por aproximadamente 45 minutos. A reação foi suprimida pela adição cuidadosa de 50 mL de solução aquosa de NaOH 1 M, transferida para um funil separador e diluída com solução aquosa de NaOH 1 M (200 mL) e EtOAc (200 mL). As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada de novo com 50 mL de solução aquosa de

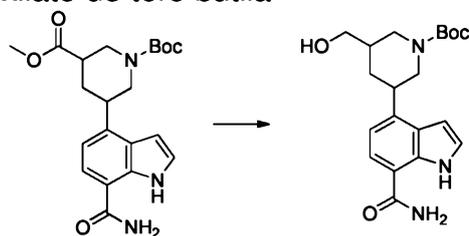
NaOH 1 M. Os extratos aquosos combinados foram lavados com EtOAc (4 x 75 mL) e então com NaOH 1 M (2 x 20 mL) e salmoura (1 x 50 mL), secos com Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi removido para fornecer *4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carbonitrila* (3,84 g, 93%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Procedimento Geral AE: Redução de éster para formar álcool

[0430]A uma solução de um éster em um solvente orgânico apropriado (como THF, dioxano, DCM ou EtOAc, de preferência THF), adiciona-se opcionalmente água (1 a 4 eq, de preferência 2 eq). A mistura é então resfriada até cerca de 0 °C e um agente redutor é adicionado (como LiBH₄ ou LAH, de preferência LiBH₄; 2 a 12 eq, de preferência 6 eq). A mistura de reação é agitada entre 5 a 24 horas até o consumo completo do éster. Agente redutor adicional pode ser opcionalmente acrescentado, conforme necessário. A mistura de reação é então suprimida com uma solução aquosa de NH₄Cl. A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

Ilustração do Procedimento Geral AE

Preparação nº AE.1: 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



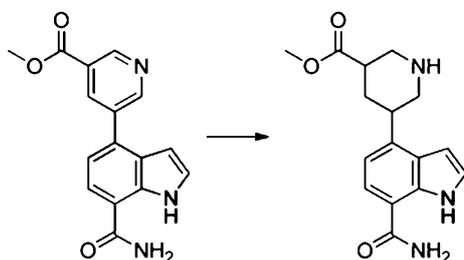
[0431]A um balão de fundo redondo de 500 mL, adicionou-se 3-metil 5-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butila (6,75g, 16,8 mmol, preparado usando Z a partir da Preparação nº AF.1) em THF (150 mL). A mistura de reação foi resfriada até cerca de 0 °C e adicionou-se água (0,606 mL, 33,6 mmol). LiBH₄ (2,93 g, 135 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 12 horas. Acrescentou-se LiBH₄ adicional (2,93 g, 135 mmol) e a mistura de reação foi agitada por aproximadamente 3 horas. A mistura de reação foi cuidadosamente adicionada a uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (800 mL) a quase -10 °C. A mistura foi extraída com DCM (500 mL). A camada de DCM foi seca com MgSO₄, filtrada e concentradas para fornecer 3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-5-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila bruto (6,35 g, 101%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,74 min; MS *m/z*: 374 (M+H)⁺.

Procedimento Geral AF: Redução de anel piridina a anel piperidina

[0432]A uma solução da piridina (1 eq) em ácido acético, adiciona-se um agente redutor (como PtO₂, Pd(OH)₂ ou Pd/C, de preferência PtO₂; 0,05 a 0,5 eq, de preferência 0,1 a 0,2 eq). A mistura de reação é aquecida a quase 50 °C e entre 20 e 50 psi (de preferência até 30 psi) por aproximadamente 6 a 12 horas (de preferência aproximadamente 10 horas). A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado.

Ilustração do Procedimento Geral AF

Preparação nº AF.1: 5-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metila



[0433]5-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)nicotinato de metila (6,25 g, 23,7 mmol, preparado usando A a partir da Preparação nº P.1 com 5-bromonicotinato de metila) e AcOH (70 mL) foram adicionados a PtO₂ (1,26 g, 5,55 mmol) em um frasco de pressão de 50 mL e agitados por cerca de 10 horas a aproximadamente 50 °C e quase 30 psi. A solução preta resultante foi concentrada sob pressão reduzida, filtrada através de um tampão de Celite® e lavada com DCM. O filtrado foi então concentrado até ser obtido um resíduo preto oleoso viscoso. Esse material foi dissolvido em MeOH 15%/EtOAc e passado através do um grande tampão de sílica gel. O tampão foi lavado com MeOH 10%/EtOAc (250 mL), então MeOH35-40%/EtOAc (1,5 L) para fornecer 5-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidina-3-carboxilato de metila (6,3 g, 79%): LC/MS (Tabela 1, Método a) R_t = 0,96 min; MS *m/z*: 302 (M+H)⁺.

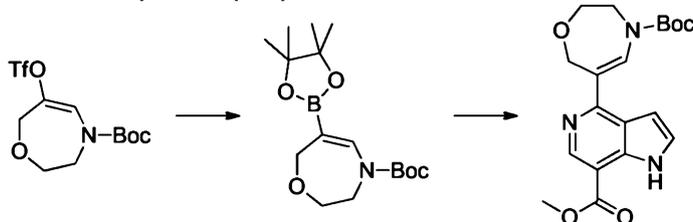
Procedimento Geral AG: Borilação tipo *one pot* de triflato e reação de Suzuki do boronato formado *in situ* com haleto de arila

[0434]A uma mistura de triflato de vinila (de preferência 1 eq), um ácido borônico ou éster boronato (1 a 2 eq, de preferência 1,1 eq) e uma base inorgânica (como KF, Na₂CO₃, K₂CO₃ ou Cs₂CO₃, de preferência Na₂CO₃ ou Cs₂CO₃; 1,1 a 16 eq, de preferência 2 eq) em um solvente (como THF, DME, DMF, 1,4-dioxano, 1,4-dioxano, de preferência dioxano), adiciona-se um catalisador à base de paládio (por exemplo, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, Pd(PPh₃)₄, bis(acetato)trifenilfosfinapaládio(II), FibreCat™ 1032 ligado a polímero, SilliaCat DPP-Pd, PdCl₂(dppf) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂; de preferência PdCl₂(dppf) ou Pd(PPh₃)₂Cl₂; 0,01 a 0,20 eq, de preferência 0,05 a 0,1 eq) e um ligante (por exemplo, triciclohexilfosfina, tri-*tert*-butil-fosfina; de preferência nenhum ou PPh₃; 0,01 a 1,0 eq, de preferência 0,01 a 0,03 eq) opcionalmente. A mistura é aquecida a cerca de 40 a 120 °C (de preferência cerca de 70 a 85 °C) por aproximadamente 1 a 48 horas (de preferência entre 2 a 4 horas) termicamente, ou a cerca de 100 a 200 °C (de preferência entre 120 e 150 °C) por

aproximadamente 5 a 60 minutos (de preferência entre 20 e 45 minutos) em um forno de micro-ondas (de preferência, tempo de rampa de 5 minutos, potência máxima de 300 Watts, pressão máxima de 250 psi). A mistura é opcionalmente deixada resfriar para a temperatura ambiente e filtrada. À mistura de reação, adiciona-se o haleto de arila (1 a 2 eq), água (entre 1/3 e 1/4 do volume do solvente orgânico original usado) e, opcionalmente, são acrescentadas quantidades adicionais do catalisador, da base e do ligante (de preferência as mesmas usadas na primeira reação), e a mistura é aquecida à mesma temperatura por aproximadamente 3 a 24 horas (de preferência entre 8 e 10 h) e desenvolvida utilizando um dos métodos a seguir. Método 1. Para reações contendo água, a mistura pode ser diluída com um solvente orgânico (como DCM ou EtOAc). As camadas são separadas, a solução orgânica é opcionalmente lavada com água e/ou salmoura, seca com MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro, filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida para fornecer o composto desejado. Método 2. A mistura é concentrada sob pressão reduzida. Método 3. O catalisador é removido por filtração e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida

Ilustração do Procedimento Geral AG

Preparação nº AG.1: 6-(7-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridin-4-il)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butila



[0435]Um frasco de reação de 40 mL em forno de micro-ondas foi carregado com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,995 g, 3,92 mmol), PPh₃(0,056 g, 0,214 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,125 g, 0,178 mmol) e K₂CO₃ (0,738 g, 5,34 mmol). A essa mistura, adicionou-se uma solução de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *tert*-butila

(1,24 g, 3,56 mmol, Preparação nº AA.1) em dioxano (13 mL). A mistura inteira foi desgaseificada por aproximadamente 5 minutos e purgada com nitrogênio. A mistura foi aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 2 horas. À mistura de reação, adicionou-se 4-cloro-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina-7-carboxilato de metila (0,600 g, 2,85 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (125 mg, 0,178 mmol), K₂CO₃ (0,492 g, 3,56 mmol) e água (3,25 mL). A suspensão inteira foi desgaseificada com nitrogênio por aproximadamente 10 minutos e aquecida a quase 75 °C por aproximadamente 8 horas. A mistura de reação foi resfriada, filtrada através de um tampão de Celite® e MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (0-40% EtOAc/heptano) para fornecer 6-(7-(*metoxicarbonil*)-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridin-4-*il*)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butila (0,3 g, 23%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,04 min; MS *m/z*: 374(M+H)⁺.

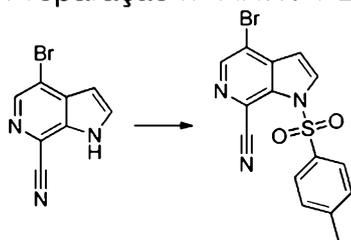
Procedimento Geral AH: Formação de anel heteroaromático *N*-tosil protegido

[0436]Uma solução de um composto com anel *N*-heteroaromático, como um indol ou azaindol (1 eq) em um solvente orgânico apropriado (como THF, DMF, DCE, tolueno ou dioxano, de preferência THF) é opcionalmente resfriada até cerca de 0 °C e uma base (como NaH, KOH ou NaOH, de preferência NaH; 1 a 2 eq, de preferência 1,1 a 1,3 eq) é adicionada. A mistura de reação é agitada por cerca de 10 a 30 minutos e cloreto de 4-metil-benzenossulfonila (1 a 3 eq, de preferência 1 a 1,5 eq) é adicionado. A mistura de reação é opcionalmente deixada aquecer para a temperatura ambiente se resfriada ou opcionalmente aquecida a cerca de 30 a 90 °C até o consumo completo do composto *N*-heteroaromático de partida. Base adicional e reagente tosilante podem ser opcionalmente acrescentados conforme necessário. A mistura de reação é suprimida pela adição de água e extraída com um solvente orgânico (como EtOAc ou DCM). A camada orgânica é isolada e pode opcionalmente ser lavada sem uma ordem específica com água e/ou soluções aquosas contendo um ácido (como HCl, AcOH ou NH₄Cl) e/ou soluções aquosas

contendo uma base (como NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH, KOH ou NH₄OH) e/ou soluções aquosas contendo um sal inorgânico (como NaCl Na₂SO₃ ou Na₂S₂O₃). A solução orgânica pode então ser opcionalmente seca com um agente desidratante (como MgSO₄ ou Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o composto alvo.

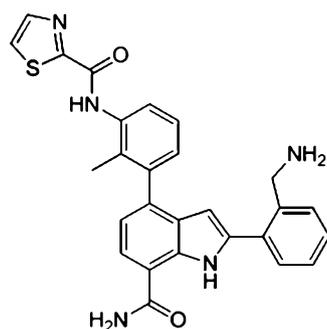
Ilustração do Procedimento Geral AH

Preparação nº AH.1: 4-Bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carbonitrila

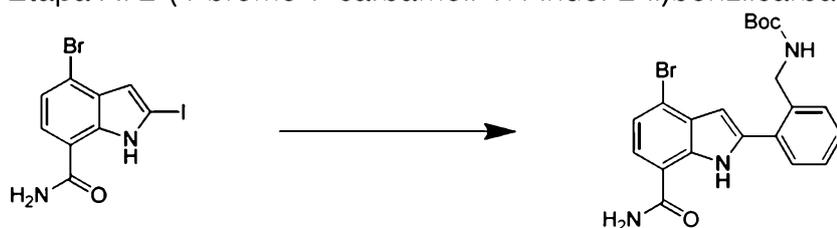


[0437]Um balão é carregado com 4-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carbonitrila (0,985 g, 4,44 mmol, Preparação nº AD.1) em THF (30 mL). Adicionou-se NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,213 g, 5,32 mmol) em porções a quase 0 °C. A mistura foi deixada agitar por aproximadamente 15 minutos, então cloreto de 4-metil-benzenossulfonila (0,930 g, 4,88 mmol) foi adicionado em uma porção e a reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada por aproximadamente 16 horas. Mais NaOH (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,355 g, 0,89 mmol) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (0,254 g, 1,33 mmol) foram adicionado em sequência e agitados à temperatura ambiente por quase 1 hora. A mistura de reação foi diluída com água (30 mL) e extraída com EtOAc (60 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (0-35% EtOAc/heptano) para fornecer 4-bromo-1-tosil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carbonitrila (1,35 g, 81%): LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,51 min; MS *m/z*: 376, 378(M+H)⁺.

Exemplo nº 1: 2-(4-bromo-7-carbamoil-1H-indol-2-il)benzilcarbamato metilfenil)tiazol-2-carboxamida de terc-butila

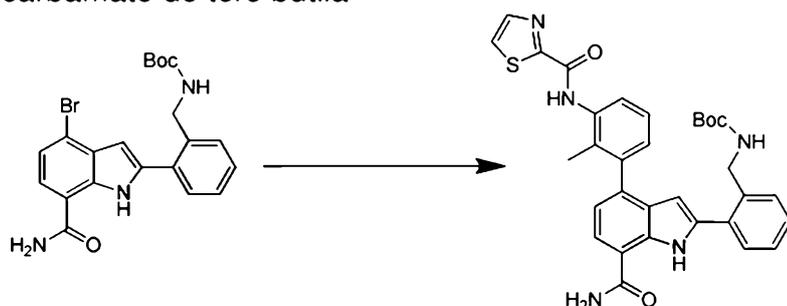


Etapa A: 2-(4-bromo-7-carbamoyl-1*H*-indol-2-il)benzilcarbamato de *tert*-butila



[0438]A uma solução de 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (2,5 g, 6,8 mmol, Preparação no 1) em THF (185 mL), MeOH (25 mL) e água (25 mL), adicionou-se 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamato de *tert*-butila (2,7 g, 8,2 mmol, JW), Pd(dppf)Cl₂ (0,5 g, 0,7 mmol) e Na₂CO₃ (2,2 g, 20,6 mmol). A mistura foi agitada a cerca de 80 °C durante a noite sob nitrogênio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 2-(4-bromo-7-carbamoyl-1*H*-indol-2-il)benzilcarbamato de *tert*-butila bruto (2,5 g, 5,6 mmol).

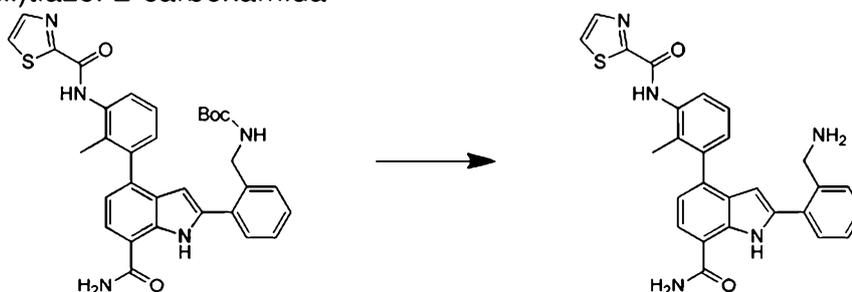
Etapa B: 2-(7-carbamoyl-4-(2-metil-3-(tiazol-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-2-il)benzilcarbamato de *tert*-butila



[0439]A uma solução de 2-(4-bromo-7-carbamoyl-1*H*-indol-2-il)benzilcarbamato (2,5 g, 5,6 mmol) em THF (185 mL), MeOH (25 mL) e água (25 mL), adicionou-se *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-

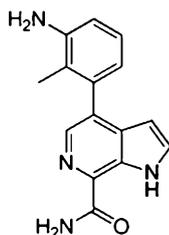
2-carboxamida (2,3 g, 6,8 mmol, Preparação nº 4), Pd(dppf)Cl₂ (0,4 g, 0,6 mmol) e Na₂CO₃ (1,8 g, 16,9 mmol). A mistura foi agitada a cerca de 80 °C durante a noite sob nitrogênio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 2-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)fenil)-1H-indol-2-il)benzilcarbamato de *terc-butila* (3 g, 92%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,57 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,92-7,91 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,04-7,02 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa C: *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

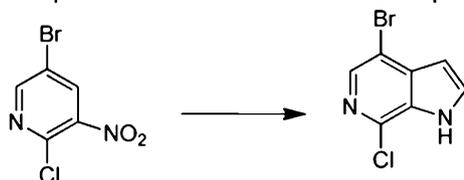


[0440] Uma solução de 2-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)fenil)-1H-indol-2-il)benzilcarbamato de *terc-butila* (3 g, 5,2 mmol) em DCM (50 mL) e TFA (10 mL) foi agitada a quase 25 °C por aproximadamente 6 horas. O solvente foi removido por pressão reduzida. Adicionou-se água e a solução foi basificada pela adição de NaHCO₃ aquoso saturado para pH 9. A mistura foi extraída com EtOAc. A fase orgânica foi concentrada para fornecer *N*-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (2,2 g, 89%): LC/MS (Tabela 1, Método b) R_t = 2,53 min; MS *m/z*: 482(M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Exemplo nº 2: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida

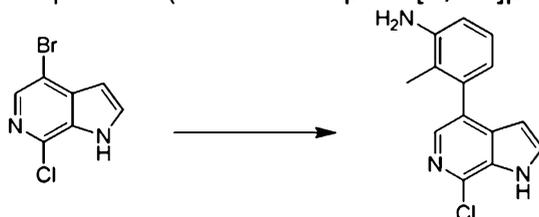


Etapa A: 4-Bromo-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina



[0441]A uma solução de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 0,042 mol) em THF anidro (150 mL), adicionou-se uma solução de brometo de vinilmagnésio (17 g, 0,127 mol) em THF gota a gota de -30 a -50 °C. A mistura de reação foi agitada de -30 a -40 °C por horas. Em seguida, a mistura de reação foi despejada em solução aquosa saturada de NH₄Cl e a mistura foi extraída com EtOAc (50 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 4-bromo-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina (3 g, 31%): ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 6,59-6,58 (d, *J* = 2,0, 1H).

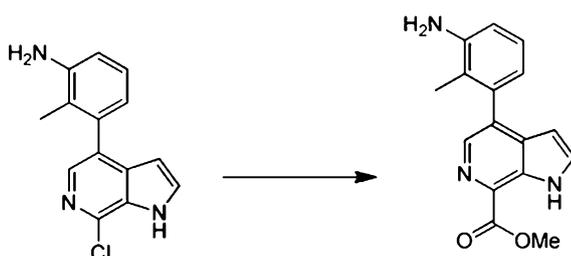
Etapa B: 3-(7-Cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)-2-metilanilina



[0442]A uma mistura de 4-bromo-7-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina [Matrix] (5 g, 21,6 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,55 g, 32,4 mmol, CombiBlocks) e carbonato de sódio (1,6 g, 64,8 mmol) em THF (80 mL), MeOH (80 mL) e água (20 mL), adicionou-se Pd(dppf)Cl₂ (1,6 g, 2,16 mmol) e a mistura foi degaseificada diversas vezes e aquecida até cerca de 70 °C durante a noite sob N₂. A mistura de reação foi filtrada através Celite® e concentrada sob

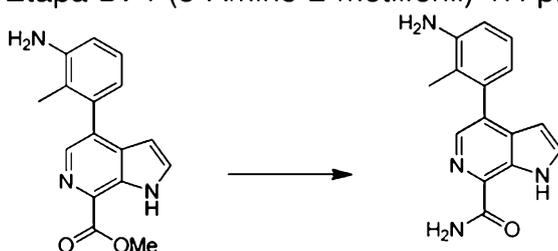
pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer 3-(7-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridin-4-il)-2-metilaniлина (2,2 g, 40%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,4, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,48 (d, *J* = 6,8, 1H), 6,2 (d, *J* = 2,8, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,82 (s, 3H).

Etapa C: 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxilato de metila



[0443]A uma solução de 3-(7-cloro-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridin-4-il)-2-metilaniлина (800 mg, 3,1 mmol) em MeOH anidro (80 mL), adicionou-se Et₃N (3,1 g, 31 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,45 g, 0,62 mmol) e a mistura de reação foi aquecida até cerca de 130 °C por aproximadamente 24 horas sob CO. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna de sílica gel para fornecer 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxilato de metila (0,60 g, 69%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,65 (br. s., 1 H), 8,09 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,02 (t, *J* = 7,72 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 7,94 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 7,50 Hz, 1 H) 6,26 (d, *J* = 2,65 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,0 (s, 3 H), 1,83 (s, 3 H)

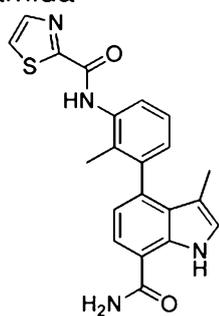
Etapa D: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida



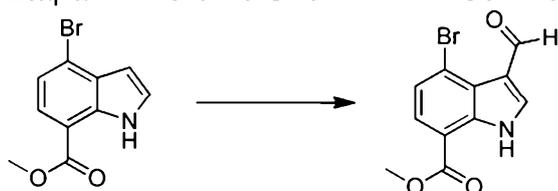
[0444]A uma solução de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxilato de metila (600 mg, 2,13 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se amônia (2 mL) e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A

mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (30:1 DCM/MeOH) para fornecer 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida (320 mg, 56%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,56 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,0-6,97 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 7,6$, 1H), 6,50 (d, $J = 4,4$, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,82 (s, 3H); (Tabela 1, Método d) $R_t = 1,95$ min; MS m/z : 267 (M+H) $^+$. (Btk $\text{IC}_{50} = \text{C}$)

Exemplo nº 3: N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1H-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



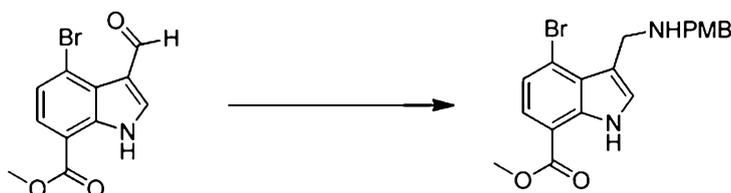
Etapa A: 4-bromo-3-formil-1H-indol-7-carboxilato de metila



[0445] POCl_3 (2,4 mL, 26 mmol) foi adicionado a uma solução de DMF (60 mL) gota a gota a 0 °C e agitado por aproximadamente 30 minutos. Depois, uma solução de 4-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metila (5 g, 13 mmol, Preparação nº 1, etapa B) em DMF (60 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação acima a quase 0 °C e agitada por aproximadamente 20 minutos. A mistura de reação resultante foi aquecida até cerca de 90 °C por aproximadamente 3 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura foi despejada em água gelada e basificada pela adição de solução aquosa de NaOH para pH = 8 a 9. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo

4-bromo-3-formil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (3,5 g, 95%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12,33 (br, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Etapa B: 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila



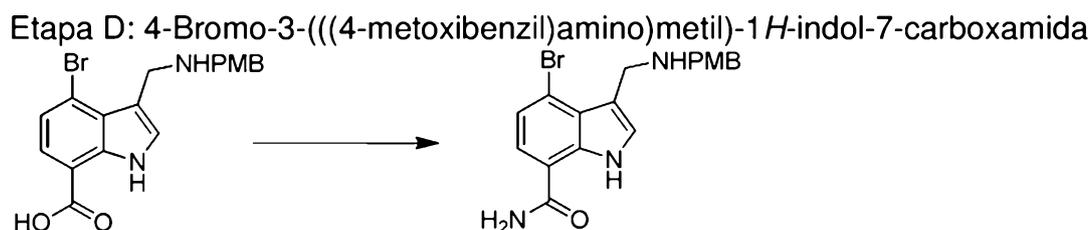
[0446]A uma solução de 4-bromo-3-formil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (3,5 g, 12,4 mmol) em DCE anidro (50 mL), adicionou-se (4-metoxifenil)metanamina (2,6 g, 18,6 mmol) e uma quantidade catalítica de AcOH. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora. Depois, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13,2 g, 62 mmol) foi adicionado em porções e agitado à temperatura ambiente durante a noite. Quando a reação se completou, adicionou-se água para suprimir a reação. A fase aquosa foi extraída com DCM. A fase orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel fornecendo 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (4 g, 80%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,25 (br, 1H), 7,61-7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 6,85-6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,69 (m, 5H), 1,88 (s, 1H).

Etapa C: Ácido 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico



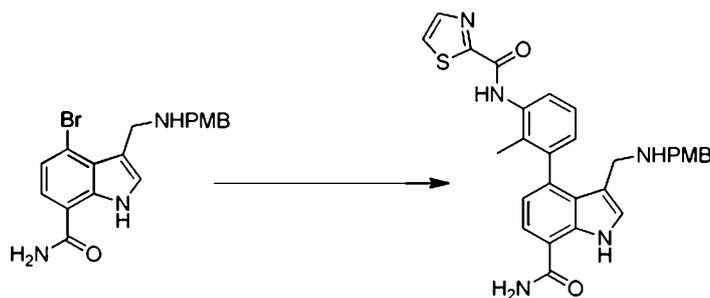
[0447]A uma solução de 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (5,4 g, 13,4 mmol) em THF (250 mL), MeOH (50 mL) e água (50 mL), adicionou-se LiOH (1,6 g, 67,0 mmol) e aqueceu-se ao refluxo por

aproximadamente 6 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi acidificada com HCl 1 N para pH=5 a 6. Depois, a suspensão foi filtrada e o bolo filtrado foi lavado com água e seco para fornecer *ácido 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1H-indol-7-carboxílico* (4 g, 77%): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,40 (br, 1H), 7,58-7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40-7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27-7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94-6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).



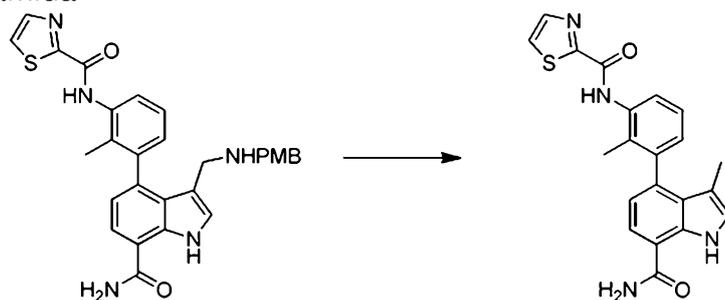
[0448] Uma mistura de *ácido 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1H-indol-7-carboxílico* (9,3 g, 23,9 mmol), EDCI (5,5 g, 28,7 mmol) e HOBT (4,4 g, 28,7 mmol) em THF (350 mL) e DCM (420 mL) foi agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora. Depois, a mistura de reação foi borbulhada com gás amônia por aproximadamente 15 minutos a quase -60 °C, então aquecida até a temperatura ambiente and agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e MeOH foi adicionado. A suspensão foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método s) fornecendo *4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1H-indol-7-carboxamida* (2,1 g, 23%): LC/MS (Tabela 1, Método d) $R_t = 2,31$ min; MS m/z : 388 (M+H) $^+$

Etapa E: *N*-(3-(7-carbamoyl-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1H-indol-4-yl)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



[0449]A uma solução de 4-bromo-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (100 mg, 0,26 mmol), *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)tiazol-2-carboxamida (116 mg, 0,39 mmol, Preparação nº 4) e CsF (39 mg, 0,26 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) e água (0,4 mL), adicionou-se Pd(PPh₃)₄ (29,8 mg, 0,03 mmol). Em seguida, a mistura de reação foi aquecida até cerca de 100 °C sob nitrogênio por aproximadamente 12 horas. Após resfriar para a temperatura ambiente, água foi adicionada e extraída com EtOAc. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método r) fornecendo *N*-(3-(7-carbamoil-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (10 mg, 8%): ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,05 (br, 1H), 10,23 (br, 1H), 8,14-8,10 (m, 3H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,27 (br, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 7,02-7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,77-6,71 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,83 (s, 1H)

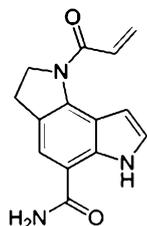
Etapa F: *N*-(3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida



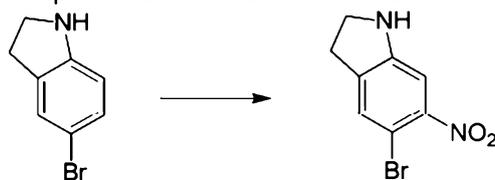
[0450]A uma solução de *N*-(3-(7-carbamoil-3-(((4-metoxibenzil)amino)metil)-

1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (10 mg, 0,02 mmol) em MeOH anidro (5 mL), adicionou-se Pd/C seco (5 mg) e agitou-se à temperatura ambiente sob hidrogênio (50 Psi) durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter um resíduo, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método q) fornecendo *N*-(3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida (1,1 mg, 15%): LC/MS (Tabela 1, Método j) $R_t = 3,05$ min; MS m/z : 391 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Exemplo nº 4: *N*-(3-(7-carbamoil-3-metil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida

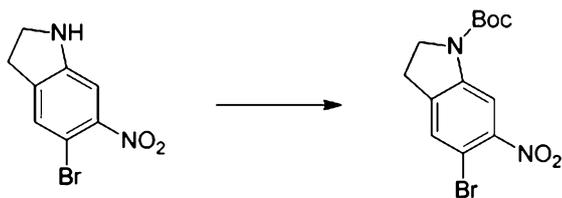


Etapa A: 5-Bromo-6-nitroindolina



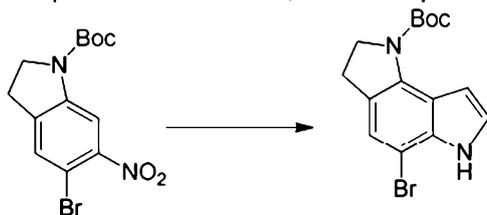
[0451]A uma solução de 5-bromoindolina (12,33 g, 83 mmol) em H₂SO₄ (60 mL), adicionou-se KNO₃ (7,55 mL, 74.7 mmol) a aproximadamente 0 °C. A solução foi agitada a 0-10 °C por quase 1 hora e então a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi despejada em água gelada, basificada com NaCO₃ para pH próximo a 8. A mistura foi extraída com EtOAc (300 mL × 3), a fase orgânica foi seca com NaSO₄, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Éter de petróleo: EtOAc=20:1) para fornecer 5-bromo-6-nitroindolina (12,3 g, 81%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H).

Etapa B: 5-bromo-6-nitroindolina-1-carboxilato de *tert*-butila



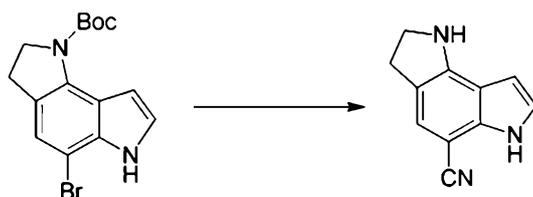
[0452]A uma solução de 5-bromo-6-nitroindolina (7,5 g, 30,9 mmol) em DCM (750 mL), adicionou-se (Boc)₂O (13,47 g, 61,7 mmol) a 0 °C. Depois, Et₃N (9,37 g, 93 mmol) e DMAP (0,337g, 3,09 mmol) foram adicionados à mistura. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água, extraída com DCM (300 mL × 3), a fase orgânica foi seca com NaSO₄, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna de sílica gel (Éter de petróleo : EtOAc = 30:1) para fornecer 5-bromo-6-nitroindolina-1-carboxilato de *terc*-butila (6,7 g, 63%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,18-3,13 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

Etapa C: 5-bromo-2,3-dihidropirrol[2,3-*e*]indol-1(6*H*)-carboxilato de *terc*-butila



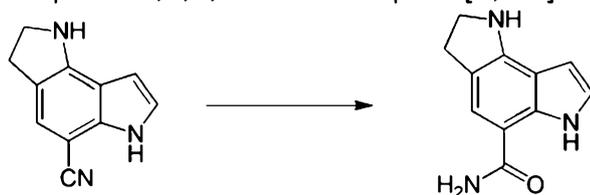
[0453]A uma mistura de 5-bromo-6-nitroindolina-1-carboxilato de *terc*-butila (4 g, 11,66 mmol) em THF (60 mL), adicionou-se brometo de vinilmagnésio (6,43 g, 49,0 mmol) de -40 a 50 °C, depois a mistura resultante foi agitada de -20 a -30 °C por aproximadamente 2 hora e então durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi despejada em solução saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc (100 mL × 3). A fase orgânica foi seca com NaSO₄, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (Éter de petróleo:EtOAc=50:1) para fornecer 5-bromo-2,3-dihidropirrol[2,3-*e*]indol-1(6*H*)-carboxilato de *terc*-butila (0,7 g, 18%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 4,05-4,00 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,07-3,03 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,5 (s, 9H).

Etapa D: 1,2,3,6-Tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carbonitrila



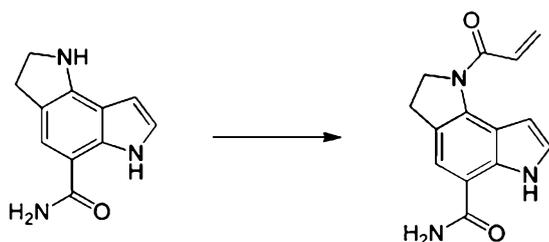
[0454] À solução de 5-bromo-2,3-dihidropirrol[2,3-*e*]indol-1(6*H*)-carboxilato de *tert*-butila (60 mg, 0,178 mmol) em DMF (2 mL), adicionou-se $Zn(CN)_2$ (12,53 mg, 0,107 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (20,56 mg, 0,018 mmol). A solução foi aquecida a quase 145 °C por aproximadamente 50 minutos por micro-ondas sob N_2 . A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método aj) para fornecer 1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carbonitrila (20 mg, 61%): 1H NMR (MeOD): δ 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 3,2$, 1H), 6,51 (d, $J = 3,2$, 1H), 3,82-3,78 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,23-3,18 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).

Etapa E: 1,2,3,6-Tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carboxamida



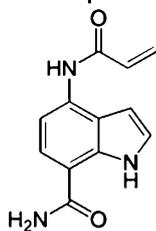
[0455] A uma solução de 1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carbonitrila (160 mg, 0,873 mmol) em DMSO (4 mL), adicionou-se K_2CO_3 (300 mg, 2,171 mmol), seguido por H_2O_2 (4 mL, 39,2 mmol) gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Depois, foi despejada em água, extraída com EtOAc (20 mL \times 3), a fase orgânica foi lavada com $Na_2S_2O_3$ aquoso saturado, seca e concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ak) para fornecer 1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carboxamida (70 mg, 40%): LC/MS (Tabela 1, Método d) $R_t = 1,43$ min; MS m/z : 202 (M+H) $^+$.

Etapa F: 1-Aciloil-1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-*e*]indol-5-carboxamida

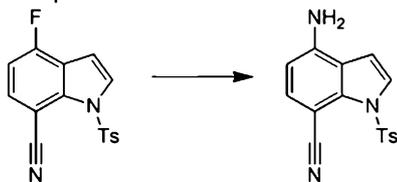


[0456]A uma solução de 1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-e]indol-5-carboxamida (15 mg, 0,075 mmol) em DCM (10 mL), adicionou-se Et₃N (1 mL, 7,17 mmol), seguido por uma solução de cloreto de acrilóila (10 mg, 0,11 mmol) em DCM (0,5 mL) gota a gota a 0 °C. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método t) para fornecer 1-acrilóil-1,2,3,6-tetrahidropirrol[2,3-e]indol-5-carboxamida (12 mg, 63%): ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,8-6,73 (m, 2H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,84-5,82 (d, *J* = 10,4, 1H), 4,25-4,21 (t, *J* = 8,0, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H); LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 2,39 min; MS *m/z*: 256 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Exemplo no 5: 4-Acrilamido-1*H*-indol-7-carboxamida



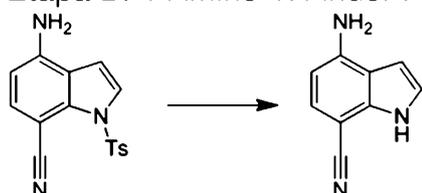
Etapa A: 4-Amino-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0457]A uma solução de 4-fluoro-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (500 mg, 1,59 mmol, Preparação nº 27, etapa A) em 1,4-dioxano (5 mL), adicionou-se amônia (2,5 mL, 116 mmol). A mistura foi agitada a cerca de 120 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna de

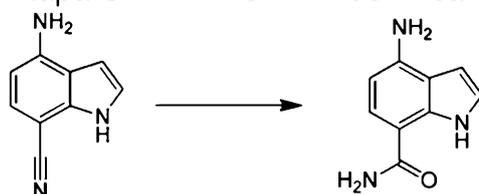
sílica gel para fornecer *4-amino-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila* (100 mg, 20%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,86-7,84 (m, 2H), 7,77-7,76 (d, $J = 4$, 1H), 7,46-7,44 (d, $J = 8$, 2H), 7,37-7,35 (d, $J = 8$, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,46-6,44 (d, $J = 8$, 1H), 2,37 (s, 3H).

Etapa B: 4-Amino-1H-indol-7-carbonitrila



[0458]A uma solução de 4-amino-1-tosil-1H-indol-7-carbonitrila (90 mg, 0,289 mmol) em THF (2 mL), MeOH (1 mL) e água (1 mL), adicionou-se LiOH (69 mg, 2,89 mmol). A mistura foi agitada a cerca de 40 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, água foi adicionada e extraída com EtOAc (20 mL \times 3) As frações orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer *4-amino-1H-indol-7-carbonitrila* (40 mg, 88%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,43 (s, 1H), 7,21-7,19 (d, $J = 8$, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 6,20-6,18 (d, $J = 8$, 1H).

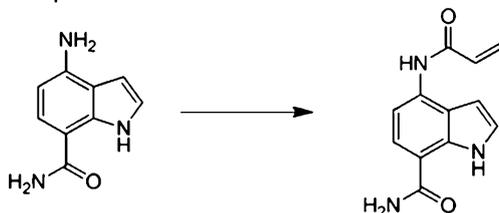
Etapa C: 4-Amino-1H-indol-7-carboxamida



[0459]A uma solução de 4-amino-1H-indol-7-carbonitrila (40 mg, 0,254 mmol) em DMSO (2 mL), adicionou-se K_2CO_3 (52,8 mg, 0,382 mmol) e H_2O_2 30% (2 mL) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. Adicionou-se água à mistura de reação, a mistura foi extraída com EtOAc (20 mL \times 3), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (DCM:MeOH=15:1) para fornecer *4-amino-1H-indol-7-carboxamida* (30 mg, 67%): ^1H NMR (DMSO- d_6) δ

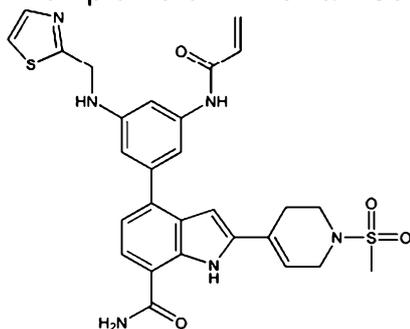
10,79 (s, 1H), 7,43-7,41 (d, $J = 8$, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,10-6,08 (d, $J = 8$, 1H), 5,83 (s, 2H).

Etapa D: 4-Acrilamido-1*H*-indol-7-carboxamida

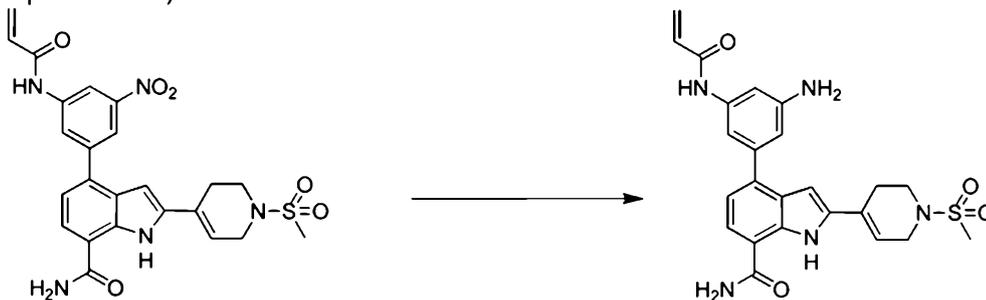


[0460]A uma solução de 4-amino-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 0,171 mmol) em DCM (3 mL), adicionou-se DIEA (0,060 mL, 0,342 mmol) e cloreto de acrilóila (18,60 mg, 0,205 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Depois, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método u) para fornecer 4-acrilamido-1*H*-indol-7-carboxamida (17 mg, 43%): LC/MS (Tabela 1, Método d) $R_t = 2,10$ min; MS m/z : 230 ($M+H$)⁺. (Btk $IC_{50} = C$)

Exemplo no 6: 4-Acrilamido-1*H*-indol-7-carboxamida



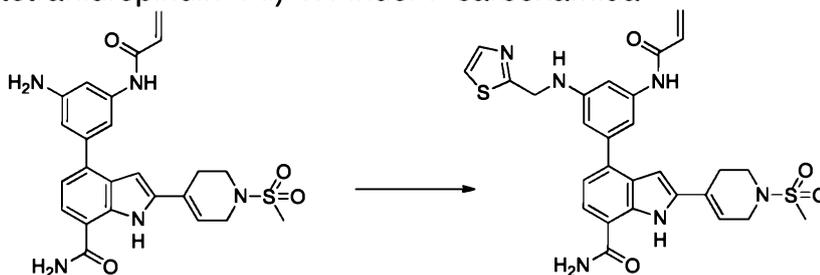
Etapa A: 4-(3-Acrilamido-5-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0461]A um balão de fundo redondo, adicionou-se 4-(3-acrilamido-5-

nitrofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,175 g, 0,343 mmol, preparado usando A a partir de 4-bromo-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (Preparação nº 18) e cloridrato do ácido 3-amino-5-nitrofenilborônico [CombiBlocks], E e cloreto de acrilóila) em NMP (2 mL) e HCl, 37% (0,222 mL) para fornecer uma suspensão vermelha. A reação foi aquecida até quase 85 °C e cloreto de estanho (II) (0,600 g, 0,316 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a aproximadamente 85 °C por quase 1,5 h. Adicionou-se mais cloreto de estanho (II) (2,39 g, 1,26 mmol) e a reação foi agitada mais a aproximadamente 85 °C por quase 2 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e DCM (30 mL), MeOH (10 mL) e NaOH 1N (15 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada vigorosamente por aproximadamente 2 horas, filtrada e o filtrado, extraído com DCM (3x). As camadas orgânicas foram combinadas e o solvente removido sob vácuo. Adicionou-se água e EtOAc ao resíduo e extraiu-se com EtOAc (4x). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água e salmoura. As camadas orgânicas foram combinadas e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel e eluído com MeOH 0-10% em DCM. O material foi purificado ainda mais por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ag) para fornecer 4-(3-acrilamido-5-aminofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (20 mg, 12%): LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,12$ min.; MS m/z : 480 (M+H)⁺.

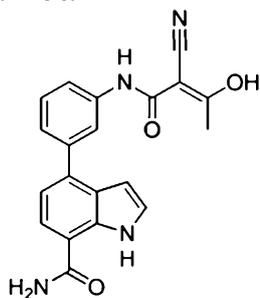
Etapa B: 4-(3-Acrlamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0462]A uma solução agitada de 4-(3-acrilamido-5-aminofenil)-2-(1-

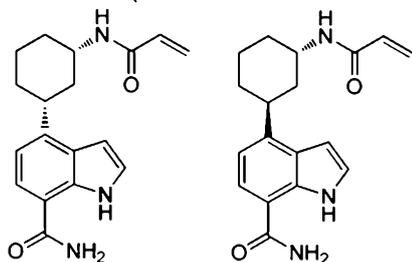
(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (20 mg, 0,042 mmol) e tiazol-2-carbaldeído (4,03 µL, 0,046 mmol) em MeOH (1 mL), adicionou-se MP-Cianoborohidreto (88 mg, 0,167 mmol) e ácido acético (9,55 µL, 0,167 mmol). A pasta foi agitada a cerca de 40 °C por aproximadamente 40 horas. A suspensão foi filtrada e a resina lavada com DCM e MeOH. O filtrado foi passado através de um tampão de Si-carbonato. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (MeOH 10%/DCM) seguida por uma segunda purificação por TLC preparativa (MeOH 5%/DCM) para fornecer 4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (7,2 mg, 25%): LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,56$ min.; MS m/z : 577 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 7. (*E*)-4-(3-(2-Ciano-3-hidroxi-but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida

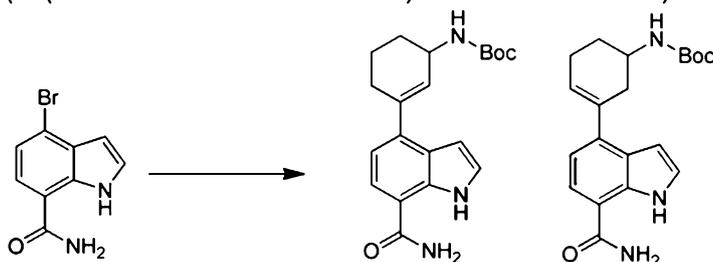


[0463]Uma mistura de *N*-(3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (0,060 g, 0,166 mmol, Exemplo nº E.2.1) e NaOH (0,008 g, 0,200 mmol) em MeOH (1,9 mL) foi aquecida em um frasco a cerca de 60 °C. Após aproximadamente 2 horas, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e HCl aquoso 1N foi adicionado para acidificar. O precipitado resultante foi coletado por filtração a vácuo para fornecer (*E*)-4-(3-(2-ciano-3-hidroxi-but-2-enamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,047 g, 78%) como um sólido após secagem sob vácuo a aproximadamente 55 °C: LC/MS (Tabela 1, Método c) $R_t = 2,79$ min.; MS m/z : 361 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = C)

Exemplo nº 8. 4-(*cis*-3-Acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida e

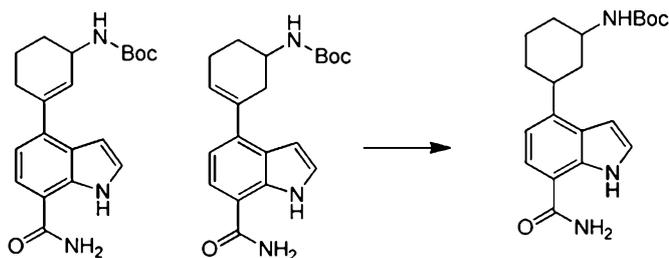
Exemplo nº 9. 4-(*trans*-3-Acrilamidociclohexil)-1*H*-indol-7-carboxamida

Etapa A: (3-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butila



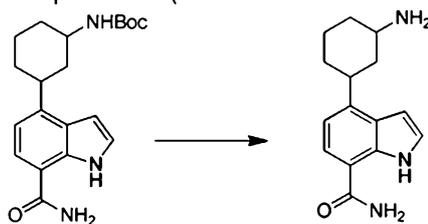
[0464]A uma solução de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (296 mg, 1,237 mmol, Preparação nº 2), adicionou-se uma mistura de éster *tert*-butílico do ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-3-enil]-carbâmico e éster *tert*-butílico do ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-ciclohex-2-enil]-carbâmico (400 mg, 1,237 mmol, U.S. 2009/0197864), Na₂CO₃ (328 mg, 3,09 mmol), aduto PdCl₂(dppf)-DCM (101 mg, 0,124 mmol) em THF:MeOH:H₂O (Proporção: 4:2:2, 20 mL) sob atmosfera de N₂ e a mistura foi aquecida a cerca de 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite®. A mistura resultante foi diluída com EtOAc (30 mL), lavada com H₂O (20 mL × 2), seca com Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método x) para fornecer uma mistura de (3-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butila (300 mg, 68%): LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 1,67 min; MS m/z: 356 (M+H)⁺.

Etapa B: (3-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)ciclohexil)carbamato de *tert*-butila



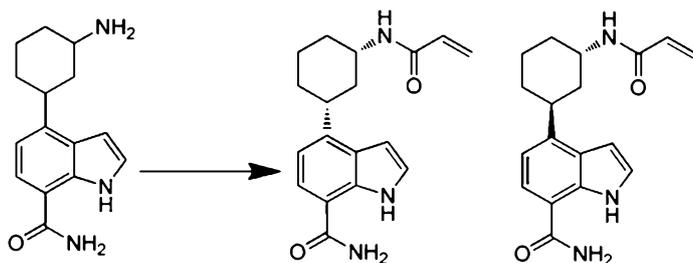
[0465]A uma solução de (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohex-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butila (300 mg, 0,844 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se Pd/C (44,9 mg, 0,422 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas sob atmosfera de H₂. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer produto bruto (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohexil)carbamato de *tert*-butila (290 mg, 96%), que foi utilizado na etapa seguinte diretamente. LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 1,53 min; MS m/z: 358 (M+H)⁺.

Etapa C: 4-(3-Aminociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida



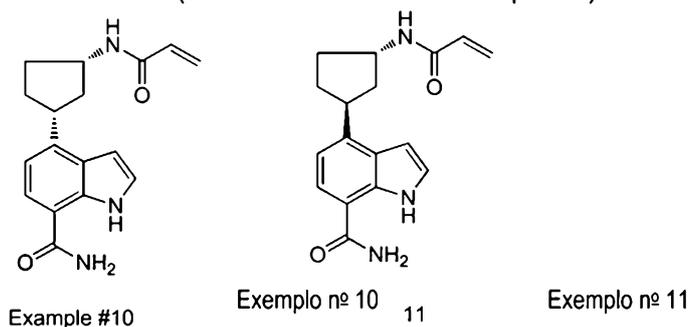
[0466]A uma solução de (3-(7-carbamoyl-1H-indol-4-yl)ciclohexil)carbamato de *tert*-butila (220 mg, 0,615 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se MeOH/HCl (10 mL) a cerca de 0 °C, então a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer produto bruto 4-(3-aminociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (100 mg, 63%), que foi utilizado na etapa seguinte diretamente. LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 0,54 min; MS m/z: 258 (M+H)⁺.

Etapa D: 4-(*cis*-3-Acrlamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida e 4-(*trans*-3-Acrlamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida



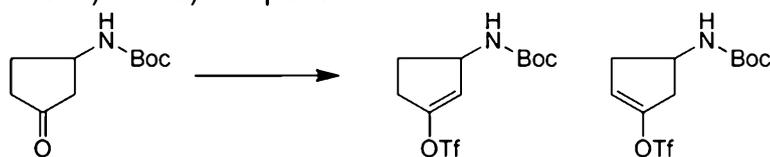
[0467]A uma solução de 4-(3-aminociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (120 mg, 0,466 mmol) em DCM (3 mL), adicionou-se DIEA (120 mg, 0,933 mmol), cloreto de acrilóila (42.2 mg, 0,466 mmol) a aproximadamente 0 °C gota a gota e a mistura foi agitada a próximo a 0 °C por aproximadamente 10 minutos, então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método y) para fornecer 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (27 mg, 19%) ¹H NMR: (MeOD) δ 7,59 (d, J = 8, 1H), 7,33 (d, J = 3,2, 1H), 6,95 (d, J = 8, 1H), 6,64 (d, J = 4, 1H), 6,26-6,17 (m, 2H), 5,67-5,58 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,19-1,97 (m, 4H), 1,65-1,59 (m, 3H), 1,37-1,34 (m, 1H); LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 2,56 min; MS m/z: 312 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A) e 4-(*trans*-3-acrilamidociclohexil)-1H-indol-7-carboxamida (33 mg, 23%): ¹H NMR: (MeOD) δ 7,58 (d, J = 8, 1H), 7,31 (d, J = 3,2, 1H), 6,98 (d, J = 8, 1H), 6,59 (d, J = 2,8, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,13-1,72 (m, 8H); LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 2,56 min; MS m/z: 312 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Exemplo nº 10 e nº 11: 4-(*cis*-3-Acrlamidociclopentil)-1H-indol-7-carboxamida and 4-(*trans*-3-Acrlamidociclopentil)-1H-indol-7-carboxamida



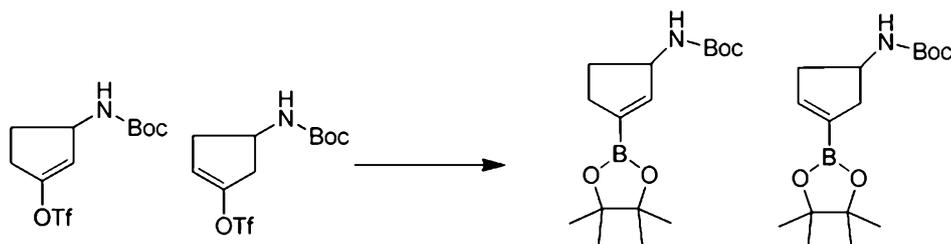
Etapa A: Trifluorometanossulfonato de 3-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ila e trifluorometanossulfonato de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ila



[0468]A uma solução recentemente preparada de LDA (2M em THF, 9,38 mL), adicionou-se (3-oxociclopentil)carbamato de *terc*-butila (2,00 g, 10,0 mmol) em THF (4 mL) a quase -78°C gota a gota. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos e então resfriada até -78°C de novo. Uma solução de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (5,38 g, 15,1 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação a quase -78°C . A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por outras 3 horas. Após tratada com EtOAc (30 mL), a mistura foi lavada com H_2O (20 mL \times 3) e salmoura (10 mL), seca com Na_2SO_4 , concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel para fornecer uma mistura de trifluorometanossulfonato de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ila e trifluorometanossulfonato de 4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ila (0,82 g, 25%), que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

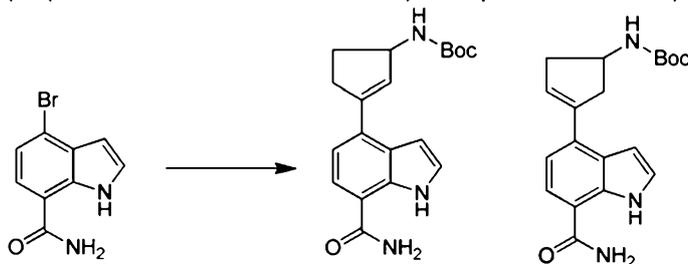
Etapa B: (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butila e (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butila



[0469]Uma mistura de trifluorometanossulfonato de 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ila e trifluorometanossulfonato de 4-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)ciclopent-1-en-1-ila (720 mg, 2,173 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (662 mg, 2,61 mmol), aduto PdCl₂(dppf)-DCM (177 mg, 0,217 mmol) e KOAc (427 mg, 4,35 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) sob atmosfera de N₂ foi aquecida a cerca de 100 °C durante a noite. A mistura resultante foi diluída com DCM (30 mL), lavada com H₂O (20 mL × 2), concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por sílica gel para fornecer a mistura bruta de (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butila (0,42 g, 63%), que foi utilizada diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

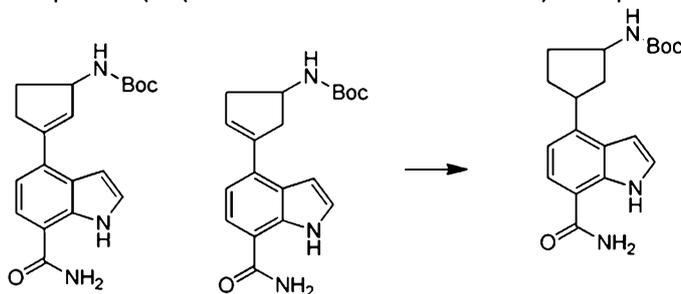
Etapa C: (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butila



[0470]A uma solução de 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamida (325 mg, 1,36 mmol, Preparação nº 2), adicionou-se (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butila (420 mg, 1,36 mmol), Na₂CO₃ (360 mg, 3,4 mmol), aduto PdCl₂(dppf)-DCM (111 mg, 0,136 mmol) em THF:MeOH:H₂O (Proporção: 4:2:2, 15 mL) sob atmosfera de N₂ e a mistura foi agitada a cerca de 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada para remover o complexo de Pd. A mistura resultante foi diluída com EtOAc (30 mL), lavada com H₂O (20 mL × 2), seca com Na₂SO₄, concentrada e purificada por HPLC preparativa (Tabela 1, Método y) para fornecer uma mistura de (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *tert*-butila e (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-

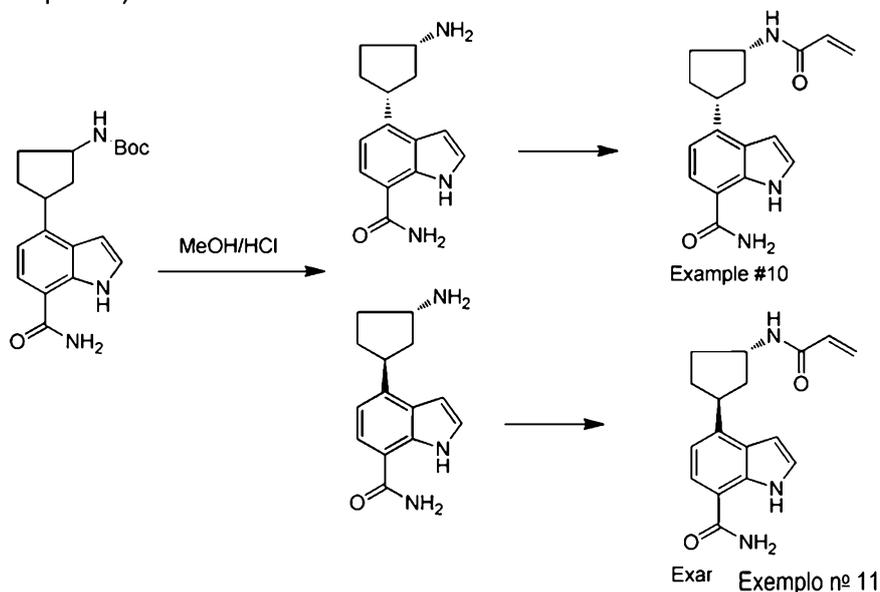
il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butila (0,32 g, 69%): LC/MS (Tabela 1, Método I) $R_t = 1,65$ min; MS m/z : 342 (M+H)⁺.

Etapa D: (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila



[0471]A uma solução de (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-2-en-1-il)carbamato de *terc*-butila e (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopent-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butila (300 mg, 0,844 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se Pd/C (44,9 mg, 0,422 mmol) e a mistura foi agitada por quase 3 horas à temperatura ambiente sob H₂. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopentil)carbamato de *terc*-butila bruto (0,29 g, 96%), que foi utilizado na etapa seguinte diretamente sem purificação adicional. LC/MS (Tabela 1, Método I) $R_t = 1,50$ min; MS m/z : 344 (M+H)⁺.

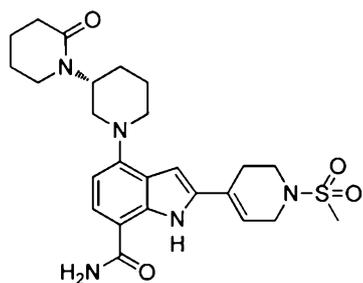
Etapa E: 4-(*cis*-3-Aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida e 4-(*trans*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida



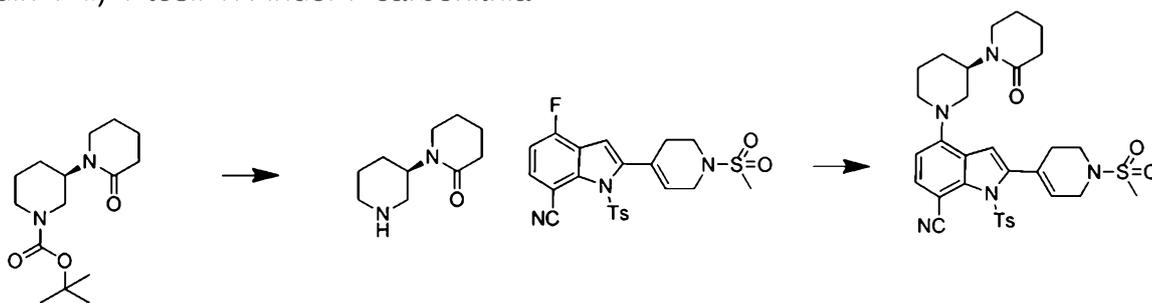
[0472]A uma solução de (3-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)ciclopentil)carbamato

de *terc*-butila (250 mg, 0,728 mmol) em MeOH (10 mL), adicionou-se MeOH/HCl (10 mL) a cerca de 0 °C e a mistura foi agitada por quase 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método t) para fornecer 4-(*trans*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (10 mg, 6%) e 4-(*cis*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 28%). A uma solução de 4-(*cis*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (50 mg, 0,206 mmol) em DCM (3 mL), adicionou-se DIEA (53 mg, 0,411 mmol), seguido por cloreto de acrilófla (18,60 mg, 0,206 mmol) gota a gota a cerca de 0 °C e a mistura foi agitada a cerca de 0 °C por aproximadamente 10 minutos, então concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método z) para fornecer 4-(*cis*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (20 mg, 33%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,59 (d, *J* = 7,2, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 8, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,30-6,20 (m, 2H), 5,64 (d, *J* = 8,8, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 2H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 2H); LC/MS (Tabela 1, Método d) *R*_t = 2,48 min; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A). A uma solução de 4-(*trans*-3-aminociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (10 mg, 0,041 mmol) em DCM (1 mL), adicionou-se DIEA (11 mg, 0,082 mmol), seguido por cloreto de acrilófla (3,72 mg, 0,041 mmol) gota a gota e a mistura foi agitada a quase 0°C por aproximadamente 10 minutos, concentrada e purificada por HPLC preparativa (Tabela 1, Método z) para fornecer 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1,1 mg, 9%): ¹H NMR (MeOD) δ 7,60 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,8, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,6, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,2, 1H), 6,33-6,20 (m, 2H), 5,67-5,64 (m, 1H), 4,50-4,49 (m, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H); LC/MS (Tabela 1, Método d) *R*_t = 2,47 min; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (BtkIC₅₀= A)

Exemplo nº 12*: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



Etapa A: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



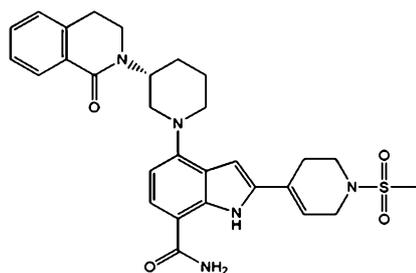
[0473]A uma solução de 2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (100 mg, 0,354 mmol, WO 2011/029046) em DCM (4 mL), adicionou-se TFA (1.000 mL). A reação foi agitada por aproximadamente 4 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido e uma mistura de 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (168 mg, 0,354 mmol, Preparação nº 27) e TEA (0,197 mL, 1,417 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionada. O frasco foi vedado e a reação foi aquecida em um forno de micro-ondas a cerca de 120 °C por aproximadamente 30 minutos. Adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com DCM, depois se lavou com salmoura e passou-se através de um separador de fases para remover a água residual. A evaporação e a cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0-100% de EtOAc/hexano forneceram (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila em estado bruto (0,041 g, 18,21%).

Etapa B: (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

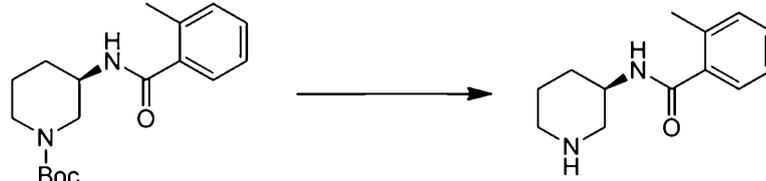


[0474] Uma mistura de Cs_2CO_3 (20,50 mg, 0,063 mmol) e (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (40 mg, 0,063 mmol) em THF (2 mL) e MeOH (1,000 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com água (15 mL) e agitada por aproximadamente 20 minutos. DCM foi adicionado para dissolver a suspensão e a mistura foi filtrada através um separador de fases Biotage. As frações orgânicas foram coletadas e concentradas. O intermediário foi dissolvido em *t*-butanol (1 mL) e DMSO (0,500 mL), e adicionou-se NaOH (0,377 mL, 0,755 mmol) e peróxido de hidrogênio (0,175 mL, 1,699 mmol). A mistura foi agitada por aproximadamente 20 minutos à temperatura ambiente e NH_4Cl saturado (1 mL) foi adicionado. A mistura foi diluída com água (15 mL) e agitada por aproximadamente 15 minutos. Os sólidos foram coletados por filtração, lavados diversas vezes com água, secos sob vácuo e purificados por HPLC preparativa (Tabela 1, Método aq). As amostras foram devolvidas e dissolvidas em DCM. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com bicarbonato de sódio saturado, filtradas através de um separador de fases Biotage e concentradas para fornecer (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (3 mg, 9,54%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,37$ min; MS m/z : 500 ($M+H$)⁺. (Btk $\text{IC}_{50} = B$)

Exemplo nº 13*: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida

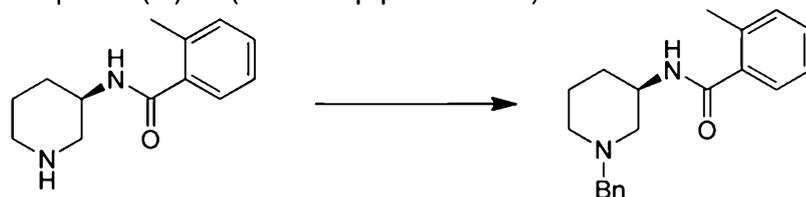


Etapa A: (*R*)-2-Metil-*N*-(piperidin-3-il)benzamida

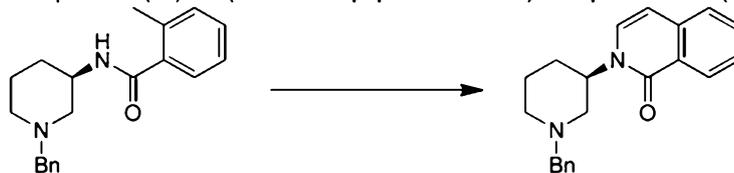


[0475] Uma mistura de 3-(2-metilbenzamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (19,0 g, 59,7 mmol, preparado usando D a partir de 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila e ácido 2-metilbenzoico) em HCl (2 N em MeOH, 300 mL, 600 mmol) foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas, então concentrada sob pressão reduzida para fornecer (*R*)-2-metil-*N*-(piperidin-3-il)benzamida em estado bruto (20,0 g), que foi usada diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

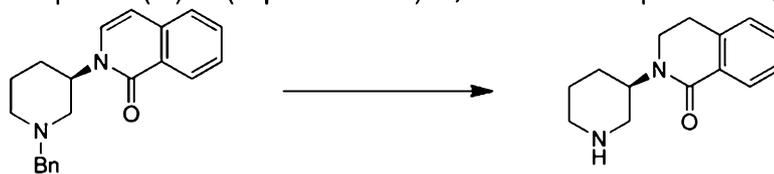
Etapa B: (*R*)-*N*-(1-Benzilpiperidin-3-il)-2-metilbenzamida



[0476] A uma solução de (*R*)-2-metil-*N*-(piperidin-3-il)benzamida (20,0 g, bruto) e TEA (30,1 g, 298.5 mmol) em DCM (260 mL), adicionou-se BnBr (11,2 g, 65,7 mmol) gota a gota à temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos. Em seguida, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois de concluído, adicionou-se DCM (1 L) e a mistura foi lavada com H₂O (3 × 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer (*R*)-*N*-(1-benzilpiperidin-3-il)-2-metilbenzamida (12,0 g, 65% durante duas etapas): LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 0,91 min; MS m/z: 309 (M+H)⁺.

Etapa C: *(R)*-2-(1-Benzilpiperidin-3-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona

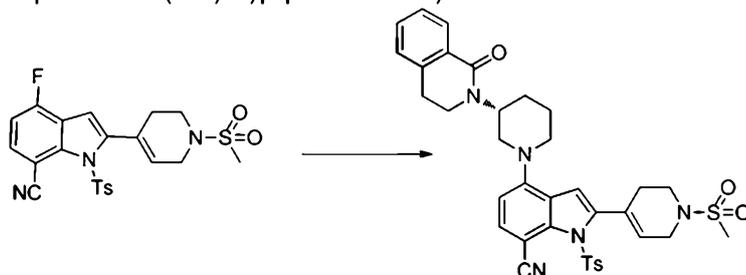
[0477] À solução de *(R)*-*N*-(1-benzilpiperidin-3-il)-2-metilbenzamida (12,0 g, 38,9 mmol) em THF, adicionou-se *n*-BuLi (2,5 M, 32,7 mL) gota a gota entre -22 e -14 °C, durante cerca de 30 minutos. A solução resultante de cor vermelho forte foi agitada a -22 °C por aproximadamente 30 minutos e adicionou-se DMF abaixo de -14 °C (temperatura interna). Depois de concluída a adição, a solução foi agitada a -22 °C por aproximadamente 30 minutos. Então, HCl (6 N aquoso, 25 mL, 150 mmol) foi lentamente adicionado, mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. A mistura foi basificada pela adição de NaOH saturado a cerca de 0 °C para pH 14 e extraída com DCM (3 × 500 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer *(R)*-2-(1-benzilpiperidin-3-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona (12,0 g, 97%) como um sólido: LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 1,35 min; MS m/z: 319 (M+H)⁺.

Etapa D: *(R)*-2-(Piperidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona

[0478] Uma mistura de *(R)*-2-(1-benzilpiperidin-3-il)isoquinolin-1(2*H*)-ona (12 g, 37,7 mmol) e Pd(OH)₂ (0,5 g) em MeOH foi agitada a cerca de 50 °C sob atmosfera de H₂ (50 psi) durante a noite. Depois, a mistura foi filtrada através de Celite® e o filtrado, concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida para fornecer 6,3 g do produto bruto, o qual foi recristalizado em uma mistura de MTBE (15 mL) e HCl/MeOH (5 mL) para fornecer *(R)*-2-(piperidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (sal de HCl) como um sólido (2,1 g, 21%): ¹H NMR (MeOD) 7,95 (d, *J* = 8, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,6,

1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 3H), 2,12-1,87 (m, 4H); LC/MS (Tabela 1, Método d) $R_t = 2,05$ min; MS m/z : 231 (M+H)⁺.

Etapa E: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila



[0479] Uma mistura de 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (318 mg, 0,672 mmol, Preparação nº 27), cloridrato de (*R*)-2-(piperidin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona (179 mg, 0,672 mmol) and TEA (0,374 mL, 2,69 mmol) em DMSO (4 mL) foi aquecida em um forno de micro-ondas a cerca de 120 °C por aproximadamente 20 minutos. A reação foi aquecida em um forno de micro-ondas a cerca de 120 °C por 30 minutos adicionais. Acrescentou-se água (50 mL) e extraiu-se em DCM. A solução foi lavada com salmoura e passada através de um separador de fases para remover a água residual. As frações orgânicas foram concentradas e submetidas à cromatografia em sílica eluindo com um gradiente de EtOAc/hexano 0-100% para fornecer (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1-indol-7-carbonitrila em estado bruto (110 mg, 24%). O material foi utilizado sem purificação adicional.

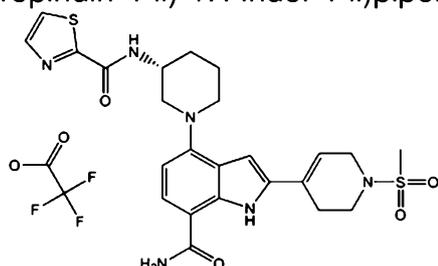
Etapa F: (*R*)-2-(1-(Metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



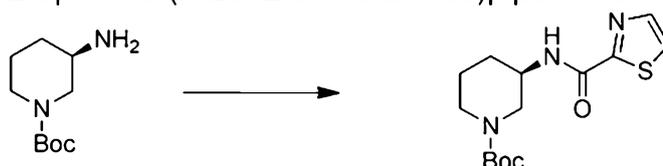
[0480] Uma mistura de Cs_2CO_3 (51,9 mg, 0,159 mmol) e (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (109 mg, 0,159 mmol) em THF (2 mL) e MeOH (1,000 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água (15 mL) e agitada por aproximadamente 20 minutos. O precipitado foi coletado por filtração e o bolo filtrado foi lavado com água. O bolo filtrado foi dissolvido em *t*-butanol (1 mL) e DMSO (0,500 mL). Adicionou-se NaOH (0,956 mL, 1,91 mmol) e peróxido de hidrogênio (0,444 mL, 4,30 mmol). A mistura foi agitada por aproximadamente 20 minutos à temperatura ambiente e NH_4Cl saturado (1 mL) foi adicionado. A mistura foi diluída com água (15 mL) e agitada por aproximadamente 15 minutos. Os sólidos foram coletados por filtração, lavados diversas vezes com água e secos sob vácuo. Os sólidos resultantes foram purificados por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ap). As amostras foram devolvidas e dissolvidas em DCM. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com bicarbonato de sódio saturado, filtradas através de um separador de fases Biotage e concentradas. O resíduo foi seco mais em um forno a vácuo a cerca de 50 °C por aproximadamente 48 horas para fornecer (*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (30 mg, 34%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,63$ min; MS m/z : 548 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. (Btk $\text{IC}_{50} = \text{A}$)

Exemplo no 13A*: (*R*)-*N*-(1-(7-Carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-

tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

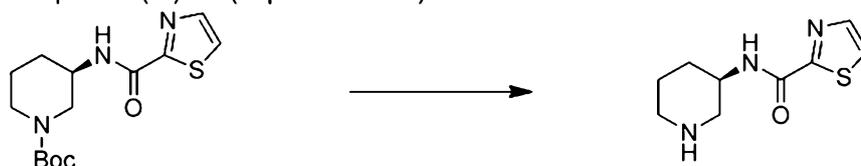


Etapa A: 3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[0481]A uma solução de 3-aminopiperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (2 g, 9,99 mmol) e ácido tiazol-2-carboxílico (1,29 g, 9,99 mmol) em DCM (40 mL), adicionou-se HATU (4,85, 12,5 mmol) e DIEA (3,87 g, 29,9 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois, a mistura foi despejada em água e extraída com DCM (3 × 80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ aquoso saturado (80 mL) e salmoura (80 mL) e secas com Na₂SO₄. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer (*R*)-3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (2,2 g, 71%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,42 (br, 2H), 3,66 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,57 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H).

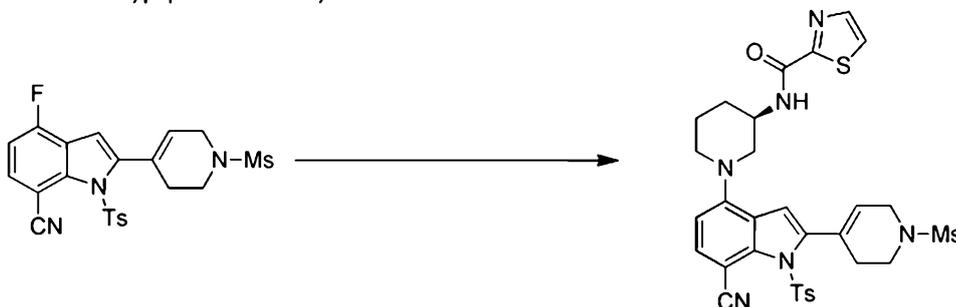
Etapa B: (*R*)-*N*-(Piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida



[0482]A uma solução de 3-(tiazol-2-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butila (1,9 g, 6,1 mmol) em EtOAc (20 mL), adicionou-se HCl/EtOAc (20 mL) gota a gota a cerca de 0 °C, então a reação foi agitada à temperatura ambiente por

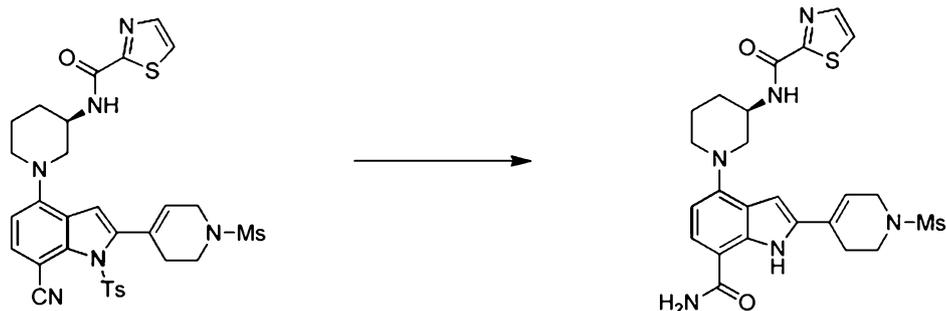
aproximadamente 3 horas. A mistura foi filtrada e o bolo filtrado era higroscópico. O bolo filtrado foi dissolvido em água e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A mistura foi extraída com DCM (3 × 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas para fornecer (*R*)-*N*-(piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (1,2 g, 5,68 mmol, 93%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,79-1,66 (m, 3H), 1,92-1,86 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,87-2,70 (m, 3H), 3,15-2,88 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,84 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H).

Etapa C: (*R*)-*N*-(1-(7-Ciano-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida



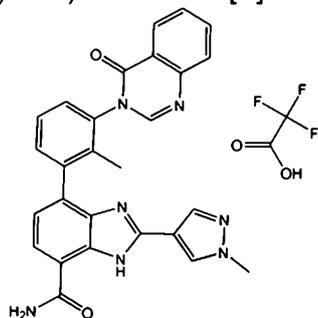
[0483]Uma mistura de 4-fluoro-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-7-carbonitrila (200 mg, 0,422 mmol, Preparação nº 27), (*R*)-*N*-(piperidin-3-il) tiazol-2-carboxamida (178 mg, 0,842 mmol) e TEA (170 mg, 1,680 mmol) em DMSO (2 mL) foi aquecida sob a condição de micro-ondas a cerca de 120 °C por quase 1 hora. Adicionou-se água (10 mL) à mistura que extraída com DCM (3 × 20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto que foi purificado por TLC preparativa (DCM:MeOH = 75:1) fornecendo (*R*)-*N*-(1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-tosil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (20 mg, 7%): LC/MS (Tabela 1, Método m) *R*_t = 2,24 min; MS *m/z*: 665 (M+H)⁺.

Etapa D: (*R*)-*N*-(1-(7-Carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida

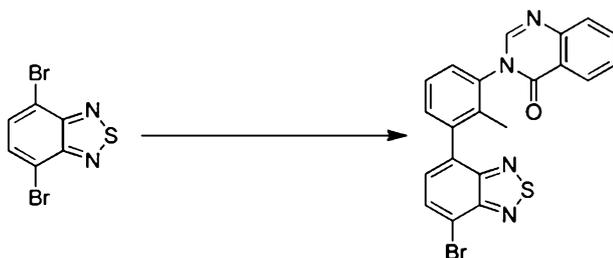


[0484] Uma mistura de (*R*)-*N*-(1-(7-ciano-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (76 mg, 0,114 mmol), NaOH (54.9 mg, 1,37 mmol) e H₂O₂ 30% (350 mg, 3,09 mmol) na mistura de DMSO (1 mL) e n-butanol (2 mL) foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. Depois, adicionou-se NH₄Cl aquoso saturado (2 mL), dilui-se com água (30 mL) e agitou-se por 30 minutos. O sólido foi coletado por filtração, lavado diversas vezes com água e o produto bruto foi purificado por TLC preparativa (50:1 DCM/MeOH) para fornecer (*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida (32 mg, 53%): LC/MS (Tabela 1, Método d) R_t = 2,90 min; MS m/z: 529 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 14: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H-il)fenil)-1H-benzo[*d*]imidazol-7-carboxamida

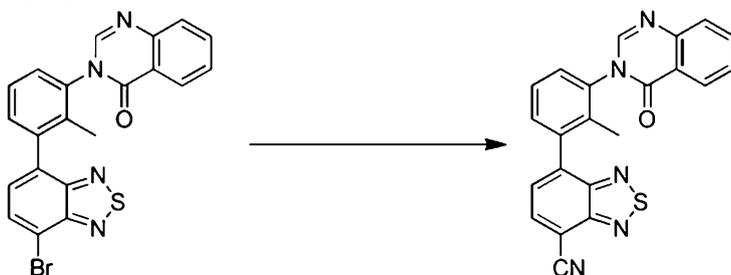


Etapa A: 3-(3-(7-Bromobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona



[0485]A uma solução de 4,7-dibromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol (1,029 g, 3,5 mmol) e 3-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,141 g, 3,15 mmol, WO 2011159857) na mistura de tolueno (40 mL), MeOH (10 mL) e água (10 mL), adicionou-se Na_2CO_3 (0,742 g, 7,00 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,081 g, 0,070 mmol). A mistura foi aquecida até cerca de 100 °C por 24 horas. A solução resultante foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc = 5:1 a 1:1) para fornecer 3-(3-(7-bromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (1,0 g, 64%): ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,40-8,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,41-7,39 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H).

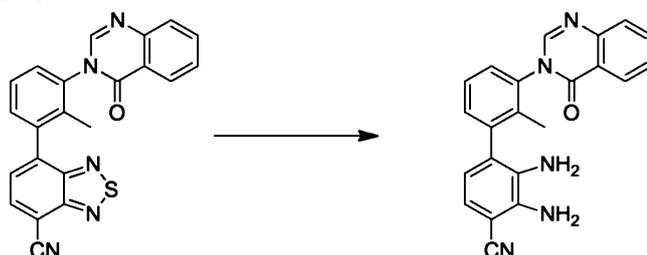
Etapa B: 7-(2-Metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-carbonitrila



[0486]A uma solução de 3-(3-(7-bromobenzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-2-metilfenil)quinazolin-4(3H)-ona (0,449 g, 1 mmol) em DMF (12 mL), adicionou-se $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,076 g, 0,650 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,046 g, 0,040 mmol). A mistura foi aquecida até cerca de 160 °C por aproximadamente 15 minutos sob atmosfera de N_2

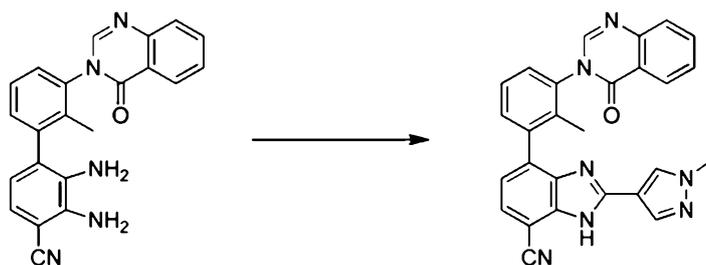
em um reator de micro-ondas. A solução resultante foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura (4 x). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc=5:1 to 1:1) para fornecer 7-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-carbonitrila (0,3 g, 76%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,33-8,03 (d, *J* =8,0 Hz, 1H), 8,10-8,06 (t, *J* =7,2 Hz, 2H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,63-7,61 (t, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,39-7,37 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H).

Etapa C: 2,3-Diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila



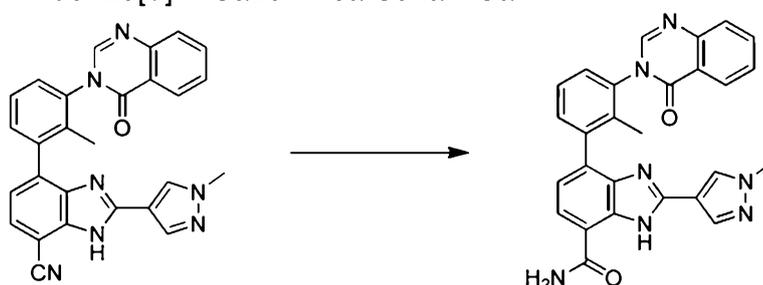
[0487]A uma solução de 2,3-diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila (0,53 mg, 1,34 mmol) em AcOH (50 mL), adicionou-se zinco (1,75 g, 26,8 mmol) e a mistura foi aquecida até cerca de 120 °C por aproximadamente 2 horas. O solvente foi concentrado e o resíduo foi coletado em EtOAc, lavado com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc=1:1 to 0:1) para fornecer 2,3-diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila (0,4 g, 81%): LC/MS (Tabela 1, Método I) R_t = 1,33 min; MS m/z: 368 (M+H)⁺.

Etapa D: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrila



[0488]A uma solução de 2,3-diamino-2'-metil-3'-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrila (400 mg, 1,09 mmol) em DMF (15 mL), adicionou-se 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (240 mg, 2,18 mmol) e TMSCl (0,417 mL, 3,27 mmol). A mistura foi aquecida até cerca de 100 °C por aproximadamente 30 minutos em um reator de micro-ondas. A solução resultante foi diluída com EtOAc e lavada com salmoura (4 x). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluído com éter de petróleo:EtOAc=1:1 seguido por EtOAc:MeOH=50:1) para fornecer 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrila (200 mg, 40%): LC/MS (Tabela 1, Método m) R_t = 1,78 min; MS m/z: 458 (M+H)⁺.

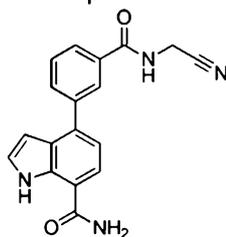
Etapa E: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida



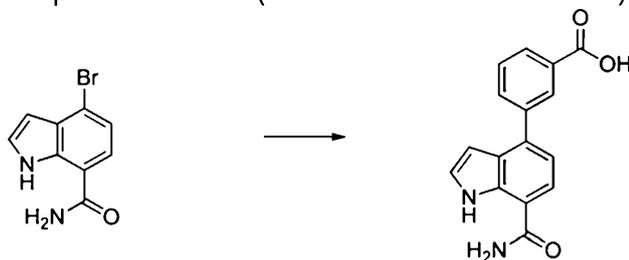
[0489]A uma solução de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carbonitrila (278 mg, 0,608 mmol) na mistura de butanol (6 mL) e DMSO (3 mL), adicionou-se NaOH (292 mg, 7,29 mmol) e H₂O₂ (1,68 mL, 16,4 mmol). A mistura foi agitada por quase 24 horas a aproximadamente 25 °C. A solução resultante foi suprimida com solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄,

filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método n) para fornecer 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)fenil)-1H-benzof[d]imidazol-7-carboxamida (140 mg, 48%): LCMS (Tabela 1, Método d) $R_t = 2,53$ min; MS m/z : 476 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Exemplo nº 15: 4-(3-Acrlamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida



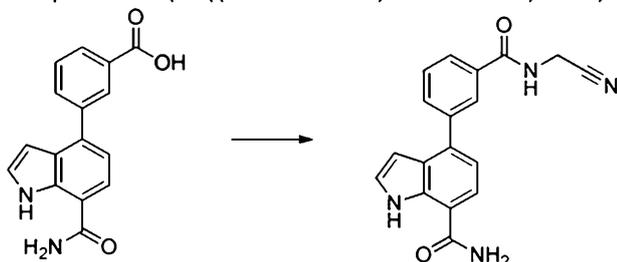
Etapa A: Ácido 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)benzoico



[0490] Uma mistura de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (0,5 g, 2,091 mmol, Preparação nº 2), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borônico (0,565 g, 3,14 mmol), carbonato de sódio (2,61 mL, 5,23 mmol) em DME (10,00 mL) foi desgaseificada e purgada com nitrogênio por aproximadamente 5 minutos, então tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,121 g, 0,105 mmol) foi adicionado. O vaso de reação foi fechado com vedação e aquecido por micro-ondas (Biotage Initiator) até quase 110 °C por aproximadamente 45 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, seguido pela adição de quase 50 mL de água. O precipitado é filtrado, seco ao ar e utilizado sem purificação adicional. Esse produto bruto foi então dissolvido em THF (25 mL) e tratado com solução de hidróxido de lítio (0,250 g, 10,46 mmol) em água (25 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. THF foi removido e a camada aquosa foi extraída com DCM para remover óxido de trifetilfosfina. A fase aquosa foi então acidificada com solução de HCl 1N HCl para pH próximo a 2. O precipitado foi filtrado e seco para

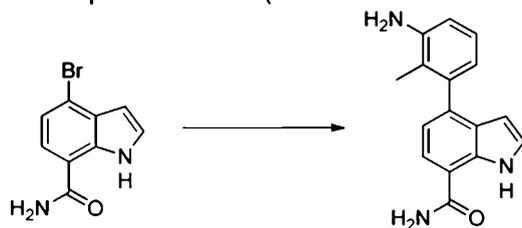
fornecer 0,58 g de *ácido 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)benzoico* bruto como um sólido. LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,37$ min; MS m/z 281 (M+H)⁺.

Etapa B: 4-(3-((Cianometil)carbamoil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida



[0491] Uma mistura de *ácido 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)benzoico* (0,1 g, 0,357 mmol), TBTU (0,172 g, 0,535 mmol) e DIEA (0,249 mL, 1,43 mmol) em DMF (5,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos, seguido pela adição de 2-aminoacetonitrila, ácido clorídrico (0,040 g, 0,43 mmol). A mistura de reação foi agitada à mesma temperatura durante a noite. Adicionou-se água e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi seco e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método i) para fornecer *cianometil)carbamoil)fenil)-1H-indol-7-carboxamida* (0,065 g, 57%) como um sólido. LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,30$ min; MS m/z 319 (M+H)⁺ (Btk IC₅₀ = C)

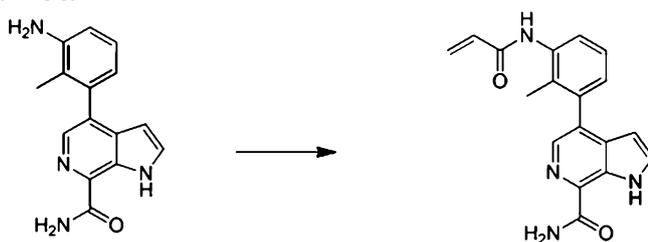
Exemplo nº 16: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida



[0492] Uma mistura de 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (1,28 g, 5,35 mmol, Preparação nº 2), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,37 g, 5,89 mmol, Combi-Blocks), Na₂CO₃ (1,70 g, 16,06 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,392 g, 0,535 mmol) em THF (41,8 mL), MeOH (5,86 mL) e água (5,86 mL) foi agitada a cerca de 70 °C por aproximadamente 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi filtrada

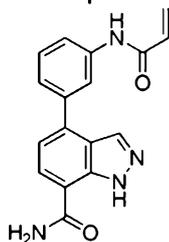
através Celite® e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel com MeOH 0-10% em DCM para fornecer o produto bruto. O resíduo foi triturado com DCM (2 x com sonicação por aproximadamente 5 minutos), filtrado, lavado com DCM e seco sob pressão reduzida para fornecer 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-indol-7-carboxamida (0,86 g, 61%): LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,03$ min; MS m/z: 266 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = C)

Exemplo no 17: 4-(3-Acrilamido-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida

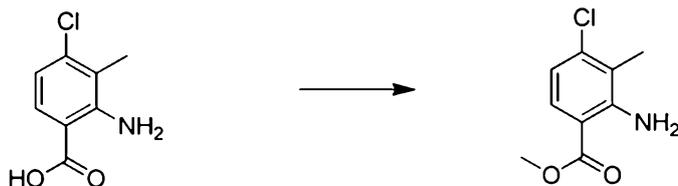


[0493]A uma solução de 4-(3-amino-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida (3,0 g, 11,3 mmol, Exemplo nº 2) e TEA (3,14 mL, 22,5 mmol) em THF (113 mL), adicionou-se lentamente cloreto de acrilóila (1,01 mL, 12,4 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a cerca de 0 °C por aproximadamente 20 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se água (100 mL) e a suspensão foi sonicada por 30 minutos, filtrada, lavada com água (100 mL), éter (100 mL) e seca para fornecer 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida (3,05 g, 85%): LC/MS (Tabela 1, Método f) $R_t = 1,27$ min; MS m/z: 321 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 18: 4-(3-Acrilamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida

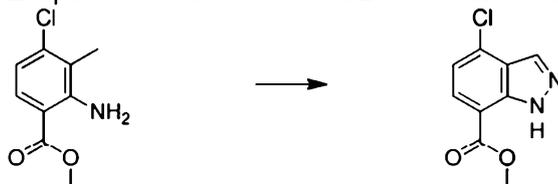


Etapa A: 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoato de metila



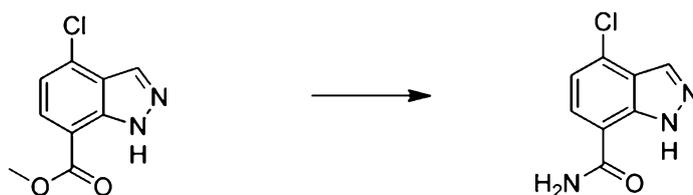
[0494]A uma mistura de ácido 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoico (5,0 g, 26,9 mmol, Enamina) e carbonato de céσιο (13,2 g, 40,4 mmol) em DMF (100 mL), adicionou-se iodometano (1,77 mL, 28,3 mmol). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. Adicionou-se água e extraiu-se com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc 5-60% em heptano) para fornecer *2-amino-4-cloro-3-metilbenzoato de metila* (4,48 g) como um sólido. LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,74$ min; MS m/z 200 (M+H)⁺.

Etapa B: 4-cloro-1H-indazol-7-carboxilato de metila



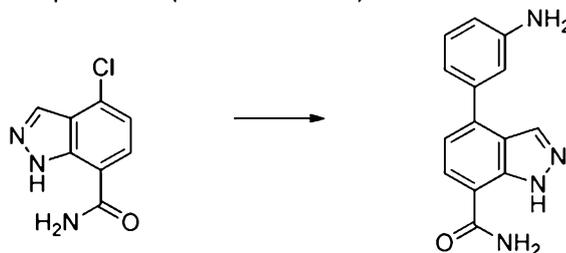
[0495]A uma solução de 2-amino-4-cloro-3-metilbenzoato de metila (4,5 g, 22,5 mmol) em CHCl_3 (100 mL), adicionou-se anidrido acético (4,89 mL, 51,8 mmol). A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas, seguido pela adição de nitreto de isopentila (6,68 mL, 49,6 mmol) e acetato de potássio (0,664 g, 6,76 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por aproximadamente 18 horas. A reação foi diluída com DCM, lavada com bicarbonato de sódio saturado e seca com sulfato de magnésio. O filtrado é concentrado para fornecer *4-cloro-1H-indazol-7-carboxilato de metila* bruto (4,46 g): LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,47$ min; MS m/z 211 (M+H)⁺.

Etapa C: 4-Cloro-1H-indazol-7-carboxamida



[0496]A uma suspensão de 4-cloro-1*H*-indazol-7-carboxilato de metila (4,3 g, 20,4 mmol) em 1,4-dioxano (75 mL), adicionou-se uma solução de KOH (1,69 g, 26,5 mmol) em água (75 mL). A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas para fornecer uma solução transparente. O solvente foi removido e o resíduo foi tratado com HCl 1N para precipitar o ácido bruto, que foi utilizado sem purificação adicional. Uma mistura desse ácido bruto (0,5 g, 2,54 mmol), cloridrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,731 g, 3,82 mmol) e HOBt (0,584 g, 3,82 mmol) em DMF (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 60 minutos, então amônia (solução 0,5 N em 1,4-dioxano, 50,9 mL, 25,4 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 6 horas. A suspensão foi filtrada e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado e tratado com água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco ao ar para fornecer 4-cloro-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,43 g) como um sólido; LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 1,00$ min; MS m/z 196 (M+H)⁺.

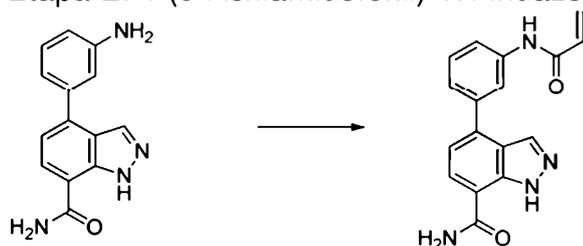
Etapa D: 4-(3-Aminofenil)-1*H*-indazol-7-carboxamida



[0497]Uma suspensão de 4-cloro-1*H*-indazol-7-carboxamida (0,15 g, 0,767 mmol), (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butila (0,367 g, 1,15 mmol), carbonato de céσιο (0,75 g, 2,3 mmol) em DME (4,0 mL) e água (2,0 mL) foi desgaseificada e purgada com nitrogênio por 5 minutos. Depois,

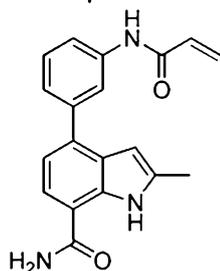
tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,07 g, 0,077 mmol) e 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triiisopropilbifenila (0,037 g, 0,077 mmol) foram adicionado. O vaso de reação foi vedado e aquecido utilizando um Biotage Initiator a cerca de 140 °C por aproximadamente 30 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de Celite®. O filtrado foi particionado entre água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc/heptano 30-100%). Esse produto foi então dissolvido em DCM (2 mL) e tratado com TFA (5 mL, 64.9 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O excesso de TFA e do solvente foram removidos para fornecer 4-(3-aminofenil)-1H-indazol-7-carboxamida, ácido trifluoroacético bruto (0,195 g) como um sólido. LC/MS (Tabela 1, Método g) $R_t = 0,25$ min; MS m/z 253(M+H)⁺.

Etapa E: 4-(3-Acrlamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida

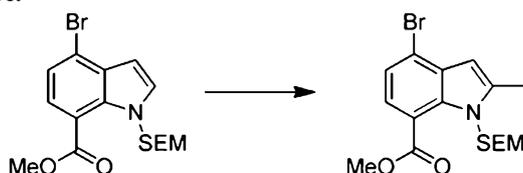


[0498]Uma suspensão de 4-(3-aminofenil)-1H-indazol-7-carboxamida, TFA (0,1 g, 0,27 mmol), DIEA (0,143 mL, 0,819 mmol) em THF (2,5 mL) foi resfriada em um banho de gelo e cloreto de acrilóila (0,026 mL, 0,31 mmol) foi adicionado lentamente. Após 30 minutos, a reação foi tratada com MeOH e agitada por aproximadamente 5 minutos. O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo foi triturado com DCM para fornecer 4-(3-acrlamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida (56 mg) como um sólido: ¹H NMR (*d*-DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,00 (d, *J* = 7,48 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H) 7,40 - 7,59 (m, 3 H) 7,30 (d, *J* = 7,59 Hz, 1 H) 6,39 - 6,58 (m, 1 H) 6,17 - 6,36 (m, 1 H) 5,60 - 5,97 (m, 1 H). (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 19: 4-(3-Acrilamidofenil)-1H-indazol-7-carboxamida



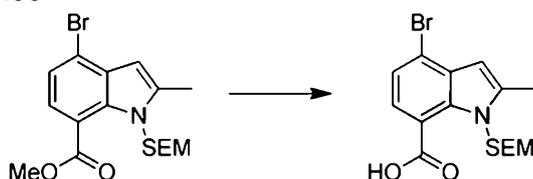
Etapa A: 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila



[0499]A uma solução de diisopropilamina (1,45 mL 10.1 mmol) e THF anidro (30 mL), adicionou-se uma solução de *t*-BuLi (11 mL, 11,7 mmol) em pentano a aproximadamente -78 °C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por quase 30 minutos. Depois, uma solução de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila (3 g, 7,81 mmol, Preparação nº 10, etapa A) em THF anidro (10 mL) foi adicionada a aproximadamente -78 °C. Após quase 2 horas, uma solução de iodometano (2,216 g, 15,61 mmol) em THF anidro (10 mL) foi adicionada a aproximadamente -78 °C. A mistura continuou sendo agitada por quase 2 horas a aproximadamente -78 °C. A mistura de reação foi suprimida com NH₄Cl aquoso e extraída com EtOAc (500 mL × 3). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método ao) para fornecer 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxilato de metila (1 g, 32%) como um sólido: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,51-7,49 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,39-7,37 (d, *J* = 8, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,87-0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa B: Ácido 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-

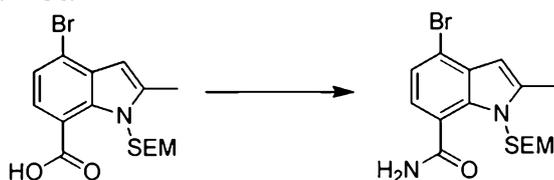
carboxílico



[0500]A uma solução de 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (0,6 g, 1,5 mmol) em MeOH (3 mL), THF (6 mL) e água (3 mL), adicionou-se LiOH (0,361 g, 15,1 mmol) e a mistura de reação foi aquecida até quase 45 °C por aproximadamente 3 horas. A mistura de reação foi ajustada para pH < 3 pela adição de HCl 1N, então extraída com EtOAc (300 mL × 3) e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer ácido 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0,5 g, 86%) como um sólido: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,32 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 0,90-0,82 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa C: 4-Bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-

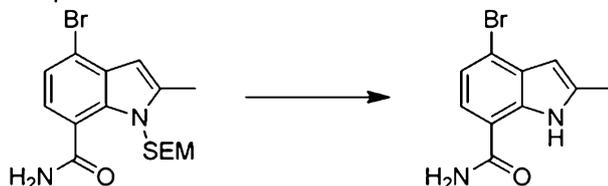
carboxamida



[0501]A uma solução de ácido 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxílico (0,5 g, 1,30 mmol) em THF (10 mL) e DCM (12 mL), adicionou-se HOBt (0,299 g, 1,95 mmol) e EDCI (0,374 g, 1,95 mmol) a cerca de 0 °C. Depois, a mistura de reação foi agitada por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente, então borbulhada com gás NH₃ por aproximadamente 20 minutos, e a agitação prosseguiu durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se NaHCO₃ aquoso e a mistura foi extraída com EtOAc (200 mL × 3). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,45 g, 90%) como um sólido: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36-7,34

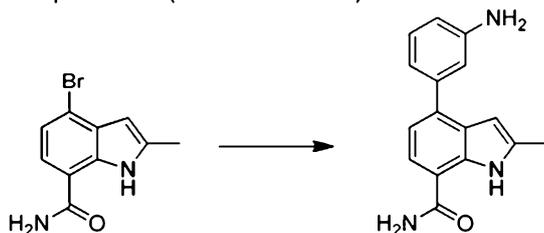
(d, $J = 8$, 1H), 7,20-7,18 (d, $J = 8$, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa D: 4-Bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida

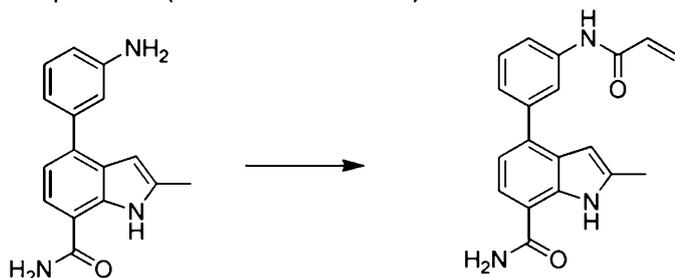


[0502]A uma solução de 4-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (350 mg, 0,913 mmol) em THF (15 mL), adicionou-se TBAF (2,4 g, 9,13 mmol) e etano-1,2-diamina (1,1 g, 18,3 mmol). A mistura foi submetida ao refluxo durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna de sílica para fornecer 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (180 mg, 78%) como um sólido: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,20-7,18 (d, $J = 8$, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

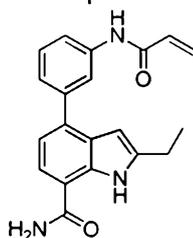
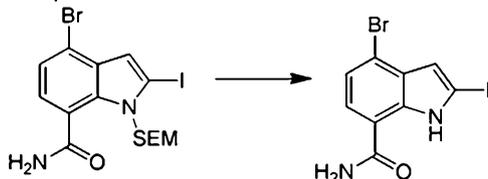
Etapa E: 4-(3-Aminofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida



[0503]A uma solução de 4-bromo-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (180 mg, 0,711 mmol) em THF (8 mL) e água (4 mL) e MeOH (4 mL), adicionou-se 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (187 mg, 0,853 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (104 mg, 0,142 mmol) e Na₂CO₃ (226 mg, 2,13 mmol), e a solução foi aquecida a cerca de 90 °C por aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificado em coluna de sílica gel para fornecer 4-(3-aminofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (80 mg, 42%) como um sólido: ^1H NMR (MeOD) δ 10,92 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66-7,63 (d, $J = 12$, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,99-6,97 (d, $J = 8$, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 6,58-6,56 (d, $J = 8$, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Etapa F: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida

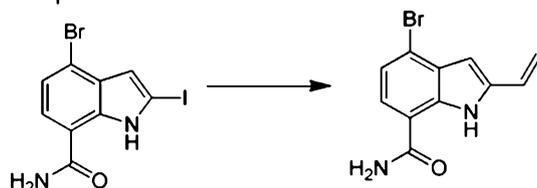
[0504]A uma solução de 4-(3-aminofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (80 mg, 0,302 mmol) em DCM (6 mL), cloreto de acrilóila (40,9 mg, 0,452 mmol) e DIEA (0,105 mL, 0,603 mmol) foram adicionados a cerca de 0 °C. A mistura foi agitada por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método an) para fornecer 4-(3-acrlamidofenil)-2-metil-1*H*-indol-7-carboxamida (10 mg, 11%) como um sólido: LC/MS (Tabela 1, Método j) $R_t = 2,07$ min; MS m/z : 320 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 20: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamidaEtapa A: 4-Bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida

[0505]A uma solução de 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida ((1,5 g, 3,03 mmol, Preparação nº 24) em THF (20 mL), adicionou-se TBAF (15,84 g, 60,6 mmol) and e-1,2-diamina (1,82 g, 30,3 mmol) e a solução foi aquecida ao refluxo durante a noite. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, adicionou-se água (30 mL) e EtOAc (30 mL) e a fase orgânica foi

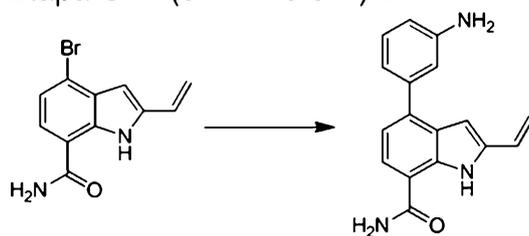
seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (Éter de petróleo:EtOAc = 10: 1 to 1:1) para fornecer *4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida* (700 mg, 63%): LC/MS (Tabela 1, Método k) $R_t = 1,91$ min; MS m/z : 367 (M+H)⁺.

Etapa B: 4-Bromo-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida



[0506]A uma solução de 4-bromo-2-iodo-1H-indol-7-carboxamida (0,630 g, 1,726 mmol) em 1,4-dioxano (4,5 mL) e água (0,5 mL), adicionou-se CsF (0,787 g, 5,18 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,242 g, 0,345 mmol) e trifluoro(vinil)borato de potássio (254 mg, 1,899 mmol). A mistura de reação foi aquecida até cerca de 90 °C por aproximadamente 2 horas sob atmosfera de N₂. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer *4-bromo-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida* (0,140 g, 31%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 7,2-7,12 (m, 2H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,25-5,78 (m, 2H), 5,69 (d, J = 17,6, 1H), 5,33 (d, J = 10,8, 1H).

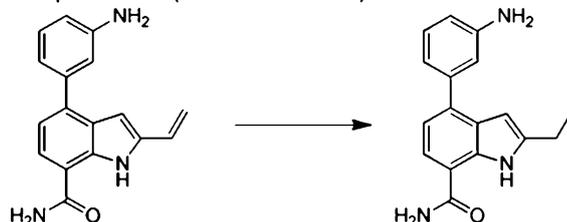
Etapa C: 4-(3-Aminofenil)-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida



[0507]A uma solução de 4-bromo-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (0,12 g, 0,45 mmol) em THF (10 mL), água (5 mL) e MeOH (5 mL), adicionou-se 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (119 mg, 0,543 mmol), PdCl₂(dppf) (66,2 mg, 0,091 mmol) e Na₂CO₃ (144 mg, 1,358 mmol). A mistura de reação foi aquecida a cerca de 90 °C por aproximadamente 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel

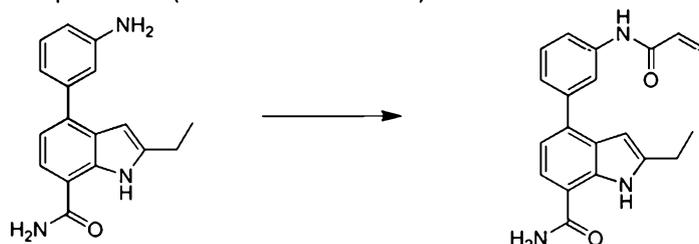
para fornecer 4-(3-aminofenil)-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (80 mg, 75%): LC/MS (Tabela 1, Método I) $R_t = 1,06$ min; MS m/z: 278 (M+H)⁺.

Etapa C: 4-(3-Aminofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida



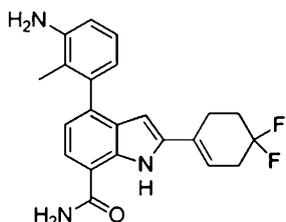
[0508]A uma solução de 4-(3-aminofenil)-2-vinil-1H-indol-7-carboxamida (46 mg, 0,116 mmol) em THF (10 mL), adicionou-se Pd/C (10 mg, 0,094 mmol). A mistura foi agitada por aproximadamente 1.5 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma camada de Celite®, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 4-(3-aminofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida (40 mg, 70%), que foi utilizado na etapa seguinte diretamente: LC/MS (Tabela 1, Método I) $R_t = 1,21$ min; MS m/z: 280 (M+H)⁺.

Etapa D: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida

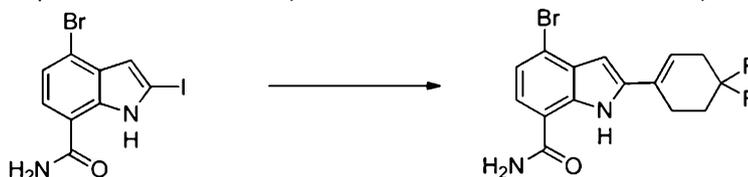


[0509]A uma solução de 4-(3-aminofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida (20 mg, 0,072 mmol) em DCM (15 mL), adicionou-se TEA (29 mg, 0,288 mmol) e cloreto de acrilóila (13,05 mg, 0,144 mmol) a cerca de 0 °C. A solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método am) para fornecer 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1H-indol-7-carboxamida (9 mg, 38%): LC/MS (Tabela 1, Método d) $R_t = 2,91$ min; MS m/z: 334 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo no 21: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida

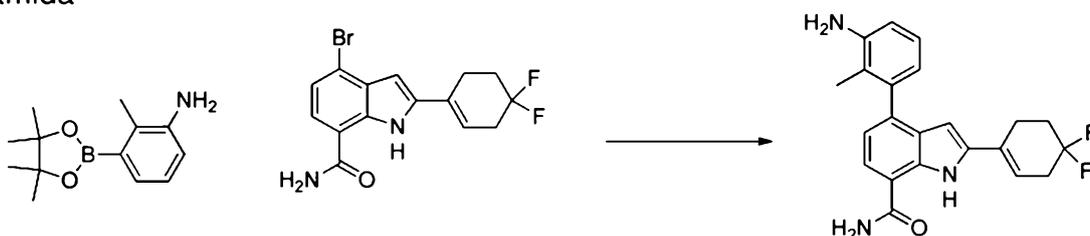


Etapa A: 4-Bromo-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0510]A uma mistura de 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,267 g, 1,09 mmol, Syngene), 4-bromo-2-iodo-1*H*-indol-7-carboxamida (0,363 g, 0,995 mmol, Preparação nº 1), Na₂CO₃ (0,316 g, 2,98 mmol) em THF (7 mL), MeOH (0,98 mL) e água (0,98 mL), adicionou-se [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,073 g, 0,099 mmol). A mistura foi borbulhada com nitrogênio e o vaso foi vedado e aquecido a cerca de 80 °C por aproximadamente 4 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de Celite® e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna de sílica com EtOAc/hexanos (30-100%) para fornecer produto bruto que foi ainda purificado mais em coluna de sílica eluindo com um gradiente de EtOAc/hexanos 30-70% para fornecer 4-bromo-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,25 g, 71%): LC/MS (Tabela 1, Método f) R_t = 1,82 min; MS m/z: 357 (M+H)⁺.

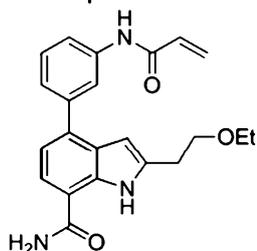
Etapa B: 4-(3-Amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1*H*-indol-7-carboxamida



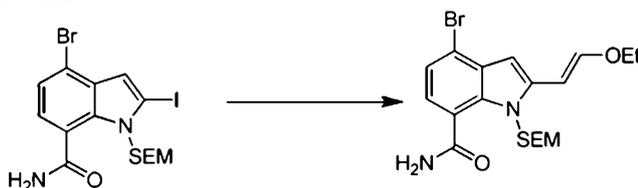
[0511]Uma mistura de 4-bromo-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1*H*-indol-7-

carboxamida (0,48 g, 0,622 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,203 g, 0,870 mmol, Combi-Blocks), Na₂CO₃ (0,198 g, 1,865 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalaádio(II) (0,045 g, 0,062 mmol) em THF (5 mL), MeOH (0,700 mL), e água (0,700 mL) foi agitada a cerca de 70 °C por aproximadamente 16 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi filtrada através de Celite® e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi passado através de uma coluna de sílica gel com EtOAc/heptano (50-75%) para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi triturado com DCM (2 x com sonicação por aproximadamente 5 minutos), filtrado, lavado com DCM e seco sob pressão reduzida para fornecer 4-(3-amino-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1H-indol-7-carboxamida (134 mg, 57%): LC/MS (Tabela 1, Método f) R_t = 1,36 min; MS m/z: 382 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 22: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1H-indol-7-carboxamida



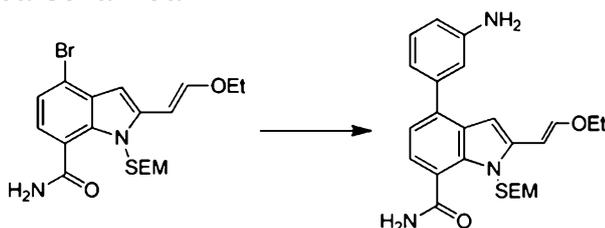
Etapa A: (E)-4-Bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida



[0512]A cinco vasos de reação carregados com uma solução de 4-bromo-2-iodo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-carboxamida (1 g, 2,02 mmol, Preparação nº 24) em tolueno (100 mL), adicionou-se (E)-tributil(2-etoxivinil)estano (1,09 g, 3,03 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,142 g, 0,202 mmol) e LiCl (0,428 g, 10,1 mmol). As misturas foram aquecidas a cerca de 90 °C durante a noite sob atmosfera de N₂. Todas as cinco misturas de reação foram combinadas,

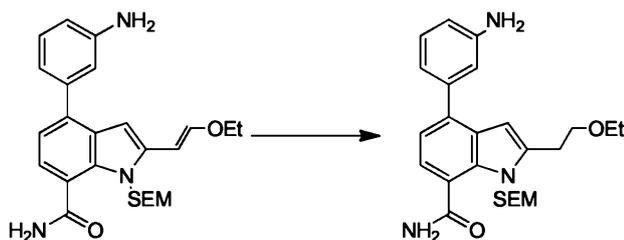
concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em coluna de sílica gel para fornecer (*E*)-4-bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (2 g, 45%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37-7,35 (d, *J* = 8, 1H), 7,17-7,15 (d, *J* = 8, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,78-6,76 (d, *J* = 8, 1H), 5,80-5,78 (d, *J* = 8, 2H), 5,69-5,68 (d, *J* = 4, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 3H), 0,86-0,82 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa B: (*E*)-4-(3-Aminofenil)-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



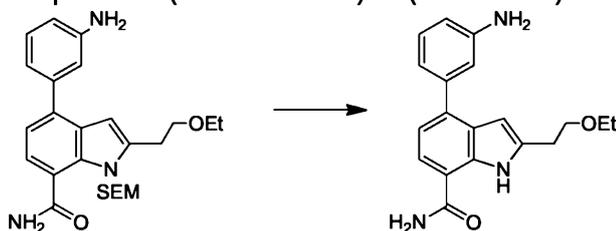
[0513]A uma solução de (*E*)-4-bromo-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (1,5 g, 3,41 mmol) em THF (20 mL), água (10 mL) e MeOH (10 mL), adicionou-se 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,897 g, 4,10 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,5 g, 0,683 mmol) e Na₂CO₃ (1,085 g, 10,24 mmol). A solução foi aquecida a cerca de 90 °C por aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna de sílica gel para fornecer (*E*)-4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,80 g, 52%): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10-7,08 (d, *J* = 8, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,83-6,81 (d, *J* = 8, 1H), 6,68-6,65 (m, 2H), 5,82-5,80 (d, *J* = 8, 2H), 5,67-5,66 (d, *J* = 4, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 1,39-1,33 (m, 3H), 0,86-0,82 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Etapa C: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0514]Dois vasos de reação foram carregados com uma solução de (*E*)-4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxivinil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (400 mg, 0,886 mmol) em MeOH (60 mL), e Pd/C (400 mg, 10%). A misturas foram agitadas por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ (14 psi). As duas misturas de reação foram combinadas, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (600 mg, 75%) como um sólido, que foi usado diretamente na etapa seguinte: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32-7,31 (d, *J* = 4, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,81-6,79 (d, *J* = 8, 1H), 6,68-6,66 (d, *J* = 8, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 3H), 0,87-0,83 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

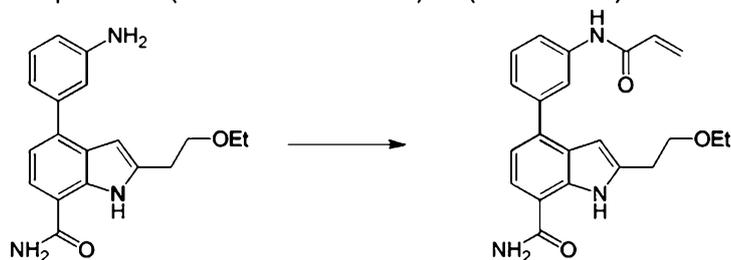
Etapa D: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0515]A uma solução de 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-7-carboxamida (500 mg, 1,10 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se TBAF (2,88 g, 11,0 mmol) e etano-1,2-diamina (1,33 g, 22,0 mmol). A mistura foi agitada por quase 5 horas a cerca de 80 °C. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em coluna de sílica para fornecer 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (267 mg, 75%) como um sólido: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76-

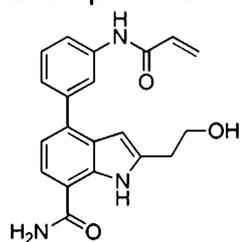
7,74 (d, $J = 8$, 1H), 7,46-7,44 (d, $J = 8$, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,09-7,07 (d, $J = 8$, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87-6,85 (d, $J = 8$, 1H), 6,67-6,66 (d, $J = 4$, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 3H).

Etapa E: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida

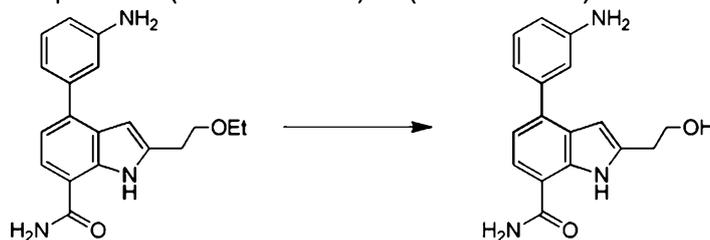


[0516] Dois vasos de reação foram carregados com uma solução de 4-(3-aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (60 mg, 0,186 mmol) em DCM (2 mL). Adicionou-se DIEA (0,065 mL, 0,371 mmol) e cloreto de acrilóila (25,2 mg, 0,278 mmol) e as misturas foram agitadas por aproximadamente 1 hora à temperatura ambiente. As duas misturas de reação foram combinadas, concentradas sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método w) para fornecer 4-(3-acrlamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (21,6 mg, 26,4%) como um sólido: LC/MS (Tabela 1, Método d) $R_t = 2,95$ min; MS m/z : 378 (M-H)⁻. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 23: 4-(3-Acrlamidofenil)-2-(2-hidroxietyl)-1*H*-indol-7-carboxamida



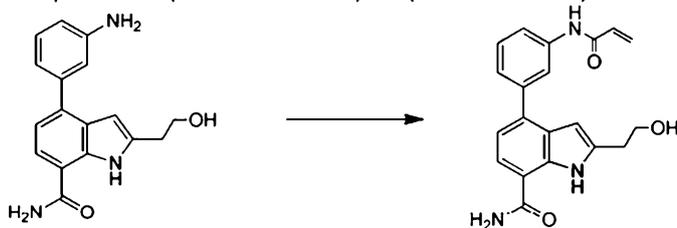
Etapa A: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-hidroxietyl)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0517] A dois vasos de reação carregados com uma solução de 4-(3-

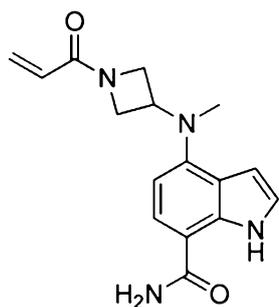
aminofenil)-2-(2-etoxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida (100 mg, 0,309 mmol, Exemplo nº 22, Etapa D) em DCM (10 mL) adicionou-se tribromoborano (387 mg, 1,55 mmol) gota a gota a aproximadamente -78 °C. As misturas foram agitadas por quase 2 horas a cerca de 0 °C. As duas misturas de reação foram combinadas, NaHCO₃ aquoso foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM (100 mL × 3). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 4-(3-aminofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (160 mg, 88%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, *J* = 8, 1H), 7,38-7,34 (d, *J* = 16, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,01-6,99 (d, *J* = 8, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81-6,80 (d, *J* = 4, 1H), 6,62-6,59 (d, *J* = 12, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,87 (s, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H).

Etapa B: 4-(3-Aminofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-7-carboxamida

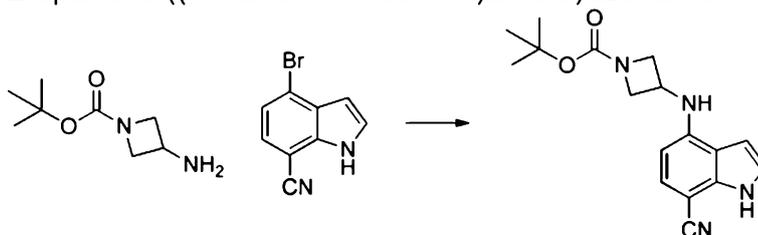


[0518]A uma solução de 4-(3-aminofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (40 mg, 0,135 mmol) em piridina (4 mL), adicionou-se EDCI (31 mg, 0,163 mmol) e ácido acrílico (9,8 mg, 0,135 mmol). A mistura foi agitada por quase 3 horas a cerca de 110 °C. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Tabela 1, Método al) para fornecer 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (4,5 mg, 10%) como um sólido: LC/MS (Tabela 1, Método j) *R*_t = 2,46 min; MS *m/z*: 350 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 24: 4-((1-Acridoilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida

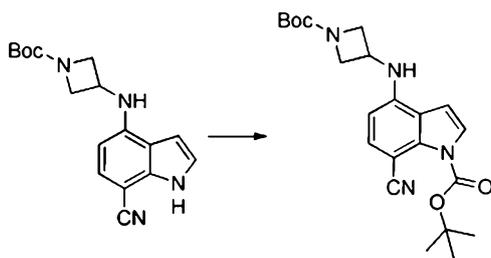


Etapa A: 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila



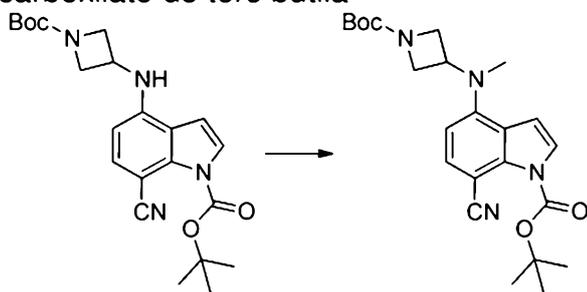
[0519]A um frasco de reação de 4 mL, adicionou-se 4-bromo-1H-indol-7-carbonitrila (200 mg, 0,905 mmol, Sinova), cloro[2-(diclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triaisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-amino-etil)fenil]paládio(II) (9,03 mg, 0,011 mmol), e diciclohexil(2',4',6'-triaisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (6,07 mg, 0,011 mmol). A mistura sólida foi esvaziada do frasco, que voltou a ser preenchido com nitrogênio. bis(trimetilsilil)amida de lítio (2,17 mL, 2,17 mmol) foi adicionada seguida por 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (170 μ L, 1,09 mmol). A mistura de reação foi aquecida a aproximadamente 65 °C por quase 2,5 horas. A mistura de reação foi suprimida com algumas gotas de HCl 1N e diluída com EtOAc (10 mL). A camada de EtOAc foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida, utilizando um gradiente de 5-40% de EtOAc em heptano para fornecer 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (160 mg, 57%); LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,13 min.; MS *m/z*: 311 (M-H)⁻.

Etapa B: 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)amino)-7-ciano-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butila



[0520]A um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,640 mmol) em MeCN (5 mL) fornecendo uma solução marrom. DMAP (15,6 mg, 0,128 mmol) e BOC₂O (419 mg, 1,92 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por aproximadamente 18 horas à temperatura ambiente, depois foi diluída com água (2 mL) e EtOAc (3 mL). A suspensão inteira foi filtrada e lavada com EtOAc (5 mL). O precipitado branco coletado foi seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 2 horas para fornecer 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-il)amino)-7-ciano-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butila (154 mg, 58,3%). LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,54 min.; MS *m/z*: 411 (M-H)⁺.

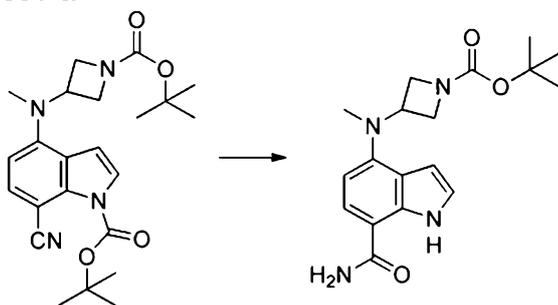
Etapa C: 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-il)(metil)amino)-7-ciano-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butila



[0521]A um frasco de reação de 4 mL, adicionou-se hidreto de sódio (23,9 mg, 0,598 mmol, dispersão a 60% em óleo mineral) em DMF (1 mL) fornecendo uma suspensão branca. A mistura de reação foi resfriada até cerca de 0 °C e 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-il)amino)-7-ciano-1H-indol-1-carboxilato de *terc*-butila (145 mg, 0,352 mmol) foi adicionado como uma solução em DMF (4 mL). Após quase 30 minutos, adicionou-se iodometano (33 µL, 0,528 mmol). A agitação prosseguiu a 0 °C por quase 1 hora. A reação foi suprimida com água (15 mL) e extraída com

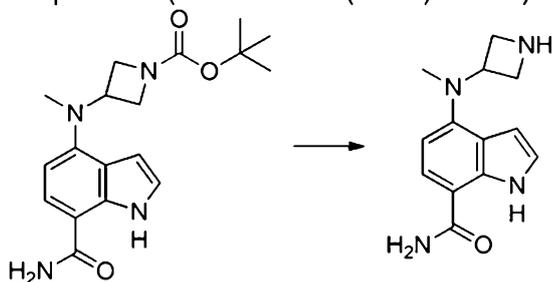
EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada. O material foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando um gradiente de EtOAc 0-25% /heptano durante 5 minutos, então mantido a EtOAc 25%/heptano por 5 minutos para fornecer 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butila bruto (148 mg, 71,1%); LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,71 min.; MS *m/z*: 427 (M+H)⁺.

Etapa D: 3-((7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila



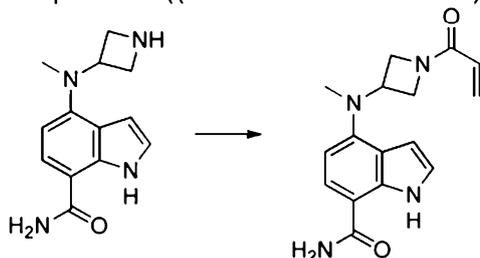
[0522]A uma solução de 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)(metil)amino)-7-ciano-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butila (148 mg, 0,250 mmol) em etanol (2 mL)/DMSO (0,500 mL), adicionou-se peróxido de hidrogênio (0,515 mL, 5,04 mmol) e NaOH (1M, 0,515 mL, 0,515 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Adicionou-se água (5 mL) à mistura de reação e o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (5 mL) e seco em um forno a vácuo a cerca de 70 °C por aproximadamente 2 horas para fornecer 3-((7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (60 mg, 52%); LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 1,97 min.; MS *m/z*: 345 (M+H)⁺.

Etapa E: 4-(Azetidín-3-il(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0523]A um frasco de reação de 4 mL, adicionou-se 3-((7-carbamoil-1H-indol-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (60mg, 0,129 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) fornecendo uma solução esbranquiçada. HCl 4M em dioxano (0,129 mL, 0,516 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas, depois foi aquecida até cerca de 50 °C por aproximadamente 2 horas. Acrescentou-se mais HCl M em dioxano (0,129 mL, 0,516 mmol) e a agitação prosseguiu até cerca de 50 °C por aproximadamente 45 minutos. A mistura de reação foi filtrada e lavada com DCM para fornecer um precipitado. O precipitado foi dissolvido em água (2 mL) e basificado com algumas gotas de solução aquosa de NaOH 5N. A camada aquosa foi então extraída com DCM (2 x 7 mL) e EtOAC (2 x 8 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida (29 mg, 66%); LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 0,73min.; MS *m/z*: 245 (M+H)⁺.

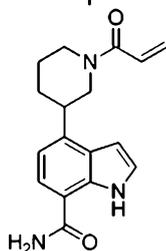
Etapa F: 4-((1-Acridoilazetidín-3-il)(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida



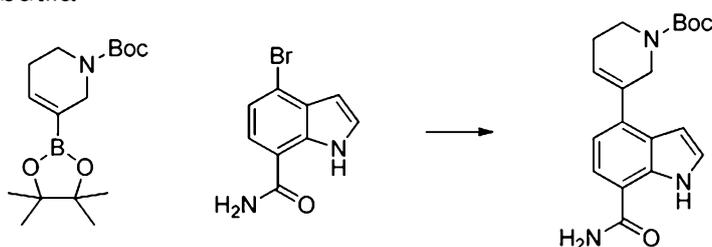
[0524]Um balão foi carregado com 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida (28 mg, 0,083 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (65 µL, 0,373 mmol) em DCM (5 mL). A mistura foi resfriada até 0 °C em um banho de gelo. Adicionou-se cloreto de acridoila (7,38 µL, 0,091 mmol) e a mistura agitada por cerca de 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada. O material foi purificado por cromatografia ultrarrápida utilizando um gradiente de MeOH 1,0 - 3,3% /DCM durante 7 min, então mantido a 3,3% por 5 minutos para fornecer 4-((1-Acridoilazetidín-3-il)(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida (10,5 mg, 43%); LC/MS

(Tabela 1, Método a) $R_t = 1,31$ min.; MS m/z : 299 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo no 25 : 4-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida

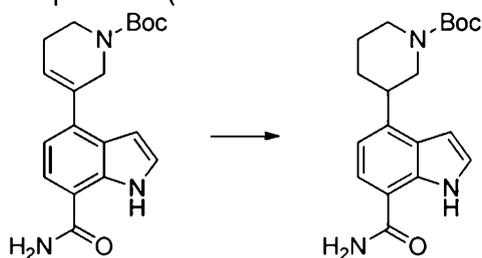


Etapa A: 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila



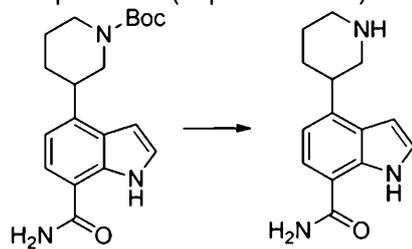
[0525]Um frasco de 20 mL foi carregado com 4-bromo-1H-indol-7-carboxamida (300 mg, 1,255 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (466 mg, 1,506 mmol), (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio (92 mg, 0,125 mmol) e carbonato de sódio (399 mg, 3,76 mmol). Adicionou-se THF (6 mL):MeOH (0,840 mL):água (0,840 mL) à mistura sólida. A suspensão foi pulverizada com nitrogênio por aproximadamente 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite®, concentrada e purificado em coluna de sílica gel (EtOAc 30-60%/heptano) para fornecer 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (355 mg, 83%); LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 2,14$ min.; MS m/z : 340 (M-H).

Etapa B: 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



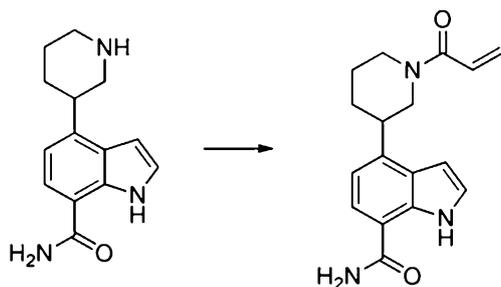
[0526]Um balão foi carregado com 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butila (355 mg, 1,04 mmol) e paládio (55,3 mg, 0,520 mmol). Adicionou-se acetato de etila (10 mL) sob vácuo e a mistura foi agitada sob um balão de H₂ à temperatura ambiente por aproximadamente 5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite® e lavada com MeOH (20 mL) e EtOAc (30 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (357 mg, 100%); LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,14 min.; MS *m/z*: 342 (M-H).

Etapa C: 4-(Piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida



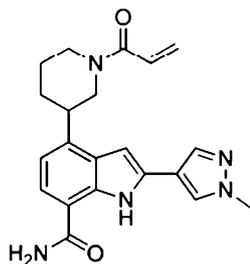
[0527]Um balão foi carregado com metanol (5 mL) e resfriado para 0 °C. Adicionou-se cloreto de acetila (0,828 mL, 11,6 mmol) gota a gota e o banho de gelo foi removido. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 25 minutos. Adicionou-se 3-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (100 mg, 0,291 mmol) à solução e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (10 mL) e lavado com EtOAc (7 mL). A camada aquosa foi basificada com algumas de solução de NaOH 50% m/m e extraída com EtOAc (12 mL). A camada de EtOAc foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer 4-(Piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida (40 mg, 56%); o material foi utilizado no estado bruto na etapa seguinte sem caracterização adicional.

Etapa D: 4-(1-Aciloilpiperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida

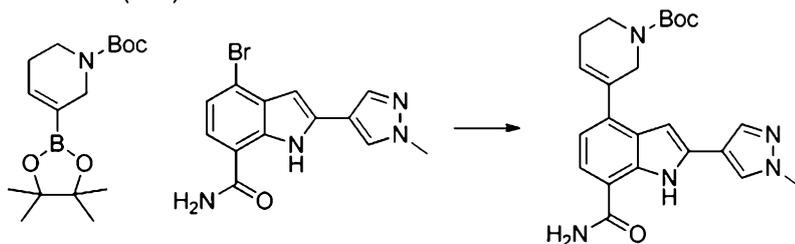


[0528] Um balão foi carregado com 4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (40 mg, 0,164 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (43 μ L, 0,247 mmol) em DCM (5 mL). A mistura foi resfriada até 0 °C. Adicionou-se cloreto de acrilóila (14,69 μ L, 0,181 mmol) e a mistura agitada por aproximadamente 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada. O material foi purificado em coluna de sílica gel utilizando um gradiente de MeOH 1,0 - 5,5%/CH₂Cl₂, durante 10 minutos, para fornecer 4-(1-Acridoilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (41 mg, 84%); LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 1,53$ min.; MS m/z : 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Exemplo nº 26: 4-(1-Acridoilpiperidin 3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



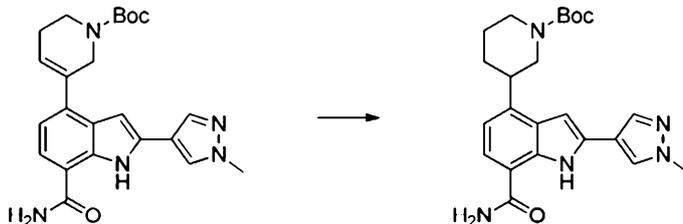
Etapa A: 3-(7-carbamóil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butila



[0529] Um frasco de 20 mL foi carregado com 4-bromo-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (216 mg, 0,677 mmol, Preparação nº 10), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butila

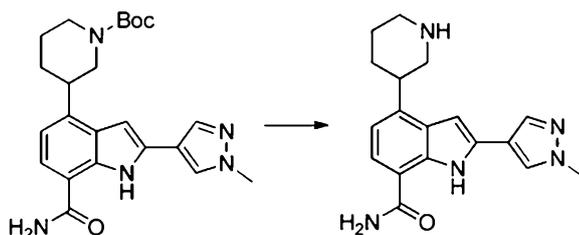
(251 mg, 0,812 mmol), complexo de (1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(1:1) com DCM (55,3 mg, 0,068 mmol) e carbonato de sódio (215 mg, 2,03 mmol). À mistura sólida, adicionou-se THF (3 mL):MeOH (0,420 mL):água (0,420 mL). A suspensão foi pulverizada com N₂ por aproximadamente 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a cerca de 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de celite, concentrada e purificado em coluna de sílica gel (MeOH 0-2%/DCM) para fornecer 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (227 mg, 80%); LC/MS (Tabela 1, Método as) R_t = 2,09 min.; MS *m/z*: 422 (M+H)⁺.

Etapa B: 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



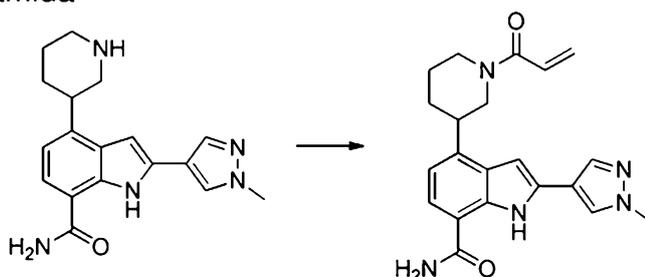
[0530]Um balão foi carregado com 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *terc*-butila (227 mg, 0,539 mmol) e paládio 10% sustentado em carbono (28,7 mg, 0,027 mmol). Adicionou-se acetato de etila (5 mL) sob vácuo e a mistura foi agitada sob balão de H₂ à temperatura ambiente por aproximadamente 5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite® e lavada com MeOH (20 mL) e EtOAc (30 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (177 mg, 78%); LC/MS (Método as) R_t = 2,08 min.; MS *m/z*: 424 (M+H)⁺.

Etapa C: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1H-indol-7-carboxamida



[0531] Um balão foi carregado com MeOH (2 mL) e resfriado para 0 °C. Adicionou-se cloreto de acetila (0,151 mL, 2,12 mmol) gota a gota e o banho de gelo foi removido. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 25 minutos. À solução, adicionou-se então 3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (30 mg, 0,071 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (3 mL) e lavado com DCM (3 mL). A camada aquosa foi basificada com algumas gotas de NaOH 5N para fornecer uma suspensão, à qual, adicionou-se DCM. A camada de DCM foi separada. A camada aquosa formou um precipitado que foi coletado por filtração e lavado com uma mistura de DCM/EtOAc/MeOH (1:1:1) (6 mL). Esse filtrado foi combinado com a camada de DCM e concentrado sob vácuo para fornecer 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (18 mg, 79%); LC/MS (Tabela 1, Método as) $R_t = 1,03$ min.; MS m/z : 324 (M+H)⁺.

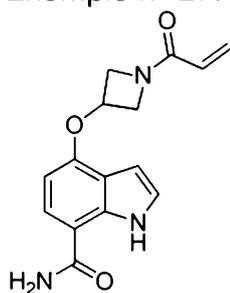
Etapa D: 4-(1-Aciloilpiperidin 3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida



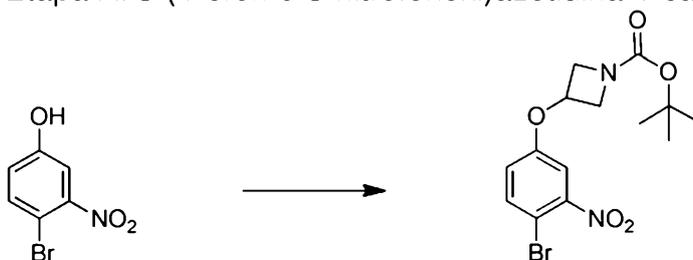
[0532] Um balão foi carregado com 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (18 mg, 0,056 mmol) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,044 mL, 0,250 mmol) em DCM (5 mL). A mistura foi resfriada até 0 °C em um

banho de gelo. Adicionou-se cloreto de acrilóila (4,97 μL , 0,061 mmol) e a mistura agitada por aproximadamente 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada. O material foi purificado em coluna de sílica gel (MeOH 2,0 - 6,5%/DCM) para fornecer 4-(1-acrilóilpiperidin 3-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-7-carboxamida (9 mg, 43%); LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 1,56$ min.; MS m/z : 378 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 27: 4-((1-Acrlóilazetidina-3-il)oxi)-1H-indol-7-carboxamida

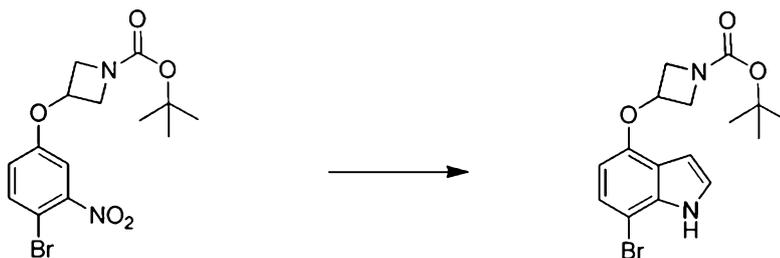


Etapa A: 3-(4-bromo-3-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila



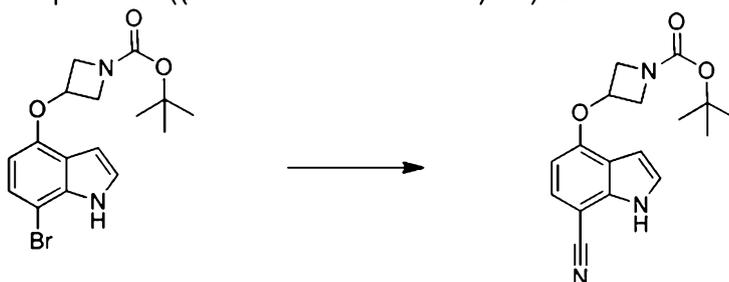
[0533]Carbonato de césio (2,038 g, 6,26 mmol) foi adicionado a DMF (12 mL) fornecendo uma suspensão branca. Adicionou-se peneiras moleculares (4Å, 8-12 mesh, microesferas, 100 mg), 4-bromo-3-nitrofenol (1 g, 4,59 mmol) e 3-((metilsulfonil)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,048 g, 4,17 mmol) e a mistura foi aquecida a aproximadamente 85 °C por quase 18 horas. A mistura bruta foi particionada entre EtOAc (50 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de amônio (30 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (30 mL), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer 3-(4-bromo-3-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,799 g, 2,14 mmol, 46,7% de rendimento): LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 2,62$ min; MS m/z 373, 375 (M+H)⁺.

Etapa B: 3-((7-bromo-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[0534] Um balão de fundo redondo de 100 mL foi desgaseificado com nitrogênio e resfriado para cerca de -70°C em um banho de gelo seco/acetona. Uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF (1,0 M, 21,59 mL, 21,59 mmol) foi adicionada ao balão. Depois, adicionou-se uma solução de 3-(4-bromo-3-nitrofenoxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (2,65 g, 5,40 mmol) em 2-metil-THF (18 mL) gota a gota durante 8 minutos, a mistura foi agitada a cerca de -70°C por quase 1 hora e a mistura de reação foi suprimida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (22 mL) a cerca de -60°C . A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e EtOAc (50 mL) e água (40 mL) foram adicionados. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com EtOAc (50 mL), as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura (50 mL), secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para obter um óleo de cor laranja, que foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de EtOAc 0 a 40%/heptano para fornecer *tert*-butil 3-((7-bromo-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato (0,87 g, 2,37 mmol, 43,9% de rendimento): LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 2,52$ min; MS m/z 367, 369 (M+H)⁺.

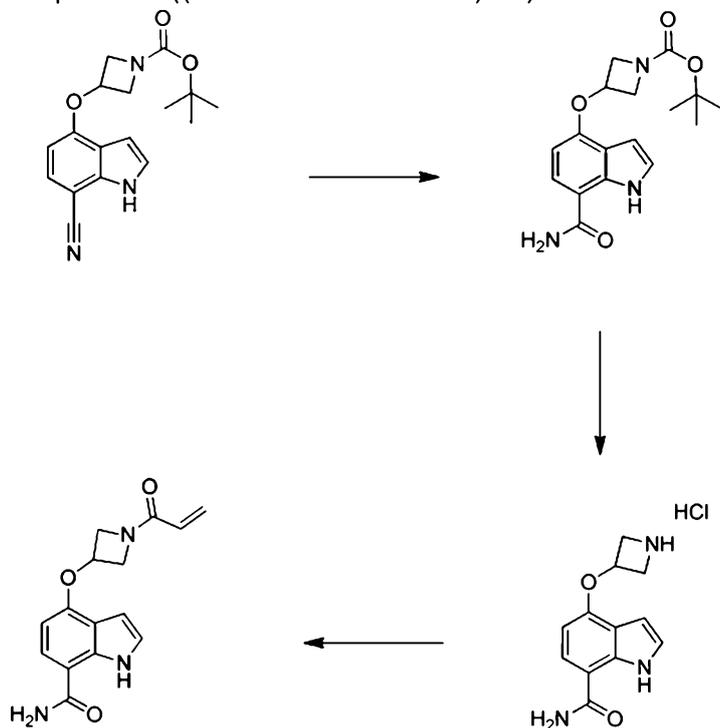
Etapa C: 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[0535] A um frasco de reação de 20 mL em forno de micro-ondas, adicionou-se 3-((7-bromo-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,8 g, 2,178

mmol), cianeto de zinco (0,512 g, 4,36 mmol) e DMF (12 mL) fornecendo uma suspensão amarela. O frasco foi desgaseificado com nitrogênio e adicionou-se tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,755 g, 0,654 mmol). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio, então a mistura de reação foi aquecida em um reator de micro-ondas Biotage® a cerca de 160 °C por aproximadamente 30 minutos (pressão máxima: 2 psi, no máximo, 235 Watts). A suspensão resultante de cor laranja foi filtrada através Celite®, lavada com DMF (10 mL) e 2-metil-THF (3x10 mL); o filtrado foi concentrado a vácuo para remover a maior parte do DMF, depois foi particionado entre 2-metil-THF (50 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de amônio (50 mL). A camada orgânica foi lavada com água (30 mL) e salmoura (30 mL), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para obter um óleo de cor laranja, que foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de EtOAc 0 a 50%/heptano para fornecer 3-((7-ciano-1H-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (0,28 g, 0,894 mmol, 41,0% de rendimento): LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 2,29$ min; MS m/z 314 (M+H)⁺.

Etapa D: 4-((1-acriloilazetidina-3-il)oxi)-1H-indol-7-carboxamida

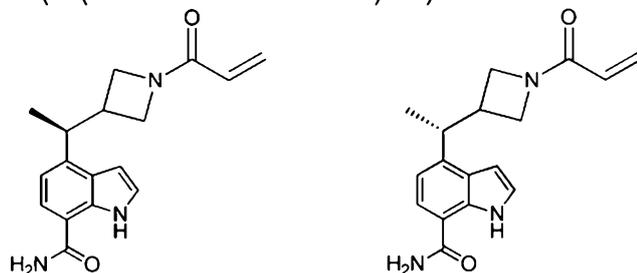


[0536] Uma mistura de 3-((7-ciano-1*H*-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,28 g, 0,894 mmol) e carbonato de potássio (0,309 g, 2,234 mmol) em DMSO (2,98 mL) foi resfriada até cerca de 10 °C por banho-maria gelado, então se adicionou peróxido de hidrogênio (0,091 mL, 0,894 mmol) gota a gota. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas e peróxido de hidrogênio (0,023 mL, 0,225 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 9 horas adicionais. Adicionou-se água (30 mL) à mistura de reação, a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas para fornecer o 3-((7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila bruto, que foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

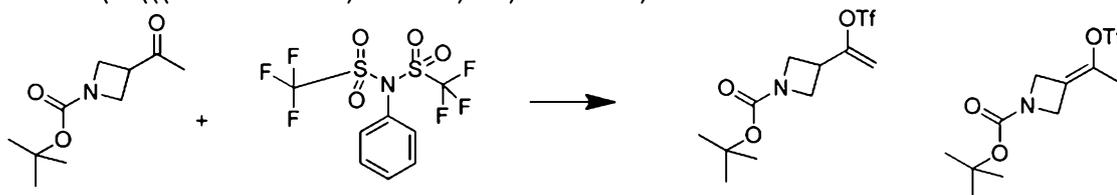
[0537] A uma suspensão de 3-((7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)oxi)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,27 g, 0,815 mmol) em MeOH (4,45 mL), adicionou-se cloreto de hidrogênio (4,0 M em dioxano, 4,07 mL, 16,30 mmol) gota a gota, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos, então concentrada a vácuo para fornecer o cloridrato de 4-(azetidin-3-iloxi)-1*H*-indol-7-carboxamida bruto, que foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

[0538] A suspensão de cloridrato de 4-(azetidin-3-iloxi)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,218 g, 0,815 mmol) em DCM (13,0 mL) foi resfriada até cerca de -10 °C em um banho de gelo/cloreto de sódio. TEA (0,568 mL, 4,08 mmol) foi adicionado gota a gota, seguido por uma solução de cloreto de acrilóila (0,075 mL, 0,897 mmol) em DCM (3,26 mL) gota a gota através de uma seringa e a mistura de reação foi agitada por aproximadamente 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada a vácuo, o material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de MeOH 0 a 10% /DCM para fornecer 4-((1-acrilóilazetidin-3-il)oxi)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,16 g, 0,555 mmol, 68,1% de rendimento): LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 1,37$ min; MS m/z 286 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 28*: (S)-4-(1-(1-Aciloilazetidina-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida and (R)-4-(1-(1-aciloilazetidina-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida



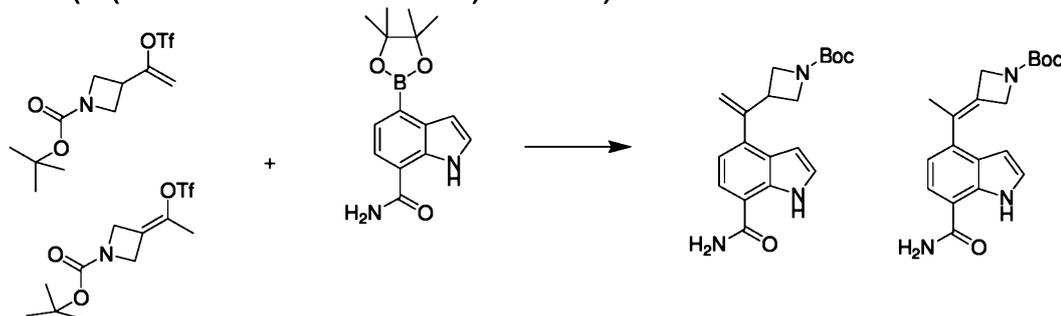
Etapa A: 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila e 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila



[0539]A uma solução de diisopropilamina (0,646 mL, 4,57 mmol) em THF (3,8 mL) a cerca de 0 °C, adicionou-se uma solução de *n*-butil-lítio (2 M em hexanos) (2,28 mL, 4,57 mmol) gota a gota (temperatura interna mantida abaixo de 3 °C). A mistura de reação foi agitada a cerca de 0 °C por quase 30 minutos e resfriada até aproximadamente -78 °C. Uma solução de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de *tert*-butila (0,758 g, 3,81 mmol) em THF (7,6 mL) foi adicionada gota a gota (mantendo a temperatura interna abaixo de -70 °C), e a mistura de reação foi então agitada a -78 °C por quase 30 minutos. Uma solução de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanossulfonamida (1,42 g, 4,00 mmol) em THF (7,6 mL) foi adicionada gota a gota (mantendo a temperatura interna abaixo de -70 °C). Depois da adição, a mistura foi deixada aquecer para cerca de 0 °C durante quase 4 horas, e a mistura de reação foi suprimida com NH₄Cl saturado e extraída com EtOAc (3 x 50 mL), concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de EtOAc 0-15%/heptano para fornecer uma mistura de 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila e 3-(1-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butila como um

óleo amarelo (0,398 g, 31%):¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3-(1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila: δ 5,32 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 4,2; 1,0 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,93 (dd, *J* = 8,8; 6,1 Hz, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); 3-(1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila: δ 4,58 – 4,53 (m, 2H), 4,52 – 4,49 (m, 2H), 1,98 – 1,94 (m, 3H), 1,45 (s, 9H)

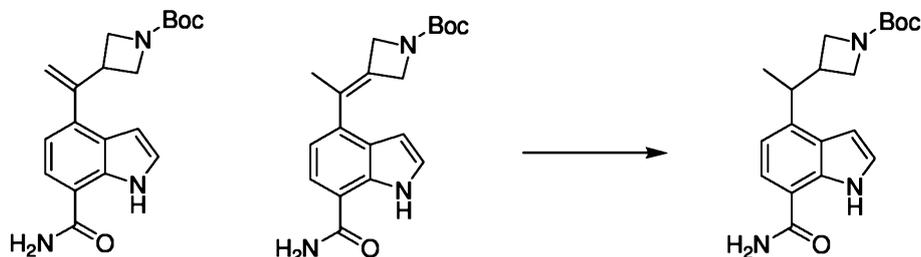
Etapa B: 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)vinil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila e 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0540]A um frasco carregado com uma mistura de 3-(1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)vinil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila e 3-(1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,388 g, 1,17 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,279 g, 0,975 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,043 g, 0,059 mmol) e carbonato de sódio (0,31 g, 2,93 mmol), adicionou-se 1,4-dioxano (3 mL) e água (1 mL). A mistura de reação foi esvaziada e preenchida com nitrogênio (repetido 3 vezes). A mistura foi então aquecida a cerca de 80 °C por quase 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e diluída com MeOH/DCM. A mistura foi filtrada e lavada com MeOH/DCM e o filtrado foi concentrado até a dessecação completa. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de MeOH 0-3%/DCM para fornecer uma mistura de 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)vinil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila e 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,277 g, 83%) como um óleo amarelo: LC/MS (Tabela 1, Método a) R_f =

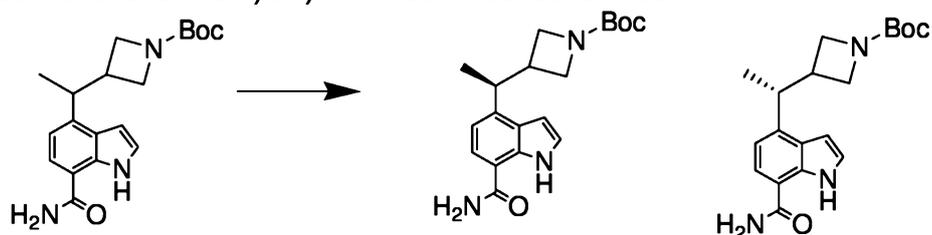
2,08, 2,13 min.; MS m/z : 340 (M-H).

Etapa C: 3-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila



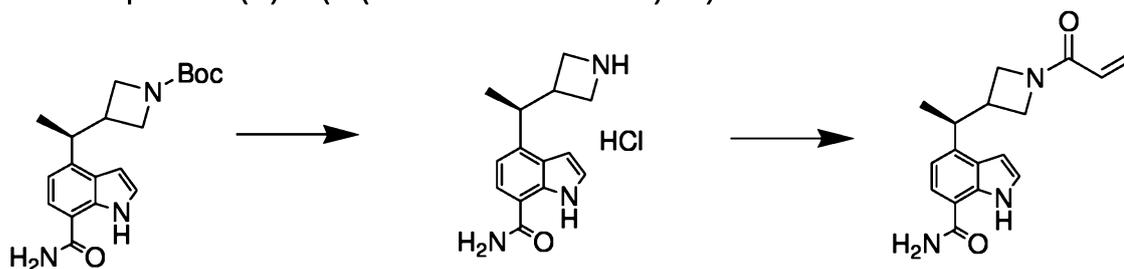
[0541]A um balão carregado com Pd/C 10% em peso (0,026 g, 0,024 mmol), adicionou-se uma solução de 3-(1-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)vinil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila e 3-(1-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)etilideno)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,26 g, 0,76 mmol) em EtOAc (10 mL) e umas 2 gotas de MeOH. A mistura foi hidrogenada com um balão de hidrogênio aproximadamente à temperatura ambiente por quase 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite® e lavada com EtOAc. O filtrado foi concentrado até a dessecação completa para fornecer 3-(1-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,212 g, 81%) como uma espuma amarela claro: LC/MS (Tabela 1, Método a) R_t = 2,08 min.; MS m/z : 342 (M-H).

Etapa D: (*S*)-4-(1-(1-acrilolazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida and (*R*)-4-(1-(1-acrilolazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida



[0542]3-(1-(7-carbamoyl-1*H*-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,17g, 0,495 mmol) foi purificado por HPLC quiral preparativa (Tabela 2, Método 1) para fornecer (*S*)-4-(1-(1-acrilolazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,063 g, 37%) (R_t = 12,339 min, ou = positivo) e (*R*)-4-(1-(1-acrilolazetidín-3-il)etil)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,066 g, 39%) (R_t = 18,959 min, ou = negativo).

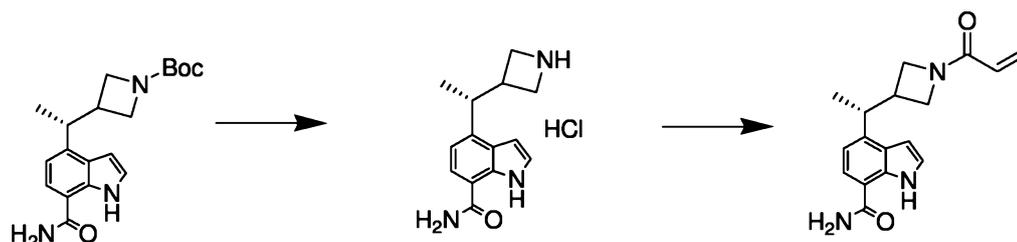
Etapa E.1: (S)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida



[0543]A um frasco carregado com 3-(1-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila (0,063 g, 0,183 mmol) e MeOH (1 mL), adicionou-se cloreto de hidrogênio (4 M em dioxano, 0,92 mL, 3,67 mmol) aproximadamente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por aproximadamente 30 minutos, então concentrada a vácuo para fornecer o cloridrato do 3-(1-(7-carbamoil-1H-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butila bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

[0544]A uma suspensão de cloridrato de (*S*)-4-(1-(azetidín-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida (0,051, 0,183 mmol) em THF (2 mL) e DCM (1 mL) a cerca de 0 °C, adicionou-se *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,096 mL, 0,550 mmol) seguido por cloreto de acrilóila (0,017 mL, 0,202 mmol). A mistura foi agitada a cerca de 0 °C por quase 30 minutos. A mistura foi suprimida com MeOH, e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre DCM e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto, purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de MeOH 0-5%/DCM para fornecer (*S*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida (0,039 g, 69,9%) como um sólido branco: LC/MS (Tabela 1, Método a) R_t = 1,50 min.; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = B)

Etapa E.2: (*R*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida

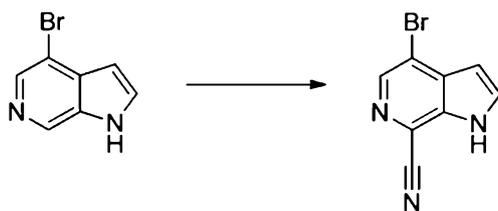


[0545]A um frasco carregado com 3-(1-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila (0,066 g, 0,192 mmol) e MeOH (1 mL), adicionou-se cloreto de hidrogênio (4 M em dioxano, 0,96 mL, 3,84 mmol) aproximadamente à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por quase 1 hora, então concentrada a vácuo para fornecer o cloridrato do 3-(1-(7-carbamoyl-1H-indol-4-il)etil)azetidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butila bruto que foi utilizado sem purificação adicional.

[0546]A uma suspensão de cloridrato de (*R*)-4-(1-(azetidina-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida (0,054 g, 0,192 mmol) em THF (2 mL) e DCM (1 mL) a cerca de 0 °C, adicionou-se *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,1 mL, 0,577 mmol) seguido por adição gota a gota de cloreto de acrilóila (0,018 mL, 0,212 mmol). A mistura foi agitada a cerca de 0 °C por quase 30 minutos. A mistura foi suprimida com MeOH, e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre DCM e NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto, purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de MeOH 0-5%/DCM para fornecer (*R*)-4-(1-(1-acrilóilazetidina-3-il)etil)-1H-indol-7-carboxamida (0,042 g, 73,2%) como um sólido branco. LC/MS (Tabela 1, Método a) R_t = 1,50 min.; MS *m/z*: 298 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

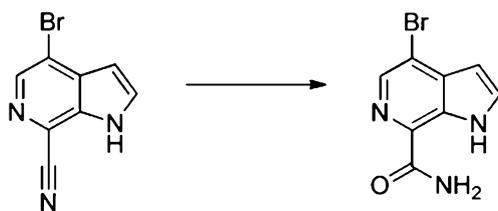
Exemplo nº 29: 4-((1-Acrlóilazetidina-3-il)(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida

Etapa A: 4-bromo-1H-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carbonitrila



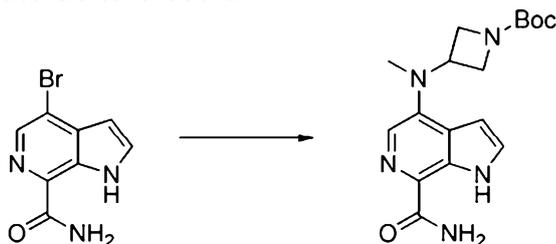
[0547]A uma solução de 4-bromo-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina [ChemTec] (10,4 g, 52,8 mmol) em DCM (66.0 mL) e DME (66.0 mL), adicionou-se ácido 3-clorobenzoperoxoico (21,29 g, 95 mmol, 77% em peso) em uma porção e a mistura foi deixada agitar por aproximadamente 16 horas. Os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida, o sólido triturado com DCM e o sólido foi filtrado produzindo uma mistura do produto e ácido benzoico. O filtrado ainda continha produto adicional e foi concentrado mais ainda sob pressão reduzida para possibilitar uma segunda filtração. Os bolos filtrados combinados foram secos e transferidos para um balão de fundo redondo de 1 L contendo uma barra magnética de agitação. MeCN (264 mL) e TEA (14,8 mL, 106 mmol) foram adicionados fornecendo uma suspensão esbranquiçada. Adicionou-se cianeto de timetilsilila (24,64 mL, 185 mmol) em uma porção através de uma seringa e a mistura foi aquecida ao refluxo. Após quase 2 horas de aquecimento, a mistura foi deixada resfriar para a temperatura ambiente. A reação foi suprimida pela adição de 100 mL de NaOH 1 M, foi diluída com 100 mL de EtOAc, transferida para um funil separador e diluída ainda mais com 100 mL de NaOH 1 M e 100 mL de EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 150 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com uma mistura 1:1 de salmoura e NaOH 1 M (2 x 50 mL), secos com Na₂SO₄, filtrados, e o solvente foi removido para fornecer 4-bromo-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carbonitrila como um sólido amarelo amarronzado (10,28 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H).

Etapa B: 4-bromo-1*H*-pirrol[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida



[0548]A uma solução de 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carbonitrila (10,2 g, 45,9 mmol) em EtOH (104 mL), adicionou-se uma solução aquosa a 1 M de NaOH (115 mL, 115 mmol) e peróxido de hidrogênio 30% (80 mL, 781 mmol) e a mistura de reação foi aquecida até aproximadamente 45 °C e agitada por quase 30 minutos. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi diluída com 30 mL de água e filtrada para fornecer 4-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida como um sólido amarelo claro (9,87 g, 83%). LC/MS (Tabela 1, Método as): $R_t = 1,81$ min; MS m/z : 240, 242 ($M+H$)⁺.

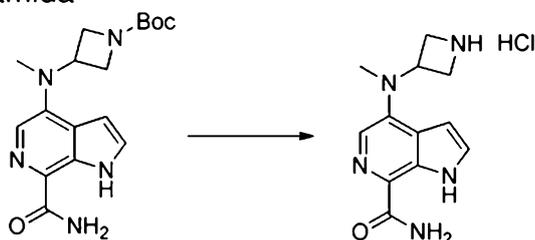
Etapa C: 3-((7-carbamoi-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de terc-butila



[0549]4-Bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina-7-carboxamida (580 mg, 2,416 mmol) foi dissolvido em 12 mL de dioxano anidro e seco por quase 1 hora com Na₂SO₄. A solução foi então filtrada em um vaso de pressão de 75 mL seco em forno, e o agente desidratante foi lavado com 3 mL de dioxano. A solução foi desgaseificada utilizando uma corrente de argônio, e cloridrato do metilamino)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (0,969 g, 4,35 mmol, Synthonyx) foi adicionado seguido por cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paládio(II) (0,089 g, 0,12 mmol) e X-Phos (0,057 g, 0,12 mmol). A mistura foi desgaseificada por aproximadamente 10 minutos, adicionou-se LiHMDS (1 M em THF, 10,87 mL, 10,87 mmol) gota a gota através de seringa e o frasco foi fechado e aquecido para cerca

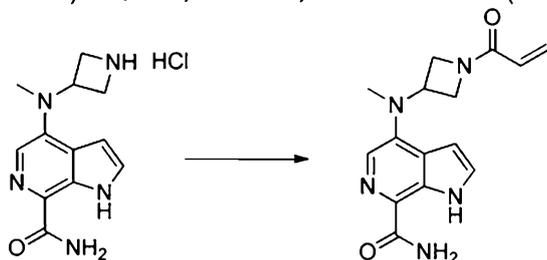
de 90 °C por aproximadamente 19 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e suprimida pela adição de NaHCO₃ aquoso (20 mL) e diluída com EtOAc (50 mL). Uma diluição adicional com água (10 mL) e salmoura (10 mL) levou à dissolução completa e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e NaHCO₃ 1:1 (20 mL), secos com Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi depositado sobre sílica gel e purificado em uma coluna de sílica (40 g), eluindo com 0-5% de MeOH/DCM. As frações contendo o produto foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer 3-((7-carbamoil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila como um sólido amarelo claro (0,61 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,41 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 6,60 (dd, *J* = 3,1; 2,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 3,86 (dd, *J* = 8,9; 5,2 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa D: Cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida



[0550]A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma barra magnética de agitação e MeOH (1,97 mL), adicionou-se cloreto de acetila (1307 µL, 18,38 mmol) a cerca de 0 °C através de seringa. Após aproximadamente 10 minutos, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por quase 1 hora. Depois, uma solução de 3-((7-carbamoil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-4-il)(metil)amino)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butila (127 mg, 0,368 mmol) em MeOH (1970 µL) e DCM (657 µL) foi adicionada gota a gota através de seringa e a reação agitada por aproximadamente 5 horas à temperatura ambiente. Os solventes foram

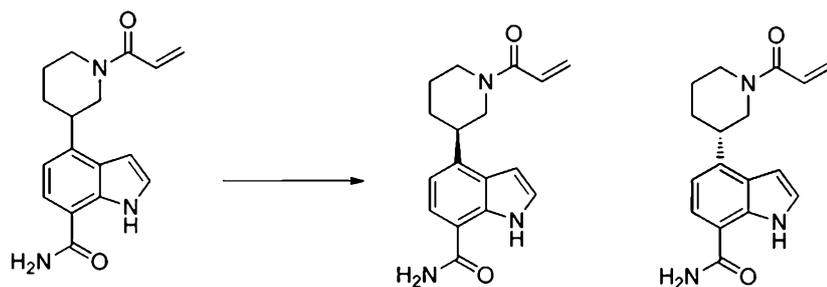
removidos sob pressão reduzida para fornecer *cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida* (128 mg, 99%) .LC/MS (Tabela 1, Método at): $R_t = 0,93$ min.; MS m/z : 246 (M+H)⁺.



Etapa E: 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida

[0551]A uma solução do cloridrato de 4-(azetidín-3-il(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida (101 mg, 0,36 mL) em DCM (5760 μ L) e etildiisopropilamina (258 μ L, 1,440 mmol), adicionou-se uma solução de cloreto de acrilóila (50 mg, 0,552 mmol) em DCM (1440 μ L) gota a gota através de seringa, mantendo a temperatura interna abaixo ou em -4 °C. A mistura foi deixada agitar por 15 minutos. A reação foi suprimida pela adição de 0,3 mL de água, o volume do solvente reduziu para 1,5 mL e a mistura carregada em 4 g de sílica. O material foi purificado utilizando um coluna de sílica de 24 g, MeOH/DCM 0-10%. As frações contendo o produto foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-7-carboxamida como um sólido branco (89 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,43 (bs, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,64 - 6,58 (m, 1H), 6,40 - 6,29 (m, 1H), 6,11 (dd, $J = 17,0; 2,2$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 10,2; 2,2$ Hz, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 10,5; 5,2$ Hz, 1H), 3,08 (s, 3H); MS m/z : 300 (M+H)⁺. (Btk IC₅₀ = A)

Exemplo nº 30*: (*R*)-4-(1-Acrloilpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida e (*S*)-4-(1-acrloilpiperidín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida



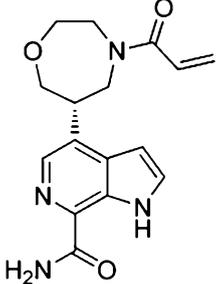
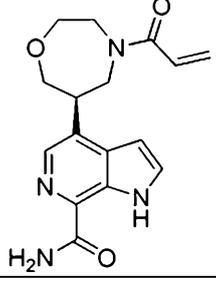
[0552] Uma amostra de 4-(1-acriolilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,03 g, 0,10 mmol) foi purificada por HPLC quiral preparativa (Tabela 2, Método 2) para fornecer (*R*)-4-(1-acriolilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,012 g, 40%) ($R_t = 17,14$ min, ou = positivo) (Btk $IC_{50} = B$) e (*S*)-4-(1-acriolilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida (0,013 g, 43%) ($R_t = 20,46$ min, ou = negativo) (Btk $IC_{50} = A$): LC/MS (Tabela 1, Método a) $R_t = 1,47$ min.; MS m/z : 298 (M+H)⁺.

[0553] Tabela 3. Exemplos preparados a partir de uma acriolilamida empregando método quiral: Tabela 2, Método 4

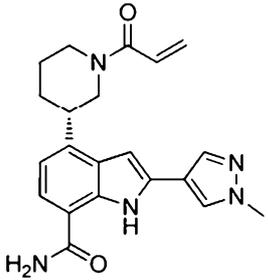
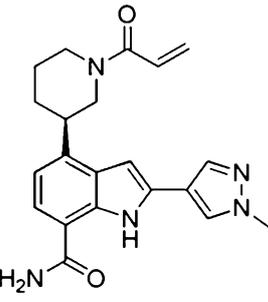
Acilolilamida	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC_{50}
4-(Azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº E.9.21)		5.1	1,37 (ax)	369	A
4-(Azetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Exemplo nº E.9.21)		5.2	1,37 (ax)	369	A

[0554] Tabela 4. Exemplos preparados a partir de uma acriolilamida empregando método quiral: Tabela 2, Método 15

Acilolilamida	Produto	Exemplo nº	R_t min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC_{50}

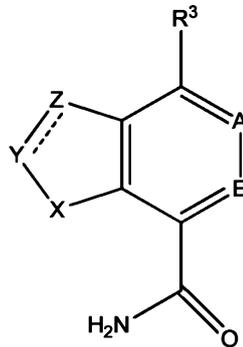
4-(1,4-Oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (Preparado usando L com Preparação nº 49 e Pd(OH) ₂ , G com HCl e E com cloreto de acrilóila)		3.1	1,27 (as)	315	B
4-(1,4-Oxazepan-6-il)-1 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>c</i>]piridina-7-carboxamida (Preparado usando L com Preparação nº 49 e Pd(OH) ₂ , G com HCl e E com cloreto de acrilóila)		3.2	1,26 (as)	315	B

[0555]Tabela 5. Exemplos preparados a partir de uma acrilóilamida empregando método quiral: Tabela 2, Método 16

Acrilóilamida	Produto	Exemplo nº	R _f min (Tabela 1, Método)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	Btk IC ₅₀
Cloridrato de 2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 10 com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Anisyn], L com Pd/C, G com cloreto de acetila, E com cloreto de acrilóila)		4.1	1,54 (ba)	378	A
Cloridrato de 2-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(piperidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-7-carboxamida (Preparado usando A a partir da Preparação nº 10 com 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidropiridina-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butila [Anisyn], L com Pd/C, G com cloreto de acetila, E com cloreto de acrilóila)		4.2	1,58 (ba)	378	A

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que:

X é NR² e R² é H;

Y é CR¹ e R¹ de Y é H, CH₃, pirazolila substituída, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinila ou tetrahydrofuranila;

Z é CR¹ e R¹ de Z é H;

A é N ou CR⁴, em que R⁴ é H, deutério ou CN;

E é CR⁵, em que R⁵ é H;

R³ é -R³⁰¹-L-R³⁰², em que:

R³⁰¹ é uma ligação, -O-, -N(H)-, -N(CH₃)- ou -C(H)(CH₃)-;

L é azetidínica, 3,6-diazabícclo[3.2.0]heptánica, morfoliníca, [1,4]oxazepánica, piperidínica ou pirrolidínica, em que a azetidínica é opcionalmente substituída com CH₃, e em que a piperidínica é opcionalmente substituída com -CH₂OH; e

R³⁰² é -C(O)CH=CH₂ ou -C(O)C≡CH.

2. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é:

4-((1-acríloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1H-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(piridín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metilfenil)-2-(piridín-3-il)-1H-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(6-metil-1-oxoisoindolin-2-il)fenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-4-il)-4-metilfenil)tiazol-2-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato;

N-(3-(7-carbamoil-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-2-(4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(3-tiazol-2-ilureido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(7-ciclopropil-5-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-5-*tert*-butil-*N*-(1-(7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)piperidin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-metoxibenzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(4-fluorofenil)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)benzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzamido)piperidin-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)piperidin-1-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-((*R*)-2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-4-il)-2-(hidroximetil)fenil)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-*tert*-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamido)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

3-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de etila;

2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-1 *H*-pirazol-4-il)-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*-(oxetan-3-il)tiazol-2-carboxamida;

2-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(4-(2-cianopropan-2-il)benzamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metilfenil)-2-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(8-oxoimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 *H*)-il)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 *H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)piperidin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida;

(*R*)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(oxetan-3-il)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(oxetan-3-ilamino)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)benzamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-hidroxietilamino)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-*N*-(1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-(ciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(4-(difluorometil)-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-metilpiperidine-3-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(1-metilpiperidine-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(ciclopentanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-2-metiltiazol-4-carboxamida;

4-(3-(3-metoxiciclohexanocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-metilbutanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-isobutiramido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(nicotinamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-5-metiltiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-((3*R*,4*R*)-1-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-4-il)-4-hidroxipiperidin-3-il)tiazol-2-carboxamida;

(*R*)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(*N*-(tiazol-2-ilmetil)acrilamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*Z*)-4-(2-metil-3-(2-metilbut-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cianoacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-propionamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cloropropanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(E)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

N1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-4-il)-2-metilfenil);

4-(3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-(4-cianofenoxi)acetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-(piridin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

4-(3-(ciclopent-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

(E)-4-(2-metil-3-(2-metilpent-2-enamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

(Z)-4-(3-(3-cloroacrilamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

(E)-4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de metila;

4-(3-(ciclohex-1-enocarboxamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

(E)-4-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de etila;

4-(2-metil-3-(2-fenoxiacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 H-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-fluoroacetamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4,4-difluorociclohex-1-enil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(3-(dimetilamino)propanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acrilamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(acrilamidometil)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-cianopirimidin-4-ilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1 *H*)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamidofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-(piridin-2-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)fumaramida;

4-(3-(2-clorobutanamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-(piridazin-3-iloxi)acetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

3-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-2-il)benzoato de metila;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metilpiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-carbamoilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-metil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1 *H*-pirazol-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3,5-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isobutil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-*N*-(3-(3-but-2-enamido-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-metacrilamido-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(3-but-2-inamido-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-(2-(4-fluorofenoxi)acetamido)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluoropiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-etil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

2-(3-acetamidofenil)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-2-il)benzoato de metila;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(dimetilamino)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-(2-cloroacetamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acetamidofenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metil-5-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(3-acrilamido-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cloroacetamido)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(3-(4-metilpiperazine-1-carbonil)fenil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(acetamidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propionamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(butiramidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(metacrilamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-(propiolamidometil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(but-2-inamidometil)fenil)-7-carbamoil-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-cianoacetamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((3-(dimetilamino)propanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)fenil)-1*H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-fenoxiacetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-(4-fluorofenoxi)acetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-2-(2-((2-cloroacetamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

N-(3-(2-(2-(aminometil)fenil)-7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-fenil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-(metilsulfonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(pirimidin-5-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(piridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfoline-4-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-3-(2-cianoacetamido)-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)tiazol-2-carboxamida;

4-(2-acrilamidofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-(morfolinometil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(4-carbamoilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetilamino)fenil)-2-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-metilenobutanamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(3-(pirrolidin-1-il)propanamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-metacrilamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(3-ciclopropilacrilamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-2-il)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-

carboxamida;

(*E*)-4-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenilamino)-4-oxobut-2-enoato de etila;

(*E*)-4-(3-(4-(dimetilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(piridin-3-il)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-metilpent-2-enomido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)-2-metilfenil)-*N*4-etilmaleamida;

4-(3-acetamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-but-2-enamido-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(3-(tiazol-2-il)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-metil-3-(2-fenilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-(piperidin-1-il)but-2-enamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-((tetrahidrofuran-2-il)metilamino)but-2-enamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(4-(2-metoxietilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(4-(ciclopropilamino)but-2-enamido)-2-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(2-metil-3-(4-morfolinobut-2-enamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-4-(benziloxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-5-(benziloxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-acrilamido-5-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acrilamido-4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acrilamido-4-(benziloxi)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(5-acrilamidopiridin-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-acrilamidopiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-(2-metoxietil)maleamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-etilmaleamida;

4-(3-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridine-3-carboxamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-oxopropanamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*E*)-4-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato de metila;

4-(3-(cianometilcarbamoil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

N-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

*N*1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N*4-metilfumaramida;

N1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N4,N4*-dimetilfumaramida;
N1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N4*-etilfumaramida;
N1-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenil)-*N4*-ciclopropilfumaramida;
ácido (*E*)-4-(3-(7-carbamoil-1 *H*-indol-4-il)fenilamino)-4-oxobut-2-enóico;
4-(3-(*N*-isobutilacrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
ácido amida 1-Aciloil-1,2,3,6-tetrahidro-pirroló[2,3-*e*]indol-5-carboxílico;
4-(3-(*N*-(cianometil)sulfamoil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-((2-oxopropanamido)metil)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2-clorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2,4-difluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2,6-difluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-5-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-metilfenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-5-metoxifenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-4-clorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(5-acrilamido-2,3-difluorofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-5-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamido-2-cianofenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamidofenil)-2-vinil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
4-(3-(2-(morfolinometil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(3-(2-((dimetilamino)metil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1 *R*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1 *S*,3*S*)-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclohexil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-(aminometil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1 *R*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(2-((metilamino)metil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1 *S*,3*S*)-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-etoxietil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(1-isopropil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-
 carboxamida;
 4-(3-(4-ciclopropilbenzamido)-2-metilfenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-1,2,3,6-
 tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(2-metil-3-(1-metilpiperidine-4-carboxamido)fenil)-2-(1-(metilsulfonyl)-
 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(3-(*N*-(ciclopentilmetil)acrilamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(7-carbamoil-4-(2-metil-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)fenil)-1 *H*-indol-2-il)5,6-
 dihidropiridine-1(2*H*)-carboxilato de etila;
 (*R*)-4-(3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)piperidin-1-il)-1 *H*-indol-7-carbonitrile;
 (*E*)-4-(3-(2-ciano-3-hidroxibut-2-enamido)fenil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*cis*-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(*trans*-3-acrilamidociclopentil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((1-acriloilazetidín-3-il)oxi)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(1-(1-acriloilazetidín-3-il)etil)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(1-acriloilpiperidín-3-il)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(4-acriloilmorfolín-2-il)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-
 carboxamida;
 (*S*)-4-(4-acriloilmorfolín-2-il)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-
 carboxamida;
 (*R*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(6,7-dihidro-4 *H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-
 1 *H*-indol-7-carboxamida;
 2-metil-4-(metil(1-propíoloilazetidín-3-il)amino)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(6,7-dihidro-4 *H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-
 1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-pirrolo[3,2-*c*]piridín-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-pirrolo[3,2-*c*]piridín-7-carboxamida;
 (*S*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*S*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*S*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*R*,5*S*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 4-((3*R*,5*R*)-1-acriloil-5-(hidroximetil)piperidín-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;
 (*R*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-
 carboxamida;

(S)-4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1*R*,3*R*)-3-acrilamidociclopentil)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

(*S*)-2-metil-4-(1-propionilpirrolidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(isocroman-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(4-(metilsulfonil)ciclohex-1-en-1-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(6-morfolinopiridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(7,8-dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(croman-7-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(5-(morfolinometil)piridin-2-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(1-propilpiperidín-4-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*S*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-(1-acriloilpirrolidín-3-il)-2-metil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1*R*,5*S*)-6-acriloil-3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1*S*,5*R*)-6-acriloil-3,6-diazabíciclo[3.2.0]heptan-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-((1-acriloil-3-metilazetidín-3-il)(metil)amino)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

4-(2-cloro-6-fluorobenzil)-2-*p*-tolil-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*S*)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*R*)-4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-2-(tetrahidrofuran-3-il)-1 *H*-indol-7-carboxamida;

(*S*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridín-7-carboxamida;

(*R*)-4-(4-acriloil-1,4-oxazepan-6-il)-1 *H*-pirrolo[2,3-*c*]piridín-7-carboxamida;

(S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida; ou

(R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida;

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

3. Composto ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é (S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

4. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é (S)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

5. Composto ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

6. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é (R)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

7. Composto ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

8. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-7-carboxamida.

9. Composto ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida.

10. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-((1-acriloilazetidín-3-il)(metil)amino)-1*H*-indol-7-carboxamida.

11. Composto ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-

hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida.

12. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-7-carboxamida.

13. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida.

14. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é 4-(3-acrilamidofenil)-2-etil-1*H*-indol-7-carboxamida.

15. Composição farmacêutica **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.