

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0612888-2 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2006
(43) Data da Publicação: 07/12/2010
(RPI 2083)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 251/16
C07D 401/04
C07D 471/18
C07D 471/22
C07D 487/08
C07D 487/18
A61K 31/53

(54) Título: **ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS COMO INIBIDORAS DE GSK-3, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INTERMEDIÁRIO, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(30) Prioridade Unionista: 30/06/2005 EP 05105927.7

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

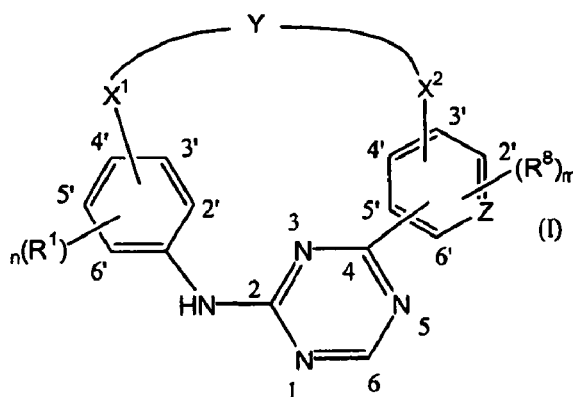
(72) Inventor(es): Christopher John Love, Frederik Jan Rita Rombouts, Kristof Van Emelen, Sven Franciscus Anna Van Brandt, Tongfei Wu

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063555 de 26/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/003525 de 11/01/2007

(57) Resumo: ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS COMO INIBIDORAS DE GSK-3, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INTERMEDIÁRIO, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (1), as formas de N-óxido, os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que m representa 1, n representa 1, Z representa N ou C, em particular N; -X¹- representa -C₁₋₄alquila, em particular metila; -X²- representa -C₁₋₄alquil- ou -C₁₋₄alquil-NR⁷-, em particular propila, -etil-NR⁷- ou -propil-NR⁷-; -Y- representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- ou -Het²-CO-NR⁶- e onde o ligador -C₁₋₆alquil- de -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo e feni- la; R¹ representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo; R² representa -C₁₋₄alquil-, em particular etila ou metila; R⁷ representa hidrogênio; R⁸ representa hidrogênio; R⁴, R⁵ e R⁶ representam hidrogênio; Het¹ é selecionado de piperazinila ou piperidinila, em particular -piperazinila; Het² selecionado de pirrolidinila ou piperidinila, em particular pirrolidinila em que a referida pirrolidinila é opcionalmente substituída com hidróxi.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS COMO INIBIDORAS DE GSK-3, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INTERMEDIÁRIO, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

5 A presente invenção refere-se a glicogênio sintase cinase-3 (GSK-3) que é uma serina/ treonina proteína cinase primeiramente descoberta como uma dentre várias cinases capazes de fosforilar e inativar glicogênio sintase, a enzima reguladora de síntese de glicogênio em mamíferos (Embi. e outros, Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980)). Existindo em duas
10 isoformas, GSK-3 α e GSK-3 β , GSK-3 fosforila uma ampla variedade de proteínas *in vitro*. A diversidade destas proteínas sugere um papel para GSK-3 no controle de metabolismo, crescimento e desenvolvimento celular.

Diabetes do tipo I é caracterizada por uma ausência de insulina resultante da destruição de células produtoras de insulina no pâncreas. Diabetes
15 do tipo II é caracterizada por secreção e ação de insulina deficientes. A ligação de insulina a seu receptor inicia uma cascata de eventos que resultam na fosforilação e inibição de GSK-3, contribuindo para a estimulação induzida por insulina de síntese de glicogênio e proteína. Foi mostrado que inibidores de GSK-3 imitam as ações da insulina (Coghlan e outros, Chem. Biol., 7, 793-803, (2000)),
20 incluindo a capacidade de baixar níveis de glicose sanguínea *in vivo* (Norman, Drugs NewsPerspect., 14, 242-247 (2001)). Estas recentes descobertas sugerem que inibidores de GSK-3 têm um potencial no tratamento de diabetes.

A doença de Alzheimer é caracterizada pela proteína Tau associada aos microtúbulos existente em um estado anormalmente hiperfosforilado
25 (Cohen and Frame, Nature Reviews: Molecular Cell Biology, 2, 769-776 (outubro de 2001)). GSK-3 fosforila muitos dos sítios hiperfosforilados em Tau *in vitro*, impedindo esta de ligar-se à microtúbulos, tornando-a acessível para submeter-se à construção de filamento anormal que pode fundamentar a degradação neuronal observada na doença de Alzheimer e outros distúrbios neurológicos.

30 Foi mostrado que inibidores de GSK-3, tais como íons de lítio e insulina, induzem uma desfosforilação parcial de Tau em células neuronais (Cross e outros, J. Neurochem., 77, 94-102 (2001)). Estas descobertas su-

gerem que os inibidores de GSK-3 têm um papel potencial no tratamento de distúrbios neurodegenerativos tais como a doença de Alzheimer.

O crescimento de cabelo é controlado pela trilha de sinalização Wnt, em particular Wnt-3. Em sistemas de modelo de cultura tecido da pele, a expressão de mutantes não degradáveis de β -catenina conduz a um aumento dramático na população de células-tronco putativas, que têm maior potencial proliferativo. Esta população de células-tronco expressa um nível mais elevado de β -catenina associada com não-caderina, que pode contribuir para seu potencial proliferativo mais elevado. Além disso, camundongos transgênicos superexpressando uma β -catenina truncada na pele sofrem morfogênese de folículo piloso de novo, que normalmente só é estabelecido durante a embriogênese. Quanto a β -catenina é sabido que ela é fosforilada por GSK-3, conseqüentemente a aplicação ectópica de inibidores de GSK-3 pode por conseguinte ser terapeuticamente útil no tratamento de calvície e na restauração do crescimento de cabelo em seguida à alopecia induzida por quimioterapia.

Uma das outras proteínas reguladas por fosforilação de GSK-3- β é a proteína de sinalização NF- κ B. Estudos em fibroblastos de camundongos de nocaute quanto GSK-3- β indicam que a inibição de GSK-3 pode ser útil no tratamento distúrbios ou doenças inflamatórias através da regulação negativa da atividade de NF- κ B. Estas doenças incluem doenças autoimunes e doenças inflamatórias tais como alergias e asma, esclerose múltipla (MS), artrite reumatóide (RA), arteriosclerose, artrite ou Doença Inflamatória do Intestino (IBD).

Onde GSK-3 foi identificado originalmente como uma serina/ treonina cinase conduzida por prolina que fosforila glicogênio sintase, foi recentemente demonstrado que GSK-3 numerosas proteínas fosforila *in vitro* tais como a subunidade do tipo 11 de proteína cinase dependente de cAMP, a subunidade G de fosfatase-1, ATP-citrato liase, acetil coenzima A carboxilase, proteína básica de mielina, uma proteína associada à microtúbulos, uma proteína de neurofilamento, uma molécula de adesão celular N-CAM, receptor de fator de crescimento nervoso, fator de transcrição de c-Jun, fator de

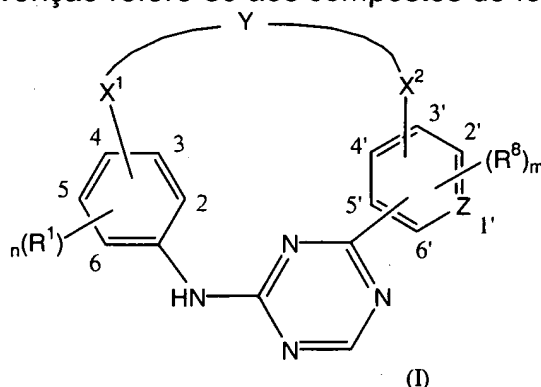
transcrição de JunD, fator de transcrição de c-Myb, fator de transcrição de c-Myc, fator de transcrição de L-Myc, proteína Tau e β -catenina. Esta diversidade de proteínas que podem ser fosforiladas por GSK-3 implica em que GSK-3 está implicada em numerosos processos metabólicos e reguladores nas células.

Inibidores de GSK-3 podem, por esse motivo ser úteis na prevenção ou tratamento de doenças mediadas por atividade de GSK-3 tais como transtornos bipolar (em particular depressão maníaca), diabetes, doença de Alzheimer, leucopenia, FTDP-17 (Demência Fronto-temporal associada com doença de Parkinson), degeneração cortico-basal, paralisia supranuclear progressiva, atrofia multissistêmica, doença de Pick, doença de Niemann-Pick tipo C, Demência do Pugilista, demência com novelos apenas, demência com novelos e calcificação, síndrome de Down, distrofia miotônica, complexo Parkinsonismo-demência de Guam, demência relacionada com a AIDS, Parkinsonismo Pós-encefálico, doenças do priônio com novelos, panencefalite esclerosante subaguda, degeneração do lobo frontal (FLD), doença de grãos argirófilos, panencefalite esclerosante subaguda (SSPE) (complicação tardia de infecções virais no sistema nervoso central), doenças inflamatórias, depressão, câncer, distúrbios dermatológicos tais como calvície, neuroproteção, esquizofrenia, dor, em particular dor neuropática. Inibidores de GSK3 também podem ser empregados para inibir motilidade de espermatozoides e podem por este motivo ser empregados como contraceptivos masculinos.

Em particular, os compostos da presente invenção são úteis na prevenção ou tratamento de doença de Alzheimer; diabetes, em particular diabetes do tipo 2 (diabetes não dependente de insulina); transtorno bipolar; câncer; dor, em particular dor neuropática; depressão; doenças inflamatórias incluindo alergias e asma, MS, RA, arteriosclerose, artrite ou IBD. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são úteis na prevenção ou tratamento de diabetes, em particular diabetes do tipo 2 (diabetes não dependente de insulina); dor, em particular dor neuropática; depressão; doenças inflamatórias incluindo MS, RA ou IBD.

Esta invenção refere-se a macrociclos derivados de anilino-(piridino)triazina de fórmula (I) os quais constatou-se que têm atividade inibidora de cinase por exemplo, serão de valor no tratamento de distúrbios relacionados com proliferação celular incluindo câncer, psoríase, hipertrofia prostática benigna, arteriosclerose e restenose. Em particular, foi constatado que os compostos da presente invenção têm uma atividade inibidora de GSK3 e são por conseguinte úteis em métodos de tratamento do corpo humano ou animal, por exemplo na produção de medicamentos para uso na prevenção ou tratamento de doenças mediadas por atividade de GSK-3 *supra*. A invenção também se refere a processos para a produção dos referidos derivados de anilino-(piridino)triazina, a composições farmacêuticas contendo estes e a seu emprego na produção de medicamentos de uso na prevenção ou tratamento de doenças mediadas por atividade de GSK-3.

Esta invenção refere-se aos compostos de fórmula (I)



as formas de N-óxido, os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

m representa um número inteiro de 1 a 4; n representa um número inteiro de 1 a 4;

Z representa N ou C;

Y representa -NR²-C₁-₆alquil-CO-NR⁴-, -C₁-₄alquil-NR⁹-C₁-₄alquil-, C₁-₆alquil-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO-C₁-₆alquil-, -Het¹²-C₁-₆alquil-, -CO-Het¹³-C₁-₆alquil-, -CO-NR¹⁰-C₁-₆alquil-, -Het¹-C₁-₆alquil-CO-NR⁵-, ou -Het²-CO-NR⁶- em que o ligador -C₁-₆alquil- em -NR²-C₁-₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁-₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, metóxi, aminocarbonila, halo,

fenila, indolila, metilsulfeto, tiol, hidroxifenila, cianofenila, amina e hidroxicarbonila;

5 X^1 representa uma ligação direta, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquilóxi-, C_{1-4} alquil-CO-, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, ou C_{1-4} alquil-NR³-, em que a referida C_{1-4} alquila ou C_{2-4} alquenila é opcionalmente substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes de halo;

10 X^2 representa uma ligação direta, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alquilóxi-, C_{1-4} alquil-CO-, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, ou C_{1-4} alquil-NR⁷-, em que a referida C_{1-4} alquila ou C_{2-4} alquenila é opcionalmente substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes de halo;

15 R^1 e R^8 cada qual independentemente representam hidrogênio, Het¹⁴, ciano, halo, hidróxi, C_{1-6} alcóxi-, C_{1-6} alquil-, mono- ou di(C_{1-4} alquil)amina-carbonil-, mono- ou di(C_{1-4} alquil)amina-sulfonila, C_{1-6} alcóxi-substituído com halo ou R^1 representa C_{1-6} alquila substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

20 R^2 e R^9 cada qual independentemente representam hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{2-4} alquenila, Het³, Het⁴- C_{1-4} alquil-, Het⁵- C_{1-4} alquilcarbonil-, mono- ou di(C_{1-4} alquil)amina- C_{1-4} alquil-carbonil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C_{1-4} alquilóxi-;

25 R^3 e R^7 cada qual independentemente representam hidrogênio, C_{1-4} alquila, Het⁶, Het⁷- C_{1-4} alquil-, C_{2-4} alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het⁸- C_{1-4} alquilaminocarbonil-, C_{2-4} alquenilsulfonil-, C_{1-4} alquiloxi- C_{1-4} alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C_{1-4} alquilóxi-;

R^4 , R^5 , R^6 e R^{10} cada qual independentemente representam hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com hidróxi, Het⁹ ou C_{1-4} alquilóxi-;

30 Het^1 e Het^2 cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que os referidos Het¹ e

Het² são opcionalmente substituídos com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil- mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina- ou amina-carbonil-;

5 Het³ e Het⁶ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila em que os referidos Het³ e Het⁶ são opcionalmente substituídos com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poli(hidróxi-C₁₋₄alquil-);

10 Het⁴, Het⁷ e Het⁹ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que os referidos Het⁴, Het⁷ e Het⁹ são opcionalmente substituídos com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poli(hidróxi-C₁₋₄alquil-);

15 Het⁵ representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het⁵ é opcionalmente substituído com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poli(hidróxi-C₁₋₄alquil-);

20 Het¹⁰, Het¹¹ e Het¹³ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que os referidos Het¹⁰, Het¹¹ e Het¹³ são opcionalmente substituídos com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil-, amina-carbonil- ou mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-;

25 Het¹² representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que o referido Het¹² é opcionalmente substituído com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil-; mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina- ou amina-carbonil-;

30 Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado de morfolinila; pirrolidinila; piperazinila; imidazolidinila; pirrolila; 2,3,4-triazapirrolila; 1,2,3-triazolila;

pirazolila; ou piperidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-; em particular Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado de morfolinila; pirrolidinila; pirrolila; 2,3,4-triazapirrolila; piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-; mais particularmente Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado de morfolinila; pirrolidinila; piperazinila ou piperidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-.

Como empregado nas definições antecedentes e aqui em seguida,

- halo é genérico para flúor, cloro, bromo e iodo;
- C₁₋₄alquila define radicais de hidrocarboneto saturados de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono tais como, por exemplo, metila, etila, propila, butila, 1-metiletila, 2-metilpropila, 2,2 dimetiletila e similares;
- C₁₋₆alquila é pretendido para incluir C₁₋₅alquila e os homólogos elevados deste tendo 6 átomos de carbono tais como, por exemplo hexila, 1,2-dimetilbutila, 2-metilpentila e similares;
- C₂₋₄alquenila define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear e ramificada contendo uma dupla ligação e tendo de 2 a 4 átomos de carbono tal como, por exemplo vinila, 2-propenila, 3-butenila, 2-butenila e similares;
- C₂₋₆alquinila define radicais de hidrocarboneto saturado de cadeia linear e ramificada contendo uma tripla ligação e tendo de 2 a 6 átomos de carbono tal como, por exemplo, etinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-butinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 3-metil-2-butinila, 3-hexinila e similares;
- C₃₋₆cicloalquila é genérico para ciclopropila, ciclobutila, ciclo-

pentila e cicloexila;

- C₁₋₄alquilóxi define radicais de hidrocarboneto linear ou ramificado tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, 1-metiletilóxi, 2-metilpropilóxi e similares;

5 - C₁₋₆alquilóxi é pretendido para incluir C₁₋₄alquilóxi e os homólogos elevados tais como metóxi, etóxi, propilóxi, butilóxi, 1-metiletilóxi, 2-metilpropilóxi e similares;

 - poliidroxi-C₁₋₄alquila é genérico para um C₁₋₄alquila como definido aqui anteriormente, tendo dois, três ou onde possível mais substituintes
10 de hidróxi, tais como por exemplo trihidroximetila;

 - polihalo-C₁₋₄alquila é genérico para um C₁₋₄alquila como definido aqui anteriormente, tendo dois, três ou quando possível mais substituintes de halo, tais como por exemplo trifluorometila;

Os heterociclos como mencionado nas definições anteriores e
15 aqui em seguida, são pretendidos para incluir todas possíveis formas isoméricas destes, por exemplo pirrolila também inclui 2H-pirrolila; triazolila inclui 1,2,4-triazolila e 1,3,4-triazolila; oxadiazolila inclui 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila; tiadiazolila inclui 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila e 1,3,4-tiadiazolila; piranila
20 inclui 2H-piranila e 4H-piranila.

Além disso, os heterociclos, tal como mencionado nas definições acima e em seguida, podem ser ligantes ao restante da molécula de fórmula (I) através de qualquer anel de carbono ou heteroátomo quando apropriado. Desse modo, por exemplo, quando o heterociclo for imidazolila, ele pode ser
25 uma 1-imidazolila, 2-imidazolila, 3-imidazolila, 4-imidazolila e 5-imidazolila; quando ele for tiazolila, ele pode ser 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolila; quando ele for triazolila, ele pode ser 1,2,4-triazol-1-ila, 1,2,4 triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-5-ila, 1,3,4-triazol-1-ila e 1,3,4-triazol-2-ila; quando ele for benzotiazolila, ele pode ser 2-benzotiazolila, 4-benzotiazolila, 5-benzotiazolila, 6-
30 benzotiazolila e 7-benzotiazolila.

Os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis tais como mencionados aqui acima são pretendidos para compreender as formas de sal de

adição de ácido não tóxico terapeuticamente ativo que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Estas podem convenientemente ser obtidas por meio de tratamento da forma de base com tal ácido apropriado. Ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos tais como ácidos hidroalícos, por exemplo ácido clorídrico ou bromídrico; ácidos sulfúricos; nítricos; fosfóricos e similares; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácidos acéticos, propanóicos, hidroxiaçéticos, trifluoroacéticos, lácticos, pirúvicos, oxálicos, malônicos, sucínicos (isto é ácido butano-dióico), maléicos, fumáricos, málicos, tartáricos, cítricos, metanossulfônicos, etanossulfônicos, benzenossulfônicos, *p*-toluenossulfônicos, ciclâmicos, salicílicos, *p*-aminossalicílicos, pamóicos e similares.

Pretende-se que os sais de adição farmacêuticamente aceitáveis tais como mencionados aqui acima compreendam as formas de sal de adição de base não tóxico terapeuticamente ativo que os compostos de fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas de sal de adição de base são, por exemplo, sais de sódio, potássio, cálcio, e também os sais com aminas farmacêuticamente aceitáveis tais como, por exemplo, amônia, alquilaminas, benzatina, N-metil-D-glicamina, hidrabamina, aminoácidos, por exemplo arginina, lisina.

Reciprocamente as referidas formas de sais podem ser convertidas por meio de tratamento com uma base ou ácido apropriado na forma de ácido ou base livre.

A expressão sal de adição tal como empregada aqui acima também compreende os solvatos que os compostos de fórmula (I), assim como os sais destes, são capazes de formar. Tais solvatos são, por exemplo, hidrato, alcoolatos e similares.

A expressão formas estereoquimicamente isoméricas tal como empregada aqui anteriormente define as possíveis formas isoméricas diferentes assim como adaptáveis que os compostos de fórmula (I) podem possuir. A menos que de outra forma mencionado ou indicado, a designação química de compostos denota a mistura de todas as possíveis formas estereoquimicamente e adaptavelmente isoméricas, as referidas misturas con-

tendo todos os diastereômeros, enantiômeros e/ou adaptadores da estrutura molecular básica. Todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos de fórmula (I) tanto na forma pura como em mistura entre si pretende-se que estejam abrangidas dentro do escopo da presente invenção.

5 Alguns dos compostos de fórmula (I) também podem existir em suas formas tautoméricas. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula acima pretende-se que estejam incluídas no escopo da presente invenção.

10 As formas de *N*-óxido dos compostos de fórmula (I) são pretendidas para compreender aqueles compostos de fórmula (I) em que um ou vários átomos de nitrogênio são oxidados para o assim chamado *N*-óxido.

Um primeiro grupo de compostos de acordo com a presente invenção consiste naqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:

15 m representa um número inteiro de 1 a 4;

n representa um número inteiro de 1 a 4;

Z representa N ou C;

Y representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-, ou -Het²-CO-NR⁶- em que o ligador -C₁₋₆alquil- em -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com um ou onde
20 possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo, fenila, indolila, metilsulfeto, tiol, hidroxifenila, amina e hidroxicarbonila;

X¹ representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₂₋₄alquenila, C₂₋₄alquinila, ou C₁₋₄alquil-NR³-, em que a referida C₁₋₄alquila ou C₂₋₄alquenila é
25 opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes de halo;

X² representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₂₋₄alquenila, C₂₋₄alquinila, ou C₁₋₄alquil-NR⁷-, em que a referida C₁₋₄alquila ou C₂₋₄alquenila é
30 tes de halo;

R¹ e R⁸ cada qual independentemente representam hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₁₋₆alcóxi-, C₁₋₆alquil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-

carbonil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)aminassulfonila, C₁₋₆alcóxi- substituído com halo ou R¹ representa C₁₋₆alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R² representa hidrogênio, C₁₋₄alquila, Het³, Het⁴-C₁₋₄alquil-, Het⁵-C₁₋₄alquilcarbonil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-C₁₋₄alquil-carbonil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C₁₋₄alquilóxi-;

R³ e R⁷ cada qual independentemente representam hidrogênio, C₁₋₄alquila, Het⁶, Het⁷-C₁₋₄alquil-, C₂₋₄alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het⁸-C₁₋₄alquilaminocarbonil-, C₂₋₄alquenilsulfonil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C₁₋₄alquilóxi-;

R⁴, R⁵ e R⁶ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila opcionalmente substituída com hidróxi, Het⁹ ou C₁₋₄alquilóxi-;

Het¹ e Het² cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que o referido Het¹ é opcionalmente substituído com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina- ou amina-carbonil-;

Het³, Het⁶ e Het⁹ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que os referidos Het³, Het⁶ e Het⁹ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-;

Het⁴ e Het⁷ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que os referidos Het⁴ e Het⁷ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋

₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-;

Het⁵ representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido heterociclo é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-.

Um segundo grupo de compostos de acordo com a presente invenção consiste naqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:

10 m representa 1;

n representa 1;

Z representa N ou C, em particular N;

Y representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -C₁₋₄alquil-NR⁹-C₁₋₄alquil-, C₁₋₆alquil-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆alquil-, -Het¹²-C₁₋₆alquil-, -CO-Het¹³-C₁₋₆alquil-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆alquil-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-, -Het²-CO-NR⁶- em que o ligador -C₁₋₆alquil- em -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, metóxi, aminocarbonila, halo, cianofenila e fenila;

20 X¹ representa uma ligação direta, -C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquil-NR³;

X² representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi-, C₁₋₄alquil-CO-, C₂₋₄alquenila, C₂₋₄alquinila ou C₁₋₄alquil-NR⁷- em que a referida C₂₋₄alquenila é opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes de halo;

R¹ representa hidrogênio, Het¹⁴ ou halo;

R² representa hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₂₋₄alquenila ou Het⁴-C₁₋₄alquil-;

R³ e R⁷ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

R⁸ representa hidrogênio;

R⁹ representa hidrogênio ou C₁₋₄alquila; em particular R⁹ repre-

senta hidrogênio, metila, etila ou isopropila; mais particularmente hidrogênio, metila ou etila;

R^4 , R^5 , R^6 e R^{10} cada qual independentemente representam hidrogênio ou C_{1-4} alquila;

5 Het^1 e Het^2 cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het^1 ou Het^2 é opcionalmente substituído com hidróxi; em particular Het^1 representa pirrolidinila ou piperazinila e Het^2 representa piperidinila, piperazinila ou pirrolidinila em que a referida pirrolidinila é opcionalmente substituída com hidróxi;

10 Het^4 representa piperazinila opcionalmente substituída com C_{1-4} alquila;

Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} e Het^{13} cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que os referidos Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} e Het^{13} são opcionalmente substituídos com hidróxi; em particular Het^{10} , Het^{11} , Het^{12} e Het^{13} representam piperazinila;

Het^{14} representa morfolinila; pirrolidinila; pirrolila; 1,2,3-triazolila; 2,3,4-triazapirrolila; piperidinila ou piperazinila em que o referido Het^{14} é opcionalmente substituído com C_{1-4} alquila; em particular Het^{14} representa morfolinila; pirrolidinila; piperidinila ou piperazinila; mais particularmente Het^{14} representa morfolinila.

Um terceiro grupo de compostos de acordo com a presente invenção consiste naqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:

 m representa 1;

25 n representa 1;

 Z representa N ou C, em particular N;

 Y representa $-NR^2-C_{1-6}alquil-CO-NR^4-$, $-Het^1-C_{1-6}alquil-CO-NR^5-$, $-Het^2-CO-NR^6-$ em que o ligador $-C_{1-6}alquil-$ em $-NR^2-C_{1-6}alquil-CO-NR^4-$ ou $-Het^1-C_{1-6}alquil-CO-NR^5-$ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo e fenila;

30 X^1 representa $-C_{1-4}alquil-$ ou $C_{1-4}alquil-NR^3$;

X^2 representa uma C_{1-4} alquila, $C_{2-4}alquenila$, $C_{2-4}alquinila$ ou C_{1-}

$_4\text{alquil-NR}^7$ - em que a referida $\text{C}_{2-4}\text{alquenila}$ é opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes de halo;

R^1 representa hidrogênio ou halo;

R^8 representa hidrogênio;

5 R^2 representa hidrogênio, $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$, ou $\text{Het}^4\text{-C}_{1-4}\text{alquil-}$;

R^3 e R^7 cada qual independentemente representam hidrogênio ou $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$;

R^4 , R^5 e R^6 cada qual independentemente representam hidrogênio ou $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$;

10 Het^1 e Het^2 cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het^1 ou Het^2 é opcionalmente substituído com hidróxi;

Het^4 representa piperazinila opcionalmente substituída com $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$.

15 Um grupo adicional de compostos de acordo com a presente invenção consiste naqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:

$-\text{X}^1$ - representa $\text{C}_{1-4}\text{alquila}$, em particular metila;

20 $-\text{X}^2$ - representa $-\text{C}_{1-4}\text{alquil-}$ ou $-\text{C}_{1-4}\text{alquil-NR}^7$ -, em particular propila, $-\text{etil-NR}^7$ - ou $-\text{propil-NR}^7$ -;

$-\text{Y-}$ representa $-\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{alquil-CO-NR}^4$ -, $-\text{Het}^1\text{-C}_{1-6}\text{alquil-CO-NR}^5$ - ou $-\text{Het}^2\text{-CO-NR}^6$ - e em que o ligador $-\text{C}_{1-6}\text{alquil-}$ de $-\text{NR}^2\text{-C}_{1-6}\text{alquil-CO-NR}^4$ - ou $-\text{Het}^1\text{-C}_{1-6}\text{alquil-CO-NR}^5$ - é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo e feni-

25 la;

R^1 representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;

R^2 representa $-\text{C}_{1-4}\text{alquil-}$, em particular etila ou metila;

R^7 representa hidrogênio;

R^8 representa hidrogênio;

30 R^4 , R^5 e R^6 representam hidrogênio;

Het^1 é selecionado de piperazinila ou piperidinila, em particular - piperazinila;

Het² selecionado de pirrolidinila ou piperidinila, em particular pirrolidinila em que a referida pirrolidinila é opcionalmente substituída com hidróxi.

Um quarto grupo de compostos de acordo com a presente invenção consiste naqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:

m representa 1;

n representa 1;

Z representa N ou C, em particular N;

10 Y representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆alquil-, -CO-Het¹³-C₁₋₆alquil-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆alquil-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-, ou -Het²-CO-NR⁶- em que o ligador -C₁₋₆alquil- em -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com hidróxi;

X¹ representa -C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquil-NR³;

15 X² representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi ou C₁₋₄alquil-NR⁷-;

R¹ representa hidrogênio ou halo;

R⁸ representa hidrogênio ou halo;

R² representa hidrogênio, C₁₋₄alquila, ou Het⁴-C₁₋₄alquil-;

20 R³ e R⁷ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R¹⁰ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

25 Het¹ e Het² cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het¹ ou Het² é opcionalmente substituído com hidróxi;

Het⁴ representa piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₄alquila;

30 Het¹¹ representa piperidinila ou piperazinila; em particular piperazinila;

Het¹³ representa piperidinila ou piperazinila; em particular piperazinila.

Também é um objetivo da presente invenção fornecer aqueles compostos de fórmula (I) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:

- m representa 1;
- 5 n representa 1;
- Z representa N ou C;
- Y representa $-C_{1-4}alquil-NR^9-C_{1-4}alquil-$, $-NR^2-C_{1-6}alquil-CO-NR^4-$, $-Het^1-C_{1-6}alquil-CO-NR^5-$ ou $Het^2-CO-NR^6-$ em que o ligador $C_{1-6}alquila$ em -Y- é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo ou fenila;
- 10 X^1 representa $C_{1-4}alquila$ ou $C_{1-4}alquilóxi-$; em particular etila ou etóxi;
- X^2 representa $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alquilóxi$, ou $-NR^7-C_{1-4}alquila$; em particular propila, $-NR^7-etil-$ ou $NR^7-propil-$;
- 15 R^1 representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;
- R^2 representa hidrogênio, $C_{1-4}alquila$ ou $C_{2-4}alquenila$;
- R^4 representa hidrogênio; R^5 representa hidrogênio ou $C_{1-4}alquila$;
- R^6 representa hidrogênio ou $C_{1-4}alquila$; R^7 representa hidrogênio ou $C_{1-4}alquila$;
- 20 R^8 representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;
- R^9 representa hidrogênio ou $C_{1-4}alquila$;
- Het^1 representa piperazinila ou piperidinila;
- Het^2 representa pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het^2 é opcionalmente substituído com hidróxi.
- 25

Em uma modalidade adicional da presente invenção, os compostos de fórmula (I) são selecionados do grupo que consiste em:

- 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacos-
- 30 1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-19-in-16-ona;
- (19Z)-19-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacos-

- 1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-decaen-16-ona;
 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
 1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
 5 1,8,10,12,17,22,26,32-
 octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]tritriaconta-
 3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona;
 1,8,10,12,17,22,25,31-
 octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
 10 3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
 17-metil-3,5,7,14,17,22,27-
 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
 1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-15-ona;
 18-metil-3,5,7,15,18,23,28-
 15 heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
 1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
 14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-
 octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
 1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
 20 14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-
 octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
 1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
 18-etil-3,5,7,15,18,23,28-
 heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
 25 1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
 5-cloro-1,8,10,12,17,22,30-
 heptaazapentaciclo[22.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]hentriaconta-
 3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-nonaen-23-ona;
 5-cloro-1,8,10,12,17,22,25,31-
 30 octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
 3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
 10-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-

- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
10-cloro-14-etil-3,5,7,14,17,22,27-
- 5 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
22-oxa-3,5,7,14,19,31-
- hexaazapentaciclo[21.2.2.2~14,17~.1~2,6~.1~8,12~]hentriaconta-
2,4,6(31),8,10,12(30),23,25,26-nonaen-18-ona;
13-oxa-3,5,7,16,21,26-
- 10 hexaazatetraciclo[18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]hexacosa-
1(24),2,4,6(26),8,10,12(25),20,22-nonaen-15-ona;
13-oxa-3,5,7,16,19,22,27-
- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-17-ona, 19-metil-;
- 15 1,5,10,12,14,21,24,30-
- octaazapentaciclo[22.2.2.1~4,8~.1~9,13~.1~15,19~]hentriaconta-
4,6,8(31),9,11,13(30),15,17,19(29)-nonaen-23-ona, 21-metil-;
- 21-oxa-1,6,11,13,15,24,30-
- heptaazapentaciclo[22.2.2.1~5,9~.1~10,14~.1~16,20~]hentriaconta-
- 20 5,7,9(31),10,12,14(30),16,18,20(29)-nonaen-23-ona;
13,9-meteno-19,15-nitrila-14H-pirido[3,2-
g][1,3,5,9,12,15]hexaazacicloeneicosin-5(6H)-ona, 1,2,3,4,7,8-hexaidro-7-(2-
propenil)-;
- 1,8,10,12,22,25,31-
- 25 heptaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona, 17-flúor-;
- 3,5,7,14,17,22,27-
- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 14-(1-metiletil)-;
- 30 3,5,7,14,17,27-
- hexaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-15-ona, 22-flúor-17-metil-;

- 3,5,7,14,17,27-
hexaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 10-cloro-22-flúor-15-
(hidroximetil)-, (15S)-;
- 5 3,5,7,14,17,21,28-
heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2,4,6(28),8,10,12(27),22,24-nonaen-16-ona, 15-(fenilmetil)-, (15S)-;
11,7-meteno-6,2-nitrila-1H-1,3,5,15,18-
benzopentaazacicloeneicosin-17(12H)-ona, 13,14,15,16,18,19-hexaidro-16-
10 metil-, (16R)-;
- 3,5,7,14,17,23,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona;
1,8,10,12,16,22,25,31-
15 octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona;
3,5,7,14,17,23,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 15-(hidroximetil)-, (15S)-;
- 20 3,5,7,14,18,21,26-
heptaazatetraciclo[18.3.1.1~2,6~.1~8,12~]hexacosa-
1(24),2,4,6(26),8,10,12(25),20,22-nonaen-17-ona, 14-metil-;
3,5,7,14,17,22,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
25 1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 14,17-dimetil-;
3,5,7,14,18,24,29-
heptaazatetraciclo[21.3.1.1~2,6~.1~8,12~]nonacosa-
1(27),2,4,6(29),8,10,12(28),23,25-nonaen-17-ona, 14-metila-(HCl-sal);
3,5,7,14,17,22,27-
30 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 15-(hidroximetil)-, (15S)-;
incluindo as formas de N-óxido, os sais de adição farmacologicamente aceitá-

veis e as formas estereoquimicamente ativas destes.

Ainda em uma modalidade adicional, os compostos de fórmula (I) são selecionados dos sais de ácido trifluoroacético de:

- 18-etil-3,5,7,15,18,23,28-
- 5 heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-
- octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
- 10 1,8,10,12,17,22,25,31-
- octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-
- octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
- 15 1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
1,8,10,12,22,25,31-
- 20 heptaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona, 17-flúor-;
3,5,7,14,17,22,27-
- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 14-(1-metiletil)-;
- 25 3,5,7,14,17,27-
- hexaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-15-ona, 22-flúor-17-metil-;
3,5,7,14,17,27-
- hexaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
- 30 1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 10-cloro-22-flúor-15-
(hidroximetil)-, (15S)-;
3,5,7,14,17,23,27-

heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-

1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona;

1,8,10,12,16,22,25,31-

octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~1~9,13~1~14,18~]dotriaconta-

5 3,5,7(32),9,11,13(31),14,16,18(30)-nonaen-23-ona;

3,5,7,14,17,23,27-

heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-

1(25),2,4,6(27),8,10,12(26),21,23-nonaen-16-ona, 15-(hidroximetil)-, (15S)-;

ou

10 1,8,10,12,17,22,26,32-

octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~1~9,13~1~14,18~]tritriaconta-

3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona.

Outro grupo especial de compostos são:

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -X¹- representa C₁-

15 ₄alquila, em particular metila;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -X¹- representa -C₁-

₄alquilóxi-, em particular etóxi ou propilóxi;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -X²- representa -C₁-

₄alquil-, em particular propila;

20 - aqueles compostos de fórmula (I) em que -X²- representa -C₁-

₄alquilóxi-, em particular etóxi ou propilóxi;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -X²- representa -C₁-

₄alquil-NR⁷-, em particular-etil-NR⁷- e -propil-NR⁷-;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que Y representa C₁-

25 ₄alquil-NR⁹-C₁₋₄alquil- e R⁹ representa hidrogênio ou etila;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -Y- representa -NR²-

C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- em que o referido ligador de C₁₋₆alquila é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo e fenila; em particular aqueles compostos de fórmula (I)

30 em que -Y- representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-; em que R² representam hidrogênio, etila, isopropila, 2-propenila ou metila e em que R⁴ representa hidrogênio ou metila; mais particularmente aqueles compostos de fórmula (I)

em que -Y- representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-; R² representam hidrogênio, etila ou metila e em que R⁴ representa hidrogênio ou metila;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -Y- representa -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵ - com Het¹ selecionado de piperazinila ou piperidinila; R⁵ representa hidrogênio ou metila e em que o ligador C₁₋₆alquila é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo e fenila; em particular Y representa - piperazinil-etil-CO-NR⁵-;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que -Y- representa -Het²-CO-NR⁶- com Het² selecionado de pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila e R⁶ de hidrogênio ou metila, em particular Het² representa pirrolidinila em que a referida pirrolidinila é opcionalmente substituída com hidróxi;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que Het¹ representa piperazinila ou piperidinila;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que Het² representa pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila, em que o referido Het² é opcionalmente substituído com hidróxi;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que R¹ representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo.

- aqueles compostos de fórmula (I) em que R⁸ representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo.

- aqueles compostos de fórmula (I) em que R² representa hidrogênio, -C₁₋₄alquil- ou C₂₋₄alquenila, em particular hidrogênio, etila, metila ou 2-propenila ou R² representa hidrogênio ou -C₁₋₄alquila, mais particularmente hidrogênio, etila ou metila;

- aqueles compostos de fórmula (I) em que o ligador -C₁₋₆alquil- em -Y- é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi e fenila.

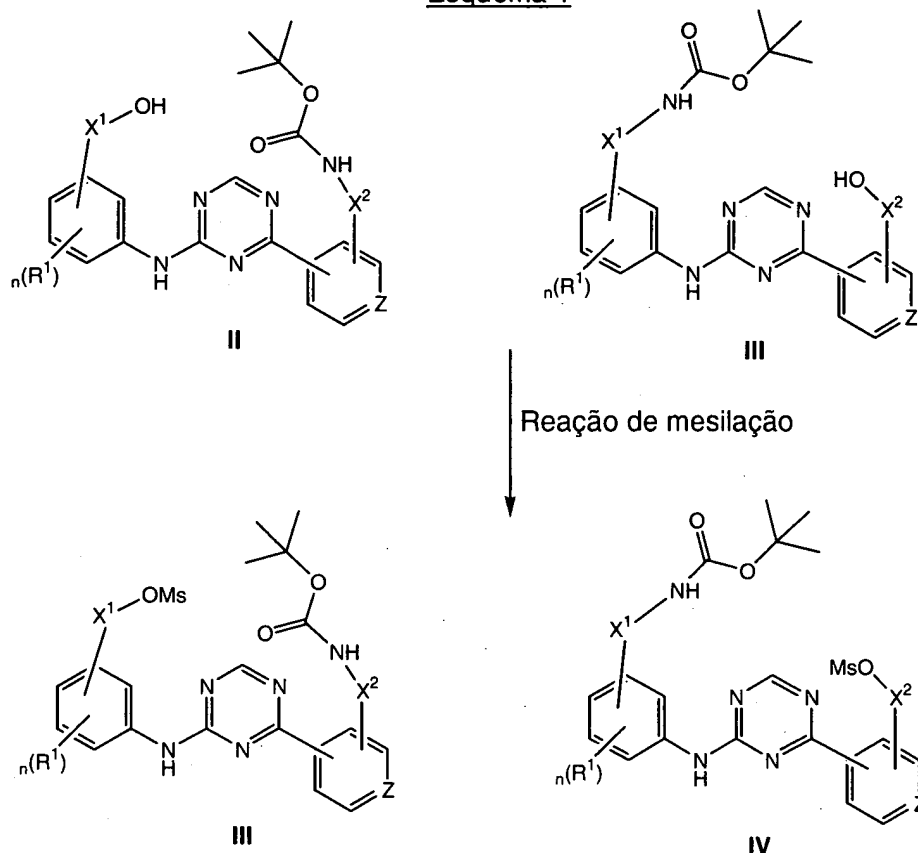
Em uma modalidade adicional da presente invenção o substituinte de X¹ está na posição 3, o substituinte de R¹ representa hidrogênio ou halo e está na posição 5, o anel de triazina está ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e o substituinte de X² está na posição 2' da estrutura

de fórmula (I). Ainda em uma outra modalidade, para aqueles compostos de fórmula (I) em que Z representa C, o substituinte de X^1 está na posição 3, o substituinte de R^1 representa hidrogênio ou halo e está na posição 5, o anel de triazina está ligante ao anel compreendendo Z na posição 4', o substituinte de X^2 está a posição 2' e o substituinte de R^8 está a posição 1'.

Em outra modalidade da presente invenção, o substituinte de X^1 está na posição 3, o substituinte de R^1 representa hidrogênio ou halo e está na posição 5, o anel de triazina está ligante ao anel compreendendo Z na posição 5' e o substituinte de X^2 está na posição 3' da estrutura de fórmula (I). Ainda em um outra modalidade, para aqueles compostos de fórmula (I) em que Z representa C, o substituinte de X^1 está na posição 3, o substituinte de R^1 representa hidrogênio ou halo e está a posição 5, o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 5', o substituinte de X^2 está na posição 3' e o substituinte de R^8 está na posição 1'.

Os compostos desta invenção podem ser preparados por qualquer dos vários processos sintéticos padrões geralmente empregados por aqueles versados na técnica da química orgânica e incluem ambas as técnicas de química de fase sólida e fase de solução. Como será exemplificado com mais detalhes na parte exemplar a seguir, os compostos da presente invenção são geralmente preparados de anilina-4-piridiltriazinas de fórmula II ou III em uma reação de 3 etapas compreendendo:

Esquema 1



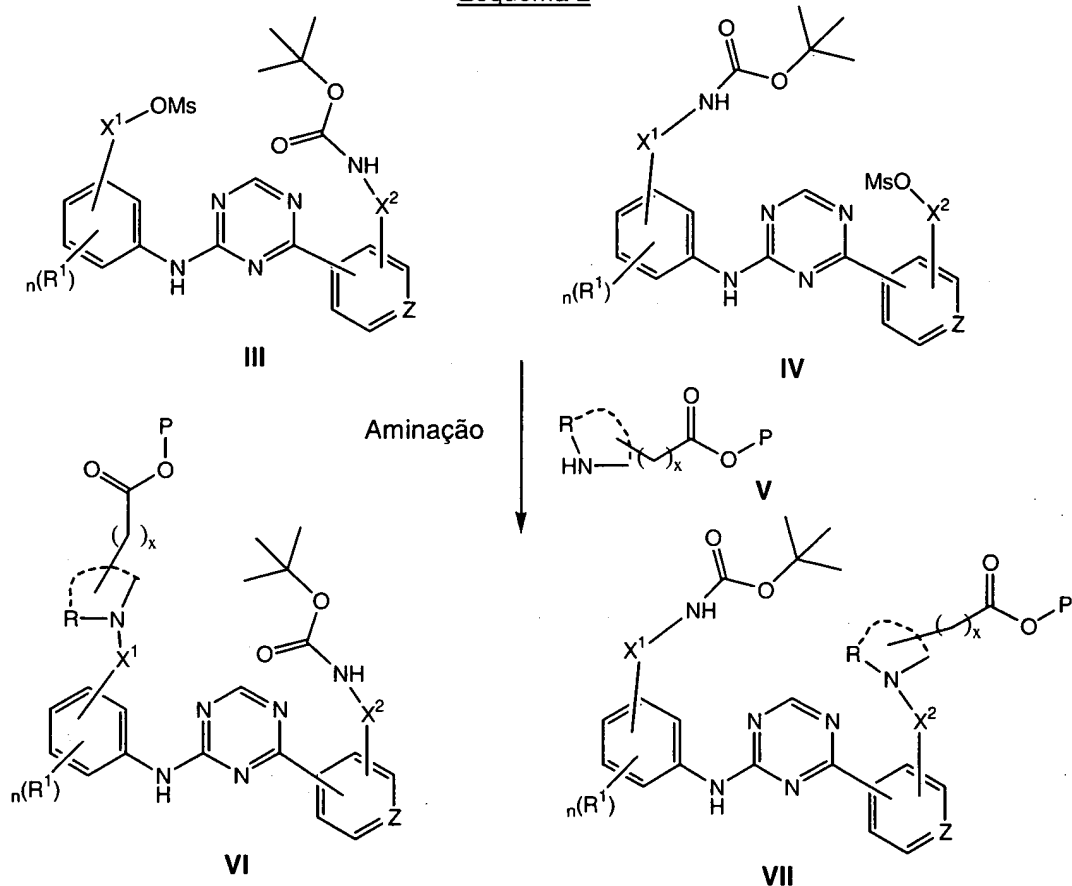
em que Z, n, X¹, X² e R¹ são definidos como para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente.

- i) em uma primeira etapa uma conversão do álcool em um grupo de saída melhor, tal como por exemplo, por mesilação com MeSO₂Cl (MsCl) para produzir os mesilatos correspondente de fórmulas IV e V. Esta reação de mesilação é executada tipicamente em um solvente inerte de reação apropriada tal como por exemplo CH₃CN ou DMF na presença de uma base tal como piridina ou N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), por agitação da mistura de reação durante 5 - 30 minutos, em particular 5 a 15 minutos à temperatura ambiente;

- ii) aaminação do mesilato desse modo obtido com um éster de aminoácido apropriado de fórmula geral (V) produz os intermediários de fórmulas gerais VI ou VII. Esta reação de aaminação é executada tipicamente em um solvente inerte de reação tal como por exemplo CH₃CN ou DMF na presença de uma base tal como dimetilamina ou N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) e agitando a referida mistura de reação durante a noite a uma tem-

peratura elevada na faixa de 50 - 70°C, tipicamente 60 - 65°C. Excesso de amina é finalmente removido da mistura de reação empregando recuperadores de amina suportada por polímero tal como isocianato suportado por polímero (PS-NCO) ou anidrido metilisatóico suportado por polímero (PM-MIA);

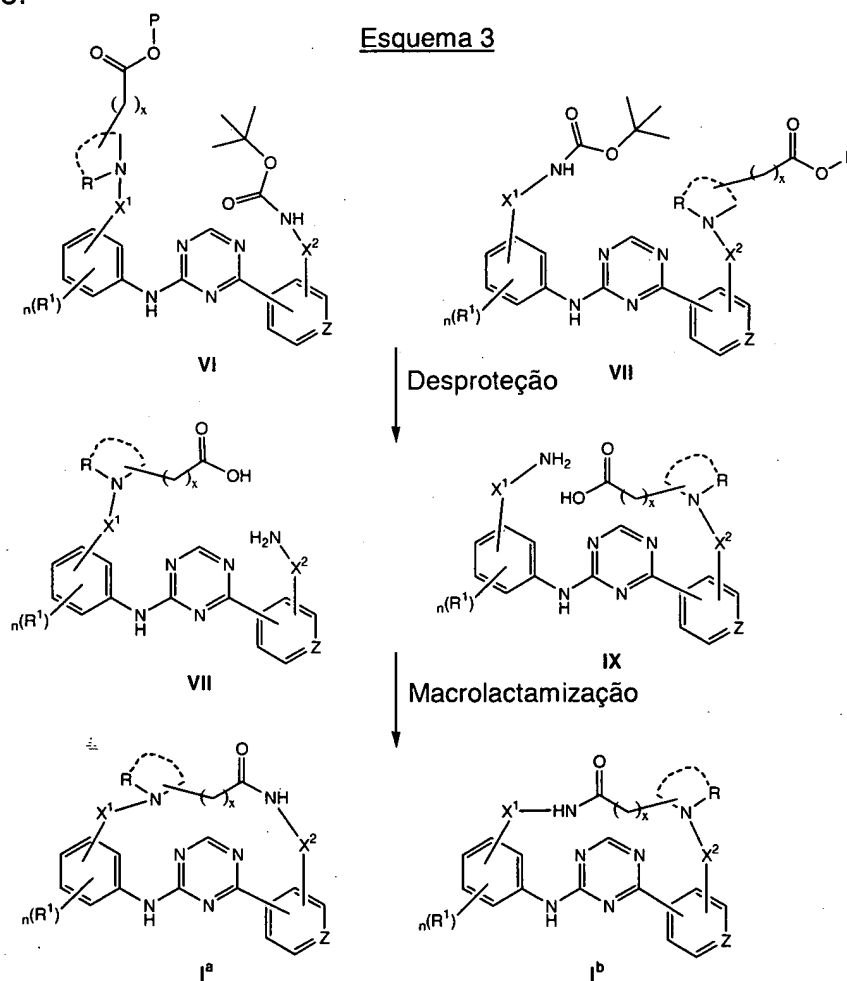
Esquema 2



- 5 em que n , Z , X^1 , X^2 e R^1 são definidos como para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente, e em que x representa 0, 1, 2 ou 3; P representa um grupo protetor tal como por exemplo grupo metilcarbonila, terc-butila, metila, etila, benzila ou trialkilsilila; R representa R^2 como definido para os compostos de fórmula (I) ou junto com o átomo de Nitrogênio ao qual ele é ligante
- 10 te forma os heterociclos Het^1 ou Het^2 como definido para os compostos de fórmula (I).

- iii) desproteção e fechamento de anel dos intermediários de fórmulas VII ou VIII finalmente fornecem os compostos da presente invenção. A reação de desproteção é normalmente feita empregando TFA sob condições
- 15 conhecidas na técnica, por exemplo em TFA/DCM/TIS (49:49:2) opcionalmente empregando triflato de trimetilsilila (TMSOTf), por exemplo TMSOTf a

1M/ 2,6-lutidina 1,5M em DCM. O fechamento de anel final ou reação de macrolactamização é feita empregando condições conhecidas na técnica, tal como por exemplo por adição lenta do precursor aberto a uma mistura de reação compreendendo o reagente de acoplamento de peptídeo O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-urônio-hexafluoro-fosfato (HBTU) e agitando a referida mistura de reação durante pelo menos 1 hora à temperatura ambiente.



em que n, Z, X¹, X² e R¹ são definidos como para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente, e em que x representa 0, 1, 2 ou 3; P representa um grupo protetor tal como por exemplo grupos metilcarbonila, terc-butila, metila, etila, benzila ou trialquilsilila; R representa R² como definido para os compostos de fórmula (I) ou junto com o átomo de Nitrogênio ao qual ele é ligante forma os heterociclos Het¹ ou Het² como definido para os compostos de fórmula (I).

- para aqueles compostos onde Z representa N e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e o substituinte de X² na posição 2' da estrutura de fórmula (I), a partir do 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)1,3,5-triazina [333737-06-7] anteriormente descrito e

5 - para outros compostos onde Z representa N e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e o substituinte de X² está na posição 2' da estrutura de fórmula (I), a partir de 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piridina-2-carboxílico éster de metila de ácido como o que é obtido do éster de metila de ácido 4-ciano-piridina-2-carboxílico comercialmente disponível como fornecido no exemplo A18 aqui em seguida e

10 - para aqueles compostos onde Z representa N e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 3' e o substituinte de X² está na posição 2' da estrutura de fórmula (I), a partir do 2-cloro-4-(2-cloro-piridin-3-il)-[1,3,5]triazina [333736-95-1] anteriormente descrito e

15 - para aqueles compostos onde Z representa N e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 5' e o substituinte de X² está na posição 3' da estrutura de fórmula (I), a partir de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-4-cloro-[1,3,5]triazina que é obtido a partir do 5-bromonicotinonitrila comercialmente disponível como fornecido no exemplo A26 aqui em seguida e

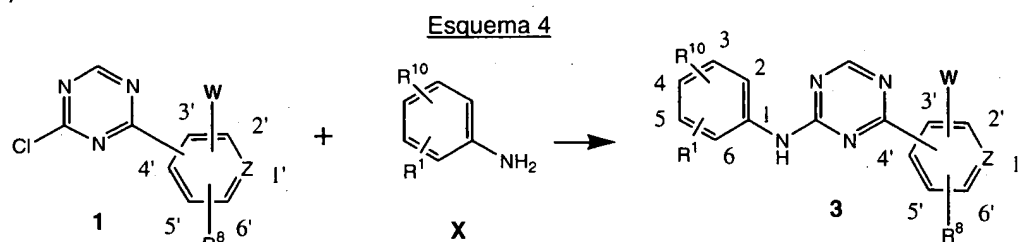
20 - para aqueles compostos onde Z representa C, X² representa C₁₋₄alquil-, e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e o substituinte de X² está na posição 2' da estrutura de fórmula (I), a partir de 2-cloro-4-(2-bromofenil)1,3,5-triazina ou 2-(3-bromo-4-flúor-fenil)-4-cloro-[1,3,5]triazina que é obtido a partir do 3-bromobenzonitrila ou 3-bromo-4-fluorobenzonitrila comercialmente disponível como fornecido respectivamente no exemplo A9 ou A22 aqui em seguida e

25 - para aqueles compostos onde Z representa C, X² representa C₁₋₄alquil-NH- com NH diretamente ligante ao anel de triazina, e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e o X² está na posição 2' da estrutura de fórmula (I), a partir de 2-cloro-4-(3-nitro-fenil)-[1,3,5]triazina que é obtido a partir do 1-ciano-3-nitrobenzeno comercialmente disponível como fornecido respectivamente no exemplo A12 aqui em se-

30

guida e

- para aqueles compostos onde Z representa C, X² representa C₁₋₄alquilóxi- com O diretamente ligante ao anel de triazina, e o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e o X² está na posição 1' da estrutura de fórmula (I), a partir de éster de terc-buila de ácido {2-[4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-fenóxi]-etil}-carbâmico que é obtido a partir do 4-hidroxibenzonitrila comercialmente disponível como fornecido respectivamente no exemplo A16 aqui em seguida e por introdução da anilina apropriada de fórmula geral (X) para o cloro altamente reativo na triazina sob condições conhecidas na técnica, por exemplo por agitação em CHCl₃ na presença de 2 equivalentes de DIPEA, produzindo o anilino-ariltriazinas de fórmula (3)



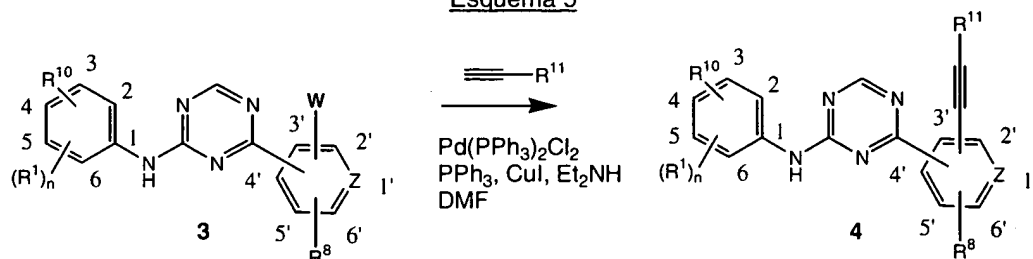
Intermediário	R ¹⁰	triazina ligante a	Z	W	R ¹	R ⁸
3a	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-Cl	H	H
3b	3-CH ₂ OH	4'	N	2'-Cl	5-Cl	H
3c	3-CH ₂ NHBoc	4'	N	2'-Cl	H	H
3d	3-(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-Cl	H	H
3e	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	H
3f	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-NO ₂	H	H
3g	3-CH ₂ OH	4'	C	1'-O(CH ₂) ₂ NHBoc	H	H
3h	3-OCH ₂ CO ₂ tBu	4'	N	2'-Cl	H	H
3i	3-O(CH ₂) ₂ NHBoc	4'	N	2'-CO ₂ Me	H	H
3j	3-CH ₂ OH	3'	N	2'-Cl	H	H
3k	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3l	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	1'-F
3m	3-CH ₂ OH	4'	C	2'-Br	5-Cl	1'-F
3n	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	2'-Br	H	H
3o	3-CH ₂ OH	5'	N	3'-Br	H	H

Boc como empregado aqui corresponde-se com t-butiloxicarbonila-; tBu co-

mo empregado aqui corresponde-se com terc-butila

- Para os compostos **3** onde **W** é um halogênio, a reação de Sonogashira foi empregada para a síntese de intermediários de fórmula II ou III onde X_2 é um C_{3-4} alquila. A reação de Sonogashira consiste no acoplamento catalizado por paládio da alquinila apropriada ao aril-halogenetos para produzir os alquinilarenos de fórmula (4). Esta reação é executada sob condições conhecidas na técnica tais como por exemplo por aquecimento da alquinila apropriada na presença de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, PPh_3 , CuI e Et_2NH a $60^\circ C$ durante 24 horas sob atmosfera de N_2 .

Esquema 5



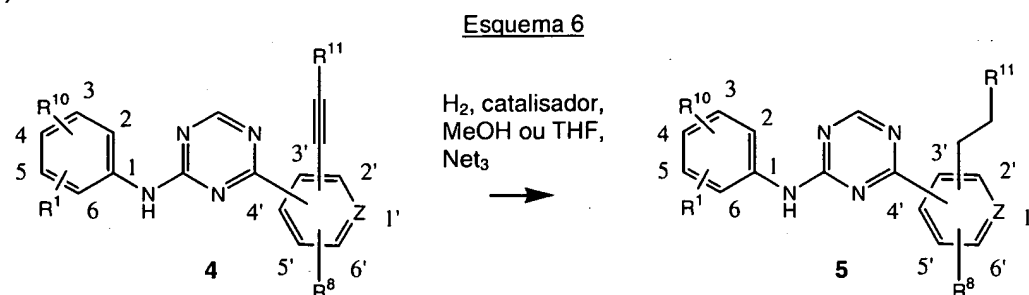
- Intermediários particulares produzidos adequadamente são resumidos na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Intermediário	De	R^{10}	triazina ligante a	Z	R^1	R^8	R^{11}
4a	3a	3- CH_2OH	4'	N	H	H	CH_2NHBoc
4b	3a	3- CH_2OH	4'	N	H	H	$CH_2NMeBoc$
4c	3a	3- CH_2OH	4'	N	H	H	$(CH_2)_2NHBoc$
4d	3b	3- CH_2OH	4'	N	5-Cl	H	CH_2NHBoc
4e	3c	3- CH_2NHBoc	4'	N	H	H	CH_2OH
4f	3d	3- $(CH_2)_2NHBoc$	4'	N	H	H	CH_2OH
4g	3e	3- CH_2OH	4'	C	H	H	CH_2NHBoc
4h	3h	3- OCH_2CO_2tBu	4'	N	H	H	CH_2NHBoc
4i	3k	3- CH_2OH	4'	C	H	1'-F	CH_2NHBoc
4j	3l	3- CH_2NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH_2OH
4k	3m	3- CH_2OH	4'	C	5-Cl	1'-F	CH_2NHBoc
4l	3n	2- CH_2NHBoc	4'	C	2'-Br	H	CH_2OH
4m	3o	3- CH_2OH	5'	N	3'-Br	H	CH_2NHBoc

Para aqueles compostos onde X^2 é também limitado a C_3 .

alquila, os compostos desse modo obtidos de fórmula geral (4) foram reduzidos sob condições conhecidas na técnica tipicamente empregando hidrogenolise com Pd/C a 10% ou Pt/C a 5% como catalisador em um solvente alcalino tal como MeOH/NEt₃ ou THF/NEt₃ para compostos de fórmula geral (5).

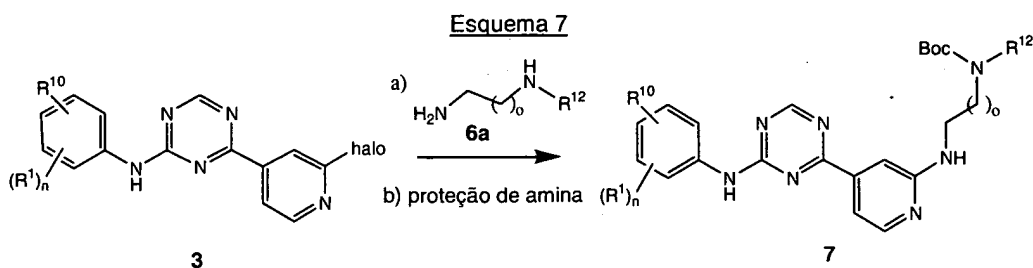


Intermediários particulares produzidos adequadamente são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3

Intermediário	De	R ¹⁰	triazina ligante a	Z	R ¹	R ⁸	R ¹¹
5a	4a	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NHBoc
5b	4b	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	CH ₂ NMeBoc
5b	4c	3-CH ₂ OH	4'	N	H	H	(CH ₂) ₂ NHBoc
5c	4d	3-CH ₂ OH	4'	N	5-Cl	H	CH ₂ NHBoc
5f	4g	3-CH ₂ OH	4'	C	H	H	CH ₂ NHBoc
5h	4i	3-CH ₂ OH	4'	C	H	1'-F	CH ₂ NHBoc
5i	4j	3-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	1'-F	CH ₂ OH
5j	4k	3-CH ₂ OH	4'	C	5-Cl	1'-F	CH ₂ NHBoc
5k	4l	2-CH ₂ NHBoc	4'	C	H	H	CH ₂ OH
5l	4m	3-CH ₂ OH	5'	N	H	H	CH ₂ NHBoc

A substituição de amina para aqueles compostos de fórmula II onde o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e X² é -C₁₋₄alquil-NR⁷ na posição 2' pode por exemplo ser obtido por agitação do 2-cloropiridila (3a) em uma amina apropriada (6a) como solvente sob condições de refluxo, tal como durante 1 hora a 100 - 180°C durante a noite, condições de reação mais específicas são fornecidas nos exemplos aqui em seguida.



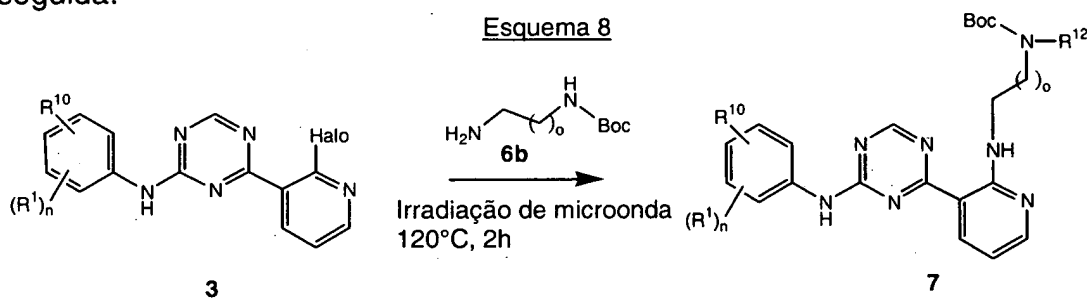
Esquema 7. a) R^{12} -HN(CH₂)_nCH₂NH₂ (solv.), refluxo, durante a noite (o = 1) ou 160°C, 1 h (o = 2)

b) Boc₂O, DCM/MeOH, 4 h.

em que o é 0, 1, 2, ou 3; em que R¹ e R¹⁰ são definidos como

- 5 para os intermediários de fórmula (X) aqui anteriormente, e onde R¹² corresponde a R⁴, R⁵ ou R⁶ como definido para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente.

Similarmente, compostos de fórmula II onde o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 3' e X² é -C₁₋₄alquil-NR⁷ na posição 2' pode por exemplo ser obtido por agitação do 2-cloropiridila (**3k**) em uma amina apropriado (**6b**) como solvente sob condições de irradiação de microonda, tal como durante 1 - 3 horas a 100 - 140°C durante a noite, condições de reação mais específicas são fornecidas nos exemplos aqui em seguida.

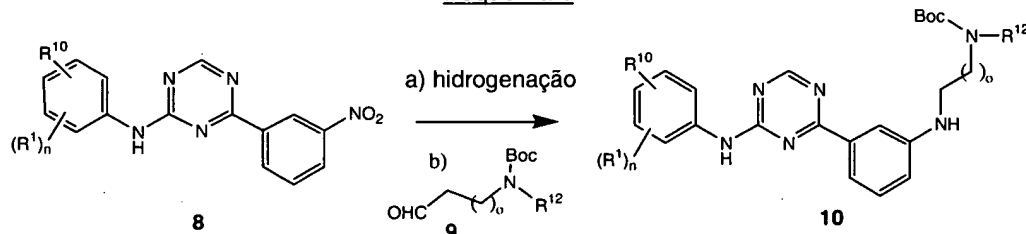


- 15 **Esquema 8.** onde o é 0, 1, 2, ou 3; em que R¹ e R¹⁰ são definidos como para os intermediários de fórmula (X) aqui anteriormente, e onde R¹² corresponde a R⁴, R⁵ ou R⁶ como definido para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente.

Alternativamente, para aqueles compostos de fórmula (I) onde Z representa C e X² é -C₁₋₄alquil-NR⁷, os derivados anilina-triazina (**10**) são preparados dos derivados de nitro (**8**) depois da hidrogenação sob condições conhecidas na técnica, por exemplo empregando hidrogenolise com

Pd/C a 10% ou Pt/C a 5% como catalisador em um solvente alcalino tal como MeOH/NEt₃ ou THF/NEt₃, e uma alquilação redutiva empregando o aldeído apropriado (9) sob condições conhecidas na técnica, por exemplo empregando NaBH₄ e titânio(IV)isopropóxido como agentes de redução em etanol ou 1,2-dicloroetano como solvente.

Esquema 8



Esquema 8. a) H_2 , catalisador, MeOH ou THF, NEt_3

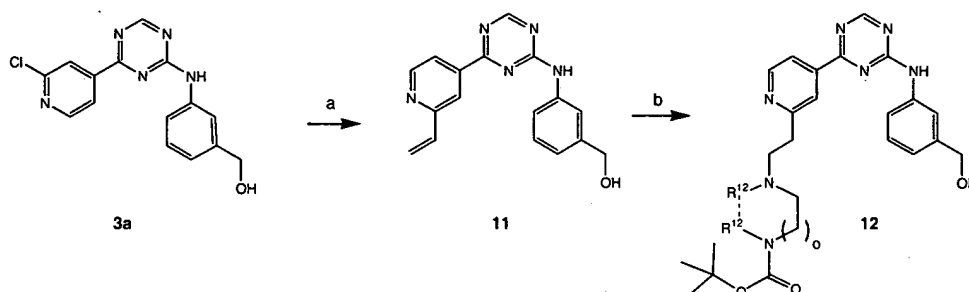
b) NaBH_4 , titânio(IV)isopropóxido / 1,2-dicloroetano 3,5 horas.

em que o é 0, 1, 2, ou 3; em que R^1 e R^{10} estão definidos como para os intermediários de fórmula (X) aqui em seguida e em que R^{12} corresponde a R^4 , R^5 ou R^6 como definido para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente.

Intermediários particulares produzidos de acordo com o esquema 8 são fornecidos nos exemplos A14 e A15 aqui em seguida.

Compostos de fórmula II onde X^2 é limitado a C_2 alquila foram preparados por reação de Stille do **3a** ao composto **11**, seguido por adição do tipo Michael de um amina adequada, por exemplo um diamina mono-Bocprotegida para formar o **12**, como mostrado no esquema 9 e exemplificado sob A19 aqui em seguida.

Esquema 9



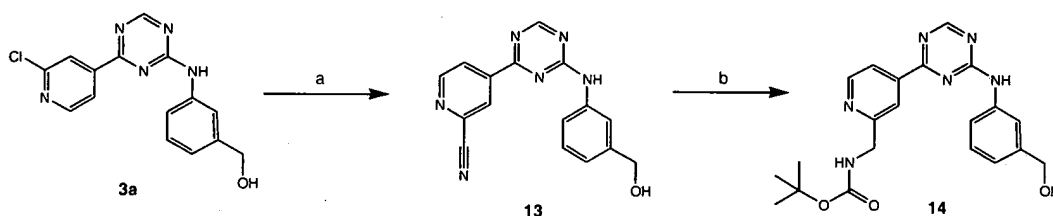
Esquema 9. a) $(n\text{-Bu})_3\text{SnCH=CH}_2$, $\text{Pd(PPh}_3)_4$, PPh_3 , DMF, 80°C , 48 h

20 b) diamina N-Boc-protegida (fusão), 70 - 100°C; em que ambos
os R¹² correspondem independentemente a R⁴, R⁵ ou R⁶, com uma possível

interconexão quando R^{12} é metila e $o = 1, 2$ como definido para os compostos de fórmula (I) aqui anteriormente.

Compostos de fórmula II onde X^2 é limitado a metileno foram preparados por meio de cianação no composto **3a** sob condições conhecidas na técnica, tal como aquecimento a 80°C na presença de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppf, Zn e $\text{Zn}(\text{CN})_2$ durante 2 horas, seguido por redução do nitrila sob condições conhecidas na técnica tais como hidrogenação na presença de catalisador de níquel de Raney e proteção subsequente com um grupo Boc fornecendo o **14**, como mostrado no esquema 10 e exemplificado sob A30 aqui em seguida.

Esquema 10

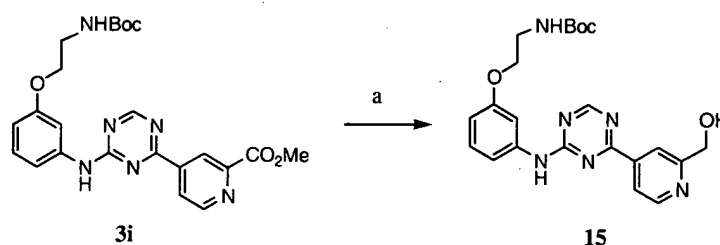


Esquema 10. a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, dppf, Zn, $\text{Zn}(\text{CN})_2$, DMA, 80°C , 2 h;

b) (i) RaNi , MeOH/NH_3 , H_2 , temperatura ambiente, (ii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , MeOH , Na_2CO_3 10%, temperatura ambiente, 1 h.

Compostos de fórmula III onde X^2 é limitado a metileno foram preparados por meio de redução do composto **3i** para o correspondente álcool **15**, como mostrado no esquema 11 e exemplificado sob A18 aqui em seguida.

Esquema 11



Esquema 11. a) NaBH_4 , CaCl_2 , MeOH , -15 a -10°C

Onde necessário ou desejado, qualquer uma ou mais das etapas adicionais seguintes em qualquer ordem pode ser realizada:

(i) remoção de qualquer(qualsquer) grupo(s) de proteção(ões) restante(s);

(ii) conversão de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste em um composto adicional de fórmula (I) ou uma forma protegida deste;

5 (iii) conversão de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste em um N-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste;

(iv) conversão de um N-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste em um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste;

10 (v) conversão de um N-óxido, um sal, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste em outro N-óxido, um sal de adição farmacologicamente aceitável, uma amina quaternária ou um solvato de um composto de fórmula (I) ou uma forma protegida deste;

15 (vi) onde o composto de fórmula (I) é obtido como uma mistura de enantiômeros (R) e (S), resolução da mistura para obter o enantiômero desejado.

20 Compostos de fórmula (I), N-óxidos, sais de adição, aminas quaternárias e formas isoméricas estereoquímicas destes podem ser convertidas em compostos adicionais de acordo com a invenção empregando procedimentos conhecidos na técnica.

Deve ser observado para aquele versado na técnica que nos processos descritos acima os grupos funcionais de compostos intermediários pode necessitar ser bloqueado por grupos de proteção.

25 Grupos funcionais, que são desejáveis para proteger, incluem hidróxi, amina e ácido carboxílico. Grupos de proteção adequados para hidróxi incluem grupos de trialkilsilila (por exemplo terc-butildimetilsilila, terc-butildifenilsilila ou trimetilsilila), benzila e tetrahydropiranila. Grupos de proteção adequados para amina incluem terc-butyloxycarbonyl ou benzoyloxycarbonyl. Grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem C₍₁₋₆₎alkyl ou ésteres de benzila.

A proteção e desproteção de grupos funcionais podem ocorrer

antes ou após uma etapa de reação. O emprego de grupos de proteção está completamente descrito em 'Protective Groups in Organic Synthesis' 3ª edição, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1999).

Adicionalmente, os átomos de N em compostos de fórmula (I) podem ser metilados por métodos conhecidos na técnica empregando $\text{CH}_3\text{-I}$ em um solvente adequado tal como, por exemplo 2-propanona, tetraidrofuran ou dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser convertidos um no outro seguindo procedimentos conhecidos na técnica de transformação de grupo funcional do qual alguns exemplos são mencionados aqui em seguida.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser convertidos para as formas de N-óxido correspondente seguindo procedimentos conhecidos na técnica para conversão de um nitrogênio trivalente em sua forma de N-óxido. A referida reação de N-oxidação geralmente pode ser realizada por reação do material de partida de fórmula (I) com 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina ou com um peróxido orgânico ou inorgânico apropriado. Peróxidos inorgânicos apropriados compreendem, por exemplo, peróxido de hidrogênio, metal de álcali ou peróxidos de metal alcalino terroso, por exemplo peróxido de sódio, peróxido de potássio; peróxidos orgânico apropriados podem compreender ácidos de peróxi tais como, por exemplo, ácido benzenocarboperoxóico ou ácido benzenocarboperoxóico substituído por halo, por exemplo ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico, ácidos peroxoalcanóico, por exemplo ácido peroxoacético, alquilidroperóxidos, por exemplo hidroperóxido de terc-butila. Solventes adequados são, por exemplo, água, alcanóis inferiores, por exemplo etanol e similares, hidrocarbonetos, por exemplo tolueno, cetonas, por exemplo 2-butanona, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo diclorometano, e misturas de tais solventes.

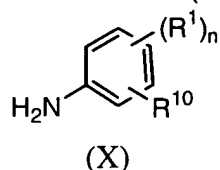
Alguns dos compostos de fórmula (I) e alguns dos intermediários na presente invenção podem conter um átomo de carbono assimétrico. Formas estereoquimicamente isoméricas puras dos referidos compostos e referidos intermediários podem ser obtidas pela aplicação de procedimentos co-

nhcidos na técnica. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados através de métodos físicos tais como técnicas cromatográficas ou de cristalização seletiva, por exemplo métodos de distribuição contracorrente, cromatografia líquida e similares. Enantiômeros podem ser obtidos de misturas racêmicas primeiramente por conversão das referidas misturas racêmicas com agentes de resolução adequados, tais como por exemplo, ácidos quirais, para misturas de compostos ou sais diastereoméricos; em seguida separando fisicamente as referidas misturas de sais ou compostos diastereoméricos através de, por exemplo, técnicas cromatográficas ou de cristalização seletiva, por exemplo, métodos de cromatografia líquida e similares; e finalmente conversão dos referidos sais ou compostos diastereoméricos separados nos enantiômeros correspondentes. Formas estereoquimicamente isoméricas puras também podem ser obtidas das formas estereoquimicamente isoméricas puras dos intermediários e materiais de partida apropriados, com a condição de que as reações intervenientes ocorram estereoespecificamente.

Uma maneira alternativa de separação das formas enantioméricas dos compostos de fórmula (I) e intermediários envolve cromatografia líquida, em particular cromatografia líquida empregando uma fase estacionária quiral.

Alguns dos intermediários e materiais de partida tais como empregados nos procedimentos de reação mencionados aqui acima, são compostos conhecidos e podem estar comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica. Entretanto, na síntese dos compostos de fórmula (I), a presente invenção também fornece:

a) os intermediários de fórmula (X)



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

n representa um número inteiro de 1 a 4;

R¹ representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₁₋₆alcóxi-, C₁₋₆alquil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-carbonil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)aminassulfonila, C₁₋₆alcóxi- substituído com halo ou R¹ representa C₁₋₆alquila substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R¹⁰ representa hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₁₋₆alcóxi-, C₁₋₆alquil-, ou C₁₋₆alquila substituída com um ou quando possível dois ou mais resíduos selecionados de hidróxi e NR¹³R¹⁴;

R¹³ e R¹⁴ cada qual independentemente representam hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilocarbonila, ou C₁₋₆alquilocarbonilC₁₋₄alquila-.

Em particular os intermediários de fórmula (X) em que uma ou mais das seguintes restrições aplicam-se:

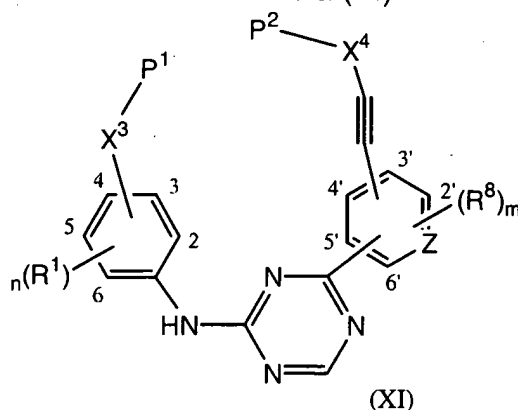
i) n representa 1;

ii) R¹ representa hidrogênio ou halo, em particular hidrogênio ou cloro;

iii) R¹⁰ representa C₁₋₆alquila substituída com um ou quando possível dois ou mais resíduos selecionados de hidróxi e NR¹³R¹⁴;

iv) R¹³ e R¹⁴ cada qual independentemente representam hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquilocarbonila, ou C₁₋₆alquilocarbonilC₁₋₄alquil-.

b) os intermediários de fórmula (XI)



os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas destes, em que

n representa um número inteiro de 1 a 4;

m representa um número inteiro de 1 a 4;

Z representa N ou C;

P₁ e P₂ cada qual independentemente representam hidróxi, halo, hidroxicarbonil-, halocarbonil-, C₁₋₆alquilocarbonil- ou C₁₋₆alquilocarbonil-C₁₋₄alquil-;

5 X³ representa C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquil-NR²⁰;

X⁴ representa C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alquil-NR²¹;

R¹ e R⁸ cada qual independentemente representam hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C₁₋₆alcóxi-, C₁₋₆alquil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-carbonil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-sulfonila, C₁₋₆alcóxi- substituído com halo ou R¹ representa C₁₋₆alquila substituída com um ou quando possível
10 dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

R²⁰ e R²¹ cada qual independentemente representam hidrogênio, C₁₋₄alquila, Het²⁰, Het²¹-C₁₋₄alquil-, opcionalmente substituído com Het²²-C₁₋₄alquilaminocarbonil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou quando possível dois ou mais substituintes selecionados de
15 hidrogênio, hidróxi, amina ou C₁₋₄alquilóxi-;

Het²⁰ representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila, ou piperidinila em que o referido Het²⁰ é opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-;
20

Het²¹ representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila em que o referido Het²¹ é opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-;

25 Het²² representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, ou piperidinila em que o referido Het²² é opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidróxi-C₁₋₄alquil-.

Em outra modalidade a presente invenção fornece os intermediários de fórmula (XI) em que uma ou mais das restrições seguintes aplicam-se:
30

n representa 1;

m representa 1;

Z representa N ou C, em particular N;

P₁ e P₂ cada qual independentemente representam hidróxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila ou C₁₋₆alquiloxicarbonil-C₁₋₄alquil-;

5 X³ representa -C₁₋₄alquil- ou C₁₋₄alquil-NR²⁰-;

X⁴ representa -C₁₋₄alquil- ou C₁₋₄alquil-NR²¹-;

R¹ representa hidrogênio, polihaloC₁₋₄alquila ou halo; em particular hidrogênio, trifluorometila, flúor, cloro ou iodo;

10 R⁸ representa hidrogênio, polihaloC₁₋₄alquila ou halo; mais particularmente hidrogênio;

R²⁰ e R²¹ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila.

Outros grupos de intermediários especiais são:

15 - aqueles intermediários de fórmula (XI) em que Z representa N;
- aqueles intermediários de fórmula (XI) em que X³ representa metila, etil-NR²⁰ ou metil-NR²⁰;

- aqueles intermediários de fórmula (XI) em que X⁴ representa metila, etil-NR²¹ ou metil-NR²¹;

20 - aqueles intermediários de fórmula (XI) em que P¹ representa hidróxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila ou C₁₋₆alquiloxicarbonil-C₁₋₄alquil-, em particular hidróxi, *terc*-butiloxicarbonila, *terc*-butiloxicarbonil-metil-;

- aqueles intermediários de fórmula (XI) em que P² representa hidróxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila ou C₁₋₆alquiloxicarbonil-C₁₋₄alquil-, em particular hidróxi, *terc*-butiloxicarbonila, *terc*-butiloxicarbonil-metil-;

25 - aqueles intermediários de fórmula (XI) em que R²⁰ representa hidrogênio ou metila;

- aqueles intermediários de fórmula (XI) em que R²¹ representa hidrogênio ou metila;

30 - aqueles intermediários de fórmula (XI) em que R¹ representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;

- aqueles intermediários de fórmula (XI) em que R⁸ representa hidrogênio.

De interesse particular são aqueles intermediários de fórmula (XI) em que o substituinte de X^3 está na posição 3, o substituinte de R^1 representa hidrogênio ou halo e está na posição 5, o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e a alquinila está na posição 2' do intermediário de fórmula (XI). Para aqueles intermediários de fórmula (XI) em que Z representa C, o substituinte de R^8 está na posição 1', o substituinte de X^3 está na posição 3, o substituinte de R^1 representa hidrogênio ou halo e está na posição 5, o anel de triazina é ligante ao anel compreendendo Z na posição 4' e a alquinila está na posição 2' do intermediário de fórmula (XI).

Foi constatado que os intermediários de fórmula (XI) têm efeitos inibidores de GSK-3 e são por conseguinte fornecidos para uso como um medicamento, em particular na prevenção ou tratamento de doenças mediadas por atividade de GSK-3 *supra*.

Também é um objetivo da presente invenção prover o emprego dos intermediários de fórmula (X), (XI) na síntese de um inibidor de cinase macrocíclica tal como para os compostos de fórmula (I).

Tal como descrito na parte experimental que virá a seguir, o efeito inibidor de cinase e o efeito inibidor de GSK-3 dos presentes compostos foram demonstrados *in vitro*, em ensaios de fosforilação empregando-se um substrato de peptídeo apropriado e ATP radiorrotulada como fornecido com mais detalhes no exemplo C1 & C3 aqui a seguir. Além dos ensaios enzimáticos, a atividade celular dos presentes compostos foi demonstrada em um ensaio com base na capacidade de GSK-3 em inativar glicogênio sintase em células de fígado. Neste ensaio, exemplo C2 aqui a seguir, os compostos da presente invenção mostraram aumentar a incorporação de ^{14}C -D glicose em glicogênio de células de Chang.

Por conseguinte, a presente invenção fornece os compostos de fórmula (I), os intermediários de fórmula (VI) e seus N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, sais de adição, aminas quaternárias e formas estereoisomericamente isoméricas para emprego em terapia. Mais particular no tratamento ou prevenção de doenças mediadas por serina/ tirosina cinase. Os compostos de fórmula (I), os intermediários de fórmula (VI) e seus N-óxidos

farmaceuticamente aceitáveis, sais de adição, aminas quaternárias e as formas estereoquimicamente isoméricas podem daqui em diante ser referidos como compostos de acordo com a invenção.

Distúrbios para os quais os compostos de acordo com a invenção são particularmente úteis são distúrbios proliferativos celulares *supra*, complicações diabéticas, doença de Alzheimer, doenças autoimunes e doenças inflamatórias incluindo alergias e asma, esclerose múltipla (MS), artrite reumatóide (RA), arteriosclerose, artrite ou Doença Inflamatória do Intestino (IBD).

Em vista da utilidade dos compostos de acordo com a invenção, neste contexto é fornecido um método de tratamento de um distúrbio proliferativo celular, complicações diabéticas, doença de Alzheimer, doenças autoimunes e doenças inflamatórias incluindo alergias e asma, esclerose múltipla (MS), artrite reumatóide (RA), arteriosclerose, artrite ou Doença Inflamatória do Intestino (IBD), o método compreendendo administrar a um animal com necessidade de tal tratamento, por exemplo, um mamífero incluindo seres humanos, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

O referido método compreendendo a administração sistêmica ou tópica de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção, à animais, incluindo seres humanos. Alguém versado na técnica reconhecerá que uma quantidade terapeuticamente eficaz dos inibidores de cinase da presente invenção é a quantidade suficiente para induzir o efeito inibidor de cinase e que esta quantidade varia entre outras, dependendo da concentração do composto na formulação terapêutica, e a condição do paciente. Geralmente, uma quantidade de inibidor de cinase a ser administrada como um agente terapêutico para tratamento de distúrbio proliferativo celular tal como arteriosclerose, restenose e câncer, será determinada caso a caso pelo médico atendente.

Geralmente, uma dose adequada é aquela que resulta em uma concentração do inibidor de cinase no local de tratamento na faixa de 0,5 nM a 200 μ M, e mais geralmente 5 nM a 10 μ M. Para se obter estas concentra-

ções, a um paciente com necessidade de tratamento será administrado provavelmente entre 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, em particular de 10 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal. Como mencionado acima, as quantidades acima referidas podem variar com base em cada caso. Nestes métodos de tratamento, os compostos de acordo com a invenção são de preferência formulados antes da admissão. Tal como descrito aqui abaixo, formulações farmacêuticas adequadas são preparadas por meio de procedimentos conhecidos empregando-se ingredientes bem-conhecidos e facilmente disponíveis.

10 Contudo em um aspecto adicional, a presente invenção provê o emprego dos compostos de acordo com a invenção na produção de um medicamento para tratamento de qualquer dos distúrbios proliferativos celulares ou indicações acima mencionados.

15 A quantidade de um composto de acordo com a presente invenção, também referido aqui como o ingrediente ativo, que é requerida para se obter um efeito terapêutico deve, certamente, variar com o composto particular, a rotina de administração, a idade e condição do receptor, e o distúrbio ou doença particular sendo tratada. Uma dose diária adequada seria de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, em particular de 10 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal. Um método de tratamento também pode incluir administrar o ingrediente ativo em um regime dentre uma e quatro ingestões por dia.

20 Embora seja possível quanto ao ingrediente ativo ser administrado sozinho, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica. Por conseguinte, a presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a presente invenção, junto com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. O veículo ou diluente deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não danoso aos receptores deste.

25 As composições farmacêuticas desta invenção podem ser preparadas por quaisquer métodos bem-conhecidos na técnica de farmácia, por exemplo, empregando-se métodos tais como aqueles descritos em Gennaro e outros Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing

Company, 1990, veja especialmente a Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto particular, em forma de base ou forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima com um veículo farmaceuticamente aceitável, que pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas são desejavelmente na forma de dosagem unitária adequada, de preferência, para administração sistêmica tal como administração oral, percutânea ou parenteral; ou administração tópica tal como por meio de inalação, um *spray* de nariz, colírios ou por meio de um creme, gel, xampu ou outros mais. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos habituais pode ser empregado, tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires e soluções: ou veículos sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade na administração, comprimidos e cápsulas representam a mais vantajosa forma unitária de dosagem oral, em cujo caso veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Para composições parenterais, o veículo normalmente compreenderá água estéril, pelo menos em grande parte, apesar de que outros ingredientes, por exemplo, para ajudar a solubilidade, podem ser incluídos. Soluções injetáveis, por exemplo, podem ser preparadas nas quais o veículo compreende solução salina, solução de glicose ou uma mistura de solução salina e glicose. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas em cujo caso adequados veículos líquidos, agentes de suspensão e similares podem ser empregados. Nas composições adequadas para administração percutânea, o veículo opcionalmente compreende um agente realçador de penetração e/ou um agente umectável adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções menores, cujos aditivos não causam quaisquer efeitos deletérios significantes na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou

podem ser úteis para a preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de vários modos, por exemplo, como um emplastro transdérmico, como um manchamento ou como um unguento.

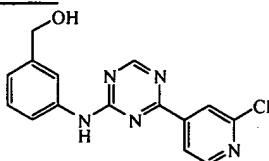
- É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas em forma unitária de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma unitária de dosagem tal como empregada na especificação e reivindicações anexas refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas unitárias de dosagem são comprimidos (incluindo comprimidos marcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pó, *wafers*, soluções ou suspensões injetáveis, colheres de chá cheias, colheres de sopa cheias e similares, e múltiplos segregados destas.

Parte experimental

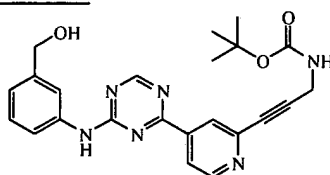
- Daqui em diante, o termo 'P' significa produto, 'MP-NCO' significa resina de isocianato macroporosa, 'DIPEA' significa *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'CH₂Cl₂' significa diclorometano, 'CH₃CN' significa acetonitrila, 'TIS' significa tris(1-metiletil)silano, 'TFA' significa ácido trifluoroacético, 'Et₃N' significa trietilamina, 'EtOAc' significa acetato de etila, 'HBTU' significa 1-[bis(dimetilamina)metileno]-1H-benzotriazolioexafluorofosfato(1-)-3-óxido, 'MeOH' significa metanol, 'MgSO₄' significa sulfato de magnésio, 'DIPE' significa éter de diisopropila, 'NaBH₄' significa tetraidroborato(-1) de sódio, 'Cs₂CO₃' significa carbonato de cézio, 'NaOCH₃' significa metanol, sal de sódio, 'H₂N-CN' significa metanodiimina, 'CaCl₂' significa cloreto de cálcio, 'Pd(OAc)₂' significa sal de paládio(2+) de ácido acético, 'NaHCO₃' significa sal de monossódio de ácido carbônico, 'Na₂CO₃' significa sal de dissódio de ácido carbônico e 'NaCl' significa cloreto de sódio.

A. Preparação dos intermediários

Exemplo A1

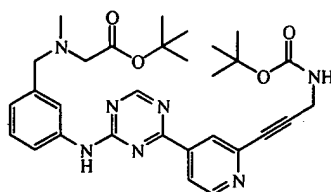


b) Preparação do intermediário 2



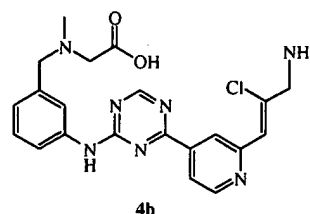
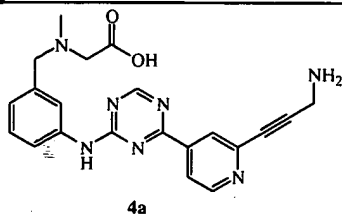
A uma mistura do intermediário 1 (0,001 mol), ácido carbâmico de 2-propinila de éster de 1,1-dimetiletila (0,0011 mol), N-etiletanamina (1,5 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,00005 mol), iodeto de cobre(I) (0,00005 mol) e trifenilfosfina (0,0002 mol) em um tubo, DMF (10 ml) foi adicionado. Gás de N₂ foi borbulhado através da mistura durante 5 minutos. O tubo foi selado e a mistura foi agitada a 60°C durante 24 horas sob atmosfera de N₂. Sob resfriamento, água e CH₂Cl₂ foram adicionados. A camada orgânica foi separada, secada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em almofada curta sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 95/5). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH₃CN/MeOH. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 0,3554 g (82%; ponto de fusão: 154,4 - 156,2°C) do intermediário 2.

25 c) Preparação do intermediário 3



A uma suspensão agitada de intermediário 2 (0,00075 mol) em CH₃CN seco (10 ml), cloreto de metanossulfonila (0,0009 mol) e DIPEA (0,0045 mol) foram adicionados. Uma quantidade extra de cloreto de metanossulfonila (0,0002 mol) foi adicionada à mesilação de efeito completo. Depois de 5 minutos, Cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (0,0015 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 65°C durante 3,5 horas. 1-Etenil-4-(isocianatometil)benzeno, polímero com etenilbenzeno (0,0015 mol) e CH₂Cl₂ (10 ml) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e o resíduo de filtragem foi lavado com CH₂Cl₂, em seguida com MeOH e em seguida novamente com CH₂Cl₂. O solvente do filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário 3 (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

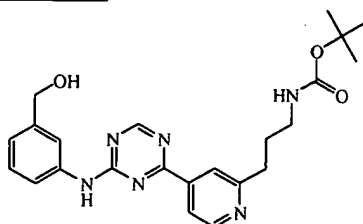
d) Preparação do intermediários 4a e 4b



Uma mistura do intermediário 3 (0,00075 mol) em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (15 ml) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 4 como um sal de TFA (.C₂HF₃O₂) (quantitativa; LCMS **4a**: 70%, **4b**: 30%; empregada na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

20 Exemplo A2

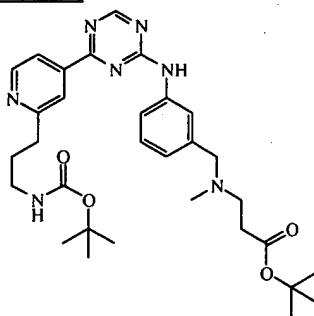
a) Preparação do intermediário 5



Uma mistura do intermediário 2 (0,0092 mol) e Et₃N (2 ml) em MeOH (150 ml) foi hidrogenada durante a noite com Pd/C (10%) (1 g) como um catalisador na presença de uma solução de tiofeno (0,5 ml). Após captação de H₂ (2 equivalente), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado.

- 5 O resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂ e filtrado através de uma almofada de sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0, em seguida 94/6). As frações de produto desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 3,7406 g (93%, sólido amarelo; ponto de fusão: 161,5 - 162,3°C) do intermediário 5.

10 b) Preparação do intermediário 6



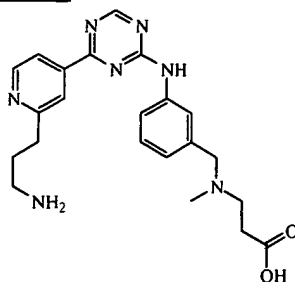
- A uma solução agitada do intermediário 5 (0,00025 mol) em CH₃CN seco (5 ml) foi adicionado DIPEA (6 equivalentes). Em seguida, cloreto de metanossulfonila (1,2 equivalente) foi adicionado. Depois de 5 - 15 minutos, sal de ácido clorídrico de éster de 1,1-dimetiletil de N-metil-β-alanina (1:1) (3 equivalentes) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite a 65°C. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e CH₂Cl₂ (5 ml) foi adicionado, seguido por MP-NCO (4 equivalentes). Sob agitação durante a noite a resina foi filtrada e lavada com CH₂Cl₂ (5 ml), MeOH (5 ml) e novamente CH₂Cl₂ (5 ml). A seguir, a mistura foi concentrada, produzindo o intermediário bruto 6 (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

O intermediário 6a foi analogamente preparado do Intermediário 80 empregando dicloridrato de ácido 1-piperazinacarboxílico de éster de 1,1-dimetiletila.

- 25 O intermediário 6b foi analogamente preparado do Intermediário 112 empregando cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina.

O intermediário 6c foi analogamente preparado do Intermediário 114 empregando sal de ácido clorídrico de éster de 1,1-dimetiletil de N-metil- β -alanina.

c) Preparação do intermediário 7



5 O intermediário 6 foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) e agitado durante 5 horas à temperatura ambiente. A seguir, o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 7 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

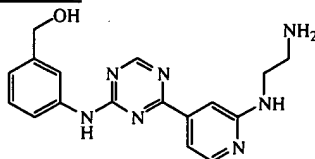
10 6a. O intermediário 7a foi analogamente preparado do Intermediário

6b. O intermediário 7b foi analogamente preparado do Intermediário

6c. O intermediário 7c foi analogamente preparado do Intermediário

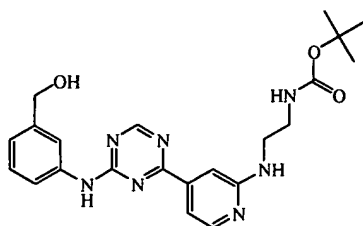
15 Exemplo A3

a) Preparação do intermediário 8

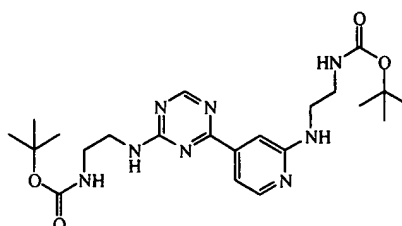


20 O intermediário 1 (0,0075 mol) foi dissolvido em 1,2-etanodiamina (100 ml). A solução foi agitada ao refluxo (117 - 118°C) durante a noite. O solvente foi evaporado. Xileno foi adicionado ao resíduo, em seguida co-evaporado novamente duas vezes, produzindo o intermediário 8, que foi empregado tal como para a próxima etapa de reação.

b) Preparação dos intermediários 9 e 10



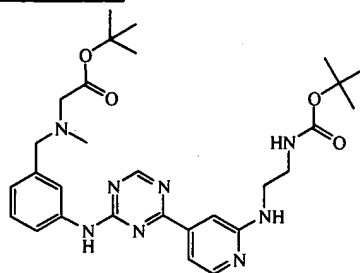
intermediário 9



intermediário 10

O intermediário bruto 8 (0,0075 mol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 ml). Ácido dicarbônico de éster de bis(1,1-dimetiletil) (0,01125 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente. MeOH (100 ml) foi adicionado a fim de obter dissolução completa. A mistura de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Mais ácido dicarbônico de éster de bis(1,1-dimetiletil) (0,01125 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante o fim de semana à temperatura ambiente. NH_3/MeOH a 7N (100 ml) foi adicionado. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado sobre uma almofada de sílica gel em um filtro de vidro (e-luente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 a 0/100). As frações desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi também purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio), produzindo 0,62 g do intermediário 9 (19%, ponto de fusão $>315^\circ\text{C}$ (decomp.)) e 0,49 g do intermediário 10 (14%, ponto de fusão: $184,6 - 184,8^\circ\text{C}$).

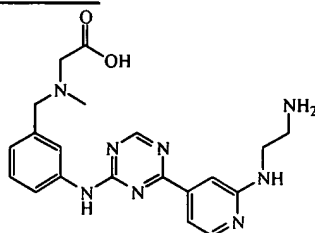
c) Preparação do intermediário 11



A uma solução agitada do intermediário 9 (0,000125 mol) em DMF (5 ml) foi adicionado DIPEA (6 equivalentes). Em seguida, cloreto de metanossulfonila (1,2 equivalente) foi adicionado. Depois de 5 - 15 minutos, cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (3 equivalentes) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite a 65°C . Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e MP-NCO (6 equivalentes)

tes) foi adicionado. Sob agitação durante a noite, a resina foi filtrada e lavada com DMF (4 x 5 ml). A seguir, a mistura foi concentrada, produzindo o intermediário bruto 11 (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

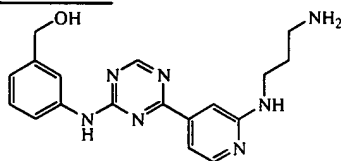
5 d) Preparação do intermediário 12



O intermediário 11 (composto bruto) foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) e agitado durante 1 hora a 40°C. A seguir, o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 12 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

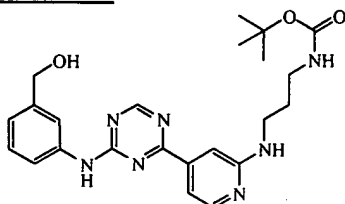
10 Exemplo A4

a) Preparação do intermediário 13



O intermediário 1 (0,00768 mol) foi dissolvido em 1,2-propanodiamina (100 ml). A solução foi agitada durante 2 horas a 160°C, em seguida resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. Xileno foi adicionado ao resíduo, em seguida co-evaporado novamente, produzindo o intermediário 13 que foi empregado tal como para a próxima etapa de reação.

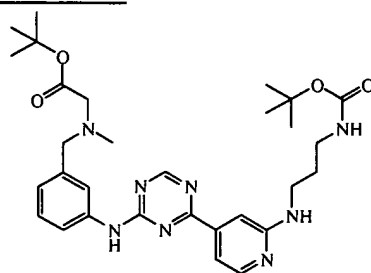
b) Preparação do intermediário 14



Ácido dicarbônico de éster de bis(1,1-dimetiletil) (0,023 mol) foi adicionado ao intermediário 13 (0,00768 mol), dissolvido em CH₂Cl₂/MeOH (100 ml /100 ml). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas à tempera-

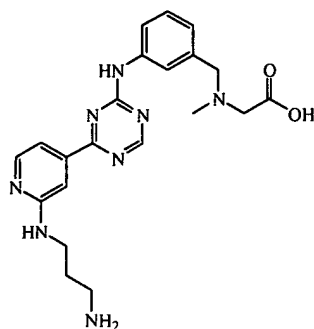
tura ambiente. Mais ácido dicarbônico de éster de bis(1,1-dimetiletil) (0,023 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Um precipitado foi removido através de filtração. O filtrado foi purificado sobre uma almofada de sílica gel em um filtro de vidro (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 100/0 a 0/100). As frações desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo também foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio). O produto precipitou do componente aquoso do eluyente. O precipitado foi filtrado, lavado com água destilada, e secado, produzindo 0,58 g do intermediário 14 (17%; ponto de fusão 183,5 - 184,5°C).

c) Preparação do intermediário 15



A uma solução agitada do intermediário 14 (0,000125 mol) em DMF (5 ml) foi adicionado DIPEA (6 equivalentes). Em seguida, cloreto de metanossulfonila (1,2 equivalente) foi adicionado. Depois de 5 - 15 minutos, cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (3 equivalentes) foi adicionado e a solução resultante foi agitada durante a noite a 65°C. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e MP-NCO (6 equivalentes) foi adicionado. Sob agitação durante a noite, a resina foi filtrada e lavada com DMF (4 x 5 ml). A seguir, a mistura foi concentrada, produzindo o intermediário bruto 15 (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

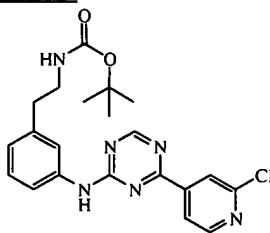
d) Preparação do intermediário 16



O intermediário 15 (composto bruto) foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) e agitado durante 1 hora a 40°C. A seguir, o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 16 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

5 Exemplo A5

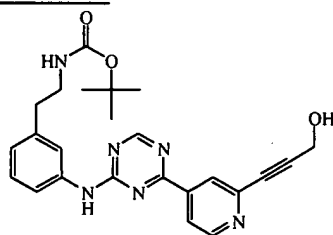
a) Preparação do intermediário 17



Uma solução de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0,01 mol) e ácido carbâmico de [2-(3-aminofenil)etil] de éster de 1,1-dimetiletila (0,01 mol) em triclorometano (30 ml) foi agitada à temperatura ambiente.

- 10 DIPEA (0,02 mol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante a noite a 60°C. DIPEA (90 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2,5 horas à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com hexano, em seguida secado (vácuo, 65°C), produzindo 4,46 g (100%; ponto de fusão: 144,1 - 147,0°C) do intermediário 17.

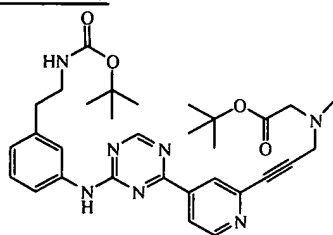
15 b) Preparação do intermediário 18



Uma mistura do intermediário 17 (0,0095 mol), N-etiletanamina (15 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,00048 mol), iodeto de cobre(I) (0,00048 mol) e trifenilfosfina (0,00190 mol) em DMF (100 ml) foi agitada à

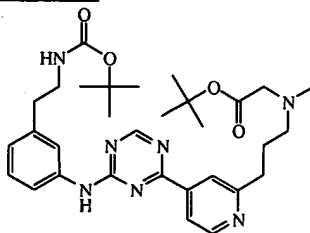
temperatura ambiente. Gás de N₂ foi borbulhado através da mistura durante 10 minutos. 2-Propin-1-ol (0,01425 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60°C (atmosfera de nitrogênio) durante 20 horas sob atmosfera de N₂. Sob resfriamento, água (10 ml) foi adicionado. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi redissolvido em CH₂Cl₂. A solução foi purificada sobre sílica gel (eluente: primeiro CH₂Cl₂, em seguida EtOAc). As frações de produto desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH₃CN e mantido a 0°C durante a noite, resultando na precipitação de cristais marrons. O precipitado foi filtrado e secado, produzindo 2,64 g (62%; ponto de fusão: 155,5 - 158,0°C) do intermediário 18.

c) Preparação do intermediário 19



O intermediário 18 (0,00025 mol) foi dissolvido em DMF (10 ml). DIPEA (0,0015 mol) foi adicionado. Cloreto de metanossulfonila (0,000375 mol) foi adicionado enquanto agitando. Cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de *N*-metilglicina (0,00075 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 4,5 horas a 65°C. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e MP-NCO (6 equivalentes) foi adicionado. Sob agitação durante a noite, a resina foi filtrada e lavada com DMF (4 x 5 ml). Na evaporação do solvente, o intermediário bruto 19 (LCMS: 93% P) foi obtido (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

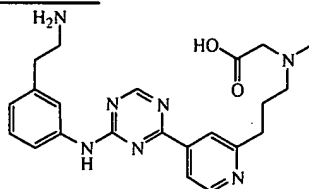
d) Preparação do intermediário 20



Uma mistura do intermediário 19 (0,00025 mol) em DMF (q.s.) foi hidrogenada durante 4 horas à temperatura ambiente (pressão atmosférica) com Níquel de Raney (q.s.) como um catalisador. Depois da captação de

H₂ (2 equivalentes), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 20 (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

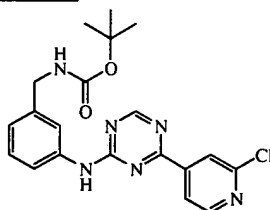
e) Preparação do intermediário 21



- 5 Uma solução do intermediário 20 (0,00025 mol) em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10 ml) foi agitada durante 45 minutos a 45°C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em DMF, produzindo o intermediário bruto 21 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

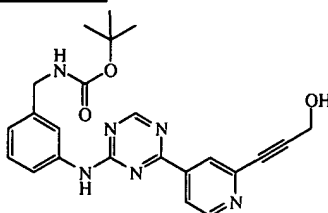
10 Exemplo A6

a) Preparação do intermediário 22



- Uma solução de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0,01 mol), ácido carbâmico de [(3-aminofenil)metil] de éster de 1,1-dimetiletila (0,01 mol) e DIPEA (0,02 mol) em triclorometano (40 ml) foi agitada a 60°C.
- 15 DIPEA extra (120 ml) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante 75 minutos à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com DIPEA, em seguida com hexano, em seguida secado (vácuo, 65°C), produzindo 4,05 g (98%; cristais amarelos; ponto de fusão: 144,0 - 145,6°C) do intermediário 22.

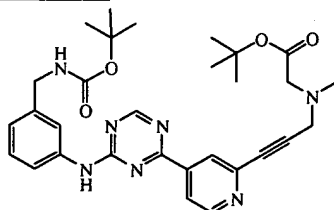
20 b) Preparação do intermediário 23



Uma mistura do intermediário 22 (0,0095 mol), 2-propin-1-ol

(0,01425 mol), N-etiletanamina (1,468 ml), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,00048 mol), iodeto de cobre(I) (0,00048 mol) e trifenilfosfina (0,00190 mol) em DMF (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente. Gás de N₂ foi borbulhado através da mistura durante 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a 60°C (atmosfera de nitrogênio) durante 24 horas. Mais 2-propin-1-ol (0,01425 mol) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,00048 mol) foram adicionados. N-etiletanamina extra (15 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite a 60°C. Sob resfriamento, água (15 ml) foi adicionada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado sobre sílica gel (eluyente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 a 95/5), em seguida também purificado sobre uma almofada de sílica gel (eluyente: CH₂Cl₂/(NH₃ a 7N/MeOH) 98/2). As frações de produto desejadas foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de MeOH, filtrado e secado, produzindo 2,22 g (54%; ponto de fusão: 129,1 - 130,5°C) do intermediário 23.

c) Preparação do intermediário 24



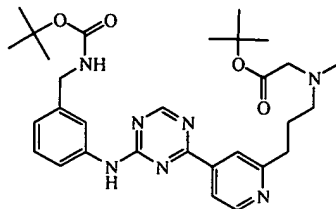
O intermediário 23 (0,00025 mol) foi dissolvido em DMF (10 ml). Cloreto de metanossulfonila (0,000375 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. Cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (0,000750 mol) foi adicionado enquanto agitando. DIPEA (0,0015 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 22 horas a 65°C. O produto desejado foi obtido.

1-Etenil-4-(isocianatometil)benzeno, polímero com etenilbenzeno (0,001 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A resina foi filtrada, lavada com DMF (20 ml) e o filtrado contendo o intermediário bruto 24 foi empregado tal como na próxima etapa de reação.

O intermediário 24a foi analogamente preparado do Intermediário

rio 82 empregando cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina.

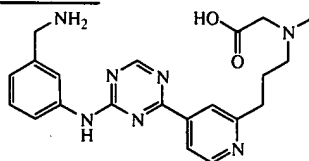
d) Preparação do intermediário 25



Uma mistura do intermediário 24 (0,00025 mol) em DMF (40 ml) foi hidrogenada durante a noite com Pd/C (10%) (0,1 g) como um catalisador. Depois da captação de H₂ (2 equivalentes), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 25 (empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

O intermediário 25a foi analogamente preparado do Intermediário 24a

e) Preparação do intermediário 26

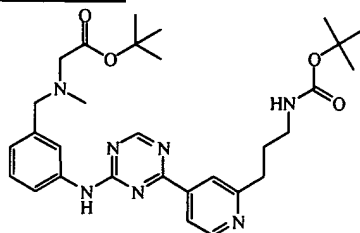


Uma solução do intermediário 25 (0,00025 mol) em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10 ml) foi agitada durante 60 minutos à temperatura ambiente, em seguida durante 1 hora a 50°C. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 26 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

O intermediário 26a foi analogamente preparado do Intermediário 25a

Exemplo A7

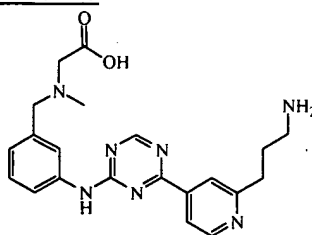
a) Preparação do intermediário 27



O intermediário 5 (0,00229 mol) foi dissolvido em DMF (20 ml). DIPEA (0,01374 mol), em seguida cloreto de metanossulfonila (0,00275 mol)

foram adicionados. A mistura foi agitada durante 5 minutos à temperatura ambiente. Cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (0,00458 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite a 65°C. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. MP-NCO (0,00458 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante o fim de semana à temperatura ambiente. A resina foi filtrada, lavada com DMF (4 x 5 ml) e o solvente do filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário 27.

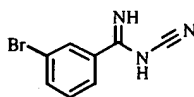
b) Preparação do intermediário 28



Uma solução do intermediário 27 (0,00229 mol) em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (20 ml) foi agitada durante 60 minutos a 40°C. Mais TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (10 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada outra hora a 40°C. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 28 como um sal de TFA (empregado tal como na próxima etapa de reação).

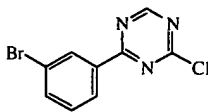
Exemplo A9

a) Preparação do intermediário 31



Metóxido de sódio (0,30 g, 0,0055 mol) foi adicionado a uma solução de 1-bromo-3-cianobenzeno (10,00 g, 0,055 mol) em metanol (55 ml), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A seguir, cianamida (3,46 g, 0,082 mol) foi adicionada, e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Diclorometano (200 ml) foi em seguida adicionado e a solução resultante foi lavada com salmoura (3 x 200 ml). Secagem em MgSO₄, filtragem e evaporação do solvente produzem 10,62 g do intermediário 31 (sólido branco, produção: 86%).

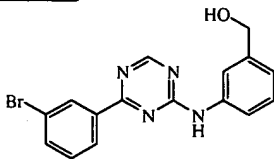
b) Preparação do intermediário 32



5

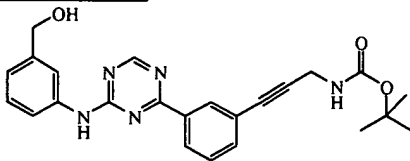
Exemplo A10

a) Preparação do intermediário 33



15

b) Preparação do intermediário 34

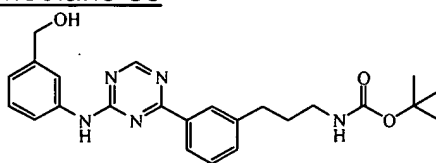


propinil de éster de 1,1-dimetiletila 92136-39-5 (2,52 g, 0,016 mol), dicloro-

bis(trifenilfosfina)paládio 0,456 g, 0,0006 mol), iodeto de cobre(I) (0,124 g, 0,0006 mol) e trifenilfosfina (0,681 g, 0,0026 mol) foram dissolvidos em DMF (80 ml). Gás de N₂ foi borbulhado através da mistura durante 10 minutos, depois do que N-etiletanamina (10,2 ml, 0,097 mol) foi adicionado. A reação
 5 foi em seguida agitada a 60°C durante 18 horas sob atmosfera de N₂. Depois de resfriar à temperatura ambiente, CH₂Cl₂ (50 ml) foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com 3 x 20 ml de salmoura e em seguida seca-da em MgSO₄. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* empregando CH₂Cl₂/MeOH (9:1) como
 10 eluente. A evaporação das frações de produto combinadas forneceu 2,24 g do intermediário 34 (sólido amarelo, 80%).

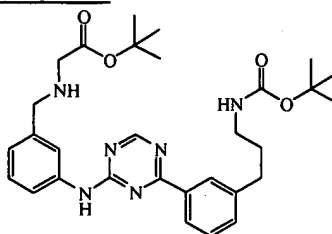
Exemplo A11

a) Preparação do intermediário 35



Uma mistura do intermediário 34 (5,44g, 0,013 mol) e Et₃N (2,5
 15 ml, 0,018 mol) em MeOH (190 ml) foi hidrogenada (1 atmosfera H₂) durante 15 horas com Pd/C a 10% (0,544 g) como um catalisador. Depois da captação de H₂ (2 equivalentes), a reação foi filtrada sobre celita e o filtrado foi concentrado. O intermediário 35 foi obtido através de filtração após trituração com éter de diisopropila (sólido amarelo claro, 5,00 g, produção: 91%).

b) Preparação do intermediário 36

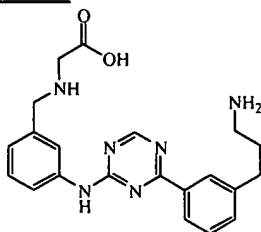


A uma solução do intermediário 35 (1,85 g, 0,00425 mol) e DI-
 PEA (4,33 ml, 0,0255 mol) em DMF (80 ml) foi adicionado 0,493 ml (0,00638
 mol) de cloreto de mesila. Esta mistura foi agitada durante 30 minutos. A
 seguir, 5 ml (0,00025 mol) desta solução foi adicionado ao éster de aminoácido,
 25 *in casu* cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de glicina (0,00125 mol), e

a mistura resultante foi agitada durante a noite a 65°C. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e resina de 4-formilfenoxipoliestireno (1,00 g, 0,0021 mol) foi adicionado. Sob agitação durante o fim de semana, a resina foi filtrada e lavada com MeOH e MeOH/CH₂Cl₂ alternadamente (porções de 5 ml). A evaporação do solvente forneceu o intermediário 36, que foi empregado tal como para a próxima etapa de reação.

O intermediário 36a foi analogamente preparado do Intermediário 85 empregando cloridrato de éster de terc-butila de ácido 2-amina-3-terc-butóxi-propiónico.

10 c) Preparação do intermediário 37

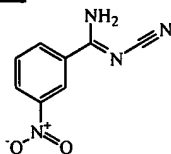


O intermediário 36 (composto bruto) foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) e agitado durante a noite à temperatura ambiente. A seguir, o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 37 (sal de TFA), que foi empregado tal como para a próxima etapa de reação.

15 O intermediário 37a foi analogamente preparado do Intermediário 36a.

Exemplo A12

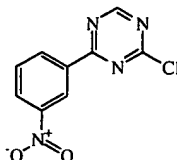
b) Preparação do intermediário 38



Metóxido de sódio (0,35 g, 0,0064 mol) foi adicionado a uma solução de 1-ciano-3-nitrobenzeno (9,48 g, 0,064 mol) em metanol (64 ml), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A seguir, cianamida (4,00 g, 0,096 mol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Éter de dietila (200 ml) foi em seguida adicionado. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com éter e seco, produzindo 11,53 g do intermediário 38 (sólido branco, produção:

95%).

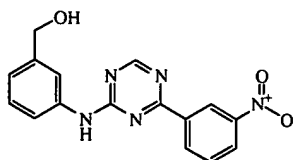
b) Preparação do intermediário 39



- 5 A uma solução do intermediário 38 (11,53 g, 0,061 mol) em CH_3CN (120 ml) foi adicionado lentamente 11,60 g (0,091 mol) de cloreto de N-(clorometileno)-N-metilmetanamínio. Depois de 5 minutos de agitação à temperatura ambiente, a mistura tornou-se homogênea, e depois de 30 minutos um precipitado apareceu. A reação foi agitada durante uma hora adicional e em seguida extinguida por adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml) e as ca-
- 10 madas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO_4 . A filtragem e evaporação do solvente produziram 12,60 g do intermediário 39 (sólido amarelo claro, produção: 88%).

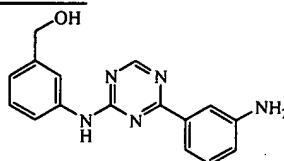
Exemplo A13

a) Preparação do intermediário 40



- 15 Álcool 3-amina benzílico (1,19 g, 0,0096 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 39 (1,90 g, 0,0080 mol) em 1,4-dioxano (40 ml). Em seguida DIPEA (1,05 g, 0,0081 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A seguir, a mistura foi despejada em água gelada, e o precipitado resultante foi lavado com água (50
- 20 ml), e em seguida com éter de dietila frio (50 ml). A secagem a vácuo produziu 2,36 g do intermediário 40 (sólido amarelo claro, produção: 89%).

b) Preparação do intermediário 41

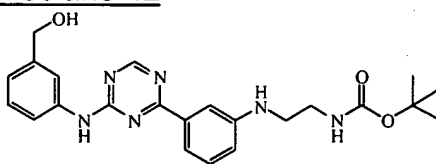


A uma suspensão do intermediário 40 (4,52 g, 0,014 mol) em

MeOH (85 ml) foi adicionado Et₃N (1,9 ml, 0,014 mol). A mistura resultante foi hidrogenada (1 atmosfera H₂) durante 48 horas com Pd/C a 10% (0,45 g) como um catalisador. Depois da captação de H₂ (3 equivalentes), 100 ml de 1,4-dioxano/MeOH (4:1) foram adicionados e a solução resultante foi filtrada sobre um leito de celita. A evaporação do solvente forneceu o intermediário 41 como um sólido amarelo claro (3,07 g, produção: 75%).

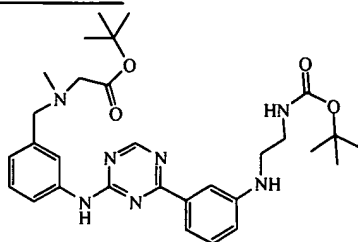
Exemplo A14

a) Preparação do intermediário 42



Uma mistura do intermediário 41 (5,00 g, 0,017 mol), éster de terc-butila de ácido (2-oxoetil)carbâmico (3,26 g, 0,020 mol) e isopropóxido de titânio(IV) (7,26 g, 0,026 mol) em 1,2-dicloroetano (250 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Em seguida ácido acético (3,07 g, 0,051 mol) foi adicionado, seguido por 7,95 g (0,0375 mol) de triacetoxiboroidreto de sódio e a mistura resultante foi agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. A seguir, a reação foi extinguida com carbonato de potássio saturado aquoso. A camada orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com CHCl₃ (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (250 ml) e secadas sobre MgSO₄. Após remoção do solvente, uma purificação foi realizada empregando cromatografia de coluna *instantânea* (eluente: CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, gradiente 99:0:1 a 98:1:1). A evaporação das frações de produto combinadas forneceu o intermediário bruto 42, que foi triturado com éter de diisopropila. A filtragem e secagem do sólido resultante forneceram 3,00 g do intermediário 42 (sólido amarelo claro, produção: 40%).

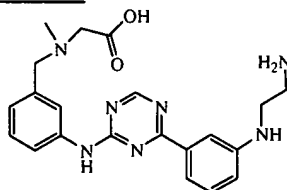
b) Preparação do intermediário 43



A uma solução do intermediário 42 (0,982 g, 0,00225 mol) e DI-PEA (2,30 ml, 0,0135 mol) em DMF (42 ml) foi adicionado 0,209 ml (0,00270 mol) de cloreto de mesila. Esta mistura foi agitada durante 30 minutos. A seguir, 5 ml (0,00025 mol) desta solução foram adicionados ao éster de aminoácido, *in casu* cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (0,00075 mol), e a mistura resultante foi agitada durante a noite a 65°C. Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e MP-NCO (6 equivalentes) foi adicionado. Sob agitação durante a noite, a resina foi filtrada e lavada com DMF (2 x 5 ml). A evaporação do solvente forneceu o intermediário 43, que foi empregado tal como para a próxima etapa de reação.

O intermediário 43a foi analogamente preparado do Intermediário 45 empregando cloridrato de éster de terc-buila de ácido 2-amina-3-fenil-propiónico.

c) Preparação do intermediário 44

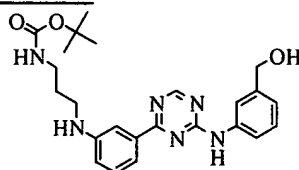


O intermediário 43 (composto bruto) foi dissolvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2) (5 ml) e agitado durante a noite à temperatura ambiente. A seguir, o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 44 como um sal de TFA, que foi empregado tal como para a próxima etapa de reação.

O intermediário 44a foi analogamente preparado do Intermediário 43a

Exemplo A15

a) Preparação do intermediário 45

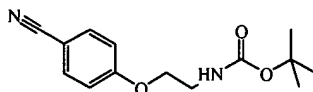


Uma mistura do intermediário 41 (1,60 g, 0,0055 mol), éster de terc-buila de ácido (3-oxopropil)carbâmico (2,38 g, 0,014 mol) e isopropóxido de titânio(IV) (3,21 g, 0,011 mol) em 1,2-dicloroetano (82 ml) foi agitada à

temperatura ambiente durante 3,5 horas. Em seguida ácido acético (1,15 g, 0,019 mol) foi adicionado, seguido por 3,14 g (0,015 mol) de triacetoxiboroi-
 dreto de sódio e a mistura resultante foi agitada durante 15 horas à tempera-
 5 tura ambiente. A seguir, a reação foi extinguida com carbonato de potássio
 aquoso saturado. A emulsão resultante com precipitados foram filtrados. A
 camada orgânica do filtrado foi separada e a massa filtrada foi extraída com
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas
 com salmoura (250 ml) e secadas em MgSO_4 . Após remoção do solvente,
 uma purificação foi realizada empregando cromatografia de coluna *instantâ-*
 10 *nea* (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NEt}_3$, gradiente 99:0:1 a 98,8:0,2:1). A evapora-
 ção das frações de produto combinadas forneceu o intermediário bruto 45,
 que foi triturado com éter de diisopropila. A filtragem e secagem do sólido
 resultante forneceram 0,67 g do intermediário 45 (sólido amarelo, produção:
 27%).

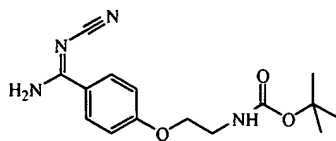
15 Exemplo A16

a) Preparação do intermediário 46



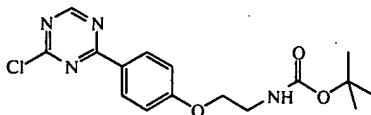
Cs_2CO_3 (0,250 mol) foi adicionado a uma solução de 4-
 hidroxibenzonitrila (0,125 mol) em DMF (380 ml), agitado à temperatura am-
 biente. A mistura foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente.
 20 Ácido carbâmico de éster de (2-bromoetil)-1,1-dimetiletila (0,187 mol) foi adi-
 cionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura am-
 biente. O precipitado foi filtrado, lavado com EtOAc, e em seguida uma mis-
 tura de EtOAc e salmoura foi adicionada. As camadas foram separadas. A
 fase orgânica foi lavada com salmoura, em seguida secada (MgSO_4), filtrada
 25 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia
 de coluna instantânea sobre sílica gel (eluente: hexano/EtOAc 10/1 a 6/1).
 As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzin-
 do 23,44 g (produção 73%; sólido branco) do intermediário 46.

b) Preparação do intermediário 47



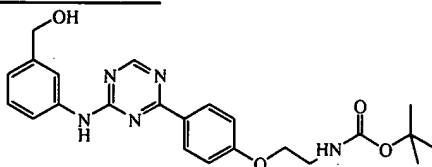
NaOCH₃ (0,0553 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 46 (0,0276 mol) em MeOH (83 ml). A mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Cianamida (0,0553 mol) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi agitada durante 48 horas à temperatura ambiente. Durante um período de 7 dias, cada dia, NaOCH₃ extra (1 equivalente) foi adicionado assim como cianamida extra (6 equivalentes). O precipitado resultante foi filtrado, em seguida lavado com metanol e éter de dietila. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: hexano/EtOAc 30/10 por 20/10 a 10/10). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado a vácuo à temperatura ambiente, produzindo 2,8 g (produção 33%; sólido branco) do intermediário 47.

c) Preparação do intermediário 48



O intermediário 47 (0,0092 mol) foi dissolvido em CH₃CN (20 ml). Cloreto de N-(clorometileno)-N-metil-metanamínio (0,0138 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 1,5 hora à temperatura ambiente. A reação foi extinguida por adição de água. CH₂Cl₂ foi adicionado. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado a vácuo à temperatura ambiente, produzindo 1,5 g (sólido amarelo, empregado na etapa de reação seguinte, sem purificação adicional) do intermediário 48.

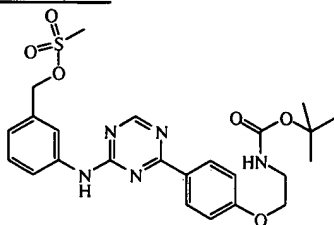
d) Preparação do intermediário 49



O intermediário 48 (0,0043 mol) foi dissolvido em 1,4-dioxano

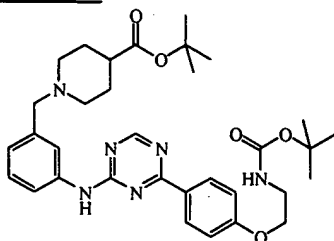
(20 ml). 3-amina-benzenometanol (0,0051 mol) foi adicionado. DIPEA (0,0086 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. CH_2Cl_2 (20 ml) e salmoura (20 ml) foram adicionados. A fase orgânica foi separada, em seguida lavada com salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: hexano/EtOAc de 3/1 a 1/1). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado a vácuo à temperatura ambiente, produzindo 1,5 g (38%) do intermediário 49.

10 e) Preparação do intermediário 50



DIPEA (2,7 ml) foi adicionado a uma solução agitada do intermediário 49 (0,00265 mol) em DMF (50 ml). Cloreto de metanossulfonila (0,349 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Mais cloreto de metanossulfonila (0,103 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente, produzindo solução de reação bruta contendo o intermediário 50 como empregado na etapa de reação seguinte, sem purificação adicional.

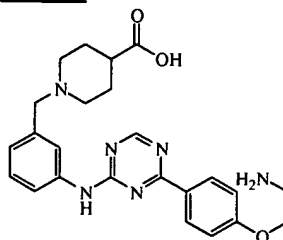
15 f) Preparação do intermediário 51



Ácido 4-piperidinacarboxílico de éster de 1,1-dimetiletila (0,0005 mol) foi adicionado a parte (5 ml) da solução de reação bruta do intermediário 50 em DMF (50 ml) e DIPEA (2,7 ml). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 70°C. Recuperador de isocianato de benzila macroporoso (0,00075 mol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A resina foi filtrada, lavada com metanol, em seguida com

MeOH/CH₂Cl₂ 1/10 e o solvente do filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário 51 que foi empregado tal como na próxima etapa.

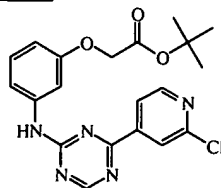
g) Preparação do intermediário 52



- O intermediário bruto 51 (máximo 0,000250 mol) foi absorvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5 ml). A mistura foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 52 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

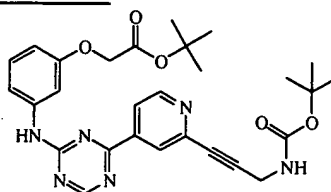
Exemplo A17

- 10 a) Preparação do intermediário 53



- Uma mistura de 2-cloro-4-(2-cloro-4-piridinil)-1,3,5-triazina (0,05 mol), ácido acético de éster de (3-aminofenóxi)-1,1-dimetiletila (0,05 mol), DIPEA (0,2 mol) em CHCl₃ (500 ml) foi agitada 4 horas a 60°C. A mistura de reação foi lavada 2 vezes com H₂O (250 ml; água destilata). A camada orgânica separada foi secada (Na₂SO₄) e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi recristalizado de CH₃CN/H₂O, produzindo 15,30 g (74%; ponto de fusão: 121,5°C a 122,7°C; estrutura confirmada de RMN) do intermediário 53.

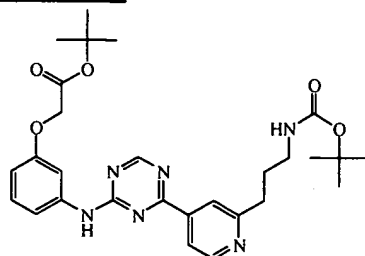
b) Preparação do intermediário 54



- 20 O intermediário 53 (0,005 mol), ácido carbâmico de éster de 2-propinil-1,1-dimetiletila (0,006 mol), dietilamina (0,075 mol), dicloro-

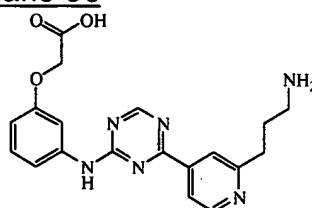
bis(trifenilfosfina)paládio (0,00025 mol), iodeto de cobre(I) (0,00025 mol) e trifenilfosfina (0,001 mol) foram dissolvidos em DMF (50 ml) e N₂ foi borbulhado na mistura de reação durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada durante 16 horas a 60°C (atmosfera de nitrogênio). H₂O (10 ml) foi adicionado à mistura de reação e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 a 90/10). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado de DIPE, produzindo 1,8034 g (68%; ponto de fusão: 161,2°C a 162,5°C) do intermediário 54.

10 c) Preparação do intermediário 55



Uma mistura do intermediário 54 (0,0028 mol) em THF (50 ml) foi hidrogenada com Níquel de Raney (quantidades catalíticas) como um catalisador. Depois de 20 horas e captação de H₂ (2 equivalentes; 140 ml), o catalisador foi filtrado. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi recristalizado de DIPE, produzindo 1,3161 g (88%; ponto de fusão: 146,5°C a 148,4°C) do intermediário 55.

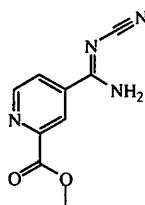
15 d) Preparação do intermediário 56



O intermediário 55 (0,002 mol) foi dissolvido em uma mistura de TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20 ml) e agitado durante 2,5 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e co-evaporado 3 vezes com CH₃CN, produzindo (LCMS: 94%; bruto empregado tal como na etapa de reação seguinte) do intermediário 56 como um sal de TFA (.C₂HF₃O₂).

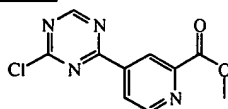
Exemplo A18

20 a) Preparação do intermediário 57



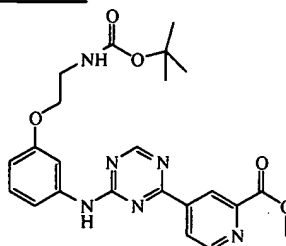
Éster de etila de ácido 4-ciano-2-piridinacarboxílico (0,090 mol) em MeOH (100 ml) foi agitado. NaOCH₃ (0,00905 mol) foi agitado durante uma hora à temperatura ambiente e a mistura tornou-se homogênea. H₂N-CN (0,135 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. Mais NaOCH₃ (0,5 equivalente) e H₂N-CN (0,75 equivalente) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada. Ao filtrado, mais NaOCH₃ (0,05 equivalente) foi adicionado e aquela mistura foi agitada durante 3 horas e o precipitado resultante foi filtrado novamente. O filtrado foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 30/1). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 9 g do intermediário 57 (49%).

b) Preparação do intermediário 58



O intermediário 57 (0,044 mol) foi suspenso em CH₂Cl₂ (150 ml). Cloreto de N-(clorometileno)-N-metil-metanamínio (0,066 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada, em seguida extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado, produzindo 10,42 g (95%) do intermediário 58.

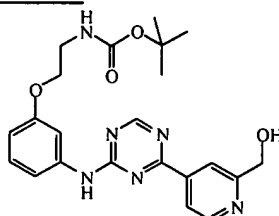
c) Preparação do intermediário 59



O intermediário 58 (0,021 mol) foi dissolvido em uma mistura de

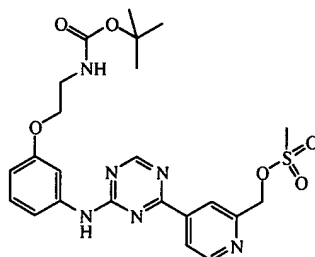
1,4-dioxano (90 ml) e CH_2Cl_2 (10 ml). Ácido carbâmico de éster de [2-(3-aminofenóxi)etil]-1,1-dimetiletila (0,024 mol) foi adicionado. DIPEA (0,042 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 . A solução orgânica foi lavada com uma solução de NaHCO_3 aquosa saturada. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: hexano/ EtOAc de 1/1 a 0/1). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 8,50 g (87%) do intermediário 59.

d) Preparação do intermediário 60



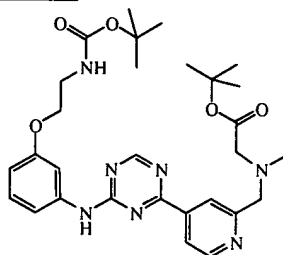
CaCl_2 (0,012 mol) foi adicionado a MeOH (180 ml). A mistura foi agitada e resfriada a -10°C , sob atmosfera de N_2 . NaBH_4 (0,018 mol) foi adicionado e agitação foi continuada durante 20 minutos. Uma solução do intermediário 59 (0,018 mol) em MeOH (90 ml) foi resfriada a -10°C , em seguida adicionada a CaCl_2 / NaBH_4 / MeOH a -10°C . A mistura de reação resultante foi agitada, deixando a temperatura subir para à temperatura ambiente. 2-propanona foi adicionado. O solvente foi evaporado. O resíduo foi lavado em NaOH a 1 M, em seguida extraído duas vezes com CH_2Cl_2 . A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: EtOAc /hexano 1/2, em seguida CH_2Cl_2 / MeOH 30/1 a 20/1). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 5,205 g (66%) do intermediário 60.

e) Preparação do intermediário 61



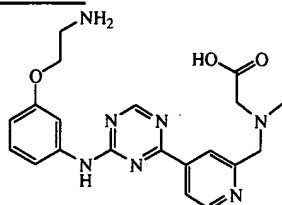
DMF (90 ml) foi adicionado ao intermediário 60 (0,00450 mol) em DIPEA (4,59 ml). Cloreto de metanossulfonila (0,52 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante uma hora, produzindo solução de reação bruta, contendo o intermediário 61 empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional.

f) Preparação do intermediário 62



O intermediário bruto 61 em 5 mL de DMF (0,00025 mol) e DIPEA (4,59 ml) foi adicionado a cloridrato de éster de 1,1-dimetiletil de N-metilglicina (0,0005 mol). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 65°C. Recuperador de isocianato de benzila macroporoso excessivo foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A resina foi filtrada, lavada com metanol, em seguida com metanol/CH₂Cl₂ 1/4 e o solvente do filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário 62 que foi empregado tal como na próxima etapa.

g) Preparação do intermediário 63

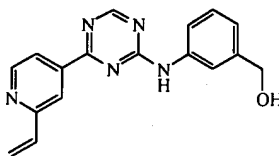


O intermediário bruto 62 (máximo 0,000250 mol) foi absorvido em TFA/CH₂Cl₂/TIS 49/49/2 (5 ml). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário bruto 63 (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação).

ção adicional).

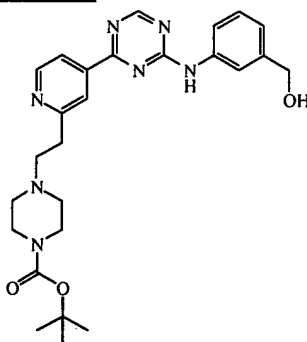
Exemplo A19

a) Preparação do intermediário 64



A uma mistura do intermediário 1 (0,016 mol) em DMF seco extra (240 ml), primeiro $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0008 mol) e trifenilfosfina (0,0016 mol), e em seguida tributiletanostano (0,024 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada durante 48 horas a 80°C. O solvente foi evaporado, em seguida CH_2Cl_2 e água foram adicionadas. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi absorvido em CH_3CN , e o precipitado resultante filtrado e secado (vácuo), produzindo 3,45 g (71%) do intermediário 64.

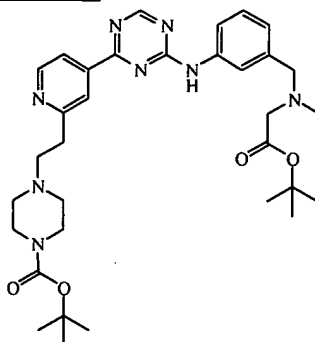
b) Preparação do intermediário 65



Uma mistura do intermediário 64 (0,00984 mol) e ácido 1-piperazinacarboxílico de éster de 1,1-dimetiletila (0,074 mol) foi aquecida durante 18 horas a 100°C (fusão). A seguir, o produto foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: gradiente 0 a 10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado várias vezes com H_2O (total de 3 L). A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O produto também foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: gradiente CH_2Cl_2 a 10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O produto foi dissolvido em CH_2Cl_2 e MP-NCO (0,010 mol) foi adicionado.

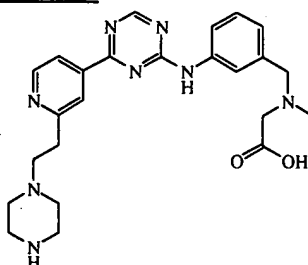
nado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O recuperador foi filtrado e o solvente foi evaporado, produzindo 1 g (20%) do intermediário 65.

c) Preparação do intermediário 66



- 5 DIPEA (0,014 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário 65 (0,0010 mol) em DMF (50 ml). Em seguida cloreto de metanossulfonila (0,0031 mol) foi adicionado em porções pequenas durante 3 horas à temperatura ambiente. Glicina de éster de N-metil-1,1-dimetiletila (0,003 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 18 horas a 60°C. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e finalmente recuperador de isocianato de benzila macroporoso (0,006 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O recuperador foi filtrado e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e H₂O e Na₂CO₃ foi adicionado. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄),
10 filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo 0,630 g (100%) do intermediário 66.
15

d) Preparação do intermediário 67

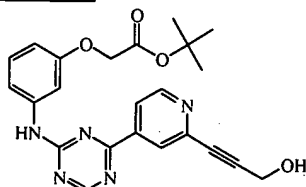


- Uma mistura do intermediário 66 (0,00102 mol) em uma solução de TFA a 50% em CH₂Cl₂ (20 ml) foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e reevaporado 2x com CH₂Cl₂, produzindo o intermediário 67 como um sal de TFA (.C₂HF₃O₂, o produto também
20

foi empregado sem purificação).

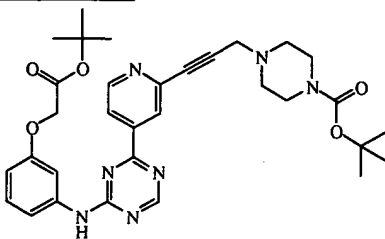
Exemplo A20

a) Preparação do intermediário 68



N_2 foi borbulhado durante 5 minutos em uma mistura do intermediário 53 (0,010 mol), 2-propin-1-ol (0,015 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,0005 mol), trifenilfosfina (0,002 mol) dietilamina (0,015 mol), e iodeto de cobre(I) (0,0005 mol) em DMF (100 ml). A mistura de reação foi agitada durante 20 horas a 60°C (atmosfera de nitrogênio). Mais 2-propin-1-ol (0,015 mol) foi adicionado à mistura de reação e agitado durante 24 horas a 60°C (atmosfera de nitrogênio). H_2O (200 ml) e CH_2Cl_2 (200 ml) foram adicionados à mistura de reação. A camada orgânica foi separada e lavada 2 vezes com salmoura. A camada orgânica separada foi secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel (eluente: $CH_2Cl_2/MeOH$ de 100/0 a 90/10). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi agitado em CH_3CN (60°C) e carbono ativado, em seguida filtrado sobre dicalito. O solvente do filtrado foi evaporado e o resíduo foi recristalizado de $DIPEA/CH_3CN$. O precipitado foi filtrado, produzindo 1,033 g (24%; ponto de fusão: 141,1°C a 142,9°C) do intermediário 68.

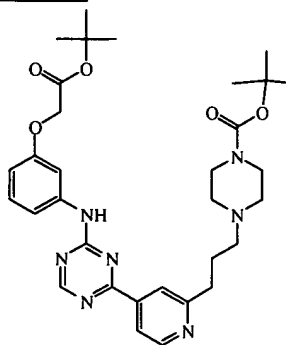
b) Preparação do intermediário 69



Primeiro $DIPEA$ (0,006 mol), em seguida cloreto de metanossulfonila (0,0015 mol) foram adicionados a uma solução do intermediário 68 (0,001 mol) em DMF (15 ml). A mistura de reação foi agitada durante 5 minu-

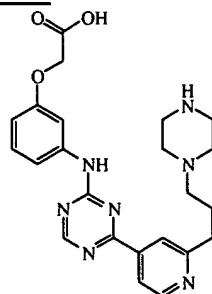
tos e em seguida ácido 1-piperazinacarboxílico de éster de 1,1-dimetiletila (0,0015 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 22 horas a 65°C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e resina de PS-NCO (0,001 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a
 5 noite à temperatura ambiente, filtrada e lavada 4 vezes com DMF (5 ml). O solvente do filtrado foi evaporado, produzindo (bruto empregado tal como na etapa de reação seguinte) o intermediário 69.

c) Preparação do intermediário 70

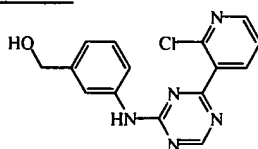


Uma mistura do intermediário bruto 69 (0,001 mol) em THF (50
 10 ml) foi hidrogenada com Níquel de Raney (quantidades catalíticas) como um catalisador. Depois de uma captação de H₂ (2 equivalentes; 50 ml), o catalisador foi filtrado. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: CH₂Cl₂/MeOH de 100/0 a 90/10). As frações de produto foram coletadas e o
 15 solvente foi evaporado, produzindo 0,320 g (53%) do intermediário 70.

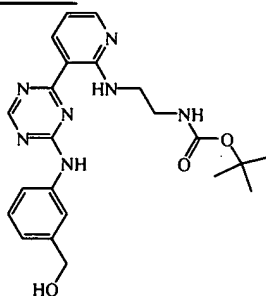
d) Preparação do intermediário 71



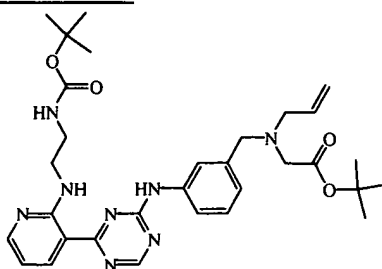
O intermediário 70 (0,00053 mol) foi dissolvido em uma mistura de TFA/CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20 ml) e agitado durante 3 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, produzindo (bruto empregado tal como
 20 na etapa de reação seguinte) o intermediário 71 como um sal de TFA (.C₂HF₃O₂).

Exemplo A21a) Preparação do intermediário 72

DIPEA (10 ml) foi adicionado à temperatura ambiente a uma mistura de 2-cloro-4-(2-cloro-3-piridinil)-1,3,5-triazina (0,0142 mol) e 3-aminobenzenometanol (0,0142 mol) em CHCl_3 (100 ml) e agitado durante a noite à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e o resíduo de filtro foi secado, produzindo 2,54 g (58%) do intermediário 72.

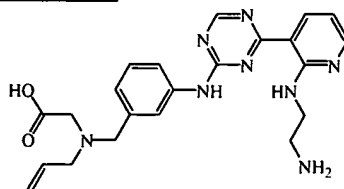
b) Preparação do intermediário 73

Uma mistura do intermediário 72 (0,0159 mol), ácido carbâmico de éster de (2-aminoetil)-1,1-dimetiletila (0,047 mol) e DIPEA (10 ml) em CH_3CN (50 ml) foi aquecida em um microonda a 120°C durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre H_2O (50 ml) e EtOAc (150 ml). A camada orgânica separada foi lavada com H_2O (20 ml) e em seguida lavada com salmoura (20 ml). Esta camada orgânica separada foi secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN a 45°C . Em seguida a mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e secado (vácuo), produzindo 3,9 g (56%) do intermediário 73.

c) Preparação do intermediário 74

Cloreto de metanossulfonila (0,00086 mol) foi adicionado em gotas à temperatura ambiente a uma mistura do intermediário 73 (0,00057 mol) e DIPEA (0,00342 mol) em DMF (7 ml). Em seguida glicina de éster de N-2-propenil-1,1-dimetiletila (0,0014 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite a 70°C. Recuperador de isocianato de benzila macroporoso (0,0025 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o solvente do filtrado foi evaporado (vácuo), produzindo (bruto empregado tal como na etapa de reação seguinte) o intermediário 74.

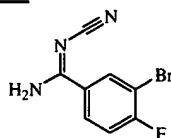
10 d) Preparação do intermediário 75



O intermediário 74 bruto (0,00057 mol) foi dissolvido à temperatura ambiente em CH₂Cl₂/TFA/TIS (49/49/2, 50 ml). A mistura de reação foi agitada até que todo o intermediário 74 fosse consumido. O solvente foi evaporado (vácuo), produzindo (bruto empregado tal como na etapa de reação seguinte) o intermediário 75 como um sal de TFA (.C₂HF₃O₂).

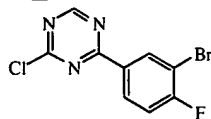
Exemplo A22

a) Preparação do intermediário 76



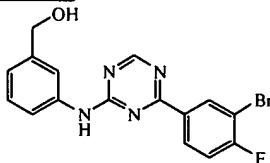
NaOCH₃ (0,1 equivalente, 0,005 mol) foi adicionado a uma solução de 3-bromo-4-fluorobenzonitrila (0,050 mol) em MeOH (50 ml). A mistura foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. Cianamida (1,5 equivalente, 0,075 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. CH₂Cl₂ e salmoura foram adicionados. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada (MgSO₄ anidroso), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado (vácuo, temperatura ambiente), produzindo 10,51 g (87%; sólido branco) do intermediário 76.

b) Preparação do intermediário 77



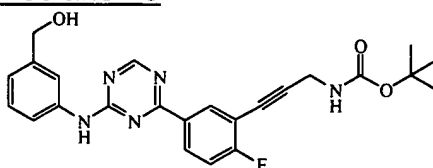
Cloreto de N-(clorometileno)-N-metil-metanamínio (0,0335 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 76 (0,0237 mol) em CH₃CN (50 ml). Depois de 5 minutos de agitação, a mistura tornou-se homogênea e em 30 minutos a precipitação apareceu. A mistura de reação foi agitada durante uma hora adicional. A reação foi extinguida por adição de uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente evaporado. O resíduo foi secado (vácuo, temperatura ambiente), produzindo 6,25 g (91%, sólido branco) do intermediário 77.

c) Preparação do intermediário 78



3-Amina-benzenometanol (0,0154 mol) foi adicionado em uma porção a uma solução do intermediário 77 (0,0128 mol) em 1,4-dioxano (65 ml). DIPEA (0,0154 mol) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. CH₂Cl₂ (50 ml) e água (50 ml) foram adicionados. As camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas e o solvente foi evaporado, produzindo (empregado tal como na etapa seguinte) o intermediário 78.

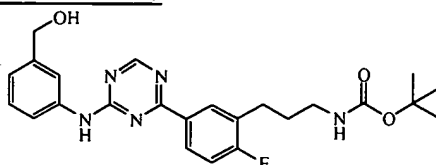
d) Preparação do intermediário 79



A reação sob atmosfera de N₂. Uma mistura do intermediário 78 (0,032 mol), ácido carbâmico de éster de 2-propinil-1,1-dimetiletila (0,080 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,0032 mol), iodeto de cobre(I) (0,0032

mol) e trifenilfosfina (0,0127 mol) em DMF (385 ml) foi agitada e gás de N₂ foi deixado borbulhar durante 10 minutos. Dietilamina (0,480 mol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante 18 horas a 60°C (atmosfera de nitrogênio). CH₂Cl₂ (50 ml) foi adicionada. A mistura foi lavada com salmoura. A fase de salmoura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO₄), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado (vácuo, temperatura ambiente), produzindo 4,1 g (28%) do intermediário 79.

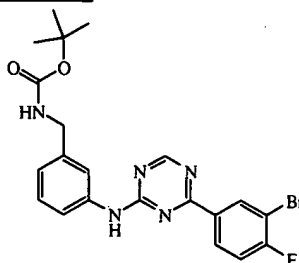
e) Preparação do intermediário 80



Et₃N (0,0127 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 79 (0,0091 mol) em THF (140 ml) e esta mistura foi hidrogenada durante 48 horas à temperatura ambiente com Pt/C a 10% (2 g) como um catalisador. Após captação de H₂ parada, o catalisador foi filtrado sobre um leito de Celi-ta. O solvente do filtrado foi evaporado e o resíduo foi secado. O procedimento acima foi repetido duas vezes para efetuar redução completa. O resíduo desse modo obtido foi triturado com DIPE, o precipitado resultante filtrado, lavado com DIPE, em seguida secado, produzindo 1,88 g (46%) do intermediário 80.

Exemplo A23

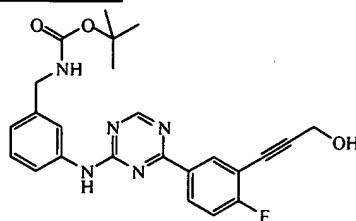
a) Preparação do intermediário 81



Ácido carbâmico de éster de [(3-aminofenil)metil]-1,1-dimetiletila (0,0286 mol) foi adicionado em uma porção a uma solução do intermediário 77 (0,0238 mol) em 1,4-dioxano (120 ml). DIPEA (0,0286 mol) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada durante 15 horas à temperatu-

ra ambiente. CH_2Cl_2 e salmoura foram adicionados. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado, produzindo (47%) o intermediário 81.

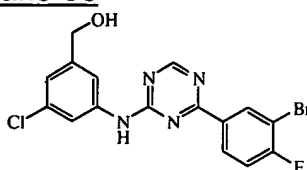
5 **b) Preparação do intermediário 82**



Reação sob atmosfera de N_2 . Uma mistura do intermediário 81 (0,0111 mol), 2-propin-1-ol (0,028 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,00111 mol), iodeto de cobre(I) (0,000111 mol) e trifenilfosfina (0,00447 mol) em DMF (135 ml) foi agitada e gás de N_2 foi deixado borbulhar durante 10 minutos. Dietilamina (0,168 mol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante 18 horas a 60°C (atmosfera de nitrogênio). CH_2Cl_2 (100 ml) foi adicionado. Salmoura (50 ml) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com salmoura (3 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: gradiente hexano/ EtOAc 5/1 a 1/3). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado com DIPE, o precipitado resultante filtrado, lavado com DIPE, em seguida secado (vácuo, temperatura ambiente), produzindo 1,36 g (27%) do intermediário 82.

Exemplo A24

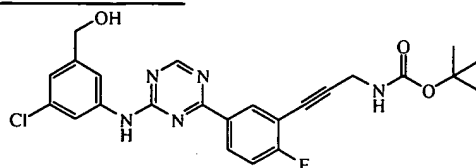
a) Preparação do intermediário 83



3-Amina-5-cloro-benzenometanol (0,0194 mol) foi adicionado em uma porção a uma solução do intermediário 77 (0,0162 mol) em 1,4-dioxano (80 ml). DIPEA (0,0194 mol) foi adicionado. A mistura de reação resultante

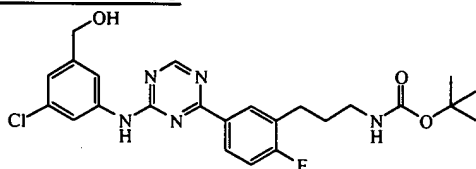
foi agitada durante 8 horas à temperatura ambiente. CH_2Cl_2 (50 ml) e salmoura (50 ml) foi adicionado. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas e o solvente foi evaporado, produzindo 6 g (90%) do intermediário 83.

b) Preparação do intermediário 84



Uma mistura do intermediário 83 (0,0107 mol), ácido carbâmico de éster de 2-propinil-1,1-dimetiletila (0,0267 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,00107 mol), iodeto de cobre(I) (0,00107 mol) e trifenilfosfina (0,00428 mol) em DMF (130 ml) foi agitada e gás de N_2 foi deixado borbulhar durante 10 minutos. Dietilamina (0,160 mol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante 15 horas a 60°C (atmosfera de nitrogênio). CH_2Cl_2 (100 ml) foi adicionado e esta solução foi lavada com salmoura (3 x 50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: gradiente hexano/ EtOAc de 5/1 a 1/1). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi secado (vácuo, temperatura ambiente), produzindo 4,16 g (80%) do intermediário 84.

c) Preparação do intermediário 85

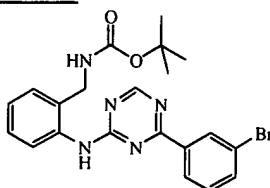


Et_3N (0,012 mol) foi adicionado a uma solução do intermediário 84 (0,0086 mol) em THF (130 ml) e esta mistura foi hidrogenada durante 12 horas à temperatura ambiente com Pt/C a 5% (0,832 g) como um catalisador. O catalisador foi filtrado sobre um leito de Celita. A Celita foi lavada com THF e o solvente do filtrado foi evaporado e o resíduo foi secado. Este procedimento foi repetido (mesmas quantidades de todos os produtos). Após

captação de H_2 parada, o catalisador foi filtrado sobre um leito de Celita. A Celita foi lavado com THF e o solvente do filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O procedimento foi novamente repetido (3 x). O resíduo foi triturado sob DIPE, filtrado, lavado com DIPE, em seguida secado, produzindo 3,26 g (78%) do intermediário 85.

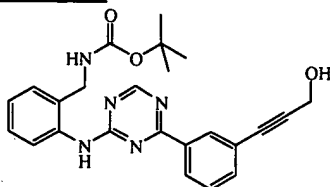
Exemplo A25

a) Preparação do intermediário 86



Ácido carbâmico de éster de [(2-aminofenil)metil]-1,1-dimetiletila (0,031 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário 32 (0,026 mol) em 1,4-dioxano (80 ml). DIPEA (0,052 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 (200 ml), em seguida lavada com uma solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. A camada orgânica foi separada, secada ($MgSO_4$), filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo 11,86 g do intermediário 86.

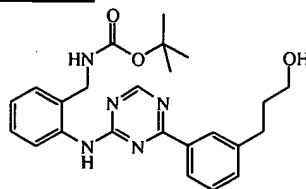
b) Preparação do intermediário 87



A uma mistura do intermediário 86 (0,026 mol), iodeto de cobre(I) (0,0026 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,0026 mol) e trifenilfosfina (0,0052 mol), DMF (200 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada. Em seguida, 2-propin-1-ol (0,065 mol) e dietilamina (0,39 mol) foi adicionado. N_2 foi borbulhado através da mistura. A mistura de reação foi agitada durante a noite a $60^\circ C$ (atmosfera de nitrogênio). Mais 2-propin-1-ol (0,5 equivalentes), dietilamina (5 equivalentes), iodeto de cobre(I) (0,10 equivalente) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,05 equivalente) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante a noite a $60^\circ C$ (atmosfera de nitrogênio). Água (10 ml) foi adicionada. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado a-

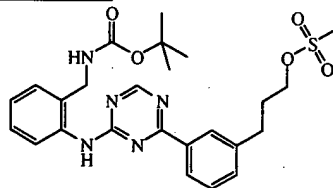
través de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: hexano/EtOAc 2/1). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 10,2 g (91%) do intermediário 87.

c) Preparação do intermediário 88



- 5 O intermediário 87 (0,00748 mol) foi dissolvido em Et₃N (0,07485 mol) e MeOH (70 ml) sob N₂. Pt/C a 5% (2,92 g) foi adicionado e a mistura de reação hidrogenada (1 atmosfera H₂) à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi filtrada sobre uma almofada de Celita e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido em Et₃N (10,5 ml) e
- 10 MeOH (70 ml) sob atmosfera de N₂. Pt/C a 5% extra (2,92 g) foi adicionado e a mistura de reação foi hidrogenada à temperatura ambiente durante outras 24 horas (1 atmosfera H₂). A mistura de reação foi filtrada sobre uma almofada de Celita. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente:
- 15 hexano/EtOAc 50/50). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 2,11 g (65%) do intermediário 88.

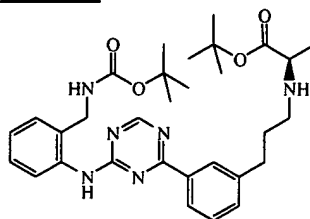
d) Preparação do intermediário 89



- O intermediário 88 (0,00229 mol) foi suspenso em DIPEA (0,022 mol) e CH₃CN (50 ml). Uma solução de cloreto de metanossulfonila (0,00688 mol) em DMF (2 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante
- 20 30 minutos à temperatura ambiente. CH₂Cl₂ (100 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com um solução de Na₂CO₃ aquosa a 1 M (50 ml). As camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: hexano/EtOAc 1/1). As frações
- 25

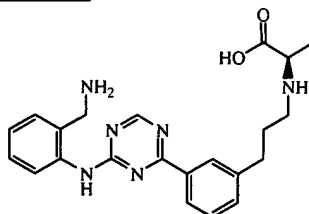
de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,870 g (75%) do intermediário 89.

e) Preparação do intermediário 90



- O intermediário 89 (0,00021 mol) foi dissolvido em DMF (5 ml) e
- 5 adicionado a D-alanina de éster de 1,1-dimetiletila e DIPEA (0,0015 mol) em 5 mL DMF. A mistura de reação resultante foi agitada durante a noite a 65°C. Após resfriamento PS-CHO (2,1 mmol/g) foi adicionado, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. As resinas foram removidas por filtragem, em seguida lavadas com MeOH e com CH₂Cl₂/MeOH 4/1.
- 10 O solvente do filtrado foi evaporado, produzindo o intermediário 90 que foi empregado na etapa de reação seguinte, sem purificação adicional.

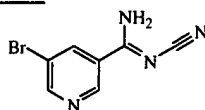
f) Preparação do intermediário 91



- O intermediário 90 (0,00025 mol; resíduo bruto) foi absorvido em uma mistura de TFA/TIS/CH₂Cl₂ (5 ml; 49/49/2). A mistura de reação foi agi-
- 15 tada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 91 bruto (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

Exemplo A26

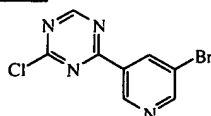
a) Preparação do intermediário 92



- 20 5-Bromo-3-piridinacarbonitrila (0,002732 mol) foi suspenso em MeOH (3 ml). NaOCH₃ (0,0002732 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente, e a mistura tornou-se homo-

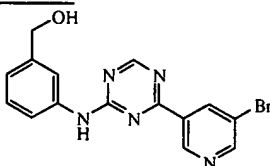
gênea. $\text{H}_2\text{N-CN}$ (0,004098 mol) foi adicionado e a mistura de reação resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente (depois de uma hora, precipitação iniciou). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com éter de dietila (3 x 5 ml), e secado, produzindo 0,513 g (83%, sólido branco) do intermediário 92.

b) Preparação do intermediário 93



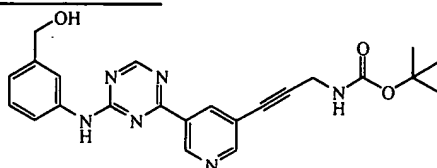
Cloreto de N-(clorometileno)-N-metil-metanamínio (0,043 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário 92 (0,028 mol) em CH_3CN . A mistura foi agitada durante 3 horas. 200 ml de CH_2Cl_2 e 150 ml de uma solução de NaHCO_3 aquosa saturada. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (q.s.). A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e secada, produzindo 7,153g (94%) do intermediário 93.

c) Preparação do intermediário 94



DIPEA (0,4 mol) foi adicionado a uma suspensão do intermediário 93 (0,2 mol) e 3-aminobenzenometanol (0,2 mol) em CHCl_3 (1000 ml) e agitado durante 3 horas a 60°C . DIPE (1000 ml) e DIPEA (200 ml) foram adicionados à mistura de reação em agitação. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e deixando agitar à temperatura ambiente durante o fim de semana. CH_2Cl_2 (500 ml) e solução aquosa a 10% de Na_2CO_3 (500 ml) foram adicionados. O precipitado foi filtrado, lavado com CH_2Cl_2 e H_2O (água destilada). O resíduo de filtro foi cristalizado de EtOH e o precipitado resultante foi filtrado, produzindo 20,14g (28%) do intermediário 94.

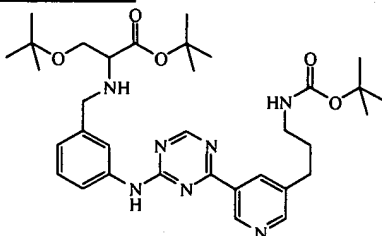
d) Preparação do intermediário 95



N_2 foi borbulhado durante 2 minutos através de uma mistura do

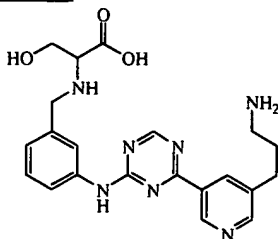
intermediário 94 (0,015 mol), ácido carbâmico de éster de 2-propinil-1,1-dimetiletila (0,015 mol), dietilamina (0,015 mol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,00075 mol) e iodeto de cobre(I) (200 ml) em trifenilfosfina (0,0003 mol). A mistura de reação foi agitada durante a noite a 75°C. A mistura de reação foi filtrada e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel. As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi recristalizado de CH_3CN , produzindo 11,25 g (58%) do intermediário 95.

e) Preparação do intermediário 96



Uma mistura do intermediário 95 (0,032 mol) em MeOH (250 ml) foi hidrogenada com Níquel de Raney como um catalisador. Depois da captação de H_2 (q.s.), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. O resíduo, cloreto de metanossulfonila (0,0384 mol) e DIPEA (0,192 mol) em DMF (150 ml) foram agitados até que o resíduo fosse consumido. Em seguida 51537-21-4 (0,064 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite a 70°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel. As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O bruto foi empregado tal como na etapa de reação seguinte, produzindo uma mistura racêmica como intermediário 96.

f) Preparação do intermediário 97

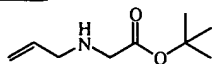


O intermediário 96 foi adicionado a TFA / CH_2Cl_2 /TIS (49/49/2, 500 ml) e em seguida agitado a 40°C até que o bruto fosse consumido. O solvente foi evaporado. O bruto foi empregado tal como em uma etapa de

reação a seguir, produzindo uma mistura racêmica como o intermediário 97 (sal de TFA).

Exemplo A27

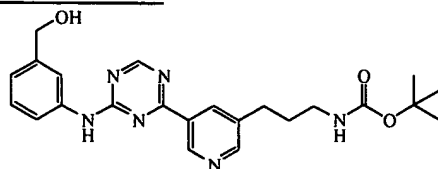
a) Preparação do intermediário 98



- 5 Ácido acético de éster de bromo-1,1-dimetiletila (1 mol) dissolvi-
do em EtOH (500 ml) foi adicionado em gotas a uma solução resfriada com
gelo de 2-propen-1-amina (3 mols) e Et₃N (1 mol) em EtOH (1000 ml). A mis-
tura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada duran-
te 20 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em EtOAc.
- 10 A mistura foi reextraída 2 vezes com solução aquosa de ácido cítrico a 1N
(500 ml). Na₂CO₃ foi adicionado em porções às camadas aquosas separa-
das combinadas até pH=10. Esta mistura foi extraída 3 vezes com EtOAc
(500 ml). As camadas orgânicas separadas combinadas foram secadas
(Na₂SO₄), filtradas e o solvente do filtrado foi evaporado. Este resíduo foi
- 15 dissolvido em hexano, o precipitado foi filtrado e lavado com hexano. O sol-
vente do filtrado foi evaporado e HCl a 1N em 2-propanol (500 ml) foi adicio-
nado enquanto resfriando em um banho de gelo. O solvente foi parcialmente
evaporado e novamente HCl a 1N em 2-propanol (1200 ml) foi adicionado
enquanto resfriando em um banho de gelo. DIPE (1500 ml) foi adicionado à
- 20 mistura. O precipitado foi filtrado e lavado com DIPE, produzindo 152,38 g
(73%) do intermediário 98 como um sal ácido clorídrico (.HCl).

Exemplo A28

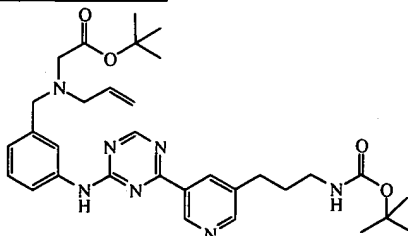
a) Preparação do intermediário 99



- Et₃N (0,152 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário
- 25 95 (0,015 mol) em EtOH/MeOH (1/1, 75 ml). Pt/C a 5% (3 g) foi adicionado
sob fluxo de N₂. A mistura foi agitada durante o fim de semana sob atmosfe-
ra de H₂ (1 atm). O precipitado foi filtrado, lavado com MeOH (q.s.) e DMF
(q.s.). O solvente foi evaporado e o procedimento acima foi repetido. O resí-

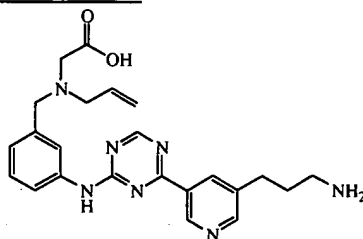
duo desse modo obtido foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente: EtOAc). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 5,05g (75%) do intermediário 99.

b) Preparação do intermediário 100



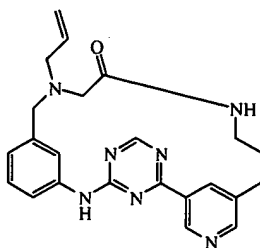
- 5 DIPEA (0,012 mol) e em seguida cloreto de metanossulfonila (0,00309 mol) foram adicionados a uma solução do intermediário 99 (0,00206 mol) em DMF (20 ml) e agitados durante 5 minutos. O intermediário 98 (0,00619 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante a noite a 65°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂
- 10 (20 ml). Esta mistura foi lavada 3 vezes com H₂O (10 ml) e em seguida lavada 2 vezes com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada orgânica separada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 100 (empregado tal como na etapa de reação seguinte).

c) Preparação do intermediário 101



- 15 Uma solução do intermediário bruto 100 (0,00206 mol) em TFA / CH₂Cl₂/TIS (49/49/2, 20 ml) foi adicionada em agitação durante 3 horas a 30°C. O solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (eluição gradiente padrão com tampão de NH₄HCO₃). As frações de produto foram coletadas, o solvente foi evaporado e co-evaporado com MeOH, produzindo 1,57 g (empregado tal como na etapa de reação seguinte) do intermediário 101.
- 20

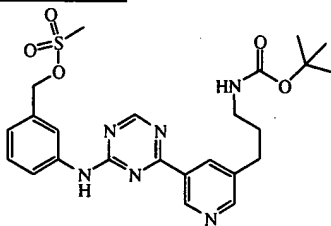
d) Preparação do intermediário 102



O intermediário 101 bruto (0,00206 mol) dissolvido em DMF (50 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de HBTU (0,00824 mol) e DIPEA (0,0412 mol) dissolvido em DMF (100 ml). NH_3 em MeOH a 7N (20 ml) foi adicionado e a mistura de reação agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em MeOH/ CH_2Cl_2 (100 ml, 10/90). Solução aquosa saturada de NaHCO_3 e H_2O foram adicionados à mistura e agitados durante o fim de semana à temperatura ambiente. A camada aquosa foi extraída 3 vezes com MeOH / CH_2Cl_2 (50 ml, 10/90) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (K_2CO_3 androso), filtradas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: CH_2Cl_2 /(NH_3 a 7N em MeOH)/MeOH) 90/5/5). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de MeOH, o precipitado foi filtrado e secado (vácuo, 80°C), produzindo 0,3234 g (38%, ponto de fusão: $233,9^\circ\text{C}$ a $234,1^\circ\text{C}$) do intermediário 102.

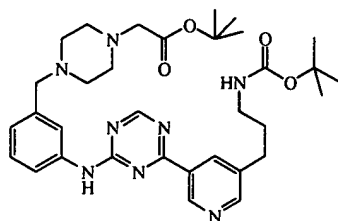
Exemplo A29

a) Preparação do intermediário 103



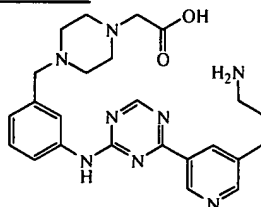
O intermediário 99 (0,00425 mol) e DIPEA (0,025 mol) foi misturado em DMF (80 ml). Cloreto de Metanossulfonila (0,00673 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 60 minutos à temperatura ambiente. A solução de resultante foi empregada na etapa de reação seguinte como intermediário 103, sem purificação adicional.

b) Preparação do intermediário 104



O intermediário 103 bruto (máximo 0,000250 mol) em DIPEA (máximo 0,255 ml) e DMF (4,7 ml) foram adicionados a ácido 1-piperazineacético de éster de 1,1-dimetiletila (0,0005 mol). A solução de reação foi agitada durante 24 horas a 65°C. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 104 bruto (empregado na etapa de reação seguinte, sem purificação adicional).

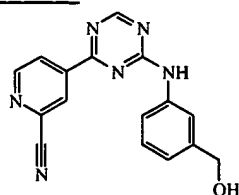
c) Preparação do intermediário 105



O intermediário 104 (máximo 0,00025 mol; resíduo bruto) foi absorvido em uma mistura de TFA/CH₂Cl₂/TIS (5 ml; 49/49/2). A mistura de reação foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, produzindo o intermediário 105 bruto (sal de TFA, empregado na etapa de reação seguinte sem purificação adicional).

Exemplo A30

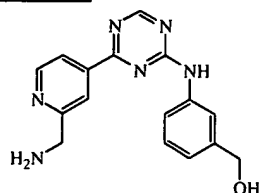
a) Preparação do intermediário 106



Uma mistura do intermediário 1 (0,015 mol), tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]di-paládio (0,015 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,015 mol), Zn (quantidade catalítica) e Zn(CN)₂ (200 ml) em DMA foi aquecida durante 2 horas a 80°C em uma microonda. A mistura de reação foi despejada em H₂O. Esta mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica separada foi lavada 3 vezes H₂O, secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi suspenso em CH₃CN. O

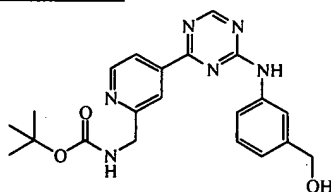
precipitado foi filtrado, lavado com CH_3CN e secado (vácuo, 50°C), produzindo 6,2 g (54%; ponto de fusão: 171°C a 174°C) do intermediário 106.

b) Preparação do intermediário 107



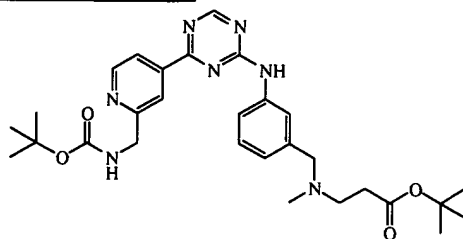
- 5 Uma mistura do intermediário 106 (0,0032 mol) em NH_3 em MeOH (100 ml) foi hidrogenada com Níquel de Raney (0,050 g) como um catalisador. Depois da captação de H_2 (2 equivalentes), o catalisador foi filtrado sobre dicalita e o filtrado foi evaporado, produzindo 0,970 g (98%, bruto foi empregado tal como na etapa de reação seguinte sem purificação adicional) do intermediário 107.

10 c) Preparação do intermediário 108



- MeOH (10 ml) e em seguida uma solução aquosa de Na_2CO_3 a 10% (10 ml) foram adicionados a uma mistura do intermediário 107 (0,0032 mol) em CH_2Cl_2 (30 ml). Ácido dicarbônico de éster de bis(1,1-dimetiletil) (0,0042 mol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado em gotas à mistura de reação e agitado durante 1 hora à temperatura ambiente. CH_2Cl_2 e H_2O foram adicionados à mistura de reação. Depois da extração, a camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo 0,74 g (57%; ponto de fusão: 167°C a 169°C) do intermediário 108.

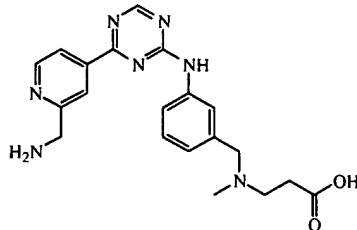
d) Preparação do intermediário 109



- 20 DIPEA (0,0086 mol) foi adicionado a uma mistura do intermediário 108 (0,00086 mol) em DMF seco extra (50 ml). Cloreto de metanossulfo-

nila (0,00325 mol) foi adicionado em porções durante 3 horas à mistura de reação. Cloridrato de β -alanina de éster de *N*-metil-1,1-dimetiletila (0,00258 mol) foi adicionado à mistura de reação e agitado durante 24 horas a 60°C. O solvente foi evaporado. O concentrado foi lavado com H₂O e em seguida
 5 lavado 2 vezes com solução aquosa de Na₂CO₃ a 5%. A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado, produzindo 0,490 g (bruto foi empregado tal como na etapa de reação seguinte sem purificação adicional) do intermediário 109.

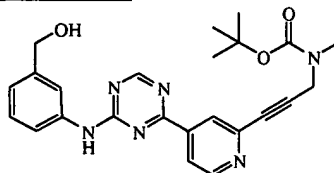
e) Preparação do intermediário 110



10 O intermediário 109 (0,00086 mol, bruto) em um TFA a 50% em solução de CH₂Cl₂ (40 ml) foi agitado durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e co-evaporado 2 vezes com CH₃CN. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (eluição gradiente padrão com tampão de NH₄HCO₃). As frações de
 15 produto foram coletadas, o solvente foi evaporado e co-evaporado com DMF, produzindo 0,150 g (44%) do intermediário 110.

Exemplo A31

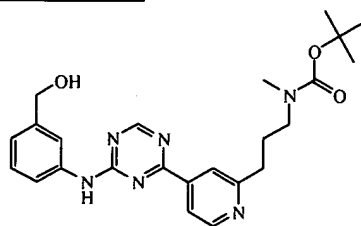
a) Preparação do intermediário 111



Uma solução do intermediário 1 (0,0125 mol), ácido carbâmico
 20 de éster de metil-2-propinil-1,1-dimetiletila (0,01875 mol), dietilamina (0,1875 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,000625 mol), iodeto de cobre(I) (0,000625 mol) e trifenilfosfina (0,0025 mol) em DMF (125 ml) foi preparada. Gás de N₂ foi borbulhado através da solução durante 5 minutos enquanto agitando e em seguida a solução foi agitada durante a noite a 60°C (atmosfera de nitrogênio). Em seguida H₂O (10 ml) foi adicionado e o solvente foi
 25

evaporado até a secura. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ de 100/0 a 0/100). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_3CN e a solução foi agitada durante o fim de semana (precipitado amarelo). O precipitado foi filtrado, lavado com CH_3CN e secado, produzindo 4,25 g (76%) do intermediário 111.

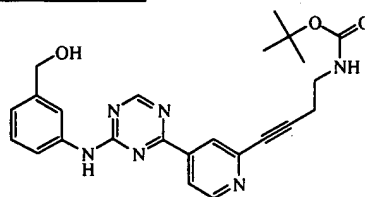
b) Preparação do intermediário 112



Uma mistura do intermediário 111 (0,00951 mol) em MeOH (250 ml) foi hidrogenado a 50°C com Pt/C a 5% (0,5 g) como um catalisador. Depois de 2 dias (captação de 2 equivalentes H_2), o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. A mistura foi evaporada até a secura e o resíduo foi lavado com hexano e secado (vácuo). O resíduo foi dissolvido em CH_3CN e a solução foi resfriada durante a noite a 0°C. O precipitado amarelo resultante foi filtrado, produzindo 3,9154 g (91%; ponto de fusão: 89,3 - 91,7°C) do intermediário 112.

Exemplo A32

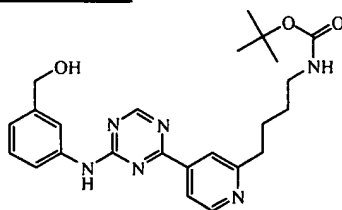
a) Preparação do intermediário 113



Uma solução do intermediário 1 (0,0125 mol), ácido carbâmico de éster de 3-butil-1,1-dimetiletila (0,01875 mol), dietilamina (0,1875 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,000625 mol), iodeto de cobre(I) (0,000625 mol) e trifenilfosfina (0,0025 mol) em DMF (125 ml) foi preparada. Gás de N_2 foi borbulhado através da solução durante 5 minutos enquanto agitando e em seguida a solução foi agitada durante a noite a 60°C (atmosfera de nitrogênio). Em seguida mais ácido carbâmico de éster de 3-butil-1,1-

dimetiletila (0,001875 mol) foi adicionado e a solução foi mantida agitando a 60°C (atmosfera de nitrogênio). Em seguida H₂O (20 ml) foi adicionado e o solvente foi evaporado até a secura. O resíduo foi triturado durante o fim de semana com MeOH. O precipitado foi filtrado (pó amarelo), produzindo 2,19 g (LCMS: 94% P) do intermediário 113. O solvente do filtrado também foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia *instantânea* (eluente: CH₂Cl₂/EtOAc de 100/0 a 0/100). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. CH₃CN foi adicionado ao resíduo e a mistura foi triturada durante a noite (precipitado amarelo). O precipitado foi filtrado, produzindo outros 3,35 g do intermediário 113 (produção total: 99%, ponto de fusão 159,4 - 160,3°C).

b) Preparação do intermediário 114

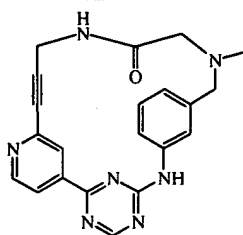


Uma mistura do intermediário 113 (0,0075 mol) em MeOH (150 ml) foi hidrogenada com Pt/C a 5% (1 g) como um catalisador na presença de H₂ (375 ml). Depois de 2 dias, o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado. CH₃CN foi adicionado e esta solução foi agitada à temperatura ambiente. Depois de 24 horas um precipitado branco foi filtrado e secado, produzindo 2,7122 g (80%; sólido branco; ponto de fusão: 137,3 - 138,7°C) do intermediário 114.

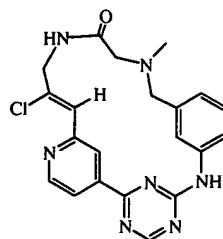
20 B. Preparação dos compostos

Exemplo B1

Preparação dos compostos 1 e 2



composto 1



composto 2

A uma mistura dos intermediários 4a e 4b brutos (relação 70:30

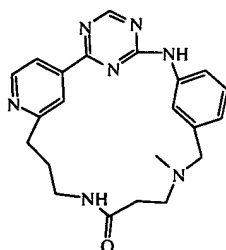
de acordo com LCMS, 0,00075 mol no total) em DMF (20 ml), DIPEA (0,018 mol) foi adicionado. Esta solução foi adicionada em gotas a uma mistura de HBTU (0,00225 mol) em DMF (10 ml). O solvente foi evaporado. Uma mistura de água e uma solução de carbonato de sódio aquosa saturada (50/50) foi

5 adicionada. A mistura foi extraída com MeOH/CH₂Cl₂ (10/90). A fase orgânica foi separada, secada (carbonato de potássio anidro), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio) fornecendo 0,0038 g do composto 1 (LCMS: 99% P; ponto de fusão: 267,5 - 269,3°C)

10 e 0,0031 g do composto 2 (LCMS: 99% P; RMN: geometria (Z) confirmada).

Exemplo B2

Preparação do composto 3

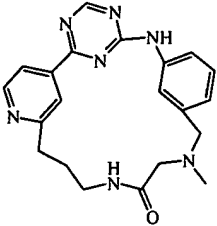
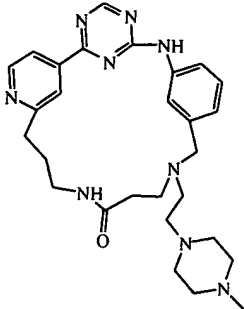
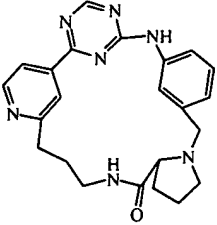
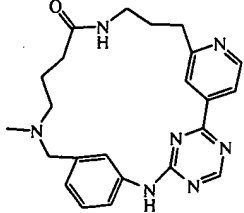
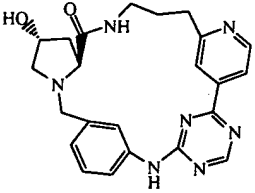
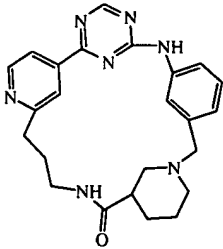
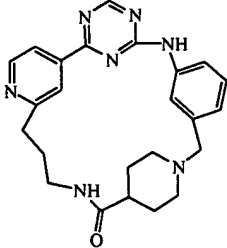
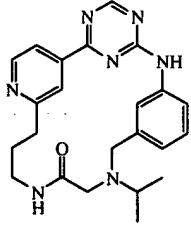
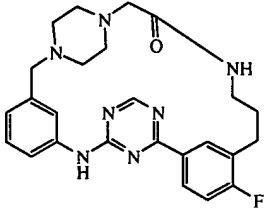
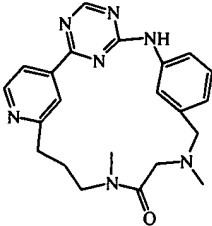


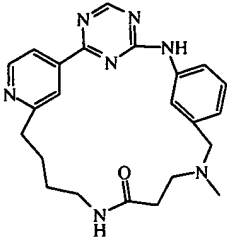
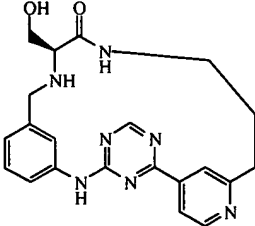
DIPEA (10 - 30 equivalentes) foi adicionado a uma solução do intermediário 7 (0,00025 mol) em DMF (10 ml). A solução foi adicionada em

15 gotas a HBTU (3 equivalentes) em DMF (10 ml). A seguir, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio) e dessalinizado com tampão de TFA, produzindo 0,011 g do composto 3 como um sal de TFA (.C₂HF₃O₂).

20 A Tabela F-2 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima. As abreviações seguintes foram empregadas nas tabelas: .C₂HF₃O₂ representa o sal de trifluoroacetato, .HCl representa sal de ácido clorídrico.

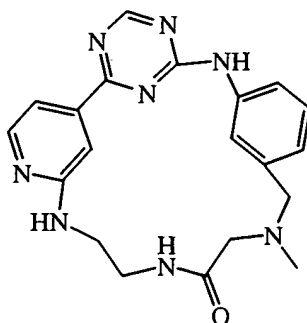
Tabela F-2

	
Co. No. 10; .C ₂ HF ₃ O ₂ ; ponto de fusão: 257,3 - 258,9°C	Co. No. 11; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Co. No. 12; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 13; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Co. No. 14; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 15; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Co. No. 16; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 65
	
Co. No. 66 (do Int. 7a)	Co. No. 67 (do Int. 7b)

	
Co. No. 68 (do Int. 7c); .HCl	Co. No. 69

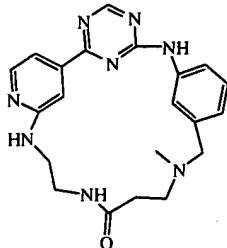
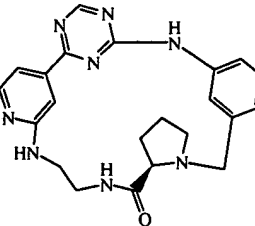
Exemplo B3

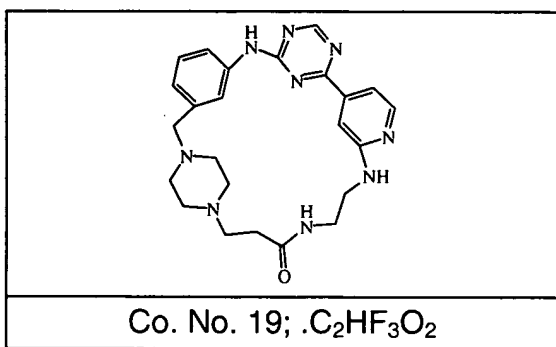
Preparação do composto 4



- Uma solução do intermediário 12 (0,000125 mol) em DMF (10 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de HBTU (3 equivalentes) e DI-PEA (30 equivalentes) em DMF (10 ml). A seguir, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio) e dessalinizado com tampão de TFA, produzindo 0,0003 g do macrociclo (composto 4) como um sal de TFA ($\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$).
- 10 A Tabela F-3 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima. As abreviações seguintes foram empregadas nas tabelas: $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ representa o sal de trifluoroacetato.

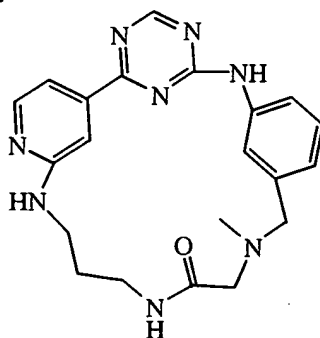
Tabela F-3

	
Co. No. 17; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Co. No. 18; $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$



Exemplo B4

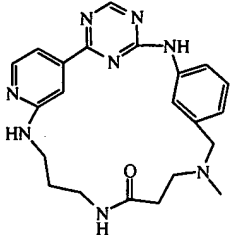
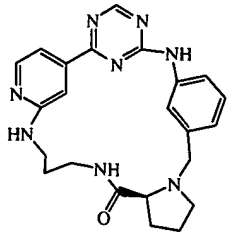
Preparação do composto 5

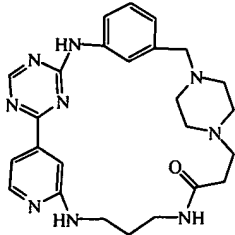
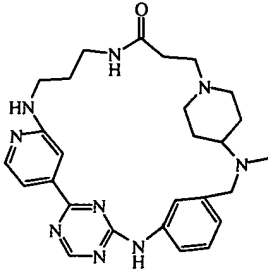


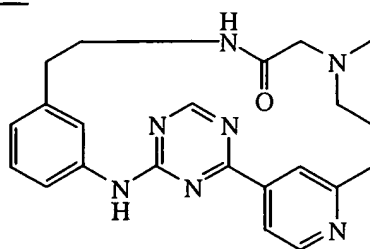
- Uma solução do intermediário 16 (0,000125 mol) em DMF (10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (3 equivalentes) e DI-PEA (30 equivalentes) em DMF (10 ml). A seguir, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio) e dessalinizado com tampão de TFA, produzindo 0,0004 g do macrociclo (composto 5) como um sal de TFA ($\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$).

- 10 A Tabela F-4 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima. As abreviações seguintes foram empregadas nas tabelas: $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ representa o sal de trifluoroacetato.

Tabela F-4

	
Co. No. 20; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$	Co. No. 21; $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

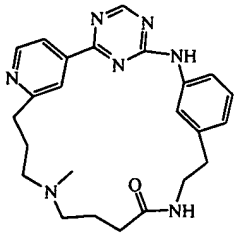
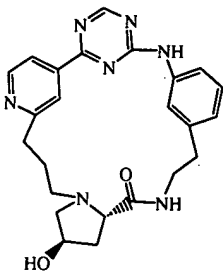
	
Co. No. 22; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 23

Exemplo B5Preparação do composto 6

A solução bruta do intermediário 21 (0,00025 mol) em DMF (10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,00075 mol) e DIPEA (0,0100 mol) em DMF (10 ml). O solvente foi evaporado, em seguida esta fração foi purificada através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio) e dessalinizada com tampão de TFA. As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,0149 g do composto 6 (15%; ponto de fusão: 263,1 - 264,3°C).

A Tabela F-5 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima. As abreviações seguintes foram empregadas nas tabelas: .C₂HF₃O₂ representa o sal de trifluoroacetato.

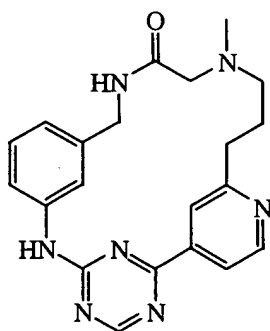
Tabela F-5

	
Co. No. 24	Co. No. 25; .C ₂ HF ₃ O ₂

Co. No. 26; $C_{22}H_{28}N_6O_2$	Co. No. 27
Co. No. 28; $C_{22}H_{28}N_6O_2$	Co. No. 29
Co. No. 30; $C_{22}H_{28}N_6O_2$	

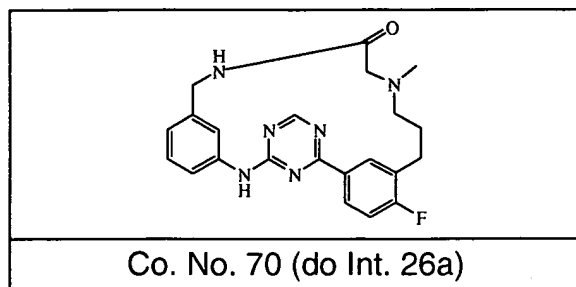
Exemplo B6

Preparação do composto 7



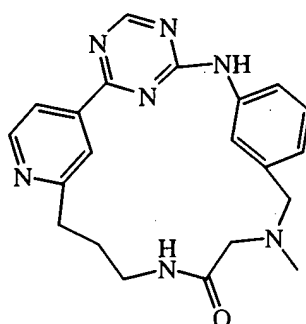
Uma solução do intermediário 26 (0,00025 mol) em DMF (10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,00075 mol) e DIPEA (0,0025 mol) em DMF (10 ml). O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio). As frações de produto foram coletadas e o composto foi extraído como uma base livre, produzindo 0,0276 g do composto 7 (28%; ponto de fusão: 201,9 - 203,3°C).

Tabela F-5



Exemplo B7

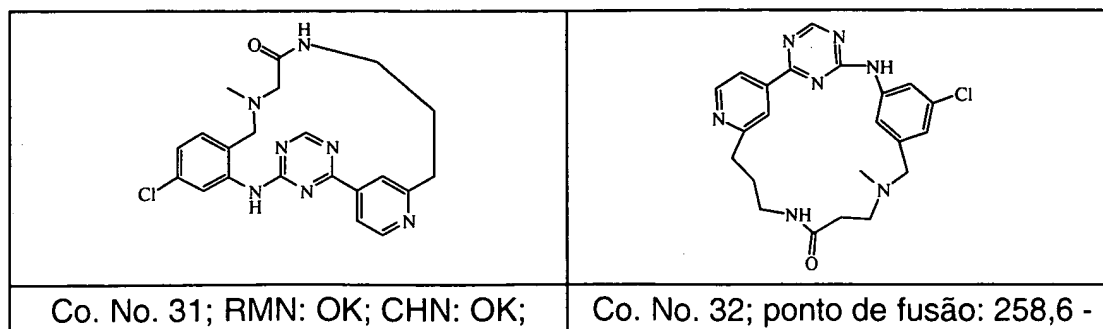
Preparação do composto 8

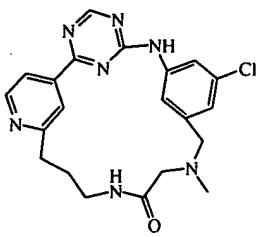
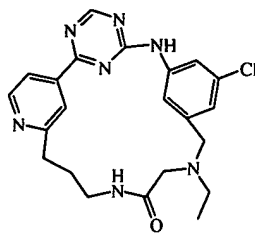


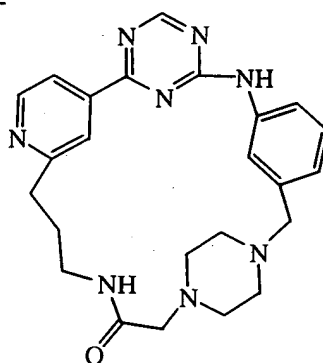
Uma solução do intermediário 28 (0,00229 mol) em DMF (100 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,00458 mol) e DIPEA (0,069 mol) em DMF (200 ml), enquanto agitando vigorosamente. A reação foi extinguida com NH_3/MeOH a 7N (50 ml) e agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. A seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio) e subsequente cristalizado de CH_3CN , produzindo 0,328 g (37%; LCMS: 99% P; ponto de fusão: 257,3 - 258,9°C) do composto 8.

A Tabela F-6 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima.

15 Tabela F-6



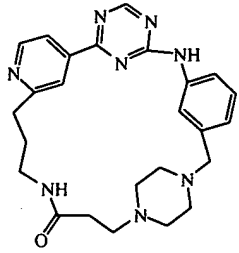
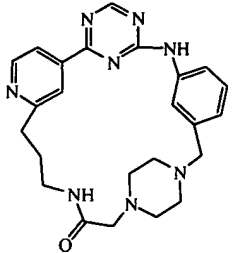
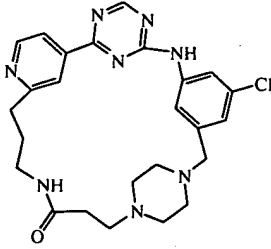
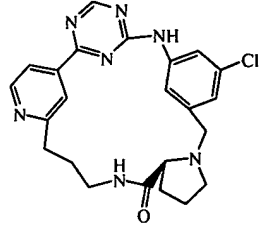
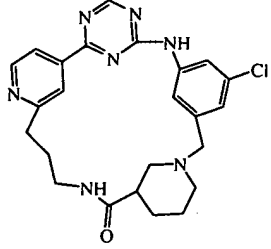
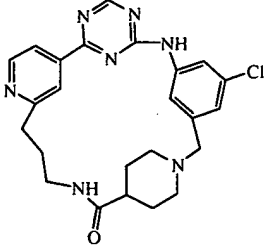
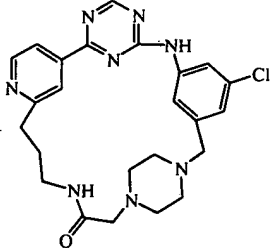
ponto de fusão: 243,8 - 245,6°C	259,7°C
	
Co. No. 33; RMN: OK; CHN: OK; ponto de fusão: 283,9 - 285,6°C	Co. No. 34; ponto de fusão: 239,4 - 240,9°C

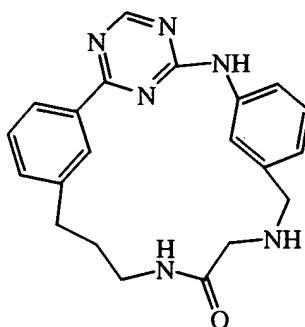
Exemplo B8Preparação do composto 9

Uma solução do intermediário 30 (0,00229 mol) em DMF (100 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,00458 mol) e DIPEA (0,069 mol) em DMF (200 ml), enquanto agitando vigorosamente. A reação
5 foi extinguida com NH_3/MeOH a 7N (50 ml) e agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. A seguir, o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de acetato de amônio). As frações desejadas foram coletadas e o
10 solvente foi evaporado. O concentrado aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 . O solvente do extrato foi evaporado, produzindo 0,296 g (29%; cristais amarelos; LCMS: 98% P; ponto de fusão: 250,4 - 252,1°C) do composto 9.

A Tabela F-7 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima. As abreviações seguintes foram empregadas nas
15 tabelas: $\text{.C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ representa o sal de trifluoroacetato.

Tabela F-7

	
Co. No. 35; .C ₂ HF ₃ O ₂	Co. No. 36; .C ₂ HF ₃ O ₂
	
Co. No. 37; ponto de fusão: 295,8 - 296,7°C	Co. No. 38; ponto de fusão: 287,6 - 288,7°C
	
Co. No. 39; M.P.: 288,7 - 290,1°C	Co. No. 40; ponto de fusão: 298,4 - 300,0°C
	
Co. No. 41; ponto de fusão: 313,1 - 314,8°C	

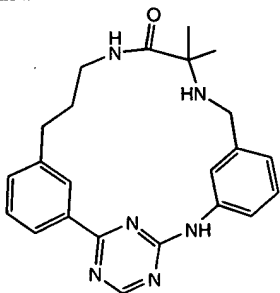
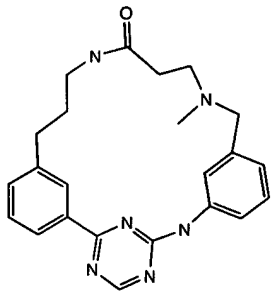
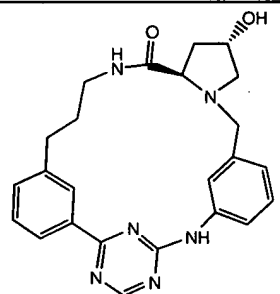
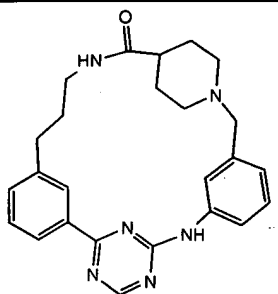
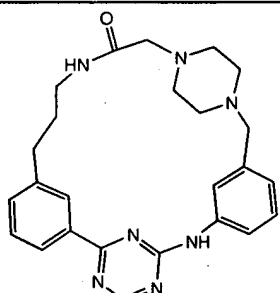
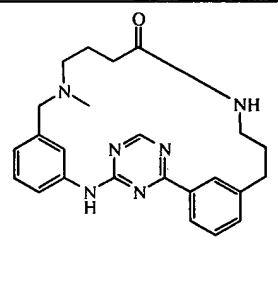
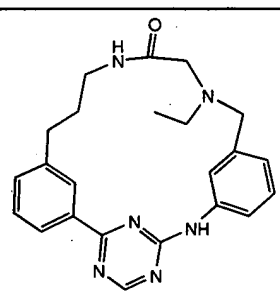
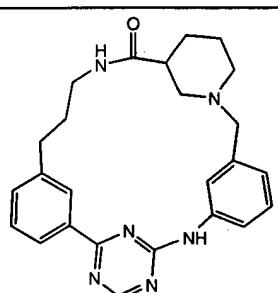
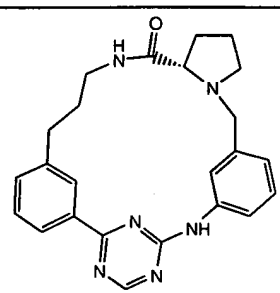
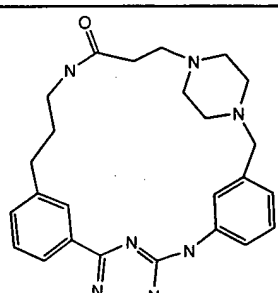
Exemplo B9Síntese do composto 42

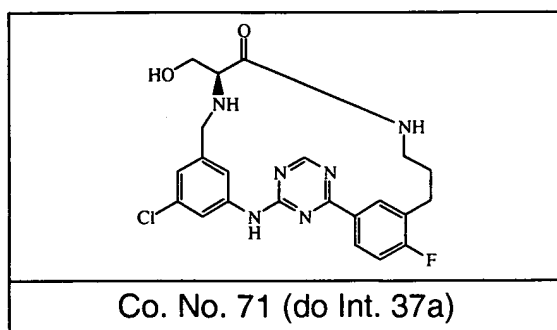
Uma mistura do intermediário 37 (composto bruto) e DIPEA (2,00 mL, 0,012 mol) em 10 mL de DMF foi adicionada em gotas ao HBTU (0,284 g, 0,00075 mol) em 10 mL de DMF. Após adição, o solvente foi evaporado e os resíduos redissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂/MeOH (9:1). Resina Amberlyst A-26 (5,5 g) foi adicionada para eliminar componentes ácidos e a mistura foi agitada durante 24 horas. A filtração produziu o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel, eluente CH₂Cl₂/MeOH, 15:1 a 50:1), fornecendo 0,018 g do composto 42 (19% do intermediário 35, LCMS: 91% P).

A Tabela F-8 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima.

Tabela F-8

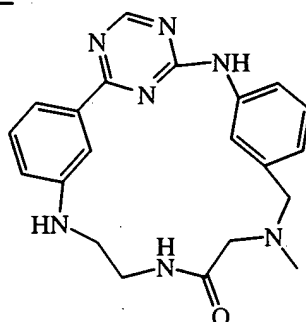
Co. No. 44	Co. No. 45
Co. No. 46	Co. No. 47

	
Co. No. 48	Co. No. 49
	
Co. No. 50	Co. No. 51
	
Co. No. 52	Co. No. 53
	
Co. No. 54	Co. No. 55
	
Co. No. 56;	Co. No. 57



Exemplo B10

Preparação do composto 43

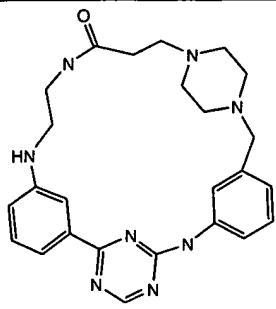
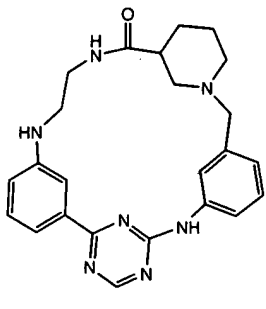
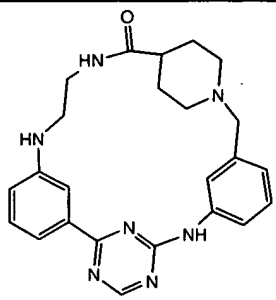
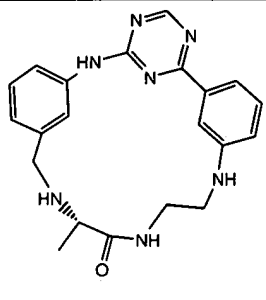
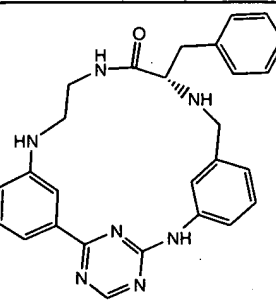
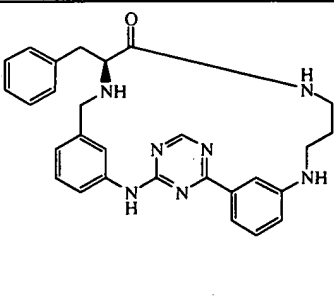


Uma mistura do intermediário 44 (composto bruto) e DIPEA (1,27 mL, 0,0075 mol) em 10 mL de DMF foi adicionada em gotas a HBTU (0,284 g, 0,00075 mol) em 20 mL de DMF. Após adição, o solvente foi evaporado e os resíduos redissolvidos em 10 mL de CH_2Cl_2 . Resina Amberlyst A-26 (5,5 g) foi adicionada para eliminar componentes ácidos e a mistura foi agitada durante o fim de semana. A filtragem produziu o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel, eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 15:1 a 20:1), fornecendo 0,021 g do composto 43 (21% do intermediário 42, LCMS: 90% P).

A Tabela F-9 lista os compostos que foram preparados de acordo com o Exemplo acima.

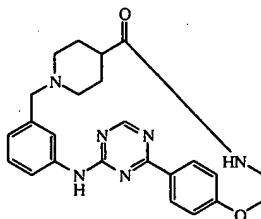
Tabela F-9

Co. No. 58	Co. No. 59

	
Co. No. 60	Co. No. 61
	
Co. No. 62	Co. No. 63
	
Co. No. 64	Co. No. 72 (from Int. 44a)

Exemplo B11

Preparação do composto 73

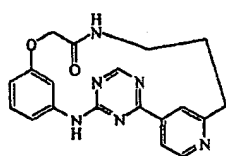


- Uma solução de intermediário (máximo 0,00025 mol) em DMF (10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,000750 mol) e DIPEA (0,0075 mol) em DMF (10 ml). Em adição, a mistura de reação foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Na₂CO₃ foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, em seguida filtrada. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido em THF (10 ml). OH Amberlyst™ A26 (7 g) foi adicionado e a mistura foi agitada du-
- 5

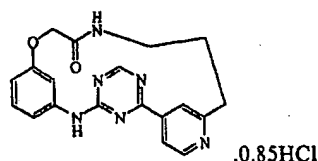
rante a noite à temperatura ambiente. A resina foi filtrada, lavada com uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10/1, e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,0077 g (99% por LCMS) do composto 73.

Exemplo B12

Preparação dos compostos 74 e 75



Composto 74

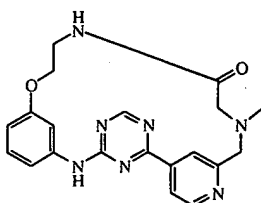


Composto 75

O intermediário (0,002 mol) dissolvido em DMF (50 ml) foi adicionado em gotas a uma mistura de HBTU (0,004 mol) e DIPEA (0,040 mol) em DMF (200 ml). O solvente e DIPEA foram evaporados. O resíduo foi tritura-
do sob MeOH (50 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com MeOH, H_2O e em seguida MeOH novamente. Este resíduo de filtro foi triturado durante a
noite sob solução aquosa de NaHCO_3 a 10%. O precipitado foi filtrado e la-
vado com MeOH, H_2O e em seguida MeOH novamente. Este resíduo foi se-
cado (vácuo, 65°C), produzindo 0,7343 g (100%; LCMS: 96%; ponto de fu-
são: $>350^\circ\text{C}$) do composto 74. Uma parte do composto (0,050 g) foi dissolvi-
da em HCl a 6N em 2-propanol (15 ml). A mistura foi sonicada durante 1 ho-
ra e em seguida armazenada durante a noite no refrigerador. O precipitado
foi filtrado e secado (vácuo, 65°C), produzindo 0,0518 g (85%, LCMS: 95%)
de LCMS do composto 75 como um sal ácido clorídrico (.0.85HCl).

Exemplo B13

Preparação do composto 76

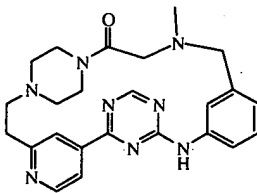


Uma solução do intermediário (máximo 0,00025 mol) em DMF

(10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,000750 mol) e DIPEA (0,01176 mol) em DMF (10 ml). Em adição, a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Na₂CO₃ (2 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, em
 5 seguida filtrada. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido em THF/MeOH 10/1. resina de OH Amberlyst A26 foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A resina foi filtrada e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. As frações de produto
 10 foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo 0,031 g do composto 76.

Exemplo B14

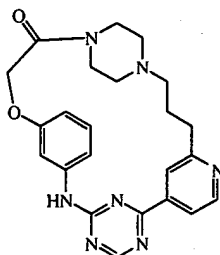
Preparação do composto 77



Uma mistura de intermediário (máximo 0,00102 mol) em DMF
 15 (50 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,00306 mol) e DIPEA (0,0306 mol) em DMF (300 ml). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre solução de CH₂Cl₂/Na₂CO₃ (2x). A camada orgânica separada foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente foi evaporado. O re-
 20 síduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (tampão de NH₄HCO₃), produzindo 0,060 g (13%; ponto de fusão: 246 - 249°C; LCMS: 99%) do composto 77.

Exemplo B15

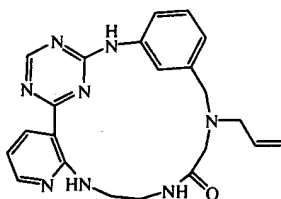
Preparação do composto 78



- O intermediário bruto (0,00053 mol) dissolvido em DMF (50 ml) foi adicionado em gotas a uma mistura de HBTU (0,00106 mol) e DIPEA (0,0053 mol) em DMF (100 ml). NH_3 a 7N em MeOH (20 ml) foi adicionado à mistura de reação e agitado durante 15 minutos. O solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 , solução aquosa saturada de NaHCO_3 foi adicionada e em seguida agitada durante a noite à temperatura ambiente. A camada orgânica foi separada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* sobre sílica gel (eluente: de CH_2Cl_2 a 100% a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ a 7N em MeOH 95/2,5/2,5).
- 10 As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi cristalizado de CH_3CN , produzindo 0,1513 g (66%; LCMS: 100%; ponto de fusão: 266,9°C para 268,1°C; estrutura confirmada de RMN) do composto 78.

Exemplo B16

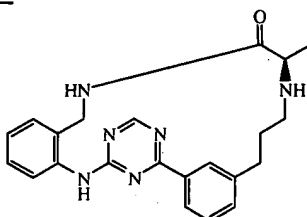
15 Preparação do composto 79



- O intermediário 75 bruto (0,00057 mol) dissolvido em DMF (10 ml) foi adicionado em gotas a uma mistura de HBTU (0,000170 mol) e DIPEA (2 ml) em DMF (20 ml). Quando todos os intermediários foram consumidos, a mistura de reação foi extinguida com solução saturada de NH_3/MeOH (5 ml). O solvente foi evaporado (vácuo). O resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa, produzindo 0,030 g (estrutura confirmada de RMN) do composto 79.
- 20

Exemplo B17

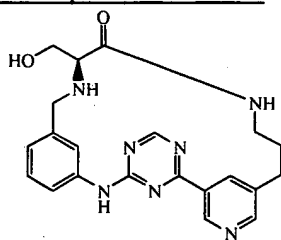
Preparação do composto 80



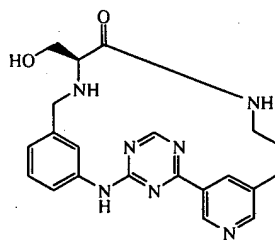
(10 ml) foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,000750 mol) e DIPEA (0,01176 mol) em DMF (10 ml). Em adição, a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Na₂CO₃ (2 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente, em seguida filtrada. O solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi absorvido em THF/MeOH 9/1 (10 - 15 ml). OH Amberlyst® A26 (6 - 7 g) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A resina foi filtrada e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa. As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado, produzindo o composto 80 (8 mg; LCMS: 93%).

Exemplo B18

Preparação do composto 81 e 82



Composto 81

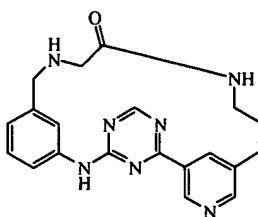


composto 82

O intermediário como uma mistura (0,0118 mol) foi suspenso em DMF (200 ml). Esta suspensão foi adicionada em gotas a uma mistura de HBTU (0,0472 mol) e DIPEA (125 ml) em DMF (100 ml). A mistura de reação foi extinguida com NH₃ a 7N em MeOH. O solvente foi evaporado e o resíduo foi suspenso em H₂O. O precipitado foi filtrado e o resíduo de filtro foi dissolvido em CH₂Cl₂/MeOH. Sílica foi adicionada à solução e em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna sobre sílica gel. As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado em seguida através de cromatografia líquido de alto desempenho de fase reversa quiral. As 2 frações de produto foram coletadas e os solventes foram evaporados, produzindo 0,560 g do composto 81 (configuração S) e 0,250 g do composto 82 (configuração R).

Exemplo B19

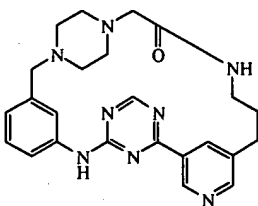
Preparação do composto 83



O intermediário (0,0006 mol) foi adicionado dissolvendo-se em CH_2Cl_2 seco extra (20 ml) e desgaseificado com N_2 durante 5 minutos. 1,3-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona (0,0018 mol) e em seguida $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,035 g) foram adicionado à mistura de reação e agitados durante 24 horas à temperatura ambiente (atmosfera de N_2). Solução aquosa de Na_2CO_3 a 10% e $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10) foram adicionados à mistura de reação. A mistura bifásica resultante foi filtrada e o precipitado foi mantido. A camada orgânica do filtrado básico foi separada e a camada aquosa foi extraída com 3 x 50 mL de CH_2Cl_2 / MeOH (90/10). O solvente foi evaporado e o resíduo foi triturado com CH_3CN a 80°C durante 2 horas. O precipitado foi filtrado, combinado com o precipitado obtido acima e secado, produzindo 0,1593 g (70%; LCMS: 96%; ponto de fusão: $306,1^\circ\text{C}$ a $307,7^\circ\text{C}$; estrutura confirmada de RMN) do composto 83.

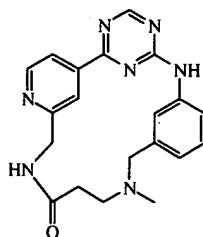
Exemplo B20

15 Preparação do composto 84



Uma solução de intermediário (máximo 0,00025 mol) em DMF (10 ml) foi agitada. DIPEA (0,011 mol) foi adicionado. A solução resultante foi adicionada em gotas a uma solução de HBTU (0,000750 mol) e DIPEA (0,01176 mol) em DMF (10 ml). Depois de uma hora, o solvente foi evaporado. O resíduo foi absorvido em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1. OH Amberlyst® A26 (6 - 7 g) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A resina foi filtrada e o solvente do filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de HPLC de fase reversa, produzindo 0,030 g (27% sobre todas as etapas) do composto 84.

25 Exemplo B21

Preparação do composto 85

O intermediário (0,00038 mol) em DMF (80 ml) foi adicionado em gotas a uma solução de HBTU (0,00114 mol) e DIPEA (0,0019 mol) em DMF (80 ml). NH_3 a 7N em MeOH (50 ml) foi adicionado à mistura de reação. O

5 solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (eluição gradiente padrão com tampão de NH_4OAc). As frações de produto foram coletadas e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e solução aquosa de Na_2CO_3 a 10%. A camada orgânica separada foi secada (MgSO_4), filtrada, o solvente

10 foi evaporado e co-evaporado com CH_3CN . O resíduo foi secado, produzindo 0,033 g (23%; LCMS: 99%; ponto de fusão: 240°C a 241°C ; estrutura confirmada de RMN) do composto 85.

Identificação de compostoMétodos de LCMS:

15 O gradiente de HPLC foi fornecido por um sistema Waters Alliance HT 2790 com uma bomba quaternária com desgaseificador, um coletor de amostras automático, aquecedor de coluna regulado em 40°C e detector de DAD. O fluxo da coluna foi dividido para um detector de arranjo de fotodi-

20 odo Waters 996 (PDA) e um espectrômetro de massa Waters-Micromass ZQ com uma fonte de ionização por eletrovaporização operada em modo de ionização positiva e negativa. Os espectros de massa foram adquiridos por varredura de 100 a 1000 em 1 segundo empregando um tempo de demora de 0,1 segundo. A voltagem da agulha capilar foi 3 kV e a temperatura da fonte foi mantida a 140°C . Nitrogênio foi empregado como o gás do nebulizador. A aquisição de dados foi executada com um sistema de dados Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

25

Método 1:

HPLC de fase reversa foi executada em uma coluna Xterra MS

C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Três fases móveis (fase móvel A: 95% de amonioacetato a 25 mM + 5% acetonitrila; fase móvel B: acetonitrila; fase móvel C: metanol) foram empregadas para executar uma condição gradiente de 100% de A a 50% de B e 50% de C em 6,5 minutos, a 100% de B em 1 minuto, 100% de B durante 1 minuto e reequilibrar com 100% de A durante 1,5 minutos. Um volume de injeção de 10 uL foi empregado.

Método 2:

HPLC de fase reversa foi executada em uma Chromolith (4,6 x 25 mm) com uma taxa de fluxo de 3 ml/minuto. Três fases móveis (fase móvel A: 95% de amonioacetato a 25 mM + 5% de acetonitrila; fase móvel B: acetonitrila; fase móvel C: metanol) foram empregadas para executar uma condição gradiente de 96% de A, 2% de B e 2% de C, a 49% de B e 49% de C em 0,9 minuto, a 100% de B em 0,3 minuto e manutenção durante 0,2 minuto. Um volume de injeção de 2 µl foi empregado. A voltagem do cone foi 10 V para modo de ionização positivo e 20 V para modo de ionização negativo.

Método 3:

HPLC de fase reversa foi executada em uma coluna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) com uma taxa de fluxo de 1,6 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A metanol/H₂O; fase móvel B ácido fórmico a 0,1%) foram empregadas para executar uma condição gradiente de 100% de B a 5% de B 12 minutos. Um volume de injeção de 10 uL foi empregado.

Método 4:

HPLC de fase reversa foi executada em uma coluna YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6 x 50 mm) com uma taxa de fluxo de 2,6 ml/minuto. Um ciclo gradiente foi empregado de 95% de água e 5% de acetonitrila a 95% de acetonitrila em 6,80 minutos.

Método 5:

HPLC de fase reversa foi executada em uma coluna SB-C18 Crt (2,1 x 30 mm, 1,8 µm) com uma taxa de fluxo de 5 ml/minuto. Um ciclo gradiente foi empregado de 95% de água e 5% de acetonitrila a 95% de aceto-

nitrila em 2 minutos.

Tabela: tempo de retenção (RT em minutos) e peso molecular como o MH⁺

Composto N°	Método LCMS	Rt	MH ⁺
Int. 2	3	11,04	433
Int. 23	1	5,38	433
1	1	4,02	386
2	1	4,32	422
8	1	4,73	390
11	3	5,47	516
13	3	3,7	418
14	3	4,32	432
15	3	3,58	430
16	3	3,78	430
9	1	4,63	445
36	3	3,83	445
7	1	4,66	390
6	1	4,86	404
4	3	4,21	391
17	3	4,31	405
23	1	4,09	502
24	3	8,28	432
25	3	7,45	446
26	3	7,63	444
28	3	7,63	430
30	3	7,63	418
31	3	2,07	423
32	1	4,99	438
37	1	5,52	493
38	1	5,79	450
39	1	5,45	464
40	1	4,95	464
41	1	5,32	479
33	1	5,46	424
34	1	5,76	438

Composto N°	Método LCMS	Rt	MH ⁺
42	4	1,976	375
43	4	1,618	390
44	4	2,018	389
45	4	2,346	465
46	4	1,969	405
47	4	2,01	389
48	4	2,091	403
49	4	1,957	403
50	4	2,008	431
51	4	1,932	429
52	4	1,881	444
53	4	1,898	417
54	4	2,007	403
55	4	1,922	429
56	4	2,005	415
57	4	1,895	458
58	4	1,665	445
59	4	1,739	418
60	4	1,717	459
61	4	1,618	430
62	4	1,656	430
63	4	1,663	390
64	4	2,055	466
73	4	1,52	431
74	3	6,42	363
75	3	6,42	363
76	4	1,79	392
77	1	4,32	445
78	3	4,58	432
79	2	0,95	417
66	5	0,571	462
65	1	5,48	418
70	4	1,98	407

Composto N°	Método LCMS	Rt	MH ⁺
71	3	7,64	457
72	4	2,028	481
80	4	1,893	389
83	1	4,08	376
84	1	4,37	445
81	4	1,338	406
85	1	3,86	376
67	3	4,53	404
68	3	4,50	418
69	1	5,20	459

Tabela: tempo de retenção (RT em minutos) e peso molecular como o MH⁺.

Composto N°	Método LCMS	Rt	MH ⁻
10	3	6,63	388
3	3	6,22	402
35	3	6,19	457
12	3	6,78	414
18	3	4,24	415
19	3	4,5	458
5	3	4,95	403
20	3	5	417
21	3	5,02	429
22	3	4,54	472
27	3	7,23	456
29	3	7,1	471

Rotação óptica:

- A rotação óptica foi medida empregando-se um polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ indica a rotação óptica medida com luz no comprimento de onda da linha D (589 nm) de sódio a uma temperatura de 20°C. Após o valor real são mencionados a concentração e o solvente da solução que foi empregada para medir a rotação óptica.
- 5

Composto N°	$[\alpha]_D^{20}$	concentração	solvente
72	-12,08°	C = 7,45 mg/5 ml	DMSO
71	-3,89°	C = 7,71 mg/5 ml	DMF
69	-17,39°	C = 10,35 mg/5 ml	DMF

Métodos de SFC-MS:

O sistema SFC analítico de Berger Instruments (Newark, DE, E.U.A.) consiste em um módulo de controle de bomba dual (FCM-1200) para liberação de dióxido de carbono (CO₂) e modificador, um módulo de controle térmico para aquecimento da coluna (TCM2100) com controle de temperatura na faixa de 1 a 150°C e válvulas de seleção de coluna (Valco, VICI, Houston, TX, E.U.A.) para seis colunas diferentes. O detector de arranjo de fotodiodo (Agilent 1100, Waldbronn, Alemanha) é equipado com uma célula de fluxo de alta pressão (até 40 mPa (400 bar)) e configurado com um coletor de amostras automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, E.U.A.). Um espectrômetro de massa ZQ (Waters, Milford, MA, E.U.A.) com uma interface de eletrovaporização Z ortogonal é acoplado com o sistema SFC. O controle de instrumentos, coleta e processamento de dados foram executados com uma plataforma integrada que consiste no software SFC ProNTTo e software Masslynx.

Método 1:

A SFC-MS foi executada em uma coluna CHIRALCEL OJ-H (500 x 4,6 mm) com uma taxa de fluxo de 3 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: CO₂; fase móvel B: 2-propanol contendo 2-propilamina a 0,2%) foram empregadas para executar uma condição gradiente de 10% de B a 40% de B em 18 minutos a 50% de B em 2 minutos e manter B durante 2 minutos. A temperatura da coluna foi fixada em 50°C. A contrapressão foi mantida em 11 mPa (110 bar).

Método 2:

A SFC-MS foi executada em uma coluna CHIRALCEL OJ-H (500 x 4,6 mm) com uma taxa de fluxo de 3 ml/minuto. Duas fases móveis (fase móvel A: CO₂; fase móvel B: metanol contendo 2-propilamina a 0,2%) foram empregadas para executar uma condição gradiente de 10% de B a 40% de

B em 18 minutos a 50% de B em 2 minutos e manter B durante 2 minutos. A temperatura da coluna foi fixada em 50°C. A contrapressão foi mantida em 11 mPa (110 bar).

Composto Nº	Método SFC-MS	Rt	Excesso Enanti- omérico	MH ⁺
71	2	13,12	98,45	457
80	1	9,79	94,75	389

C. Exemplos farmacológicos

5 C1. Ensaio de GSK-3 cinase

Ensaio de GSK-3 *in vitro* foram executados à temperatura ambiente em um volume de reação de 100 µl de Tris a 25 mM (pH 7,4) contendo MgCl₂.6H₂O a 10 mM, DTT a 1 mM, BSA a 0,1 mg/ml, glicerol a 5%, GSK-3β a 5,7 ng/µl ou GSK-3α a 0,25 ng/µl, peptídeo de CREB biotinizado a 5 µM, ATP a 1 µM, ³³P-ATP a 0,85 µCi/ml e uma quantidade adequada de um composto de teste. Depois de uma hora, a reação foi terminada por adição de 70 µl de mistura de Interrupção (ATP a 0,1 mM, contas de PVT SPA revestidas com estreptavidina a 5 mg/ml, pH 11,0). As contas foram deixadas assentar durante a noite e a radioatividade ligante às contas foi contada em um contador de cintilação de placa de microtitulação e comparada com os resultados obtidos em um experimento de controle (sem a presença de um composto de teste) a fim de determinar a porcentagem de inibição de GSK-3. O valor de IC₅₀, isto é a concentração (M) do composto de teste na qual 50% de GSK-3 é inibido, foi calculada a partir da curva de resposta à dose obtida executando-se o ensaio de GSK-3 acima descrito na presença de quantidades diferentes do composto de teste. Contagem 1 = valor de pIC₅₀ < 6, Contagem 2 = valor de pIC₅₀ de 6 a 7, Contagem 3 = valor de pIC₅₀ de 7 a 8, Contagem 4 = valor de pIC₅₀ >8.

C2. Ensaio celular de GSK-3

25 Os compostos de teste foram testados quanto a sua capacidade para aumentar a incorporação de ¹⁴C-D-glicose em glicogênio em células vivas. Para fazer isto, células Chang (360.000 células/cavidade) foram cultivadas em 0,5 ml de meio MEM Rega 3 suplementado com soro de bezerro

fetal a 10%, L-glutamina a 1% e carbonato de sódio a 2%. Depois de 3 dias, as células foram lavadas com 0,5 ml de salina tamponada por fosfato e revestidas com 1 ml de meio DMEM sem soro e glicose. Em seguida, 2 µl de composto em DMSO e 50 µl de substrato (glicose a 3mM e ^{14}C -D-glicose a 0,5 µCi) foram adicionados e as culturas foram incubadas durante 90 minutos. As células foram em seguida extraídas com 0,5 ml de KOH a 20% durante 60 minutos a 37°C e os lisados de células foram transferidos para tubos de 10 ml contendo 300 µl de glicogênio a 1 mg/ml como proteína portadora. Em seguida à adição de 2 ml de etanol, o glicogênio total foi precipitado durante a noite a -20°C e os precipitados foram recuperados por centrifugação. Os precipitados foram em seguida ressuspensos em 1 ml de água e transferidos para frascos de contador de cintilação e a quantidade de incorporação de ^{14}C -D-glicose em glicogênio foi medida por contagem de cintilação. As contagens para os compostos de acordo com a invenção, foram obtidas a uma concentração de teste de 10^{-6} M. Contagem 1 = 10 a 30% de aumento, Contagem 2 = 30 a 60% de aumento, Contagem 3 = 60 a 80% de aumento e Contagem 4 = > 80% de aumento em incorporação de D-glicose.

A tabela seguinte fornece as contagens para os compostos de acordo com a invenção obtidas nos ensaios de GSK-3 acima mencionados.

Composto N°	C1		C2
	Contagem α	Contagem β	Contagem
1	4	4	3
2	4	4	4
10	4	4	4
8	4	4	4
3	2	3	
35	3	3	4
11	2	2	
12	2	2	
13	2	3	
14	3	3	
15	3	3	
16	3	3	

Composto N°	C1		C2
	Contagem α	Contagem β	Contagem
36	4	4	4
9	4	4	4
7	4	4	3
6	4	4	4
4	3	3	4
17	3	3	
18	2	2	
19	2	3	
5	3	3	4
20	2	3	
21	2	2	
22	2	2	
23	2	2	
24	2	3	
25	3	3	
26	3	3	
27	2	2	
28	2	3	
29	3	3	
30	4	4	4
31	1	1	
32	3	3	
37	3	3	
38	2	2	
39	2	3	
40	4	3	4
41	4	4	4
33	4	4	4
34	4	4	4
42	2		
43	2	3	
44	2		
45	3		

Composto N°	C1		C2
	Contagem α	Contagem β	Contagem
46	4		4
47	3		
48	2		
49	3		
50	3		
51	3		
52	4		4
53	3		
54	4		4
55	3		
56	2		
57	2		
58	3		
59	2		
60	2		
61	2		
62	2		
63	2		
64	2		
73	2		
74	3		
75	3		
76	4		
77	2		
78	3		
79	2		
66	4		4
65	4		3
70	4		4
71	4		4
72	3		
80	2		
83	3		4

Composto N°	C1		C2
	Contagem α	Contagem β	Contagem
84	4		3
81	4		4
85	2		
67	4		4
68	2		
69	3		2

C3. Perfil de Cinase

A inibição *in vitro* de um grupo de cinases foi avaliada empregando-se também a tecnologia de filtragem de fibra de vidro como descrito por Davies, S.P. e outros, Biochem J. (2000), 351; p. 95-105.

- 5 Na tecnologia de filtragem de fibra de vidro a atividade da cinase de interesse é medida empregando-se um substrato apropriado que é incubado com a proteína da cinase acima mencionada na presença de ATP radiorrotulada por (^{33}P). A fosforilação de (^{33}P) do substrato é subsequente-mente medida como radioatividade ligante em um filtro de fibra de vidro.

10 Descrição detalhada

Todas as cinases são pré-diluídas a uma concentração de trabalho de 10x antes da adição no ensaio. A composição do tampão de diluição para cada cinase é detalhada abaixo.

Composição de Tampão	Cinase(s)
MOPS a 20 mM pH 7,0, EDTA a 1 mM, β -mercaptoetanol a 0,1%, Brij-35 a 0,01%, glicerol a 5%, BSA a 1 mg/ml	Aurora-A, CDK1/ciclinaB, CDK2/ciclinaA, CDK2/ciclinaE, CDK3/ciclinaE, CDK5/p35, CDK6/ciclinaD3, CDK7/ciclinaH/Mat1, cSRC, Yes

- 15 Todos os substratos são dissolvidos e diluídos para matérias-primas de trabalho em água desionizada, com exceção da histona H1 que é armazenada em matéria-prima de trabalho de 10x em MOPS a 20 mM pH 7,4.

C3.1. Aurora-A humana

Em um volume de reação final de 25 μl , Aurora-A (h) (5 a 10

mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, LRRASLG a 200 μ M (Kemptide), MgAcetato a 10 mM e [γ - ^{33} P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 50 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

10 C3.2. CDK1/ciclinaB humana

Em um volume de reação final de 25 μ l, CDK1/ciclinaB (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, histona H1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ - ^{33} P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

20 C3.3. CDK2/ciclinaA humana

Em um volume de reação final de 25 μ l, CDK2/ciclinaA (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, histona H1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ - ^{33} P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

30 C3.4. CDK2/ciclinaE humana

Em um volume de reação final de 25 µl, CDK2/ciclinaE (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, histona H1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ -³³P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 µl de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 µl da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

C3.5. CDK3/ciclinaE humana

Em um volume de reação final de 25 µl, CDK3/ciclinaE (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, histona H1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ -³³P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 µl de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 µl da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

C3.6. CDK5/p35 humana

Em um volume de reação final de 25 µl, CDK5/p35 humana (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, histona H1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ -³³P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 µl de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 µl da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

C3.7. CDK6/ciclinaD3 humana

Em um volume de reação final de 25 μ l, CDK6/ciclinaD3 humana (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, histona H1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ - ^{33} P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

C3.8. CDK7/ciclinaH/MAT1 humana

Em um volume de reação final de 25 μ l, CDK7/ciclinaH/MAT1 (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, peptídeo a 500 μ M, MgAcetato a 10 mM e [γ - ^{33} P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

C3.9. cSRC humana

Em um volume de reação final de 25 μ l, cSRC (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, KVEKI-GEGTYGVVYK a 250 μ M (peptídeo de Cdc2), MgAcetato a 10 mM e [γ - ^{33} P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 μ l de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 μ l da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem P30 e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em

metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

C3.10. Yes humana

Em um volume de reação final de 25 µl, Yes (h) (5 a 10 mU) é incubada com MOPS a 8 mM pH 7,0, EDTA a 0,2 mM, poli(Glu, Tyr) 4:1 a 0,1 mg/ml, MgAcetato a 10 mM e [γ -³³P-ATP] (atividade específica aproximada 500 cpm/pmol, concentração como requerida). A reação é iniciada pela adição da mistura de MgATP. Depois da incubação durante 40 minutos à temperatura ambiente, a reação é interrompida pela adição de 5 µl de uma solução de ácido fosfórico a 3%. 10 µl da reação são em seguida manchados em uma esteira de filtragem A e lavados três vezes durante 5 minutos em ácido fosfórico a 75 mM e uma vez em metanol antes da secagem e contagem de cintilações.

A tabela seguinte fornece as contagens para os compostos de acordo com a invenção, obtidas em uma concentração de teste de 10^{-6} M empregando-se os ensaios de cinase acima mencionados. Contagem 1 = 10 a 30% de inibição, Contagem 2 = 30 a 60% de inibição, Contagem 3 = 60 a 80% de inibição e Contagem 4 = > 80% de inibição.

Cpd. Nº	C3.1	C3.2	C3.3	C3.4	C3.5	C3.6	C3.7	C3.8	C3.9	C3.10
1	1	4	4	4	4	4	4	4	3	3
2	2	4	4	4	4	4	4	3	4	4
10	1	4	4	4	4	4	4	4	2	2
8		4	4	4	4	3	2	2		
3	1	4	4	4	3	3	2	4	2	2
35	1	4	4	4	4	4	3	4	2	2
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	3	4	4	3	2	1	3	2	2
13	2	1	2	2	2	1	1	2	2	1
14	2	2	4	1	2	1	1	2	2	1
15	1	1	2	2	1	1	1	2	1	1
36	1	4	4	4	3	3	1	2	1	1
9		4	4	4	3	2	1	2		
7	1	4	4	4	4	4	1	2	2	2

Cpd. №	C3.1	C3.2	C3.3	C3.4	C3.5	C3.6	C3.7	C3.8	C3.9	C3.10
6	4	4	4	4	4	4	2	4	2	1
17		4	4	4	4	4	2	3		
18		3	4	4	3	2	1	2		
19		4	4	4	4	3	2	2		
20		3	4	4	4	3	1	2		
21		4	4	4	4	3	1	2		
22		4	4	4	4	2	1	1		
23		2	3	4	3	2	1	1		
24		2	3	3	2	2	1	3		
25		3	4	4	3	2	2	2		
26		1	3	4	3	2	1	2		
27		2	3	2	1	2	1	1		
31		3	2	3	4	4	1	1		
30		4	4	4	4	4	1	3		
32		4	4	4	3	4	1	2		
37		4	4	4	4	4	2	3		
38		4	4	4	3	2		3		
39		2	3	3	2	1		3		
40		4	4	4	4	4	2	3		
41		4	4	4	3	3	1	2		
33		4	4	4	4	4	3	3		
34		4	4	4	4	4	2	2		
58		2	3	2	1	2	1			
54		3	4	4	2	3	1	1	1	2
52		4	4	4	2	3		1		
46		4	4	4	4	4	1	1		
65			2							
66		4	3	4	3	3		1		1
71	2	4	2	4	4	4	2	4	4	4
83	2		2						2	2
84		3	2	3	2	2		1		
81	1	4	3	4	3	3	1	1	1	1

D. Exemplos de composição

As formulações seguintes exemplificam composições farmacêuticas típicas adequadas para administração sistêmica a pacientes animais e humanos de acordo com a presente invenção.

- 5 "Ingrediente ativo" (A.I.) tal como empregado ao longo destes exemplos refere-se a um composto de fórmula (I) ou um sal de adição farmacêuticamente aceitável deste.

Exemplo D.1: comprimidos revestidos por película.

Preparação de núcleo de comprimido

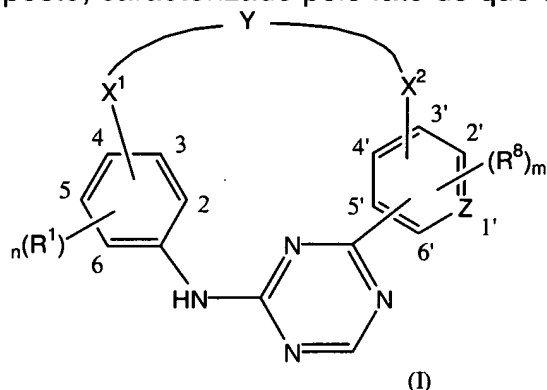
- 10 Uma mistura de A.I. (100 g), lactose (570 g) e amido (200 g) foi misturada bem e depois disso umedecida com uma solução de sulfato de dodecila de sódio (5 g) e polivinil pirrolidona (10 g) em cerca de 200 ml de água. A mistura de pó úmida foi peneirada, secada e peneirada de novo. Em seguida nesse ponto foi adicionada celulose microcristalina (100 g) e óleo
- 15 vegetal hidrogenado (15 g). O conjunto foi misturado bem e prensado em comprimidos, produzindo 10.000 comprimidos, cada um compreendendo 10 mg do ingrediente ativo.

Revestimento

- A uma solução de metil celulose (10 g) em etanol desnaturado
- 20 (75 ml) nesse ponto foi adicionada uma solução de etil celulose (5 g) em DCM (150 ml). Em seguida nesse contexto foram adicionados DCM (75 ml) e 1,2,3 propanotriol (2,5 ml). Polietileno glicol (10 g) foi fundido e dissolvido em diclorometano (75 ml). Esta solução foi adicionada à primeira e em seguida neste contexto foram adicionados octadecanoato de magnésio (2,5 g),
- 25 polivinil-pirrolidona (5 g) e suspensão de cor concentrada (30 ml) e o conjunto foi homogeneizado. Os núcleos dos comprimidos foram revestidos com a mistura assim obtida em um aparelho de revestimento.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (I):



as formas de *N*-óxido, os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

5 m representa um número inteiro de 1 a 4;

n representa um número inteiro de 1 a 4;

Z representa N ou C;

Y representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -C₁₋₄alquil-NR⁹-C₁₋₄alquil-,
C₁₋₆alquil-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆alquil-, -Het¹²-C₁₋₆alquil-, -CO-Het¹³-C₁₋₆alquil-,
10 -CO-NR¹⁰-C₁₋₆alquil-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-, ou -Het²-CO-NR⁶-
em que o ligador -C₁₋₆alquil- em -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-
é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou
mais substituintes selecionados de hidróxi, metóxi, aminocarbonila, halo,
fenila, indolila, metilsulfeto, tiol, hidroxifenila, cianofenila, amina e hidroxicar-
15 bonila;

X¹ representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi-, C₁₋₄alquil-CO-, C₂₋₄alquenila, C₂₋₄alquinila, ou C₁₋₄alquil-NR³-, em que a referida C₁₋₄alquila ou C₂₋₄alquenila é opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes de halo;

20 X² representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi-, C₁₋₄alquil-CO-, C₂₋₄alquenila, C₂₋₄alquinila, ou C₁₋₄alquil-NR⁷-, em que a referida C₁₋₄alquila ou C₂₋₄alquenila é opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes de halo;

R¹ e R⁸ cada qual independentemente representam hidrogênio,
25 Het¹⁴, ciano, halo, hidróxi, C₁₋₆alcóxi-, C₁₋₆alquil-, mono- ou di(C₁₋₄al-

quil)amina-carbonil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-sulfonila, C₁₋₆alcóxi- substituído com halo ou R¹ representa C₁₋₆alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

5 R² e R⁹ cada qual independentemente representam hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₂₋₄alquenila, Het³, Het⁴-C₁₋₄alquil-, Het⁵-C₁₋₄alquilcarbonil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-C₁₋₄alquil-carbonil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C₁₋₄alquilóxi-;

10 R³ e R⁷ cada qual independentemente representam hidrogênio, C₁₋₄alquila, Het⁶, Het⁷-C₁₋₄alquil-, C₂₋₄alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het⁸-C₁₋₄alquilaminocarbonil-, C₂₋₄alquenilsulfonil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C₁₋₄alquilóxi-;

15 R⁴, R⁵, R⁶ e R¹⁰ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila opcionalmente substituída com hidróxi, Het⁹ ou C₁₋₄alquilóxi;

20 Het¹ e Het² cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que os referidos Het¹ e Het² são opcionalmente substituídos com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina- ou amina-carbonil-;

25 Het³ e Het⁶ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila ou piperidinila em que os referidos Het³ e Het⁶ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poli-hidróxi-C₁₋₄alquil-;

30 Het⁴, Het⁷ e Het⁹ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que os referidos Het⁴, Het⁷ e Het⁹ são opcionalmente substituídos com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila,

C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidroxi-C₁₋₄alquil-;

Het⁵ representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila ou piperidinila em que o referido Het⁵ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidroxi-C₁₋₄alquil-;

Het¹⁰, Het¹¹ e Het¹³ cada qual independentemente representam um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que os referidos Het¹⁰, Het¹¹ e Het¹³ são opcionalmente substituídos com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil-, amina-carbonil- ou mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina-;

Het¹² representa um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, imidazolidinila ou pirazolidinila em que o referido Het¹² é opcionalmente substituído com amina, hidróxi, C₁₋₄alquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, fenila, fenil-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquil-óxi-C₁₋₄alquil-, mono- ou di(C₁₋₄alquil)amina- ou amina-carbonil-;

Het¹⁴ representa um heterociclo selecionado de morfolinila; pirrolidinila; piperazinila; imidazolila; pirrolila; 2,3,4-triazapirrolila; 1,2,3-triazolila; pirazolila; ou piperidinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidroxi-C₁₋₄alquil-.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

m representa 1;

n representa 1;

Z representa N ou C, em particular N;

Y representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -C₁₋₄alquil-NR⁹-C₁₋₄alquil-, C₁₋₆alquil-CO-Het¹⁰-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆alquil-, -Het¹²-C₁₋₆alquil-, -CO-Het¹³-C₁₋₆alquil-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆alquil-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-, -Het²-CO-NR⁶- em

que o ligador -C₁₋₆alquil- em -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, metóxi, aminocarbonila, halo, cianofenila e fenila;

5 X¹ representa uma ligação direta, -C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquil-NR³;

X² representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi-, C₁₋₄alquil-CO-, C₂₋₄alquenila, C₂₋₄alquinila ou C₁₋₄alquil-NR⁷- em que a referida C₂₋₄alquenila é opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou

10 mais substituintes de halo;

R¹ representa hidrogênio, Het¹⁴ ou halo;

R² representa hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₂₋₄alquenila ou Het⁴-C₁₋₄alquil-;

15 R³ e R⁷ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

R⁸ representa hidrogênio;

R⁹ representa hidrogênio ou C₁₋₄alquila; em particular R⁹ representa hidrogênio, metila, etila ou isopropila; mais particularmente hidrogênio, metila ou etila;

20 R⁴, R⁵, R⁶ e R¹⁰ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

Het¹ e Het² cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het¹ ou Het² é opcionalmente substituído com hidróxi; em particular Het¹ representa pirrolidinila ou
25 piperazinila e Het² representa piperidinila, piperazinila ou pirrolidinila em que a referida pirrolidinila é opcionalmente substituída com hidróxi;

Het⁴ representa piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₄alquila;

30 Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² e Het¹³ cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que os referidos Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² e Het¹³ são opcionalmente substituídos com hidróxi; em particular Het¹⁰, Het¹¹, Het¹² e Het¹³ representam piperazinila;

Het¹⁴ representa morfolinila; pirrolidinila; pirrolila; 1,2,3-triazolila; 2,3,4-triazapirrolila; piperidinila ou piperazinila em que o referido Het¹⁴ é opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

m representa 1;

n representa 1;

Z representa N ou C, em particular N;

Y representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -Het¹¹-CO-C₁₋₆alquil-, -CO-Het¹³-C₁₋₆alquil-, -CO-NR¹⁰-C₁₋₆alquil-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵-, ou -Het²-CO-NR⁶- em que o ligador -C₁₋₆alquil- em -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com hidróxi;

X¹ representa -C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquilóxi- ou C₁₋₄alquil-NR³;

X² representa uma ligação direta, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alquilóxi ou C₁₋₄alquil-NR⁷-;

R¹ representa hidrogênio ou halo;

R⁸ representa hidrogênio ou halo;

R² representa hidrogênio, C₁₋₄alquila, ou Het⁴-C₁₋₄alquil-;

R³ e R⁷ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R¹⁰ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila;

Het¹ e Het² cada qual independentemente representam pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het¹ ou Het² é opcionalmente substituído com hidróxi;

Het⁴ representa piperazinila opcionalmente substituída com C₁₋₄alquila;

Het¹¹ representa piperidinila ou piperazinila; em particular piperazinila;

Het¹³ representa piperidinila ou piperazinila; em particular piperazinila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pe-

lo fato de que:

m representa 1;

n representa 1;

Z representa N ou C;

5 Y representa $-C_{1-4}\text{alquil}-NR^9-C_{1-4}\text{alquil}-$, $-NR^2-C_{1-6}\text{alquil}-CO-NR^4-$, $-\text{Het}^1-C_{1-6}\text{alquil}-CO-NR^5-$ ou $\text{Het}^2-CO-NR^6-$ em que o ligador $C_{1-6}\text{alquila}$ em -Y- é opcionalmente substituído com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halo ou fenila;

10 X^1 representa $C_{1-4}\text{alquila}$ ou $C_{1-4}\text{alquilóxi}$; em particular etila ou etóxi;

X^2 representa $C_{1-4}\text{alquila}$, $C_{1-4}\text{alquilóxi}$, ou $-NR^7-C_{1-4}\text{alquila}$; em particular propila, $-NR^7\text{-etil-}$ ou $NR^7\text{-propil-}$;

R^1 representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;

R^2 representa hidrogênio, $C_{1-4}\text{alquila}$ ou $C_{2-4}\text{alquenila}$;

15 R^4 representa hidrogênio; R^5 representa hidrogênio ou $C_{1-4}\text{alquila}$;

R^6 representa hidrogênio ou $C_{1-4}\text{alquila}$; R^7 representa hidrogênio ou $C_{1-4}\text{alquila}$;

R^8 representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;

20 R^9 representa hidrogênio ou $C_{1-4}\text{alquila}$;

Het^1 representa piperazinila ou piperidinila;

Het^2 representa pirrolidinila, piperidinila ou piperazinila em que o referido Het^2 é opcionalmente substituído com hidróxi.

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

14-metil-3,5,7,14,17,22,27-

heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-19-in-16-ona;

(19Z)-19-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-

30 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-

1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,19,21,23-decaen-16-ona;

14-metil-3,5,7,14,17,22,27-

- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
1,8,10,12,17,22,26,32-
- 5 octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]tritriaconta-
3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona;
1,8,10,12,17,22,25,31-
- octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
17-metil-3,5,7,14,17,22,27-
- 10 heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-15-ona;
18-metil-3,5,7,15,18,23,28-
- heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
- 15 14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-
- octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-
- octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
- 20 1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
18-etil-3,5,7,15,18,23,28-
- heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
5-cloro-1,8,10,12,17,22,30-
- 25 heptaazapentaciclo[22.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]hentriaconta-
3(31),4,6,9(30),10,12,14(29),15,17-nonaen-23-ona;
5-cloro-1,8,10,12,17,22,25,31-
- octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
- 30 10-cloro-14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
- heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;

10-cloro-14-etil-3,5,7,14,17,22,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;

5 incluindo as formas de *N*-óxido, os sais de adição farmacêutica-
mente aceitáveis e as formas estereoquimicamente ativas dos mesmos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dos sais de ácido trifluoroacético de:

- 18-etil-3,5,7,15,18,23,28-
heptaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
10 1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,21,23,28-
octaazatetraciclo[20.3.1.1~2,6~.1~8,12~]octacosa-
1(26),2(28),3,5,8(27),9,11,22,24-nonaen-16-ona;
1,8,10,12,17,22,25,31-
15 octaazapentaciclo[23.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]dotriaconta-
3(32),4,6,9(31),10,12,14(30),15,17-nonaen-23-ona;
14-metil-3,5,7,14,17,20,22,27-
octaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona;
20 14-metil-3,5,7,14,17,22,27-
heptaazatetraciclo[19.3.1.1~2,6~.1~8,12~]heptacosa-
1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,21,23-nonaen-16-ona; ou
1,8,10,12,17,22,26,32-
octaazapentaciclo[24.2.2.1~3,7~.1~9,13~.1~14,18~]tritriaconta-
25 3(33),4,6,9(32),10,12,14(31),15,17-nonaen-23-ona.

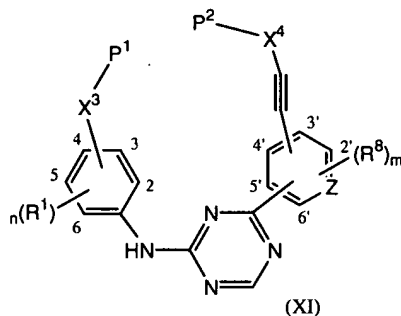
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para a produção de
30 um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças mediadas por atividade de GSK-3.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

10. Intermediário, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (XI)



5 os sais de adição farmacologicamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas do mesmo, em que

n representa um número inteiro de 1 a 4; m representa um número inteiro de 1 a 4;

Z representa N ou C;

10 P_1 e P_2 cada qual independentemente representam hidróxi, halo, hidroxicarbonil-, halocarbonil-, C_{1-6} alquiloxycarbonil- ou C_{1-6} alquiloxycarbonil- C_{1-4} alquil-;

X^3 representa C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquil- NR^{20} ;

X^4 representa C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alquil- NR^{21} ;

15 R^1 e R^8 cada qual independentemente representam hidrogênio, ciano, halo, hidróxi, C_{1-6} alcóxi-, C_{1-6} alquil-, mono- ou di(C_{1-4} alquil)aminocarbonil-, mono- ou di(C_{1-4} alquil)amina-sulfonil-, C_{1-6} alcóxi- substituído com halo ou R^1 representa C_{1-6} alquila substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidróxi ou halo;

20 R^{20} e R^{21} cada qual independentemente representam hidrogênio, C_{1-4} alquila, Het^{20} , Het^{21} - C_{1-4} alquil-, C_{2-4} alquenilcarbonil- opcionalmente substituído com Het^{22} - C_{1-4} alquilaminocarbonil-, C_{2-4} alquenilsulfonil-, C_{1-4} alquiloxi- C_{1-4} alquil- ou fenila opcionalmente substituída com um ou onde possível dois ou mais substituintes selecionados de hidrogênio, hidróxi, amina ou C_{1-4} alquilóxi-;

25 Het^{20} representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, ou piperidinila em que o referido Het^{20} é opcionalmente

substituído com C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidroxi-C₁₋₄alquil-;

Het²¹ representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, ou piperidinila em que o referido Het²¹ é opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidroxi-C₁₋₄alquil-;

Het²² representa um heterociclo selecionado de morfolinila, pirrolidinila, piperazinila, ou piperidinila em que o referido Het²² é opcionalmente substituído com C₁₋₄alquila, C₃₋₆cicloalquila, hidróxi-C₁₋₄alquil-, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquila ou poliidroxi-C₁₋₄alquil-.

11. Intermediário de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que:

n representa 1; m representa 1;

Z representa N ou C, em particular N;

P₁ e P₂ cada qual independentemente representam hidróxi, C₁₋₆alquiloxicarbonila ou C₁₋₆alquiloxicarbonil-C₁₋₄alquil-;

X³ representa -C₁₋₄alquil- ou C₁₋₄alquil-NR²⁰-;

X⁴ representa -C₁₋₄alquil- ou pC₁₋₄alquil-NR²¹-;

R¹ representa hidrogênio ou halo;

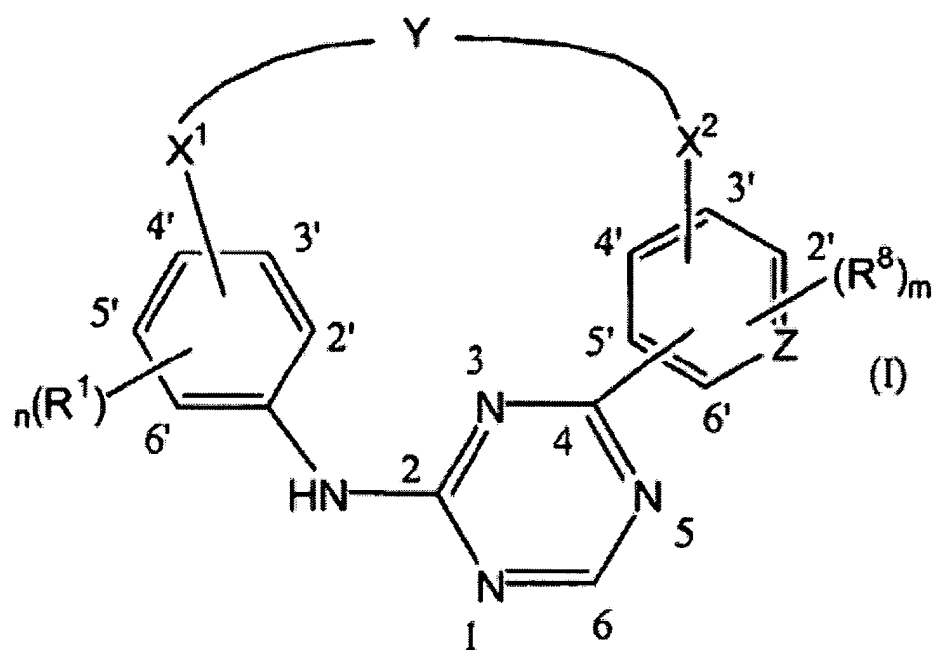
R⁸ representa hidrogênio;

R²⁰ e R²¹ cada qual independentemente representam hidrogênio ou C₁₋₄alquila.

12. Intermediário de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

13. Uso de um intermediário como definido na reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento para a prevenção ou tratamento de doenças mediadas por atividade de GSK-3.

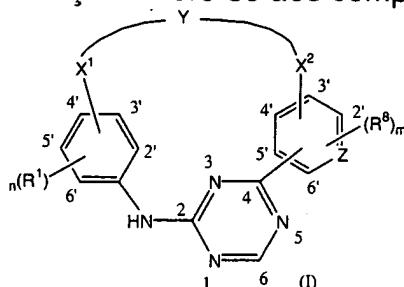
14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um intermediário como definido em qualquer uma das reivindicações 10 e 11.



RESUMO

Patente de Invenção: "ANILINO-PIRIDINOTRIAZINAS CÍCLICAS COMO INIBIDORAS DE GSK-3, SEUS USOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INTERMEDIÁRIO, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

5 A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I),



as formas de *N*-óxido, os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis e as formas estereoquimicamente isoméricas dos mesmos, em que

m representa 1, *n* representa 1, *Z* representa N ou C, em particular N;

10 -X¹- representa C₁₋₄alquila, em particular metila;
 -X²- representa -C₁₋₄alquil- ou -C₁₋₄alquil-NR⁷-, em particular propila, -etil-NR⁷- ou -propil-NR⁷-;

-Y- representa -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴-, -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- ou -Het²-CO-NR⁶- e onde o ligador -C₁₋₆alquil- de -NR²-C₁₋₆alquil-CO-NR⁴- ou -Het¹-C₁₋₆alquil-CO-NR⁵- é opcionalmente substituído com um ou
 15 onde possível dois ou mais substituintes seleccionados de hidróxi, halo e fenila;

R¹ representa hidrogênio, cloro, flúor ou bromo;

R² representa -C₁₋₄alquil-, em particular etila ou metila;

20 R⁷ representa hidrogênio;

R⁸ representa hidrogênio;

R⁴, R⁵ e R⁶ representam hidrogênio;

Het¹ é seleccionado de piperazinila ou piperidinila, em particular -piperazinila;

25 Het² seleccionado de pirrolidinila ou piperidinila, em particular pirrolidinila em que a referida pirrolidinila é opcionalmente substituída com hidróxi.