



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

(21) **PI 0714409-1 A2**

(22) Data de Depósito: 12/07/2007
(43) Data da Publicação: 12/03/2013
(RPI 2201)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/14
C07D 405/14
C07D 413/14
A61K 31/435
A61P 9/00
A61P 11/00
A61P 29/00

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INIBIDORES DE ALK-5

(30) **Prioridade Unionista:** 14/07/2006 EP 06 117227.6,
25/08/2006 EP 06 119564.0

(73) **Titular(es):** Novartis AG

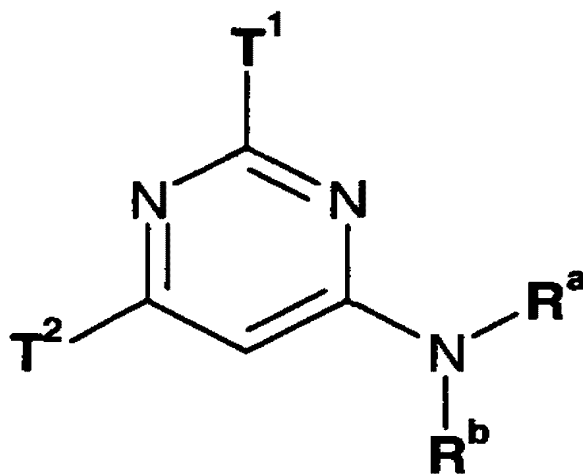
(72) **Inventor(es):** Catherine Leblanc, Claire Adcock, Duncan Shaw, Maude Nadine Pierrette Pipet, Nikolaus Johannes Stiefl, Robert Alexander Pulz, Robin Alec Fairhurst

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007006192 de
12/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/006583de
17/01/2008

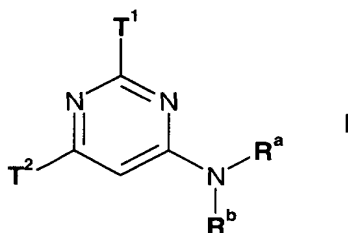
(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INIBIDORES DE ALK-5. Compostos de fórmula (I) na forma livre ou de sal ou de solvato, em que T^1 , T^2 , R^a e R^b têm os significados conforme indicados no relatório descritivo, são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas das vias aéreas, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, fibrose do fígado, doenças musculares e distúrbios esqueléticos sistêmicos. Composições farmacêuticas que contêm os compostos e processos para preparar os compostos são também descritos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INIBIDORES DE ALK-5**".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos e ao seu uso como produtos farmacêuticos, em particular para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas das vias aéreas, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, fibrose do fígado, doenças musculares tais como atrofias musculares e distrofias musculares, e distúrbios esqueléticos sistêmicos tal como osteoporose.

Em um aspecto a presente invenção proporciona um composto de fórmula I



na forma livre ou de sal ou de solvato, em que

T^1 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas ou três posições por R^1 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_3 - C_5 -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquiltio, halo, halo- C_1 - C_8 -alquila, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi ou nitro;

T^2 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas ou três posições por R^1 , R^2 , R^5 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alcoxicarbonila, C_1 - C_8 -alquiltio, halo, halo- C_1 - C_8 -alquila, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi ou nitro; qualquer um de R^a e R^b é independentemente hidrogênio;

C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por R^4 ;

C_3 - C_{10} -cicloalquila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por hidróxi, amino, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alcóxi, halo, ciano, oxo, carbóxi ou nitro; ou

C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma, duas ou três posições por halo, hidróxi, amino, ciano, oxo, carbóxi, nitro ou R^5 ;

R^1 é C_1 - C_8 -alquila, C_2 - C_8 -alquenila ou C_2 - C_8 -alquinila opcional-

mente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, ciano, amino ou halo;

5 R^2 é C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por halo, hidróxi, R^1 , R^5 , C_1 - C_8 -alquiltio, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, carbóxi, nitro, - O - C_6 - C_{15} -arila, halo- C_1 - C_8 -alquila, - NR^6R^7 , - C_1 - C_8 -alquil- NR^6R^7 , - O - C_1 - C_8 -alquila- NR^6R^7 , - C_1 - C_8 -alquil- R^5 , - O - R^1 , - O - R^5 , - $C(=O)$ - R^5 , - $C(=O)$ - NH_2 , - $C(=O)$ - NR^6R^7 , - $C(=O)$ - O - R^1 , - O - $C(=O)$ - R^1 , - SO_2 - NH_2 , - SO_2 - R^1 , - NH - SO_2 - C_1 - C_8 -alquila, - $C(=O)$ - NH - R^5 , - SO_2 - C_6 - C_{15} -arila, - SO_2 - R^5 , - SO_2 - NR^6R^7 ou por C_1 - C_8 -alcóxi opcionalmente substituído em uma posição por di(C_1 - C_8 -alquil)amino;

10 R^4 é hidróxi, amino, C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alquiltio, halo, halo- C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, carbóxi, nitro, - $N(H)$ - $C(=NH)$ - NH_2 , - $N(H)$ - SO_2 - R^2 , - R^2 , - $C(=O)$ - R^2 , - $C(=O)$ - R^5 , - O - R^2 , - O - R^5 , - $N(H)$ - R^5 , - $N(H)$ - R^2 , - NR^6R^7 , - $C(=O)$ - R^1 , - $C(=O)$ - NH_2 , - SO_2 - R^5 , - $C(=O)$ - O - R^1 , - $C(=O)$ - O - R^2 , - $C(=O)$ - O - R^5 , - SO_2 - R^2 ou - $C(=O)$ - $N(H)$ - C_1 - C_8 -alquil- $C(=O)$ - $N(H)$ - R^2 ;

ou R^4 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, cujo grupo é opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por hidróxi, halo, oxo, ciano, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, carbóxi, nitro, - $N(H)$ - R^1 ,
20 - $N(H)$ - SO_2 - C_1 - C_8 -alquila, - $N(H)$ - $C(=O)$ - C_1 - C_4 -alquil- R^2 , - $C(=O)$ - NH_2 , - $C(=O)$ - NR^6R^7 , - $C(=O)$ - $N(H)$ - C_1 - C_8 -alquil- R^6 , - $C(=O)$ - R^2 , - $C(=O)$ - R^5 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alquiltio, C_3 - C_{10} -cicloalquila, - $C(=O)$ - R^1 , halo- C_1 - C_8 -alquila, - R^2 , - C_1 - C_8 -alquil- R^2 , - R^5 , - SO_2 - C_1 - C_8 -alquila, - SO_2 - R^2 , - SO_2 - R^5 ou - SO_2 - NR^6R^7 ou por C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

25 ou R^4 is C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, C_1 - C_8 -alcóxi, - O - C_6 - C_{15} -arila ou por C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

ou R^4 é C_3 - C_{10} -cicloalquila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, amino, halo, ciano, carbóxi, nitro ou C_1 - C_8 -alquila;

30 R^5 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por oxo, amino, halo, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, hidróxi, carbóxi, nitro, - R^1 , C_1 - C_8 -

alcóxi, C₁-C₈-alquiltio, halo-C₁-C₈-alquila, -C(=O)-NH₂ ou -SO₂-NH₂; e

R⁶ e R⁷ são independentemente hidrogênio, -R¹, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, C₆-C₁₅-arila, -C₁-C₈-alquil-C₆-C₁₅-arila, R⁵ ou -C₁-C₈-alquil-R⁵;

- 5 com a condição que quando T¹ for piridin-2-ila, T² é piridin-3-ila e R^a for hidrogênio, então R^b não será 2(1H-indol-3-il)etila.

Os termos usados no relatório descritivo têm os seguintes significados:

- 10 "Opcionalmente substituído em uma, duas ou três posições", como usado aqui, significa o grupo referido que pode ser substituído em uma ou duas ou três posições por qualquer um ou qualquer combinação dos radicais listados depois dele.

- 15 "Halo" ou "halogênio", como usado aqui, significa um elemento que pertence ao grupo 17 (anteriormente grupo VII) da Tabela Periódica dos Elementos, que pode ser, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo.

"C₁-C₈-alquila", como usado aqui, significa uma alquila de cadeia linear ou ramificada que contém de um a oito átomos de carbono.

- 20 "C₂-C₈-alquenila", como usado aqui, significa hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que contém dois a dez átomos de carbono e uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono.

"C₂-C₈-alquinila", como usado aqui, significa hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que contém de dois a oito átomos de carbono e uma ou mais ligações triplas de carbono-carbono.

- 25 "C₆-C₁₅-arila", como usado aqui, significa um grupo aromático de 6 a 15 átomos no anel. Exemplos de grupos C₆-C₁₅-arila incluem, mas sem limitação, fenila, fenileno, benzenotriíla, indanila, naftila, naftileno, naftalenotriíla e antrileno.

- 30 "Grupo heterocíclico de 4 a 14 membros", como usado aqui, significa um anel heterocíclico de 4 a 14 membros contendo pelo menos um heteroátomo no anel selecionado do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre, que pode ser saturado, parcialmente saturado ou insaturado. Exemplos de grupos heterocíclicos de 4 a 14 membros incluem, mas

sem limitação, furano, azetidina, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, tetraidrotiopirano, tetraidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indol, tiazol, isoquinolina, benzotiofeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzofurano, diidrobenzofurano, benzodioxol, benzimidazol, tetraidronaftiridina, pirrolpiridina, tetraidrocarbazol, benzotriazol e tetraidrotiopiranoindol. O grupo heterocíclico de 4 a 14 membros pode ser não-substituído ou substituído.

"Grupo N-heterocíclico", como usado aqui, significa um grupo heterocíclico, em que pelo menos um dos átomos no anel é um átomo de nitrogênio. O grupo N-heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído.

"C₃-C₁₀-cicloalquila" significa um anel carbocíclico totalmente saturado tendo de 3 a 10 átomos de carbono no anel, por exemplo, um grupo monocíclico tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclonoila ou ciclodecila, ou um grupo bicíclico tal como bicicloetpila ou biciclooctila.

"Halo-C₁-C₈-alquila", como usado aqui, significa C₁-C₈-alquila, como anteriormente definida, substituída por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente um, dois ou três átomos de halogênio.

"C₁-C₈-alquilamino" e "di(C₁-C₈-alquil)amino", como usados aqui, significam amino-substituídos por um ou dois grupos C₁-C₈-alquila como anteriormente definidos, que podem ser iguais ou diferentes.

C₁-C₈-alquiltio, como usado aqui, significa alquiltio de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 8 átomos de carbono.

"C₁-C₈-alcóxi", como usado aqui, significa alcóxi de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 8 átomos de carbono.

"C₁-C₈-alcoxicarbonila", como usado aqui, significa C₁-C₈ alcóxi, como definido aqui acima, ligado através do átomo de oxigênio a um grupo carbonila.

Em todo este relatório descritivo e nas reivindicações apenas, a

menos que o contexto requeira de outro modo, a palavra "compreender", ou variações tal como "compreende" ou "compreendendo", devem ser entendidas como incluindo um número inteiro estabelecido ou etapa estabelecida ou grupo de números inteiros ou etapas estabelecidos, mas sem a exclusão de qualquer outro número inteiro ou grupos de números inteiros ou etapas.

Os compostos preferidos de fórmula I incluem os compostos na forma livre ou de sal ou de solvato, em que

T^1 é um grupo N-heterocíclico, de 4 a 14 membros, opcionalmente substituído em uma ou duas posições por R^1 ;

10 T^2 é um grupo N-heterocíclico, de 4 a 14 membros, opcionalmente substituído em uma ou duas posições por R^1 , R^2 , R^5 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alcoxycarbonila ou ciano;

R^a e R^b são, independentemente, hidrogênio;

15 C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por R^4 ;

C_3 - C_{10} -cicloalquila; ou

C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por R^5 ;

R^1 é C_1 - C_8 -alquila;

20 R^2 é C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por halo, R^5 , $-C_1$ - C_8 -alquil- R^5 , $-C(=O)-R^5$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R^1$, $-NH-SO_2-C_1$ - C_8 -alquila, $-C(=O)-NH-R^5$ ou por C_1 - C_8 -alcóxi opcionalmente substituído em uma posição por di(C_1 - C_8 -alquil)amino;

R^4 é hidróxi, $-C(=O)-R^5$ ou $-SO_2-R^2$;

25 ou R^4 é um grupo N-heterocíclico, de 4 a 14 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído em uma ou duas posições por hidróxi, halo, ciano, amino, carbóxi, $-N(H)-SO_2-C_1$ - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alcóxi, C_3 - C_{10} -cicloalquila, $-C(=O)-R^1$, R^2 , $-SO_2-C_1$ - C_8 -alquila, R^5 ou por C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

30 ou R^4 é C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por hidróxi, C_1 - C_8 -alcóxi, $-O-C_6$ - C_{15} -arila ou por C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi; e

R^5 é um grupo heterocíclico, de 4 a 14 membros, opcionalmente substituído em uma ou duas posições por C_1 - C_8 -alquila.

Compostos especialmente preferidos de fórmula I incluem os compostos na forma livre, de sal ou de solvato em que

5 T^1 é um grupo N-heterocíclico, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído em uma posição por R^1 ;

T^2 é um grupo N-heterocíclico, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído em uma ou duas posições por R^1 , R^2 , R^5 , C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alcoxycarbonila ou ciano;

10 R^a é hidrogênio;

R^b é hidrogênio;

C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por R^4 ;

C_3 - C_6 -cicloalquila; ou

15 C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituída em uma posição por R^5 ;

R^1 é C_1 - C_4 -alquila;

R^2 é fenila opcionalmente substituída em uma posição por halo, R^5 , C_1 - C_4 -alquil- R^5 , $-C(=O)-R^5$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R^1$, $-NH-SO_2-C_1$ - C_4 -alquila, $-C(=O)-NH-R^5$ ou por C_1 - C_4 -alcóxi opcionalmente substituído em uma posição por di(C_1 - C_4 -alquil)amino;

20 R^4 é hidróxi, $-C(=O)-R^5$ ou $-SO_2-R^2$;

ou R^4 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído em uma ou duas posições por hidróxi, halo, ciano, amino, carbóxi, $-N(H)-SO_2-C_1$ - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_3 - C_6 -cicloalquila, $-C(=O)-R^1$, fenila, $-SO_2-C_1$ - C_4 -alquila, R^5 ou por C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

25 ou R^4 é C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por hidróxi, C_1 - C_4 -alcóxi, $-O-C_6$ - C_{10} -arila ou por C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi; e

30 R^5 é um grupo heterocíclico, de 4 a 14 membros, opcionalmente substituído em uma ou duas posições por C_1 - C_4 -alquila.

De acordo com a fórmula I, os seguintes aspectos adequados,

preferidos, mais preferidos ou de maior preferência da invenção podem ser incorporados de modo independente, coletivo ou em qualquer combinação.

T^1 é adequadamente um grupo N-heterocíclico, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído em uma posição por C_1 - C_8 -alquila (por exemplo, C_1 - C_4 -alquila, mas preferivelmente metila). Por exemplo, T^1 é piridinila não-substituída, especialmente piridin-2-ila, ou piridila substituída por C_1 - C_4 -alquila (especialmente metila), por exemplo, 6-metil-piridin-2-ila ou 3-metil-piridin-2-ila.

T^2 é adequadamente um grupo N-heterocíclico, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído em uma posição por C_1 - C_4 -alcóxi ou por C_6 - C_{15} -arila (especialmente fenila) opcionalmente substituída por halo, C_1 - C_4 -alcóxi (especialmente metóxi), R^5 , C_1 - C_4 -alquil- R^5 ou $-C(=O)-R^5$. Por exemplo, T^2 é piridinila não-substituída, especialmente piridin-3-ila não-substituída, ou T^2 é piridinila substituída por metóxi ou por fenila substituída em uma posição por C_1 - C_4 -alcóxi ou R^5 .

R^a é adequadamente hidrogênio.

R^b é adequadamente C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por R^4 , e em que R^4 é especialmente ou (i) indolila opcionalmente substituída em uma posição por halo, hidróxi, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alcóxi ou ciano, ou (ii) fenila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi, C_1 - C_8 -alquila, ou C_1 - C_8 -alcóxi.

Alternativamente, R^b é adequadamente C_3 - C_{10} -cicloalquila, especialmente C_3 - C_5 -cicloalquila, isto é, ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila.

Adequadamente, ambos R^a e R^b não são hidrogênio.

R^1 é adequadamente C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi ou halo.

R^2 é adequadamente C_6 - C_{10} -arila, especialmente fenila, opcionalmente substituída em uma ou duas posições por halo, $-R^1$, $-C_1$ - C_4 -alquil- R^5 , $-C(=O)-R^5$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-C_1$ - C_4 -alquila, $-NH-SO_2-C_1$ - C_4 -alquila, $-C(=O)-NH-R^5$ ou C_1 - C_4 -alcóxi opcionalmente substituída em uma posição por di(C_1 - C_4 -alquil)amino.

R^4 é adequadamente um grupo heterocíclico (especialmente in-

dolila), de 4 a 10 membros, opcionalmente substituído em uma posição por hidróxi, halo, ciano, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcóxi.

R⁴ é também adequadamente fenila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por hidróxi, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcóxi.

5 R⁵ é adequadamente um grupo heterocíclico, de 4 a 10 membros (especialmente um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros), opcionalmente substituído em uma ou duas posições por oxo ou C₁-C₄-alquila. Por exemplo, R⁵ é piperazin-2-ona, piperizinila (especialmente piperizin-1-ila), morfolinila, pirazolila, pirrolidinila, piperazinila ou tetraidropiranila.

10 Os compostos de fórmula I que contêm um centro básico são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do composto de formula I incluem àqueles de ácidos i-
 15 clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo, ácido monocarboxílicos alifáticos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico e ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, hidróxi ácidos alifáticos tal como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico
 20 co ou ácido málico, ácido glucônico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tal como ácido maléico ou ácido succínico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido malônico ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos, tal como ácido benzóico, ácido p-cloro-benzóico, ácido nicotínico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, hidróxi ácidos aromáticos tal como áci-
 25 do o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e ácidos sulfônicos tal como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. Esses sais podem ser preparados
 30 de compostos de fórmula I por procedimentos formadores de sal conhecidos. Solvatos farmaceuticamente aceitáveis são geralmente hidratos.

Os compostos de fórmula I que contêm grupos ácidos, por exemplo, grupos carboxila, são também capazes de formar sais com bases, em particular, bases farmacologicamente aceitáveis, tais como aqueles bem conhecidos da técnica; tais sais adequados incluem sais de metal, particularmente sais de metal alcalino ou metal alcalinoterroso tais como sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais com amônia ou aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis ou bases heterocíclicas tais como etanolaminas, benzilamina ou piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, N-metil glucamina, piperazina, trietanolamina ou trometamina. Esses sais podem ser preparados de compostos de fórmula I por procedimentos formadores de sais conhecidos. Os compostos de fórmula I que contêm grupos ácidos, por exemplo, grupos carboxila, podem existir como zwitterions com o centro amônio quaternário.

Os compostos de fórmula I na forma livre podem ser convertidos na forma de sal, e vice-versa, em um modo convencional. Os compostos na forma livre ou na forma de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou de solvatos contendo um solvente usado para cristalização. Os compostos de fórmula I podem ser recuperados das misturas de reação e purificados em um modo convencional. Isômeros, tais como enantiômeros, podem ser obtidos de um modo convencional, por exemplo, por cristalização fracionária ou síntese assimétrica de materiais de partida correspondentemente assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos.

Muitos compostos da invenção contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico e assim eles existem em formas individuais isoméricas opticamente ativas ou como misturas destas, por exemplo, como misturas racêmicas. Em casos onde centros assimétricos adicionais existem, a presente invenção engloba também ambos os isômeros opticamente ativos individuais, bem como misturas, por exemplo, misturas diastereoméricas destes.

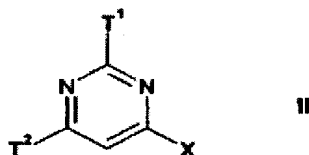
A invenção inclui todas de tais fórmulas, em particular as formas isoméricas puras. As formas isoméricas diferentes podem ser separadas ou

resolvidas uma da outra por métodos convencionais, ou qualquer isômero dado pode ser obtido por métodos sintéticos convencionais ou por sínteses estereoespecíficas ou assimétricas. Já que os compostos da invenção têm o objetivo de serem usados em composições farmacêuticas, será prontamente entendido que eles estão, cada um, preferivelmente, fornecidos na forma substancialmente pura, por exemplo, pelo menos 60% pura, mais adequadamente pelo menos 75% pura e preferivelmente pelo menos 85%, especialmente pelo menos 98% pura (as porcentagens estão em peso para base em peso). Preparações impuras dos compostos podem ser usadas para preparar as formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas; essas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1%, mais adequadamente pelo menos 5% e, preferivelmente, 10 a 59% de um composto da invenção.

Compostos específicos e especialmente preferidos da invenção são aqueles descritos a seguir nos Exemplos.

A invenção também provê um processo para a preparação de compostos de fórmula I que compreende

(i) (A) reagir um composto de fórmula II

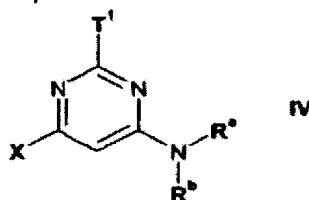


em que T¹ e T² são como definidos acima e X é halo, com um composto de fórmula III

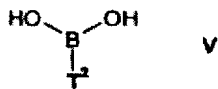


em que R^a e R^b são como anteriormente definidos; ou

(B) reagir um composto de fórmula IV



em que T^1 , R^a e R^b são como definidos acima e X é halo, com um composto de fórmula V



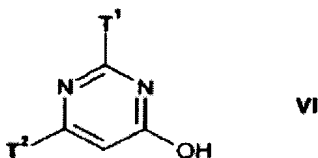
em que T^2 é como definido acima; e

(ii) recuperar o produto na forma livre, de sal ou de solvato.

- 5 A variante do processo (A) pode ser efetuada usando-se procedimentos conhecidos para reagir grupos heterocíclicos halogenados com aminas primárias ou secundárias ou analogamente conforme descrição abaixo nos Exemplos. A reação é convenientemente efetuada em um solvente orgânico, por exemplo, N-metilpirrolidinona (NMP), opcionalmente em
10 presença de uma base inorgânica, por exemplo, carbonato de potássio. Temperaturas reacionais adequadas são temperaturas elevadas, por exemplo, de 100°C a 150°C, preferivelmente por micro-ondas a cerca de 120°C.

- Variante do processo (B) pode ser efetuada usando-se procedimentos conhecidos para reagir grupos heterocíclicos halogenados com ácidos borônicos heterocíclicos em presença de um catalisador adequado tal
15 como tetraquis(trifenilfosfina)paládio ou analogamente como descrito nos Exemplos. A reação é convenientemente efetuada em um solvente orgânico, por exemplo, acetonitrila, tetraidrofurano (THF) ou dimetiletileno glicol (DME), opcionalmente em presença de uma base inorgânica, por exemplo,
20 carbonato de sódio. Temperaturas reacionais adequadas são temperaturas elevadas, por exemplo, de 100°C a 157°C, preferivelmente, por micro-ondas a cerca de 150°C.

Os compostos de fórmula II são formados por reação um composto de fórmula VI

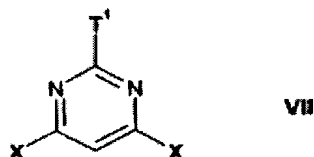


- 25 em que T^1 e T^2 são como definidos acima com um agente de halogenação. Isso pode efetuado usando-se procedimentos conhecidos para halogenação de compostos hidróxi ou analogamente conforme descrição abaixo nos E-

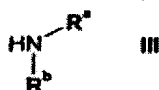
xemplos. O agente de halogenação é preferivelmente uma combinação de ácido de Lewis forte, por exemplo, POCl_3 e PCl_5 . Temperaturas reacionais adequadas são temperaturas elevadas, por exemplo, temperatura de refluxo.

Os compostos de fórmula III são conhecidos ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos.

Os compostos de fórmula IV são formados por reação de um composto de fórmula VII



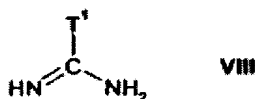
em que T^1 é como aqui definido e X é halo, com um composto de fórmula III



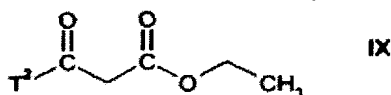
em que R^a e R^b são como definidos acima. Isso pode ser efetuado usando-se procedimentos conhecidos por reação de grupos heterocíclicos halogenados com aminas primárias ou secundárias ou analogamente conforme descrição abaixo nos Exemplos. A reação é convenientemente efetuada em um solvente orgânico, por exemplo, isopropanol, em presença de uma base adequada, por exemplo, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Temperaturas reacionais adequadas são temperaturas elevadas, por exemplo, de 100°C a 150°C , preferivelmente por micro-ondas a cerca de 130°C .

Os compostos de fórmula V são conhecidos ou podem ser preparados por procedimentos conhecidos.

Os compostos de fórmula VI são formados por reação de um composto de fórmula VIII



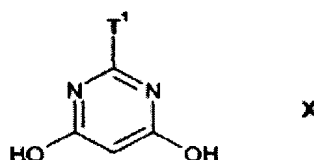
em que T^1 é como definido acima com um composto de fórmula IX



em que T^2 é como definido acima. Isso pode ser efetuado usando-se procedimentos conhecidos para reagir amidina com um β -cetoéster ou analoga-

mente como descrito abaixo nos Exemplos. A reação é convenientemente efetuada em um solvente orgânico, por exemplo, etanol, preferivelmente em presença de uma base inorgânica de hidróxido de sódio. Temperaturas de reação adequadas são de 0°C a 50°C, convenientemente, à temperatura ambiente.

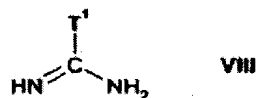
Os compostos de fórmula VII são formados reagindo-se um composto de fórmula X



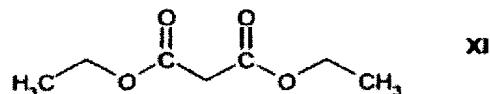
em que T¹ é como definido acima usando-se procedimentos conhecidos para halogenação de compostos hidróxi ou analogamente conforme descrição abaixo nos Exemplos. O agente de halogenação é preferivelmente uma combinação de um ácido de Lewis forte, por exemplo, POCl₃ e PCl₅. Temperaturas de reação adequadas são temperaturas elevadas, por exemplo, temperatura de refluxo.

Os compostos de fórmula VIII ou IX são conhecidos e podem ser preparados por procedimentos conhecidos.

Os compostos de fórmula X são formados reagindo-se um composto de fórmula VIII



em que T¹ é como definido acima com um composto de fórmula XI



Isso pode ser efetuado usando-se procedimentos conhecidos para reagir amidina com um β-cetoéster ou analogamente conforme descrição abaixo nos Exemplos. A reação é convenientemente efetuada em um solvente orgânico, por exemplo, metanol, preferivelmente em presença de uma base orgânica, metóxido de sódio, e, preferivelmente, em uma atmosfera inerte (por exemplo, sob argônio). Temperaturas de reação adequadas

são de 10°C a 70°C, porém preferivelmente de cerca de 55°C.

O composto de fórmula XI é conhecido e pode ser preparado por procedimentos conhecidos.

Os compostos de fórmula I na forma de sal farmaceuticamente aceitável, abaixo referidos como "agentes da invenção", são produtos farmacêuticos úteis. Por conseguinte, a invenção também proporciona um composto de fórmula I em sal farmaceuticamente aceitável para uso como um produto farmacêutico. Os agentes da invenção agem como inibidores de quinase como ativina ("ALK")-5. pelo menos muitos agentes da invenção agem como inibidores de ALK-4.

TGF- β 1 é o membro protótipo de uma família de citocinas incluindo os TGF- β s, ativinas, inibinas, proteínas morfogenéticas ósseas e substâncias inibidoras de Muller, que sinalizam através de uma família de receptores de quinase transmembrânicos simples de serina/treonina. Esses receptores podem ser divididos em duas classes, os receptores tipo I ou de quinase similar à ativina (ALK) e receptores to tipo II. Os receptores de ALK são distinguidos dos receptores tipo II em que os receptores de ALK (a) carecem da cauda intracelular rica em serina/treonina, (b) possuem domínios de serina/treonina quinase que são bastante homólogos entre os receptores tipo I, e (c) compartilham uma motivo de sequência comum denominado o domínio GS, consistindo em uma região rica em resíduos de glicina e de serina. O domínio GS está na extremidade amino-terminal do domínio de quinase intracelular e é crítico para a ativação pelo receptor tipo II. Vários estudos mostraram que a sinalização de TGF- β requer tanto os receptores de ALK como os do tipo II. Especificamente, o receptor do tipo II fosforila o domínio GS do receptor do tipo I para TGF- β , ALK5, em presença de TGF- β . O ALK5, por sua vez, fosforila as proteínas citoplasmáticas Smad2 e Smad3 em duas serina carbóxi-terminais. As proteínas Smad fosforiladas se translocam para o núcleo e ativam genes que contribuem para a produção de matriz extracelular. Portanto, os compostos preferidos desta invenção são seletivos em que eles inibem o receptor do tipo I.

Ativinas transduzem sinais de um modo similar ao TGF- β . As

ativinas se ligam à serina/treonina quinase, o receptor do tipo II de ativina (ActRIIB), e o receptor do tipo II ativado hiper-fosforila os resíduos de serina/treonina na região GS da ALK4. A ALK4 ativada, por sua vez, fosforila Smad2 e Smad 3. A formação consequente de um complexo de hetero-Smad com Smad4 resulta na regulação induzida por ativina de transcrição de gene.

A ativação do eixo do TGF- β 1 e a expansão da matriz extracelular são contribuidores antigos e persistentes ao desenvolvimento e progressão da doença renal crônica e doença vascular. Border W.A. et al., *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. Ainda, TGF- β 1 desempenha um papel na formação da fibronectina e o inibidor-1 do ativador de plasminogênio, componentes de depósitos escleróticos, através da ação da fosforilação de Smad3 pela ALK5 do receptor de TGF- β 1. Zhang Y. et al., *Nature*, 1998; 394(6696), 909-13; Usui T. et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998; 39(110), 1981-9.

Fibrose progressiva no rim e no sistema cardiovascular é uma principal causa do sofrimento e morte e um contribuidor importante para custos com assistência à saúde. TGF- β 1 tem sido implicado em muitos distúrbios fibróticos renais. Border W.A., et al., *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. TGF- β 1 fica elevado em glomerulonefrite, vide Yoshioka K., et al., *Lab. Invest.*, 1993; 68(2), 154-63, nefropatia diabética, vide T., et al., *PNAS* 90, 1814-1818, rejeição a aloenxerto, nefropatia por HIV e nefropatia induzida por angiotensina por Border W.A., et al., *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331(19), 1286-92. Nessas doenças, os níveis da expressão de TGF- β 1 coincidem com a produção da matriz extracelular. Três linhas de evidência sugerem uma relação casual entre o TGF- β 1 e a produção de matriz. Primeiramente, glomérulos normais, células mesangiais e células não-renais podem ser induzidos para produzir proteína de matriz extracelular, e inibem a atividade da protease por TGF- β 1 exógeno *in vitro*. Em segundo lugar, anticorpos neutralizadores contra TGF- β 1 podem impedir o acúmulo de matriz extracelular em ratos nefróticos. Em terceiro lugar, camundongos transgênicos com TGF- β 1 ou transfecção *in vivo* do gene de TGF- β 1 em rins de ratos

normais resultou no rápido desenvolvimento de glomeruloesclerose. Kopp J.B. et al., *Lab Invest.*, 1996; 74(6), 991-1003. Assim, a inibição da atividade de TGF- β 1 é indicada como intervenção terapêutica em doença renal crônica.

- 5 TGF- β 1 e seus receptores são aumentados nos vasos sanguíneos lesionados e são indicados na formação da neoíntima seguinte à angioplastia com balão, vide Saltis J., et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996; 23(3), 193-200. Além disso, TGF- β 1 é um estimulador potente da migração de célula da musculatura lisa ("SMC") *in vitro* e migração da SMC na parede
- 10 arterial é um fator de contribuição na patogênese da aterosclerose e restenose. Além disso, análise multivariada dos produtos de células endoteliais contra o colesterol total, o ALK-5 receptor de TGF- β se correlacionou com o colesterol total ($P < 0,001$) vide Blann A.D., et al., *Atherosclerosis*, 1996; 120(1-2), 221-6. Além disso, SMC derivada de lesões ateroscleróticas têm
- 15 uma razão aumentada de receptor de ALK5/tipo II de TGF- β . Devido ao fato do TGF- β 1 ser superexpresso em lesões vasculares fibroproliferativas, as células variantes do receptor-I seriam deixadas crescer em um modo lento, mas não controlado, embora supraproduzam componentes da matriz extra-
- 20 celular, vide McCaffrey T.A., et al., *J. Clin. Invest.*, 1995; 96(6), 2667-75. TGF- β 1 foi imunolocalizado para macrófagos não espumosos em lesões ateroscleróticas, em que ocorre a síntese da matriz ativa, sugerindo que macró-
- 25 fagos não espumosos podem participar da modulação gênica da matriz na remodelação aterosclerótica via um mecanismo dependente de TGF- β . Portanto, inibir a ação do TGF- β 1 em ALK5 é também indicado na aterosclerose e na restenose.

- 30 Fibrose do fígado é o resultado da resposta da cicatrização de ferimento não equilibrada à lesão hepática crônica desencadeada por vários agentes, tais como vírus da hepatite B e da hepatite C, álcool ou fármacos, e doenças autoimunes. Por último, fibrose de fígado poderia levar à cirrose
- ameaçadora da vida e ao câncer hepático (vide revisão no artigo por Gressner et al. (2006) *J. Cell. Mol. Med.* 2006, 10(1): 76-99).

Várias vias de sinalização celular são conhecidas como sendo

alteradas por lesão hepática crônica.

Sinalização de TGF β , seus receptores e proteínas de sinalização de Smad associadas são bem documentados como estando presentes em tipos de células envolvidas na fibrogênese. Foi verificado que os níveis circulan-
5 lantes de TGF β estavam elevados em vários modelos de animais de doenças fibróticas, inclusive na fibrose do fígado. Camundongos transgênicos com superexpressão de TGF β 1 desenvolvem fibrose em órgãos múltiplos incluindo fígado, rim, pulmões e coração. Está aparente que uma sinalização de TGF β elevada está envolvida em todos os tipos de doenças fibróticas,
10 inclusive fibrose do fígado. Essa noção foi ainda validada em muitos estudos usando inibidores de TGF β nos modelos de fibrose. TGF β media seu sinal por ligação aos dois receptores de ser/thr quinase, TGF β RII e ALK5. Expressar um TGF β RII negativo e dominante mostrou efeitos benéficos em um modelo de rato de fibrose de fígado induzida por dimetilnitrosamina (vide Qi
15 et al. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:2345-9 e Nakamura et al. (2000) *Hepatology* 32:247-55). Inibição de expressão de TGF β usando uma abordagem com antissentido também reduziu a fibrose do fígado induzida por ligação do duto biliar (vide Arias et al. (2003) *BMC Gastroenterol.* 3:29). Recentemente, um inibidor de molécula pequena de ALK5, GW6604, quando dado tera-
20 peuticamente ao rato, mostrou significativo efeito no tratamento de fibrose do fígado induzida por dimetilnitrosamina. É bastante notável que GW6604 preveniu 40% da taxa de mortalidade e inibiu a deposição de matriz extracelular em 60%, uma medida chave para fibrose. Importante é que não foram observados efeitos colaterais óbvios durante o tratamento de 3 semanas com
25 GW6604 (vide De Gouvile et al. (2005) *Br J. Pharmacol.* 145: 166-77). Considerados juntos, esses estudos sugerem que a inibição de sinalização de TGF β poderia ser um tratamento eficaz para doenças de fibrose do fígado.

TGF- β 1 é também indicado na recuperação de lesão. Anticorpos neutralizadores para TGF- β 1 têm sido usados em vários modelos para ilustrar que a inibição de sinalização de TGF- β 1 é benéfica na recuperação da
30 função depois da lesão por limitar a formação excessiva de cicatriz durante o processo de cura. Por exemplo, anticorpos neutralizadores para TGF- β 1 e

TGF- β 2 reduziram a formação de cicatriz e aperfeiçoaram a citoarquitetura da neoderme ao reduzir o número de monócitos e macrófagos bem como ao diminuir a deposição da fibronectina dérmica e de colágeno em ratos, vide Shah M., *J. Cell. Sci.*, 1995, 108, 985-1002. Além disso, os anticorpos para

5 TGF- β também melhoram a cura de lesões na córnea em coelhos, vide Moller-Pedersen T., *Curr. Eye Res.*, 17, 736-747, e aceleram a cura de lesões de úlceras gástricas no rato, vide Ernst H., *Gut*, 1996, 39, 172-175. Esses dados sugerem significativamente que limitar a atividade de TGF- β seria benéfico em muitos tecidos e sugerem que qualquer doença com elevação

10 crônica de TGF- β seria beneficiada pela inibição das vias de sinalização de Smad2 e Smad3.

TGF- β está também implicado nas aderências peritoneais, vide Sand G.M. et al., *Wound Repair Regeneration*, Novembro-Dezembro de 1999, 7(6), 504-510. Portanto, os inibidores de ALK5 seriam benéficos para

15 prevenir aderências fibróticas peritoneais e subdérmicas depois de procedimentos cirúrgicos.

TGF- β está também implicado no fotoenvelhecimento da pele (vide Fisher et al., "Mechanism of photoaging and chromological skin ageing", *Archives of Dermatology*, 138(11):1462-1470, Novembro de 2002 e Schwartz E. Sapadin AN. Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse-skin-modulation by 25 topical tretinoin", *Archives of Dermatological Research*, 290(3):137-144, Março de 1998).

20

A sinalização de TGF- β está também implicada no desenvolvimento de distúrbios pulmonares, em particular hipertensão pulmonar e fibrose pulmonar (vide Morrel NW et al., "Altered Growth response of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins", *Circulation*, 14 de agosto de 2001;104(7):790-5 e Bhatt N et al., "Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis", *Curr Opin Pharmacol.* 28 de abril de 2006).

25

30

Níveis de TGF- β 1 são aumentados em modelos de animal de

hipertensão pulmonar (Mata-Greenwood E et al., "Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension", *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* Julho de 2003; 285(1):L209-21). Outros estudos sugeriram que TGF- β 1 derivado de células endoteliais pulmonares pode estimular o crescimento de células da musculatura lisa, vascular, pulmonar, que pode levar à muscularização observada no vasculatura pulmonar de indivíduos com hipertensão pulmonar (Sakao S et al., "Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth", *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 14 abril de 2006). Portanto, inibir a ação do TGF- β 1 em ALK5 é indicado como uma intervenção terapêutica na hipertensão pulmonar.

Adicionalmente, a sinalização de TGF- β desregulada foi também implicada no desenvolvimento da fibrose pulmonar idiopática. A ativação de ALK5 resulta na ativação da Smad3 e na modulação a jusante da expressão de genes envolvidos no processo fibrótico tais como inibidor-1 do ativador de plasminogênio, pró-colágeno 3A1, e fator de crescimento do tecido conjuntivo. Os níveis de TGF- β 1 e seus mediadores pró-fibróticos a jusante demonstraram que são suprarregulados no lavado broncoalveolar pulmonar idiopático (Hiwatari N et al., "Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients", *Tohoku J. Exp. Med.* Fevereiro de 1997; 181(2): 285-95) e em modelos de animal de fibrose pulmonar (Westergren-Thorsson G et al., Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats", *J. Clin. Invest.* Agosto de 1993; 92(2):632-7).

Superexpressão transiente de TGF- β 1 em pulmões de murinos, usando transferência de gene mediada por vetor adenoviral, resultou em fibrose pulmonar progressiva em camundongos do tipo selvagem, ao passo que nenhuma fibrose foi vista nos pulmões até 28 dias depois do desafio com TGF- β 1 (Khalil N et al., "Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis", *Exp. Lung. Res.* Abril-Maio de

2002;28(3):233-50. Assim, inibição de ativação de TGF- β 1 de ALK5 é também indicada para fibrose pulmonar.

A sinalização de ativina e superexpressão de ativina está ligada aos distúrbios patológicos que envolvem o acúmulo de matriz extracelular e fibrose (por exemplo, Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 13:17-24 (1995); Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205:441- 448 (1994); Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol.* 148:707-713 (1996); De Bleser et al., *Hepatology* 26:905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest.* 100:639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114:550-558 (1998); Munz, B. et al., *EMBO J.* 18:5205-5215 (1999)), respostas inflamatórias (por exemplo, Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25:60-68 (2001), caquexia ou definhamento (Matzuk M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10:531-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141:2319-2327 (2000)), doenças ou respostas patológicas no sistema nervosa central (por exemplo, Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11:2367- 2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159:504-510 (1999); Masliah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39:393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neural.* 58:174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8:1115-1121 (2002)) e hipertensão (por exemplo, Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Estudos mostraram que TGF- β e ativina podem agir sinergisticamente para induzir a produção de matriz extracelular (por exemplo, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)).

Portanto, resulta que a inibição da fosforilação de ALK5 e/ou ALK4 de Smad2 e Smad3 pelos compostos da presente invenção pode ser útil para tratar e prevenir distúrbios que envolvem essas vias de sinalização.

A sinalização de ativina está também implicada no desenvolvimento de distúrbios pulmonares, em particular hipertensão pulmonar e fibrose pulmonar. Por exemplo, a expressão da ativina A em amostras de pulmão de pacientes com fibrose pulmonar intersticial demonstrou forte expressão da ativina A no epitélio metaplásico, células da musculatura lisa hiperplásica, células descamadas e macrófagos alveolares. Artérias pulmonares de paci-

entes com hipertensão pulmonar primária ou secundária mostraram abundante ativina imunorreativa nas células da musculatura lisa. Esses achados sugerem um papel potencial para esse fator de crescimento, ativina A, na patogênese da remodelação do tecido pulmonar em associação com a fibrose pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar (Matsuse T et al., "Expression of immunoreactive activin A protein in remodeling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis", *Am. J. Pathol.* Março de 1996;148(3):707-13). Um aumento dos fibroblastos e do tecido conjuntivo associado é uma característica da fibrose pulmonar e da hipertensão pulmonar. Foi demonstrado que a ativina A modula a atividade dos fibroblastos no pulmão humano (HFL1), particularmente com respeito à proliferação e sua diferenciação em miofibroblastos, assim a ativina A tem efeito potencial sobre a proliferação de fibroblastos no pulmão e sua diferenciação em miofibroblasto, e pode contribuir para a remodelação estrutural observada na fibrose e na hipertensão pulmonar (Ohga E et al., "Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 12 de novembro de 1996;228(2):391-6). A indução da fibrose pulmonar mediada por desafio com bleomicina em ratos resulta na expressão suprarregulada da ativina A em macrófagos infiltrados no pulmão, e foi detectada nos fibroblastos acumulados na área fibrótica. A administração de folistatina, um antagonista da sinalização de ativina aos ratos tratados com bleomicina reduziu significativamente o número de macrófagos e de neutrófilos no lavado broncoalveolar e reduziu o teor de proteína. A folistatina reduziu acentuadamente o número de células infiltradoras, atenuou a destruição da arquitetura alveolar, e atenuou a fibrose do pulmão (Aoki F et al., "Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 15 de setembro de 2005;172(6):713-20). Portanto, inibir a sinalização de ativina via a inibição de ALK4 pode ser benéfico também para o tratamento da fibrose pulmonar e da hipertensão pulmonar.

Foi demonstrado recentemente que a redução da sinalização de TGF- β , através de seu efetor Smad3 intensifica as propriedades mecânicas e a concentração mineral do matriz óssea, bem como a massa óssea, me-

lhorando o osso para mais bem resistir a fraturas. Esses resultados sugerem que a redução da sinalização de TGF- β podia ser considerada como alvo terapêutico para tratar distúrbios ósseos. (Balooch G, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 27 de dezembro de 2005;102(52):18813-8). Assim, a inibição de

5 TGF- β 1 da ALK5 é também indicada para aumentar a resistência da densidade mineral e teor ósseo e pode ser utilizada para tratar uma variedade de condições, incluindo, por exemplo, osteopenia, osteoporose, fraturas e outros distúrbios, nas quais baixa densidade mineral óssea é uma indicação da doença.

10 Com respeito a sua inibição de receptores de ALK-5 e/ou ALK-4, os agentes da invenção são úteis no tratamento das condições mediadas pelos receptores de ALK-5 e/ou ASLK-4. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

Portanto, de acordo com um outro aspecto, a invenção propor-

-15 ciona o uso de um composto definido no primeiro aspecto na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença ou condição mediada pela inibição de ALK-5 ou pela inibição de ALK-4.

Doenças ou condições mediadas pela inibição de ALK-5 ou pela inibição de ALK-4 incluem glomerulonefrite, nefropatia diabética, lúpus nefrítico,

20 nefropatia induzida por hipertensão, fibrose renal intersticial, fibrose renal resultante de complicações de exposição a fármacos, nefropatia associada ao HIV, necropatia de transplante, fibrose do fígado devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuível a infecções, hepatite induzida por álcool, distúrbios da árvore biliar, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar,

25 lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória do adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar devido a agentes infecciosos ou tóxicos, fibrose cardíaca pós-infarto, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, miocardite, estenose vascular, restenose, aterosclerose, formação de cicatriz ocular, formação de

30 cicatriz na córnea, vitreorretinopatia proliferativa, formação excessiva de cicatriz ou de cicatriz hipertrófica ou de quelóide na derme que ocorre durante a cicatrização do ferimento resultante de trauma ou de ferimentos cirúrgicos,

aderência peritoneal e subdérmica, escleroderma, fibrosclerose, esclerose sistêmica progressiva, dermatomiosite, polimiosite, artrite, úlceras, função neurológica comprometida, disfunção erétil masculina, mal de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cânceres fibróticos, crescimento da metástase tumoral, fibrose induzida por radiação, trombose, e condições ósseas tais como osteopenia e osteoporose, que estão associadas ao esgotamento ou reabsorção óssea ou em que a estimulação da formação óssea e fixação de cálcio no osso são desejáveis.

Doenças ou condições mediadas por inibição de ALK-5 incluem, em particular, doença renal crônica, doença renal aguda, cicatrização de ferimentos, osteoporose, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva, doenças inflamatórias e obstrutivas das vias aéreas, hipertensão pulmonar, úlceras (incluindo úlceras diabéticas, úlceras crônicas, úlceras gástricas, e úlceras duodenais), distúrbios oculares, ferimentos na córnea, nefropatia diabética, função neurológica comprometida, mal de Alzheimer, aterosclerose, aderência peritoneal e subdérmica, qualquer doença em que a fibrose é um componente principal, incluindo, mas sem limitação, fibrose do rim, fibrose do pulmão e fibrose do fígado, por exemplo, vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), hepatite induzida por álcool, hemocromatose, cirrose biliar primária, restenose, fibrose retroperitoneal, fibrose mesentérica, endometriose, quelóides, câncer, função óssea anormal, distúrbios inflamatórios, formação de cicatriz e fotoenvelhecimento da pele.

Doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem qualquer tipo ou gênese incluindo tanto a asma intrínseca (não alérgica) como a asma extrínseca (alérgica). O tratamento de asma é também para ser entendido como englobando o tratamento dos pacientes, por exemplo, de menos que 4 ou 5 anos de idade, exibindo sintomas sibilantes e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças sibilantes", uma categoria estabelecida de pacientes de maior preocupação médica, e agora frequentemente identificáveis como asmáticos incipientes ou na fase precoce. (Por conveniência, esta particular condição asmática é referida como "síndrome da criança sibilante").

A eficácia profilática no tratamento da asma será evidenciada por frequência ou gravidade reduzida do ataque sintomático, por exemplo, de ataque asmático agudo ou broncoconstritor, melhora na função pulmonar ou hiperatividade das vias aéreas melhoradas. Pode ser ainda evidenciada por exigência reduzida de outra terapia sintomática, isto é terapia para ou com a intenção de restringir ou interromper o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo, anti-inflamatória (por exemplo, corticosteróide) ou broncodilatadora. O benefício profilático na asma pode ser em particular aparente em pacientes inclinados a "dispneia da madrugada" ("morning dipping"). A "dispneia da madrugada" é uma síndrome asmática reconhecida e comum a uma porcentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo, entre 4 e 6 horas da manhã, isto é, em um horário normal e substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias aéreas às quais a presente invenção é aplicável incluem síndrome da angústia respiratória do adulto aguda (ARDS), doença pulmonar obstrutiva crônica ou das vias aéreas (COPD ou COAD), incluindo bronquite crônica, dispneia associada à mesma, enfisema, bem como exacerbação da hiperatividade das vias aéreas como consequência de outra terapia com fármacos, em particular outra terapia com fármacos inalados. A invenção é também aplicável ao tratamento da bronquite de qualquer tipo ou gênese incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, catarral, crupe, crônica ou fínóide. Outras doenças aéreas inflamatórias ou obstrutivas às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença inflamatória, comumente ocupacional, dos pulmões, frequentemente acompanhada por obstrução das vias aéreas, se crônica ou aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou gênese, incluindo, por exemplo, aluminose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Preferivelmente, a doença ou condição mediada por inibição de ALK-5 ou por inibição de ALK-4 é hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar,

fibrose do fígado ou osteoporose.

Hipertensão pulmonar a ser tratada de acordo com a invenção inclui hipertensão pulmonar primária (PPH); hipertensão pulmonar secundária (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensão pulmonar pré-capilar; hipertensão arterial pulmonar (PAH); hipertensão da artéria pulmonar; hipertensão pulmonar idiopática; arteriopatia pulmonar trombótica (TPA); arteriopatia pulmonar plexogênica; hipertensão pulmonar funcional das classes I a IV; e hipertensão pulmonar associada, relacionada, ou secundária à disfunção ventricular esquerda, doença da válvula mitral, pericardite constrictiva, estenose aórtica, cardiomiopatia, fibrose mediastinal, drenagem venosa pulmonar anômala, doença venoclusiva pulmonar, doença vascular do colágeno, doença cardíaca congênita, infecção por vírus HIV, fármacos e toxinas tais como fenfluraminas, doença cardíaca congênita, hipertensão venosa pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, respiração com distúrbio do sono, doença da hipoventilação alveolar, exposição crônica à alta altitude, doença pulmonar neonatal, displasia capilar alveolar, doença da célula falciforme, outro distúrbio da coagulação, tromboembolos crônicos, doença do tecido conjuntivo, lúpus, esquistossomose, sarcoidose ou hemangiomatose capilar pulmonar.

Hipertensão pulmonar a ser tratada de acordo com a invenção é mais particularmente a hipertensão pulmonar associada aos distúrbios respiratórios e/ou à hipoxemia, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar intersticial, respiração com distúrbio do sono, distúrbios da hipoventilação alveolar, exposição crônica à alta altitude, doença pulmonar neonatal e displasia capilar alveolar, mas especialmente doença pulmonar obstrutiva crônica.

Fibrose do pulmão inclui, em particular, e fibrose pulmonar idiopática.

Os compostos da presente invenção podem ser também usados para tratar doenças musculares incluindo atrofia muscular (por exemplo, desuso), distrofias musculares (por exemplo, Distrofia Muscular de Duchenne, Distrofia Muscular de Becker, Distrofia Muscular do Cíngulo dos Mem-

bro, Distrofia Facioscapuloumer), sarcopenia e caquexia.

O tratamento de doenças musculares, tais como atrofia e distrofias musculares, é uma necessidade médica não satisfeita. Existem somente poucos compostos aprovados para o uso distúrbios musculares classificados, principalmente na área de definhamento muscular ou caquexia induzidos por câncer e HIV, e uns poucos mais fármacos são usados "off-label" para estas indicações. Além disso, a maioria desses fármacos somente ataca a perda de peso e não afeta especificamente o crescimento e função, musculares. Há, portanto, uma necessidade por terapias eficazes para tratar comprometimentos funcionais associados às doenças musculares relacionadas à caquexia (por exemplo, em câncer, HIV e COD), atrofia por desuso, sarcopenia e distrofia.

Miostatina, um membro da família (TGF β) do fator β de crescimento transformante, é um regulador negativo chave da massa muscular esquelética. No gado com musculatura dupla e em um corpo humano com hipertrofia muscular esquelética, foram detectadas diferentes mutações no gene da miostatina (McPherron et al. (1997) *Nature* 387:83-90; Schuelke et al. (2004) *N. Engl. J. Med.* 350:2682-2688). O papel importante da miostatina para o crescimento e distúrbios musculares esqueléticos foi confirmado em uma variedade de estudos *in vivo* e *in vitro*. Por exemplo, a superexpressão específica para músculo da miostatina em camundongos provoca perda de massa muscular (Reisz-Porszasz et al., (2003) *AJP – Endo.* 285:876-88) ao passo que camundongos *null* de miostatina têm massa muscular esquelética aumentada e gordura corporal reduzida (Lin et al., (2002) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 291: 701-706). Por conseguinte, a administração sistêmica da miostatina induz caquexia (Zimmers et al (2002) *Science* 296:1486-1488), ao passo que a inibição de miostatina, por exemplo, pelo anticorpo neutralizador de miostatina JA16 aumenta a massa e a resistência do músculo em camundongos do tipo selvagem e camundongos mdx distróficos (Bogdanovich et al., (2002) *Nature* 420: 418-421.2002; Wagner et al (2002) *Ann. Neurol.* 52: 832-836; Wolfman et al., (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(26): 15842-15846). Além disso, níveis elevados de miostatina têm sido observados tanto

nas atrofias musculares experimentais como nas clínicas, tal como em paciente com o Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), câncer ou cirrose hepática, bem como em sarcopenia de idade avançada e sob tratamento com glicocorticóide (Ma et al., (2003) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E363-371; Gonzales-Cadavid et al., (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 14938-14943; vide também Reisz-Porszasz et al., (2003) *AJP- Endo.* 285:876-888 e Jespersen et al., (2006) *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 16: 74-82). Esses achados mostram o alto potencial dos inibidores de miostatina como tratamentos para atrofias e distrofias musculares.

10 O modo de ação da miostatina está ainda sob investigação. Está relativamente bem estabelecido que a miostatina sinaliza através de Smad2/3 (Lee S. J. (2004) *Ann. Rev. Dev. Biol.* 20: 61-86). Além disso, a miostatina madura tem mostrado que age via ativina tipo IIb e receptores de quinase (ALK) similares a receptores de ativina em adipócitos (Rebbarpragada et al., (2003) *Mol. Cell. Biol.* 23: 7230-7242). Contudo, os achados res-
 15 pectivos em células da musculatura esquelética não estão descritos. Acredita-se que a miostatina inibe a diferenciação e causa atrofia via sinalização de ALK. Além disso, a inibição de sinalização de ALK promove a diferenciação de skMC e provoca a hipertrofia de skMC.

20 Osteoporose é um distúrbio esquelético sistêmico caracterizado por baixa massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com um aumento consequente da fragilidade e suscetibilidade à fratura. A síndrome osteoporótica é multifacetada, englobando distúrbios primários tais como osteoporose pós-menopausa ou osteoporose relacionada à idade, e
 25 condições secundárias que acompanham os estados das doenças ou as medicações. As propriedades mecânicas e a composição da matriz óssea, juntamente com a massa e arquitetura óssea, são determinantes críticos da capacidade óssea de resistir a fraturas.

Assim em um outro aspecto, a invenção inclui um método para
 30 prevenir ou tratar condições ósseas, que são associadas ao esgotamento ou reabsorção aumentada de cálcio ou em que a estimulação da formação óssea e fixada de cálcio no osso é desejável, em que uma quantidade eficaz

de um composto de fórmula I é como definido acima, ou um éster farmacêuticamente aceitável e clivável, ou sal de adição de ácido deste é administrada a um paciente que necessite de tal tratamento.

5 Ainda em um outro aspecto, a invenção inclui uma composição farmacêutica para prevenir ou tratar condições ósseas, que são associadas ao esgotamento ou reabsorção de cálcio aumentada ou em que a estimulação de formação óssea e fixação de cálcio no osso é desejável, que compreende um composto de fórmula I como definido acima, ou um éster farmacêuticamente aceitável ou clivável, ou sal de adição de ácido deste, em mistura com um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Os compostos dos Exemplos abaixo têm geralmente valores de IC_{50} abaixo de $2\mu M$, e na maioria das vezes abaixo de $1\mu M$. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 1.1, 1.2, 1.3, 1.6, 1.15, 1.23, 1.29, 1.42, 1.48, 1.62, 1.77, 1.82, 2.2, 2.17, 2.31, 2.69, 2.70, e 2.71 têm valores de IC_{50} de 0,1, 0,03, 0,06, 0,02, 0,79, 0,57, 0,37, 0,31, 0,08, 0,15, 0,18, 0,10, 0,02, 0,08, 0,91, 0,42, 0,01 e $0,04\mu M$, respectivamente.

A atividade de quinase de ALK5 é avaliada por medição da incorporação de fosfato [^{33}P] radiomarcado no substrato genérico, caseína. O domínio da quinase de ALK5 humana (aminoácidos 200-253) é fundido a um tag de histidina N-terminal. A atividade da quinase de ALK5 é tornada constitutiva via mutação de ponto no aminoácido 204 (modificação de treonina para aspartato, ALK5 T204D) e a construção de quinase é engenheirada para ser expressa de uma construção de baculovírus em células de inseto. A proteína ALK5 T204D marcada com histidina expressada recombinantemente e purificada é dissolvida em 5,4 mg/mL em 50mM de Tris-HCl pH 8,0, 150mM de NaCl, 5mM de DTT. ALK5 T204D é dissolvida para 2,5 $\mu g/mL$ em tampão de ensaio (Tampão de ensaio: 20mM de Tris-HCl pH 7,4, 10mM de $MgCl_2$, 2mM de $MnCl_2$) no dia de uso.

Compostos de teste e compostos de referência são dissolvidos em um tampão de ensaio sem DTT contendo 5% (v/v) de DMSO. Soluções de estoque de compostos de teste e de referência são diluídas em tampão de ensaio com DTT (1,25mM) contendo 4,5% (v/v) de DMSO. 10 μL do

composto de teste ou de referência são adicionados aos cavidades apropriados de uma placa de fundo em U com 96 cavidades. A atividade enzimática total é determinada medindo-se a atividade de ALK5 T204D em ausência de compostos de referência de inibidor de ALK5 quinase. Ligação não específica (NSB) é determinada por medição da atividade de ALK5 T204D em presença dos compostos de referência de inibidor de quinase ALK5. 10 μ L de solução de estoque de caseína desfosforilada (caseína desfosforilada é dissolvida em ddH₂O em 20 mg/mL) são adicionados por cavidade (200 μ g/cavidade da concentração de ensaio final). 20 μ L de ALK5 T204D (2,5 μ g/mL) são adicionados por cavidade (50 ng/cavidade de concentração final de ensaio). As placas são deixadas incubadas à temperatura ambiente por 10 minutos.

10 μ L de mistura de ATP são adicionados à cavidade para iniciar a reação (0,66 nM de [³³P]ATP/1 μ M de ATP não marcado/cavidade de concentração de ensaio final). A mistura de ATP é preparada como a seguir, ATP (3mM) não marcado é dissolvido em ddH₂O e o pH ajustado para 7,4. A concentração de estoque de [³³P]ATP é de 10 μ Ci/ μ L. O volume apropriado de [³³P]ATP é adicionado à solução de ATP não marcado de modo que a concentração de ensaio final por cavidade é de 0,1 μ Ci. Depois da adição da mistura de ATP, as placas são incubadas à temperatura ambiente por 50 minutos. A reação de quinase é terminada pela adição de 50 μ L de Tampão de Terminação (20mM de Tris-HCl pH 7,4, 10mM de EDTA).

75 μ L/cavidade provenientes da placa de reação são transferidos para um placa MultiScreen-IP (placas Multiscreen-IP são preparadas por 50 μ L de 70% (v/v) de etanol adicionados por cavidade e incubados por 5 minutos na temperatura ambiente. O etanol é removido por aspiração via unidade de Tubo Coletor a Vácuo MultiScreen HTS (Millipore, Cat. Nº: MSVMHT500). As placas são lavadas duas vezes por adição de 200 μ L/cavidade de ddH₂O). A placa MultiScreen-IP é incubada à temperatura ambiente por 30 minutos para possibilitar a ligação da caseína à placa. As placas MultiScreen-IP são lavadas três vezes por adição de 200 μ L/cavidade de solução 100mM de ácido fosfórico e a gaxeta é cuidadosamente removi-

da da parte traseira da placa MultiScreen-IP e a placa secada no forno por 30 minutos. A placa MultiScreen-IP é retrovedada, 50 µL de Microscint®20 são adicionados, então as placas são vedadas no topo e a caseína radio-marcada detectada e quantificada em uma leitora de placa TopCount® usando o protocolo de cintilação de ³³P.

Os agentes da invenção são também úteis como agentes coterapêuticos para uso em combinação com outras substâncias de fármacos tais como substâncias de fármacos anti-inflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes ou antitussígenos, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas e inflamatórias das vias aéreas tais como aquelas mencionadas aqui e acima, por exemplo, como potencializadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio para reduzir a dosagem requerida ou os efeitos colaterais potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com uma ou mais outras substâncias de fármacos em uma composição farmacêutica ou ele pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente ou depois da(s) outra(s) substância(s) de fármaco.

Tais fármacos anti-inflamatórios incluem esteróides, em particular glicocorticosteróides tal como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida ou mometasona ou esteróides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879 ou WO 02/00679 (especialmente aqueles dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 d 101), e agonistas esteróides não esteroidais tais como aqueles descritos em WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/104195 e WO 04/05229; antagonistas de LTB₄ tais como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247 e SC-53228, e aqueles descritos na Patente US 5.451.700 e no WO 04/108720; antagonistas de LTD₄ tais como montelukaste, pranlukaste, zafirlukaste, acoolato, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 e L-648051; agonistas de receptor de dopamina tais como cabergolina, bromocriptina, ropinirol e 4-hidróxi-7-[2-[[[3-(2-fenil-etóxi)-propil]-sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona e sais far-

maceuticamente aceitáveis destes (o cloridrato sendo Viozan® - AstraZeneca); inibidores de PDE4 tais como cilomilaste (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilaste (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 /

5 PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) e GRC 3886 (Oglemilaste, Glenmark), e aqueles descritos em WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO

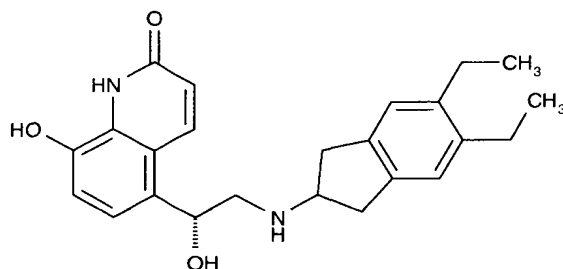
10 03/104204, WO 03/104205, WO 04/00814, WO 04/00839 e WO 04/05258 (Merck), WO 04/18450, WO 04/18451, WO 04/18457, WO 04/18465, WO 04/18431, WO 04/18449, WO 04/18450, WO 04/18451, WO 04/18457, WO 04/18465, WO 04/019944, WO 04/19945, WO 04/45607, WO 04/37805, WO 04/63197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/12252, WO 05/12253,

15 WO 05/13995, WO 05/30212, WO 05/30725, WO 05/87744, WO 05/87745, WO 05/87749 e WO 05/90345; agonistas de A2a tais como aqueles descritos em EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO

20 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/86408, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 e WO 04/46083; e antagonistas de A2b tais como aqueles descritos em WO 02/42298 e WO 03/42214.

25 Tais fármacos broncodilatadores incluem agonistas de beta-2 adrenoceptores. Agonistas de beta-2 adrenoceptores incluem albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol, e especialmente formoterol, carmoterol e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e compostos (na forma livre, ou de sal ou solvato) de fórmula I de WO

30 00/75114, cujo documento é aqui incorporado a título de referência, preferivelmente os compostos dos Exemplos desta, especialmente um composto de fórmula



e sais farmacologicamente aceitáveis deste, bem como compostos (na forma livre, de sal ou de solvato) de fórmula I do WO 04/16601, e também os compostos de EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 ou WO 06/8173.

Tais fármacos broncodilatadores incluem também outros agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular formoterol, carmoterol, brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) e SVT-40776, e também aqueles descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 e WO 06/48225.

Fármacos anti-inflamatórios e broncodilatadores duais, adequa-

dos, incluem agonista de beta-2-adrenoceptor/antagonistas muscarínicos tais como aqueles descritos em US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246 e WO 04/74812.

Substâncias adequadas de fármacos anti-histamínicos/antialérgicos incluem acetaminofeno, ativastina, astemizol, aze-lastina, bamipina, cloridrato de cetirizina, cexclorofeniramina, clorofenoxami-na, fumarato de clemastina, desloratidina, dimenidrinato, dimetindeno, dife-nidramina, doxilamina, ebastina, emedastina, epinastina, cloridrato de fexo-fenadina, cetotifeno, levocabastina, loratidina, meclizina, mizolastina, fenira-mina, prometazina e tefenadina, bem como aquelas descritas em JP 2004107299, WO 03/099807 e WO 04/026841 (incluindo quaisquer de seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, que possam existir).

De acordo com uma outra modalidade da invenção, os agentes da invenção podem ser empregados como adjunto ou adjuvante para outra - 15 terapia, por exemplo, uma terapia que use um inibidor de reabsorção óssea, por exemplo, na terapia de osteoporose, em particular uma terapia que em-pregue cálcio, uma ealeitonina ou um análogo ou derivado destes, por e-xemplo, calcitonina de salmão, enguia ou humana, um hormônio de esterói-de, por exemplo, estrogênio, um agonista de estrogênio parcial ou combina- 20 ção de estrogênio-gestagênio, um SERM (Modulador de Receptor de Estro-gênio Seletivo), por exemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial A), vitamina D ou um análogo deste ou PTH, um fragmento de PTH ou um derivado de PTH, por exemplo, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ ou PTS 893.

25 De acordo com o descrito acima, a presente invenção proporcio-na também um método para o tratamento de uma doença obstrutiva ou in-flamatória das vias aéreas, que compreende administrar a um paciente, par-ticularmente um paciente humano, em necessidade deste, um composto de fórmula I, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável deste, como 30 descrito acima. Em um outro aspecto, a invenção proporciona um composto de fórmula I, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável deste, con-forme descrito acima, para uso na preparação de um medicamento para o

tratamento de uma doença obstrutiva ou inflamatória das vias aéreas.

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de um comprimido ou de cápsula; parenteralmente, por exemplo, intravenosamente; 5 topicamente à pele, por exemplo, no tratamento de psoríase; intranasalmente, por exemplo, no tratamento de febre do feno; ou, preferivelmente, por inalação, particularmente no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias aéreas. Em particular, os agentes da invenção podem ser distribuídos como uma formulação inalável para o tratamento de COPD e asma.

10 Em um outro aspecto, a invenção proporciona também uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I na forma livre ou na forma de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável deste, opcionalmente junto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para o mesmo. Tais composições podem ser preparadas usando- 15 se diluentes ou excipientes convencionais e técnicas conhecidas da arte galênica. Assim, formas de dosagem oral podem incluir comprimidos, e cápsulas. As formulações para administração tópica podem ter a forma de cremes, unguentos, géis ou sistemas de distribuição transdérmica, por exemplo, emplastos. As composições para inalação podem compreender formulações 20 em aerossóis ou outras formulações atomizáveis ou formulações em pó seco.

Quando a forma inalável do ingrediente ativo é uma composição de aerossol, o dispositivo de inalação pode ser um frasco de aerossol provido de uma válvula adaptada para distribuir uma dose medida, tais como de 25 10 a 100 μL , por exemplo, de 25 a 50 μL , da composição, isto é, um dispositivo conhecido como inalador com dosador. Tais frascos de aerossol adequados e procedimentos para encerrar neles as composições de aerossol sob pressão são bem conhecidos daqueles versados na técnica de terapia de inalação. Por exemplo, uma composição de aerossol pode ser adminis- 30 trada de uma lata revestida, por exemplo, conforme descrita em EP-A-0642992. Se a forma inalável do ingrediente ativo é uma dispersão aquosa, orgânica ou aquosa/orgânica nebulizável, o dispositivo de inalação pode ser

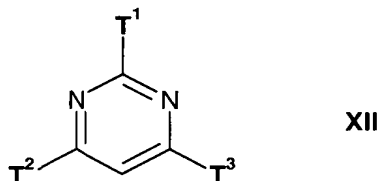
- um nebulizador conhecido, por exemplo, um nebulizador pneumático convencional tal como um nebulizador com jato de ar, ou um nebulizador ultrassônico, que podem conter, por exemplo, de 1 a 50 mL, usualmente de 1 a 10 mL, da dispersão; ou um nebulizador manual, algumas vezes referido como
- 5 inalador de névoa macia ou de pulverização macia, por exemplo, um dispositivo controlado eletronicamente tal como um AERx (Aradigm, EUA.) ou Aerodose (Aerogen), ou um dispositivo mecânico tal como um nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volumes nebulizados muito menores, por exemplo, 10 a 100 μ L, que os nebulizadores convencionais.
- 10 Quando a forma inalável do ingrediente ativo é a forma particulada finamente dividida, o dispositivo de inalação pode ser, por exemplo, um dispositivo de pó seco adaptado para distribuir de inalação pó seco de uma cápsula ou blister contendo um pó seco que compreende a unidade de dosagem de (A) e/ou de (B) ou um dispositivo de inalação de pó seco de multidose (MDPI)
- 15 adaptado para distribuir, por exemplo, 3-25 mg do pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou de (B) por acionamento. A composição de pó seco contém preferivelmente um diluente ou veículo, tal como lactose, e um composto que auxilia a proteção contra a deterioração do desempenho do produto devido à umidade, por exemplo, estearato de magnésio.
- 20 Tais dispositivos de inalação de pó seco adequados incluem os dispositivos descritos em US 3991761 (incluindo o dispositivo AEROLIZER[®]), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluindo o dispositivo CERTIHALER[®]), WO 97/30743 (incluindo o dispositivo TWISTHALER[®]) e WO 05/37353 (incluindo o dispositivo GYROHALER[®]).
- 25 A invenção inclui também (A) um composto de fórmula I, como descrito acima, na forma livre, ou de um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável deste, na forma inalável; (B) um medicamento inalável que compreende tal composto, na forma inalável, junto com um veículo farmaceuticamente aceitável na forma inalável; (C) um produto farmacêutico que compreende tal composto na forma inalável em associação com um dispositivo
- 30 de inalação; e (D) um dispositivo inalador que contém tal composto na forma inalável.

Dosagens dos agentes da invenção empregados na prática da presente invenção variarão, dependendo, naturalmente, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, dosagens diárias adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,0001 a 30 mg/kg, tipicamente de 0,01 a 10 mg por paciente, enquanto para administração oral, doses diárias adequadas são da ordem de 0,01 a 100 mg/kg.

A invenção é ilustrada pelos Exemplos a seguir.

Exemplos

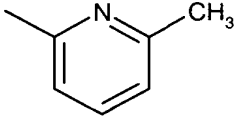
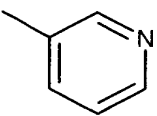
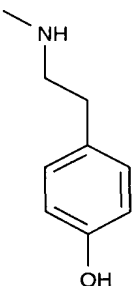
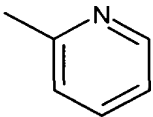
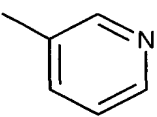
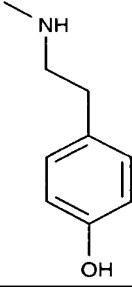
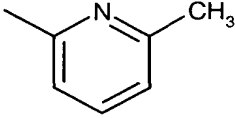
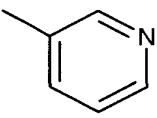
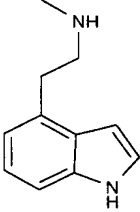
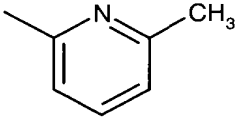
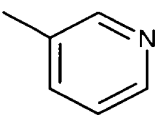
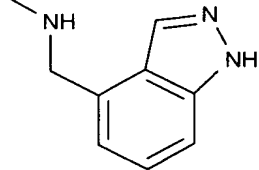
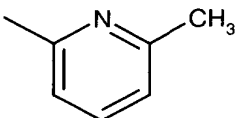
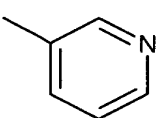
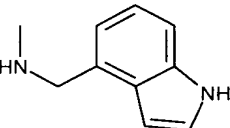
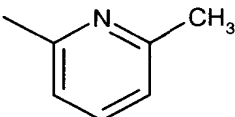
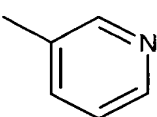
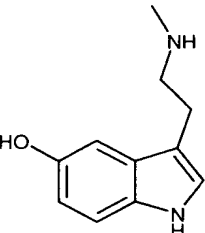
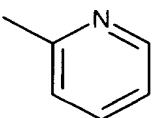
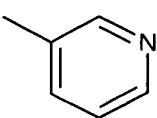
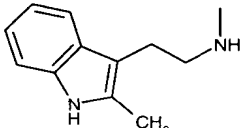
Compostos especialmente preferidos da presente invenção incluem os compostos de fórmula XII

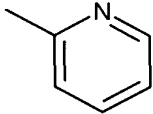
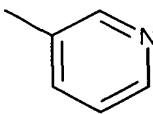
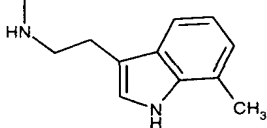
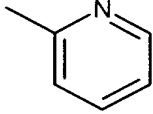
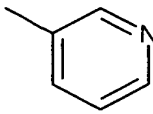
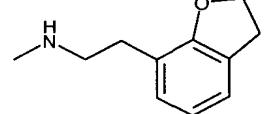
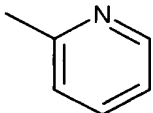
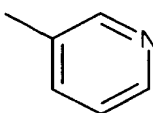
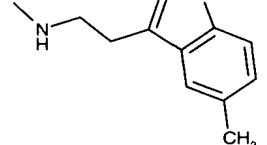
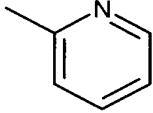
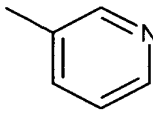
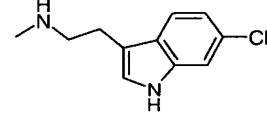
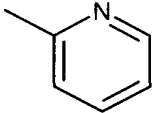
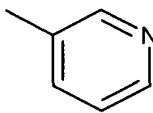
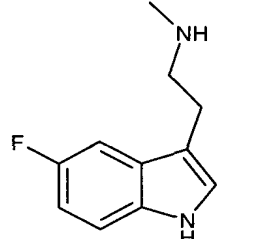
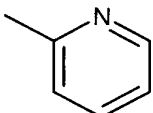
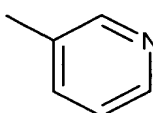
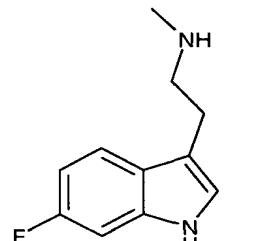
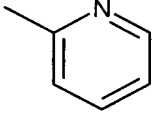
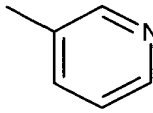
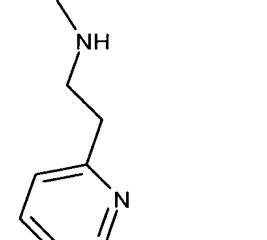


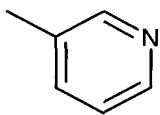
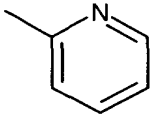
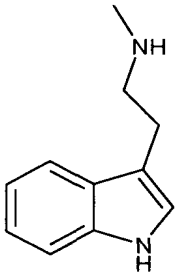
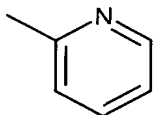
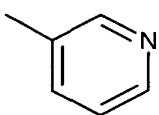
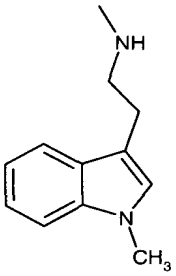
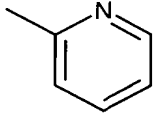
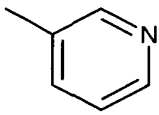
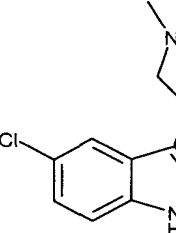
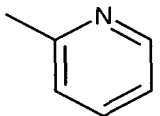
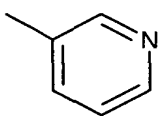
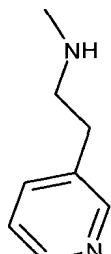
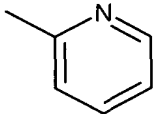
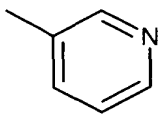
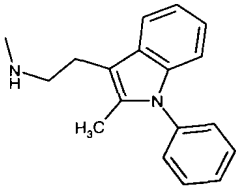
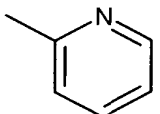
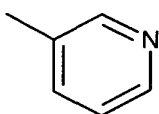
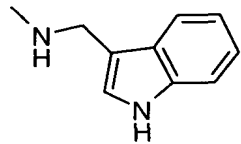
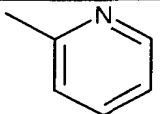
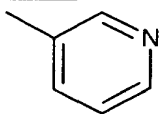
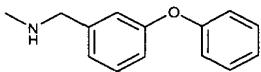
em que T¹, T² e T³ são como mostrados na Tabela 1 e Tabela 2, abaixo. O método de preparação está descrito adiante.

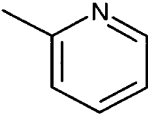
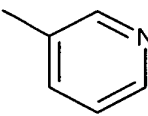
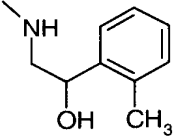
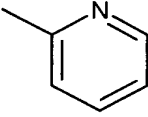
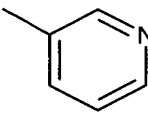
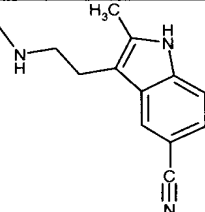
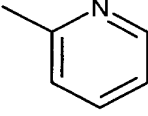
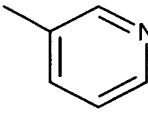
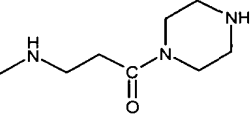
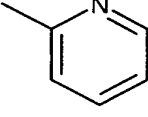
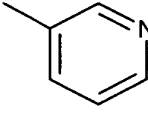
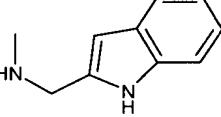
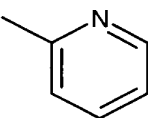
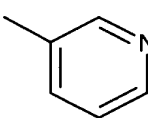
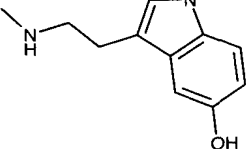
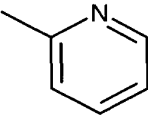
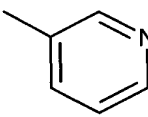
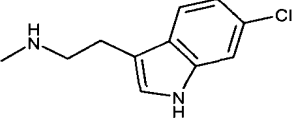
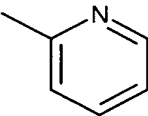
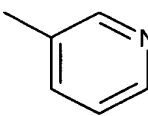
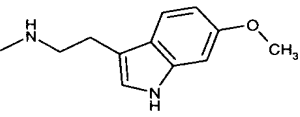
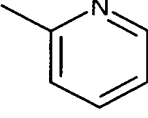
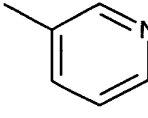
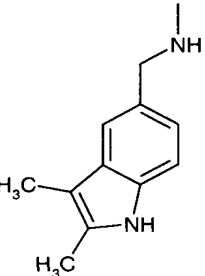
Tabela 1

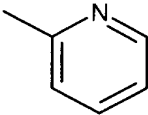
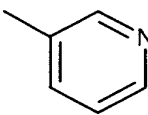
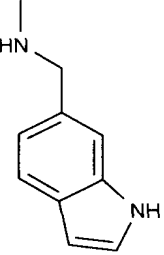
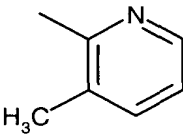
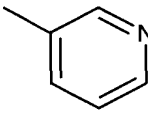
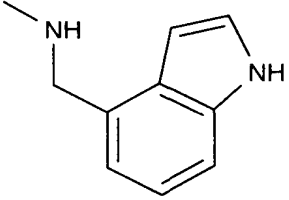
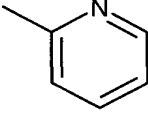
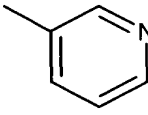
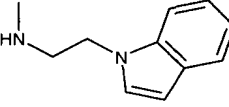
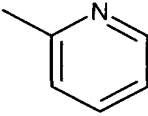
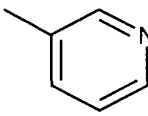
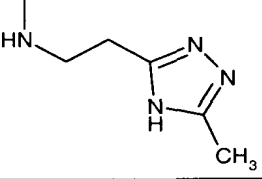
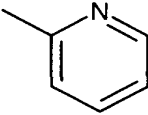
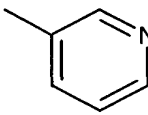
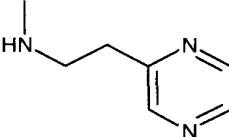
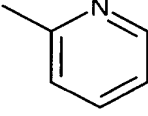
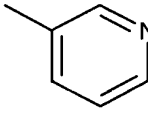
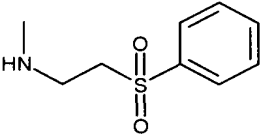
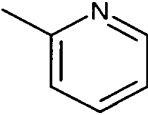
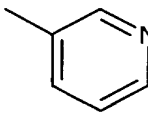
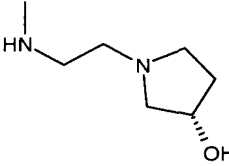
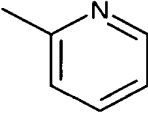
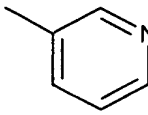
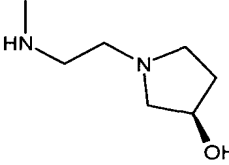
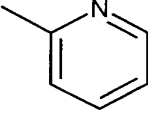
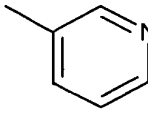
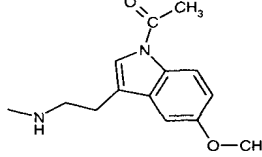
Ex.	T¹	T²	T³	[M+H] ⁺
1.1				379
1.2				393
1.3				407

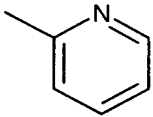
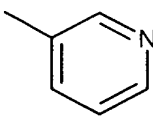
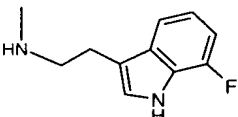
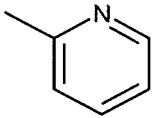
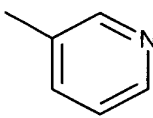
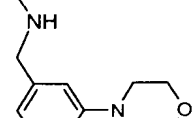
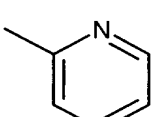
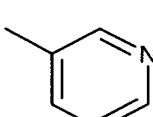
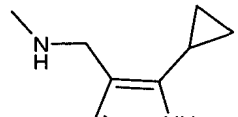
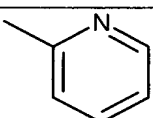
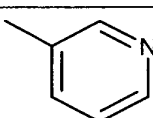
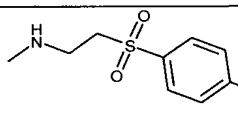
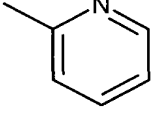
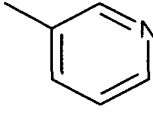
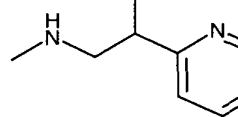
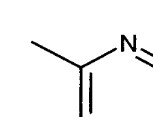
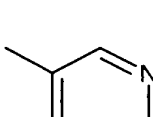
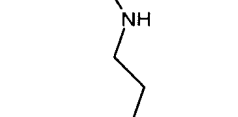
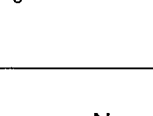
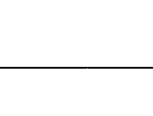
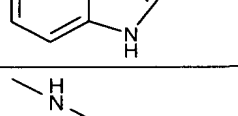
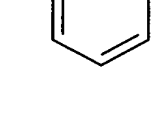
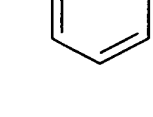
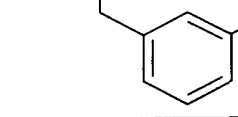
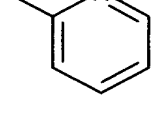
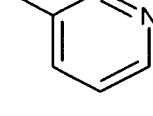
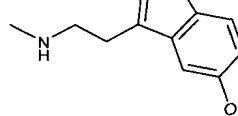
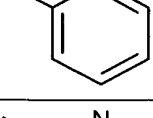
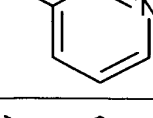
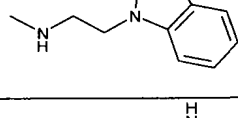
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.4				384
1.5				370
1.6				407
1.7				394
1.8				393
1.9				423
1.10				407

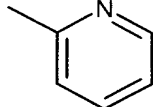
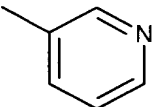
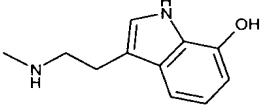
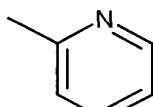
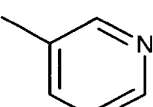
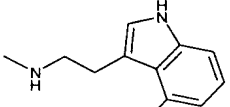
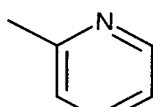
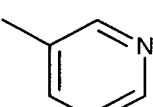
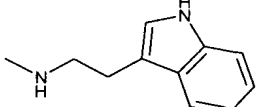
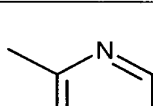
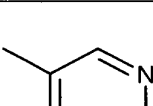
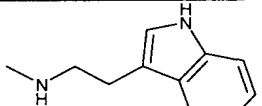
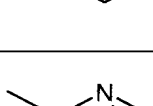
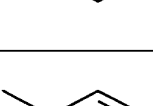
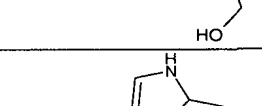
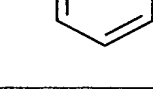
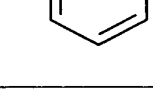
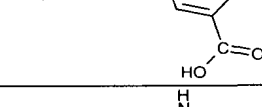
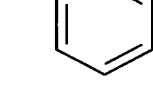
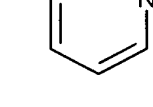
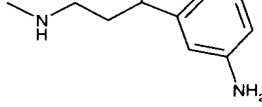
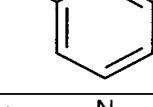
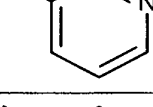
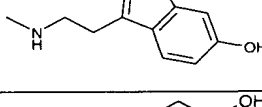
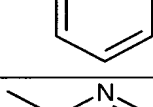
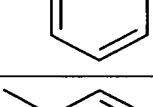
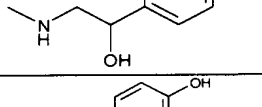
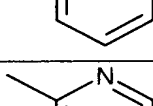
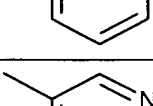
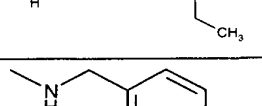
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.11				407
1.12				396
1.13				407
1.14				407
1.15				411
1.16				411
1.17				355

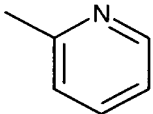
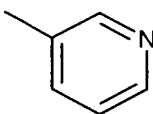
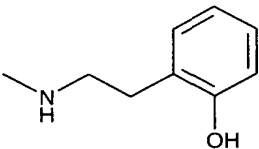
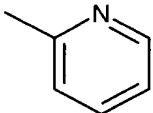
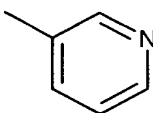
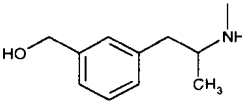
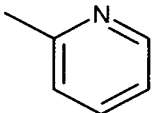
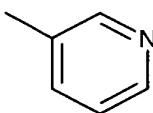
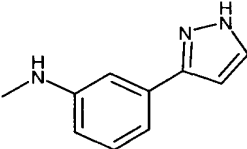
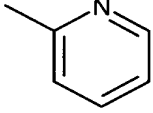
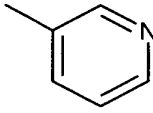
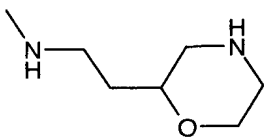
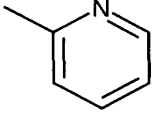
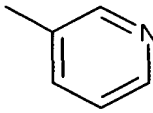
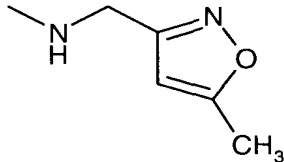
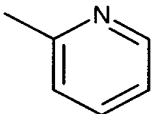
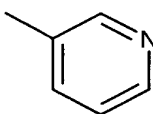
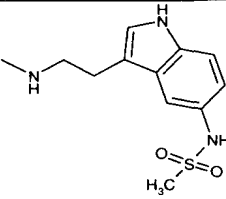
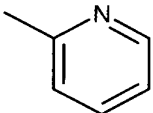
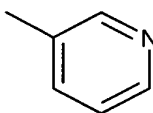
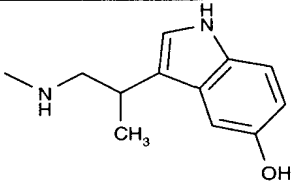
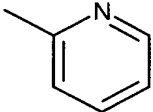
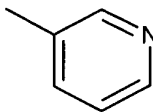
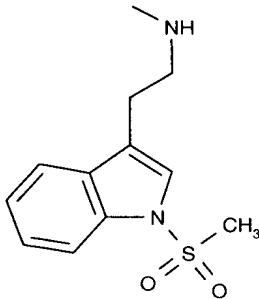
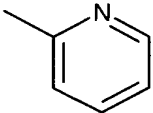
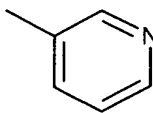
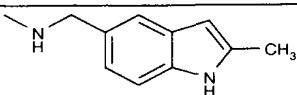
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.18				393
1.19				407
1.20				427 / 429
1.21				355
1.22				-
1.23				379
1.24				432

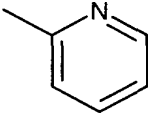
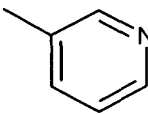
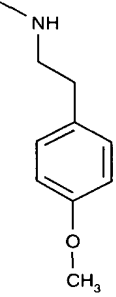
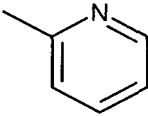
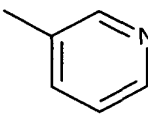
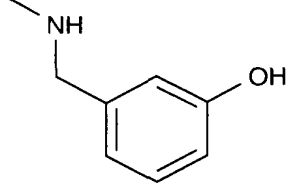
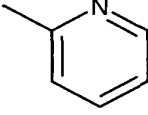
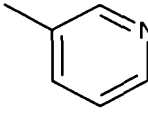
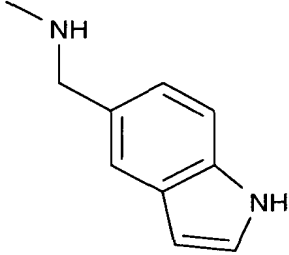
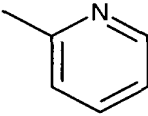
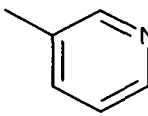
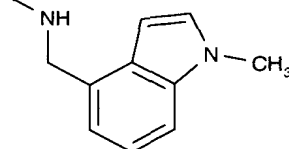
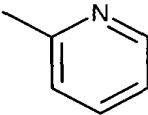
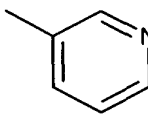
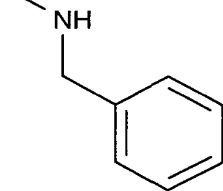
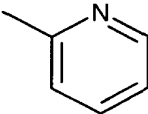
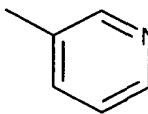
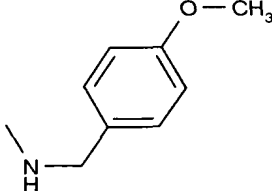
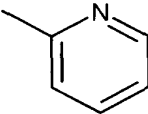
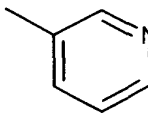
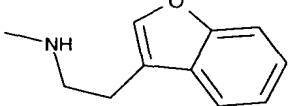
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.25				384 racemate
1.26				432
1.27				-
1.28				379
1.29				409
1.30				-
1.31				423
1.32				407

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.33				379
1.34				393
1.35				-
1.36				-
1.37				-
1.38				-
1.39				-
1.40				-
1.41				-

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.42				411
1.43				426
1.44				-
1.45				-
1.46				371
1.47				407
1.48				384
1.49				423
1.50				394
1.51				407

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.52				-
1.53				407
1.54				409
1.55				-
1.56				-
1.57				-
1.58				409
1.59				386
1.60				412
1.61				356

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.62				370
1.63				-
1.64				-
1.65				-
1.66				-
1.67				486
1.68				423
1.69				471
1.70				393

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.71				384
1.72				356
1.73				379
1.74				393
1.75				340
1.76				370
1.77				394

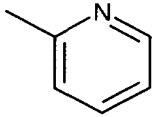
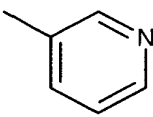
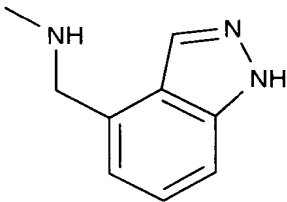
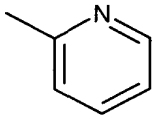
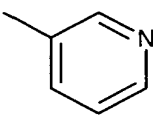
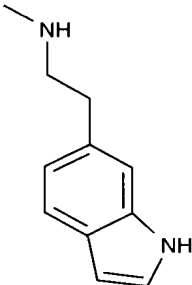
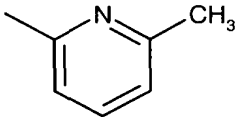
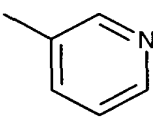
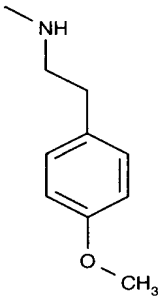
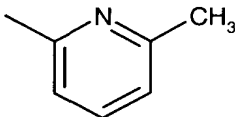
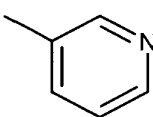
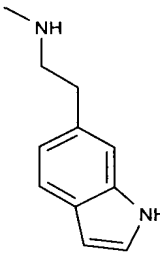
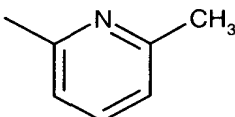
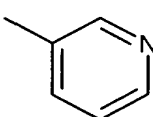
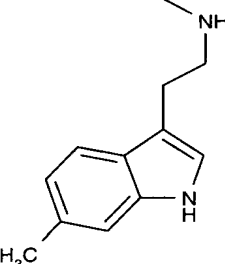
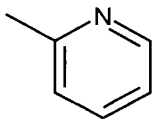
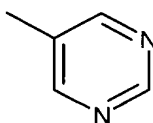
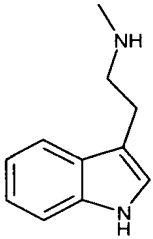
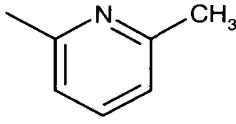
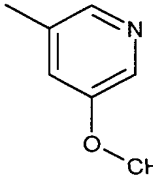
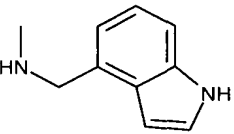
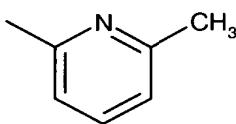
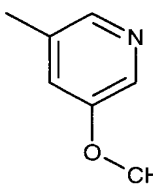
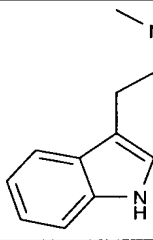
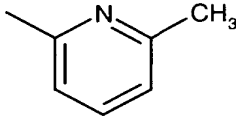
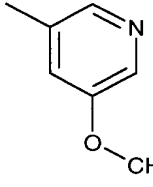
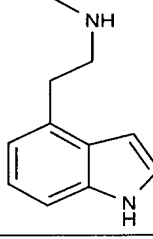
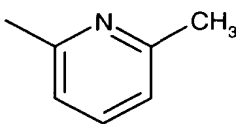
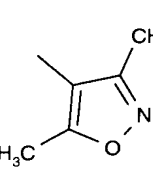
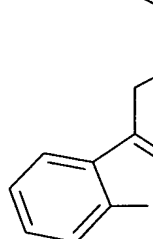
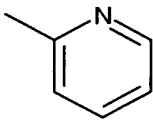
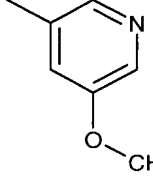
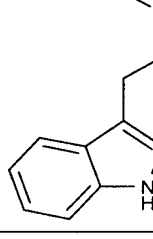
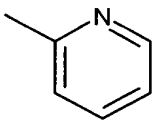
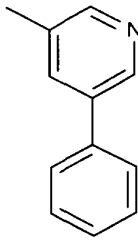
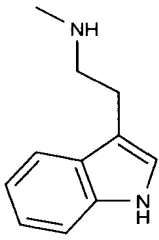
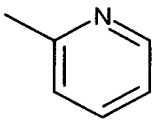
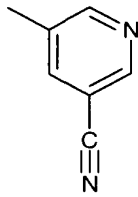
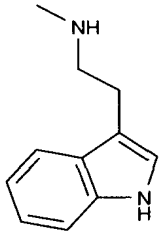
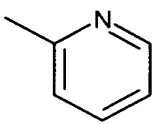
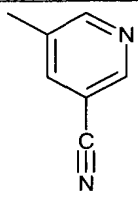
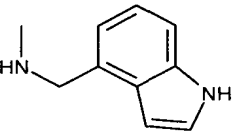
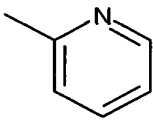
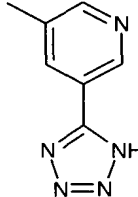
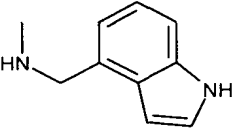
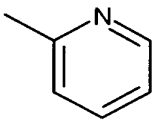
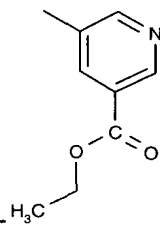
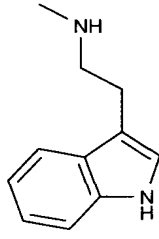
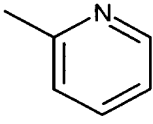
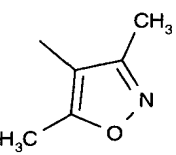
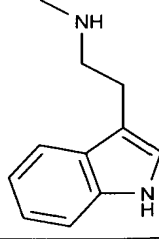
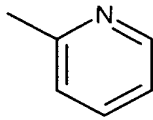
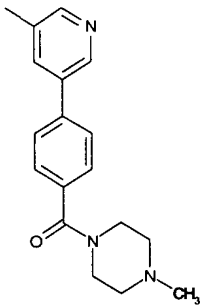
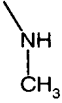
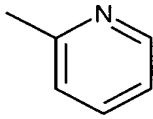
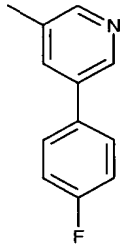
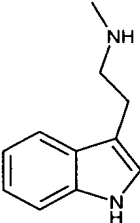
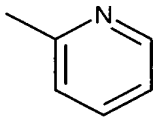
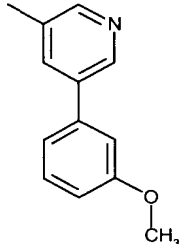
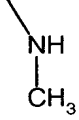
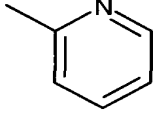
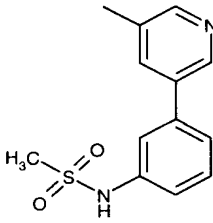
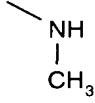
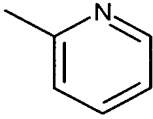
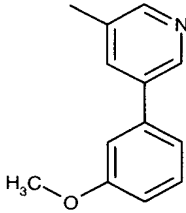
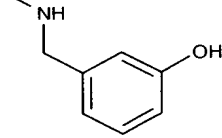
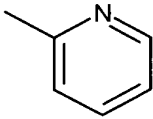
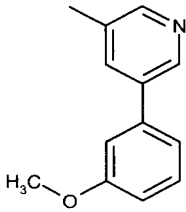
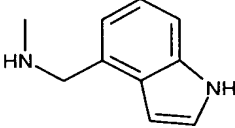
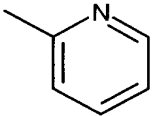
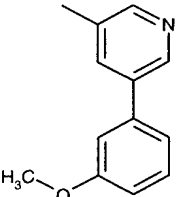
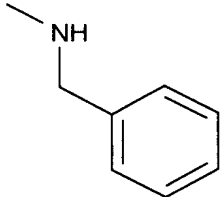
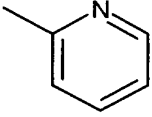
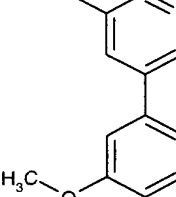
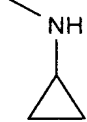
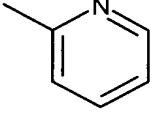
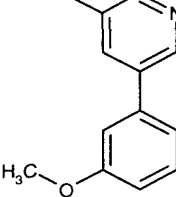
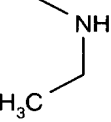
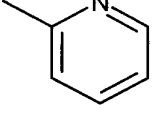
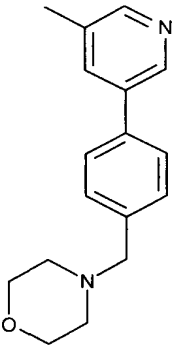
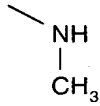
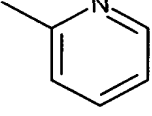
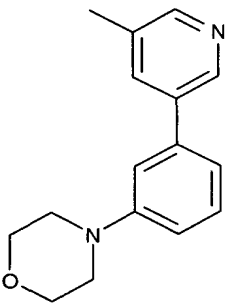
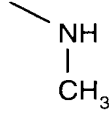
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
1.78				380
1.79				393
1.80				398
1.81				407
1.82				421

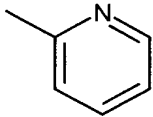
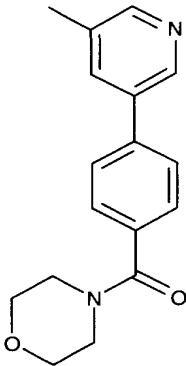
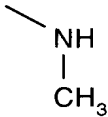
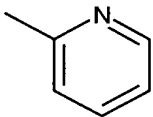
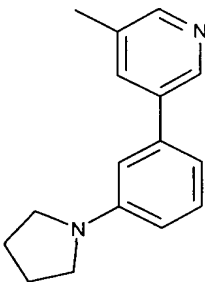
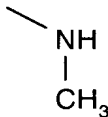
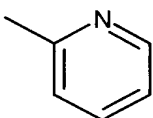
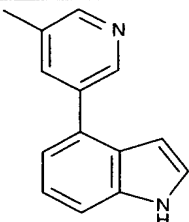
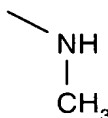
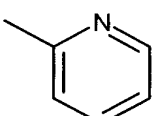
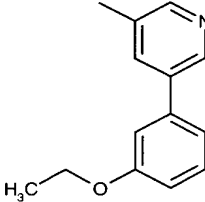
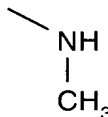
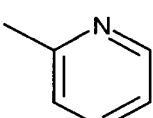
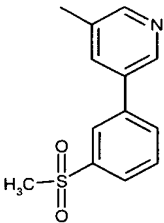
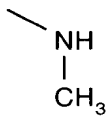
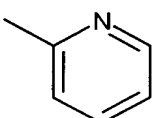
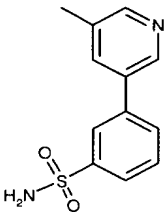
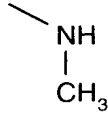
Tabela 2

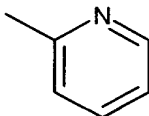
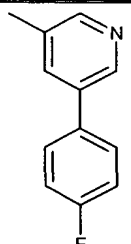
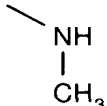
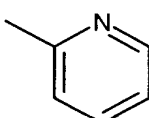
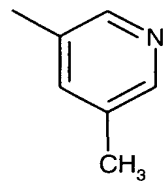
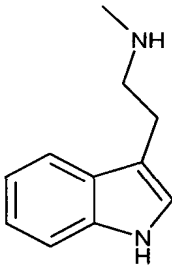
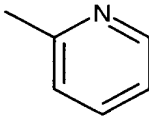
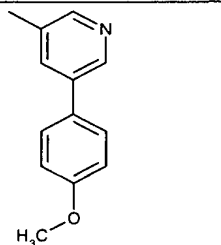
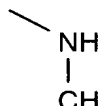
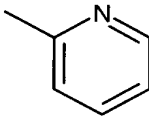
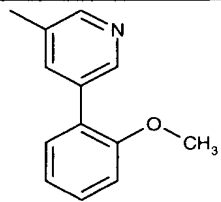
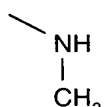
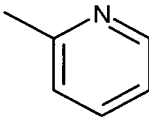
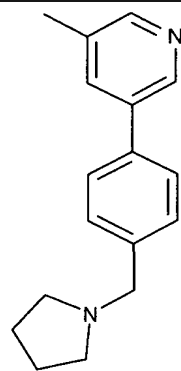
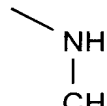
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.1				394
2.2				423
2.3				437
2.4				437
2.5				425
2.6				423

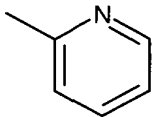
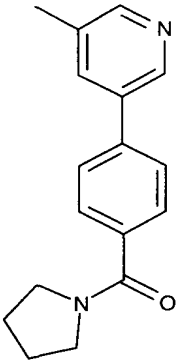
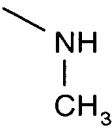
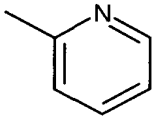
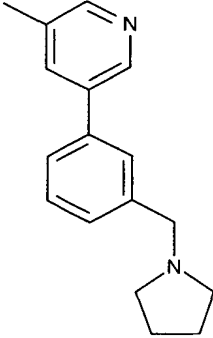
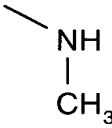
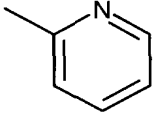
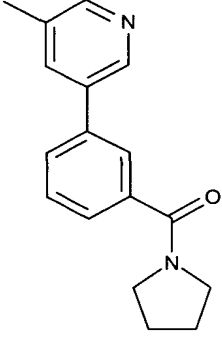
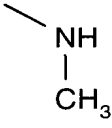
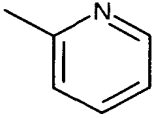
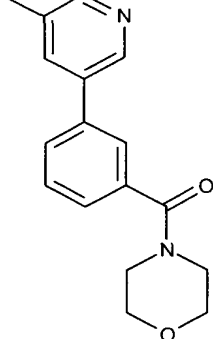
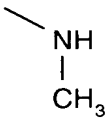
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.7				469
2.8				418
2.9				404
2.10				447
2.11				465
2.12				411

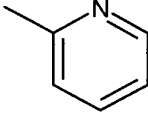
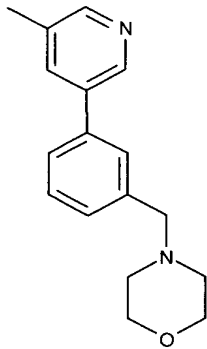
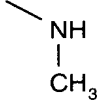
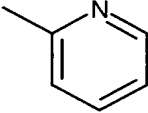
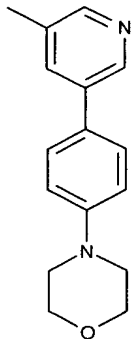
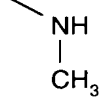
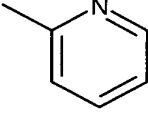
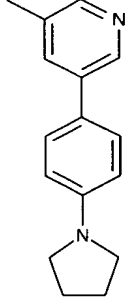
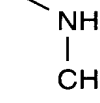
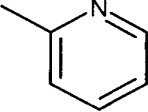
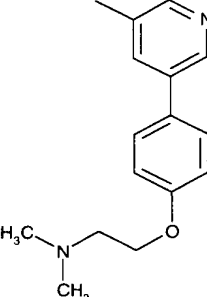
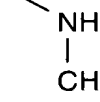
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.13				-
2.14				487
2.15				370
2.16				-
2.17				462
2.18				-

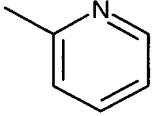
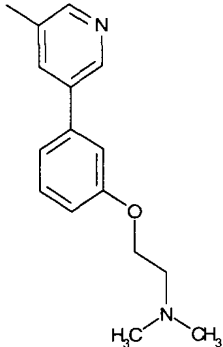
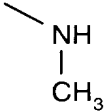
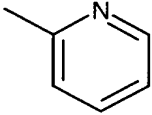
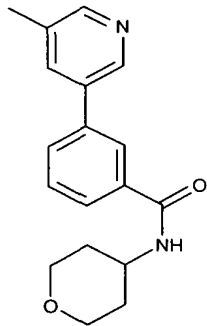
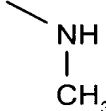
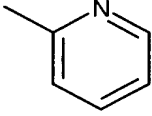
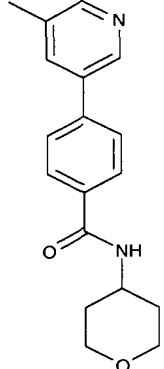
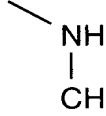
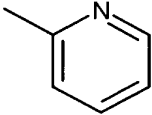
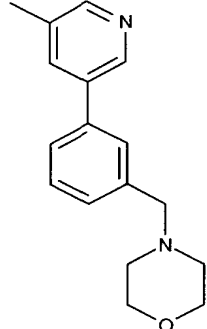
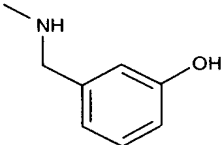
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.19				466
2.20				396
2.21				384
2.22				-
2.23				-

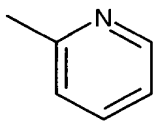
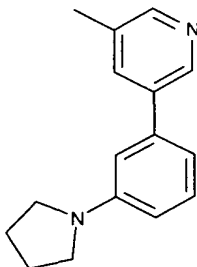
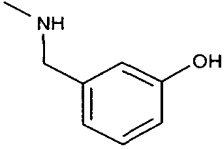
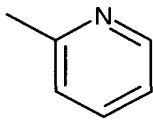
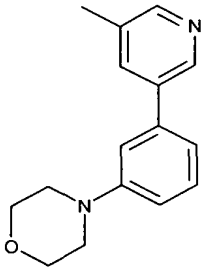
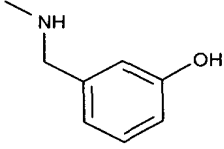
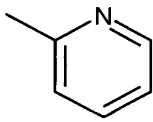
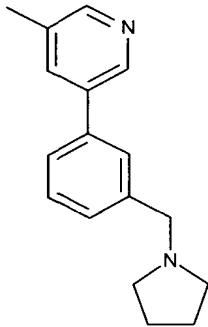
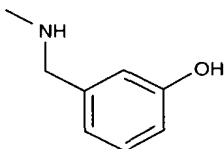
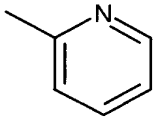
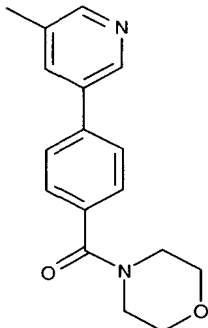
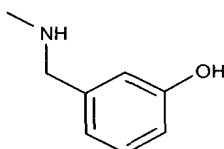
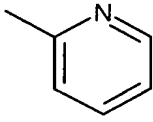
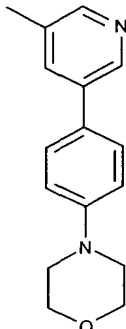
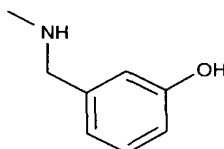
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.24				-
2.25				-
2.26				-
2.27				-
2.28				-
2.29				-

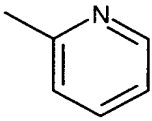
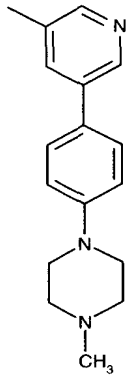
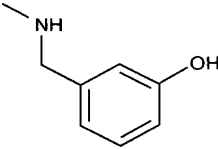
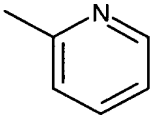
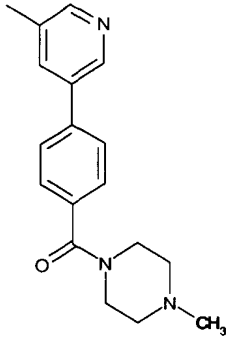
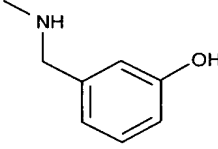
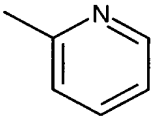
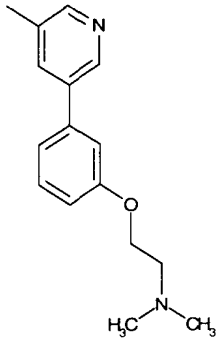
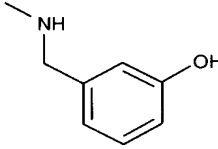
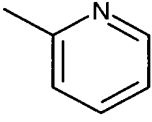
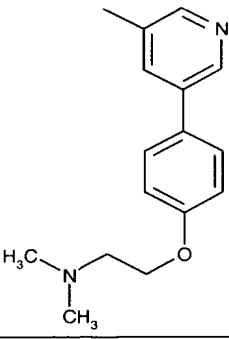
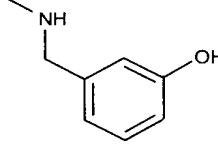
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.30				358
2.31				407
2.32				-
2.33				-
2.34				-

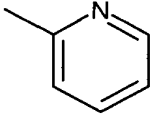
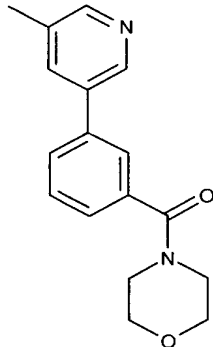
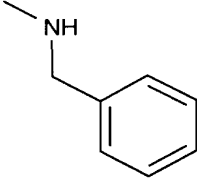
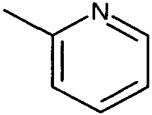
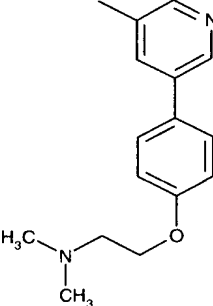
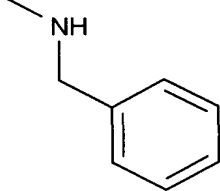
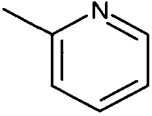
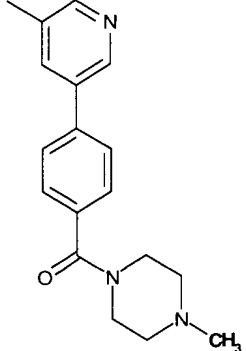
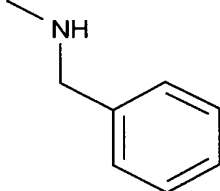
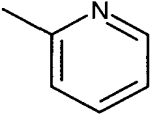
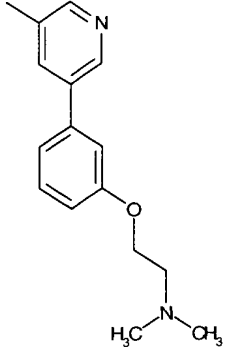
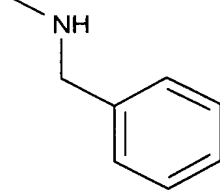
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.35				-
2.36				-
2.37				-
2.38				-

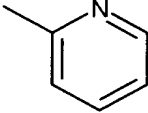
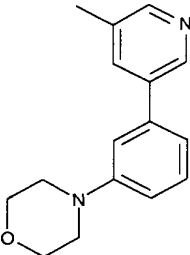
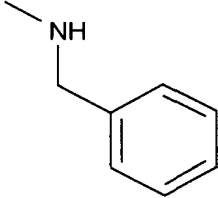
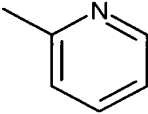
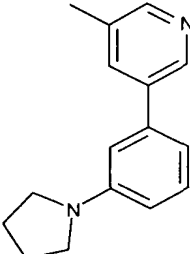
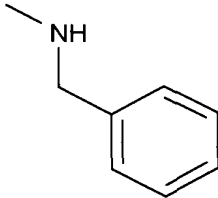
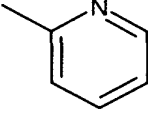
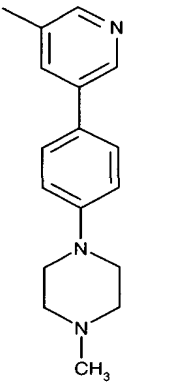
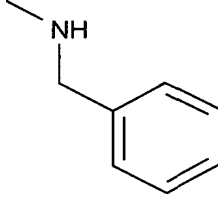
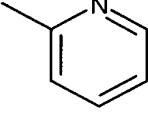
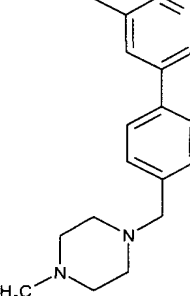
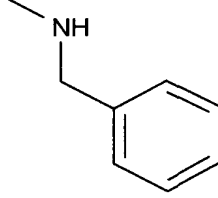
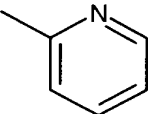
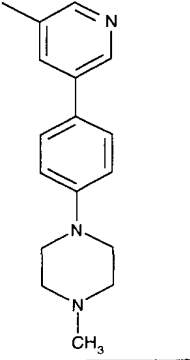
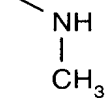
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.39				-
2.40				-
2.41				-
2.42				-

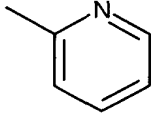
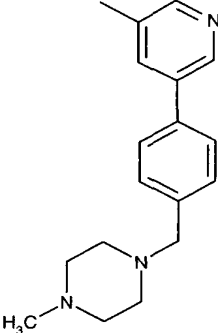
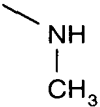
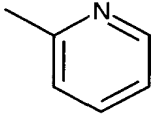
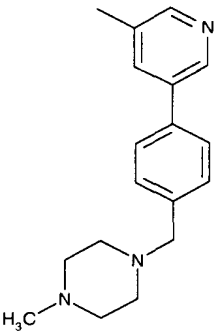
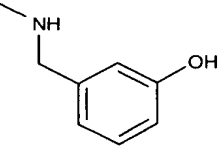
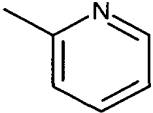
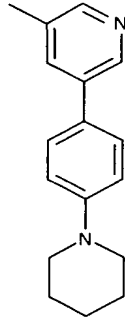
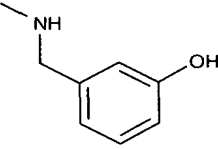
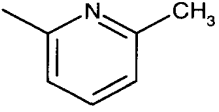
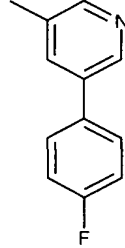
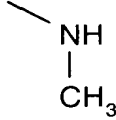
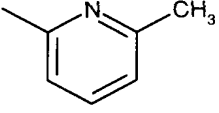
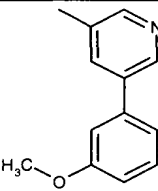
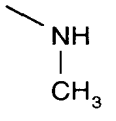
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.43				-
2.44				-
2.45				-
2.46				-

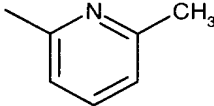
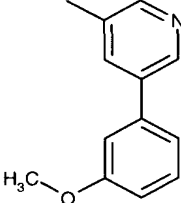
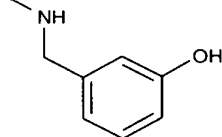
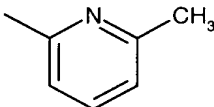
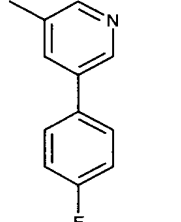
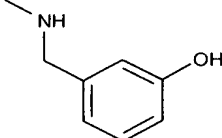
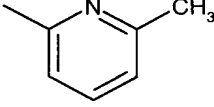
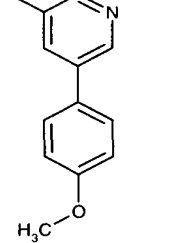
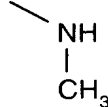
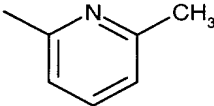
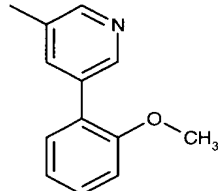
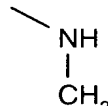
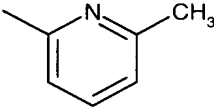
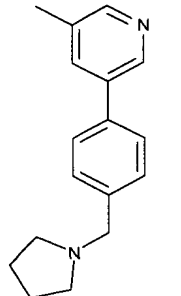
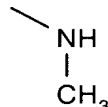
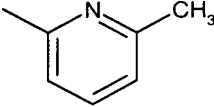
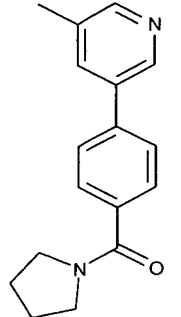
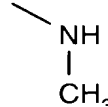
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.47				-
2.48				-
2.49				-
2.50				-
2.51				-

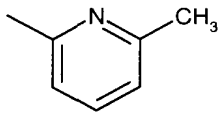
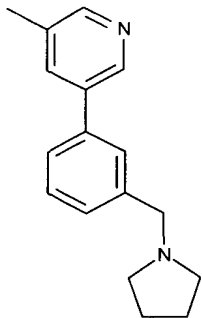
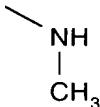
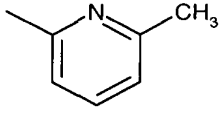
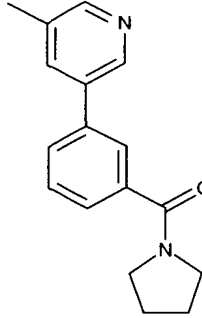
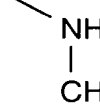
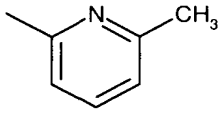
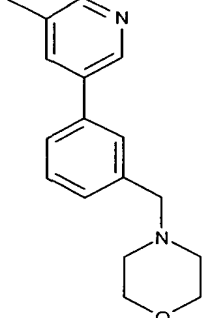
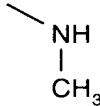
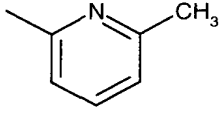
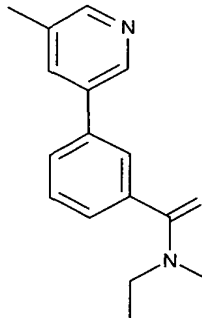
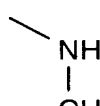
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.52				-
2.53				-
2.54				-
2.55				-

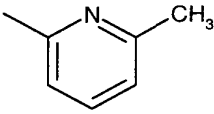
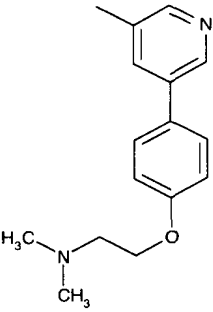
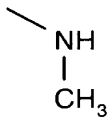
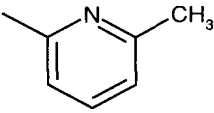
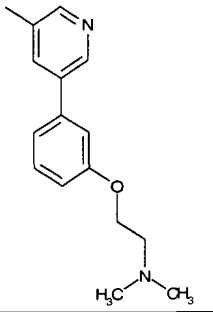
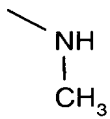
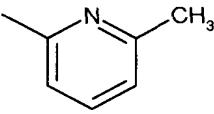
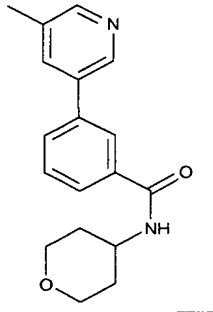
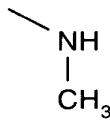
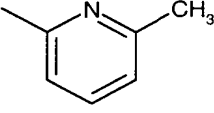
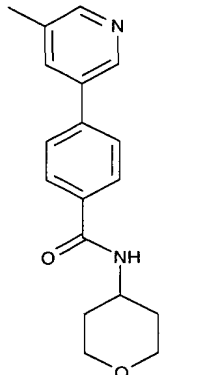
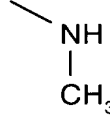
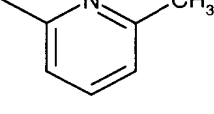
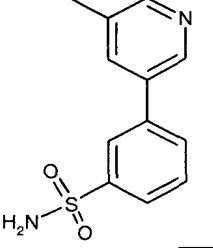
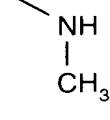
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.56				-
2.57				-
2.58				-
2.59				-

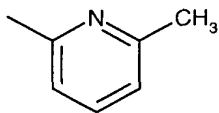
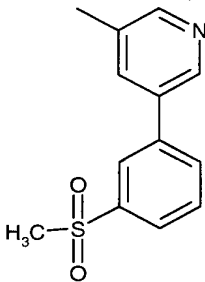
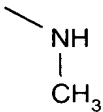
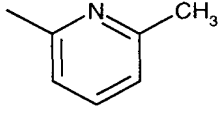
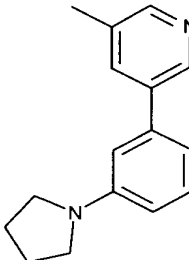
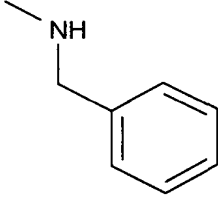
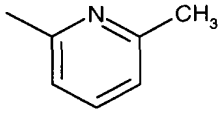
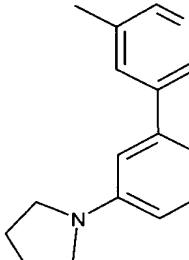
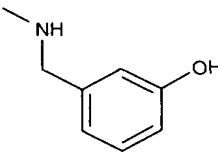
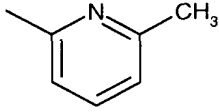
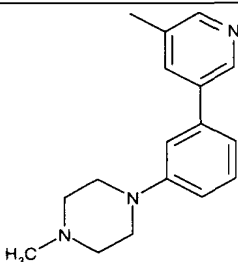
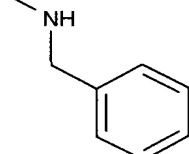
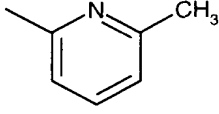
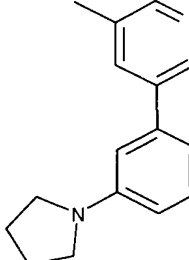
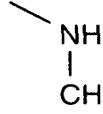
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.60				-
2.61				-
2.62				-
2.63				-
2.64				-

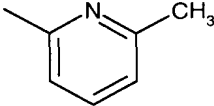
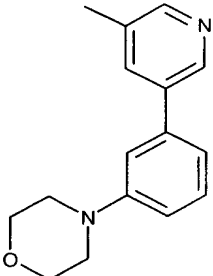
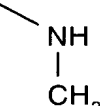
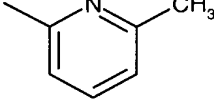
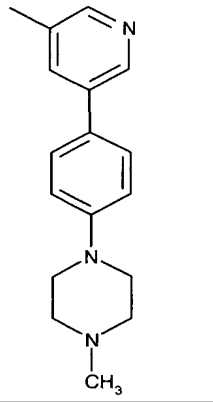
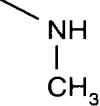
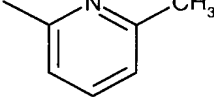
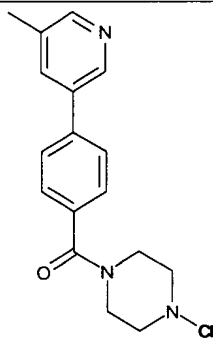
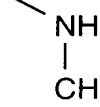
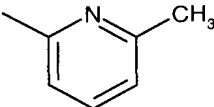
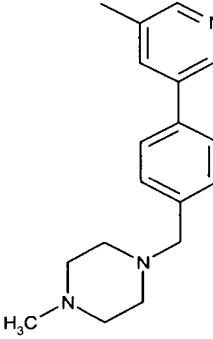
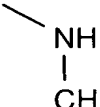
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.65				-
2.66				-
2.67				-
2.68				372
2.69				384

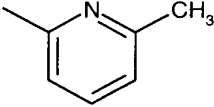
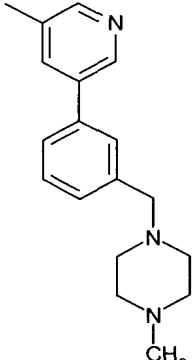
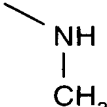
Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.70				476
2.71				464
2.72				-
2.73				-
2.74				-
2.75				-

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.76				-
2.77				-
2.78				-
2.79				-

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.80				-
2.81				-
2.82				-
2.83				-
2.84				-

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.85				-
2.86				-
2.87				-
2.88				-
2.89				-

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.90				-
2.91				-
2.92				-
2.93				-

Ex.	T ¹	T ²	T ³	[M+H] ⁺
2.94				-

Preparação dos Compostos Finais

Condições Gerais: espectros de massa são efetuados em um sistema de acesso aberto Waters 600/ZQ HPLC/Espectrômetro de Massa usando ionização por eletropulverização. [M+H]⁺ refere-se aos pesos moleculares monoisotópicos. A menos que de outro modo estabelecido, todos os materiais de partida são obtidos de fornecedores comerciais e usados sem posterior purificação.

As abreviaturas usadas têm os seguintes significados: DCM é diclorometano, DIPEA é N,N-diisopropiletilamina, DME é dimetiletileno glicol, DMF é dimetil formamida, Et₃N é trietilamina, EtOAc é acetato de etila, EtOH é etanol, H₂O é água, HPLC é cromatografia de alto desempenho, iPrOH é isopropanol, K₂CO₃ é carbonato de potássio, MeCN é acetonitrila, MeOH é metanol, MgSO₄ é sulfato de magnésio, NaBH(OAc)₃ é triacetoxiboroidreto de sódio, NaOH é hidróxido de sódio, NaOMe é metóxido de sódio, NH₃ é amônia, NMP é N-metil-2-pirrolidinona, Pd é paládio, PdCl₂(dppf).DCM é complexo de [1,1-Bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaládio(III) com diclorometano, SCX-2 é troca catiônica forte, TFA é ácido trifluoracético, e THF é tetraidrofurano.

Exemplo 1.1

(1H-Indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

Uma solução de 4-cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário A) (1 equiv., 0,2 g), C-(1H-indol-4-il)-metilamina (1,1 equiv., 0,12 g) e K₂CO₃ (3 equiv., 0,308 g) em NMP (6 mL) é aquecida usando radiação de micro-onda a 120°C, por 1 hora. Depois do resfriamento à temperatura

ambiente, a mistura é particionada entre EtOAc/água e a porção orgânica é separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo bruto é purificado por HPLC preparativa de massa eluindo com acetonitrila em água-0,1% de TFA e as frações apropriadas são combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante é carregado sobre cartucho de SCX-2 eluindo com MeOH seguido por NH_3 a 2M em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e secadas a vácuo para produzir o composto do título, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$.

Exemplo 1.2

10 **[2-(1H-Indol-4-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina**

4-Cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário A) (1 equiv., 50 mg) em NMP (1 mL) é tratada com 2-(1H-indol-4-il)-etilamina (1,1 equiv., 33 mg) seguido por K_2CO_3 (5 equiv., 178 mg). A mistura reacional é aquecida usando radiação de micro-onda a 120°C , por 45 minutos. Depois do resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura é particionada entre EtOAc/água e a porção orgânica é separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo bruto é purificado por cromatografia em coluna de fase reversa (Isolute[®] C18, 0-100% de acetonitrila em água -0,1% de TFA) e as frações apropriadas são combinadas e concentradas sob vácuo. O resíduo resultante é carregado em um cartucho de SCX-2 eluindo com MeOH seguido por NH_3 a 2M em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e secadas a vácuo para produzir o composto do título, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$.

Exemplo 1.3

25 **[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina**

Uma solução de 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidina (Intermediário D) (1 equiv., 50 mg), 3-(2-aminoetil)indol (1,0 equiv., 28,3 mg) e K_2CO_3 (1,0 equiv., 24,4 mg) em NMP (1 mL) é aquecida usando radiação de micro-onda a 120°C , por 1 hora. Depois do resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura é particionada entre EtOAc/água e a porção orgânica é separada, lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada

sob vácuo. O resíduo bruto é purificado por cromatografia instantânea em sílica eluindo com 0-5% de MeOH em DCM e as frações apropriadas são combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em MeOH e carregado em um cartucho SCX-2 eluindo com MeOH seguido por NH₃ 2M em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e o resíduo é dissolvido em DCM e concentrado a vácuo uma vez mais. O sólido resultante é secado para produzir o composto do título [M+H]⁺ = 407.

Exemplo 1.4

4-[2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-piridimin-4-ilamino]-etil]-fenol

Uma solução de 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidina (Intermediário D) (1 equiv., 40 mg), 4-(2-amino-etil)-fenol (1,0 equiv., 19,4 mg) e K₂CO₃ (2,0 equiv., 39 mg) em NMP (1 mL) é aquecida usando uma radiação de micro-onda a 120°C, por 1 hora. Depois do resfriamento à temperatura ambiente, a mistura é particionada entre DCM/água e a porção orgânica é separada e concentrada a vácuo. O resíduo bruto é purificado por cromatografia em coluna de fase reversa (Isolute[®] C18, 0 a 30% de acetonitrila em água – 0,1% de TFA) e as frações apropriadas são combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em MeOH e carregado em um cartucho de SCX-2 eluindo com MeOH seguido por NH₃ a 2M em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e o resíduo é dissolvido em DCM e concentrada a vácuo, novamente. O sólido resultante é secado sob vácuo para produzir o composto de título [M+H]⁺ = 384.

Exemplo 1.5

4-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol

4-Cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário A) (1 equiv., 0,74 mmol, 200 mg) e 4-(2-amino-etil)-fenol (1,2 equiv., 0,89 mmol, 123 mg) são dissolvidos em iPrOH (3 mL). Então DIPEA (2 equiv., 1,49 mmol, 196 mg) é adicionada e a mistura resultante é aquecida usando radiação de micro-onda a 130°C por 20 min. O solvente é removido a vácuo e o resíduo bruto é purificado por cromatografia instantânea eluindo com 0 a 5%

de MeOH em DCM, rendendo o composto do título $[M+H]^+ = 370$.

Exemplos 1.6 a 1.82

Esses exemplos, a saber:

- [2-(1H-Indol-4-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 5 (1H-Indazol-4-ilmetil)-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 (1H-Indol-4-ilmetil)-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-5-ol,
 [2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 10 [2-(2,3-Diidro-benzofuran-7-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 [2-(5-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(5-Flúor-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 15 [2-(6-Flúor-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Piridin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-(2-piridin-3-il-6-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(1-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 20 (2-Piridin-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(2-Metil-1-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 (1H-Indol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (3-Fenóxi-benzil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 25 2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-1-o-tolil-etanol,
 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-
 carbonitrila,
 1-Piperazin-1-il-3-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-
 ona,
 30 (1H-Indol-2-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol,
 [2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

- [2-(6-Metóxi-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2,3-Dimetil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (1H-Indol-6-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (1H-Indol-4-ilmetil)-[2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 5 (2-Indol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 (2-Pirazin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Benzenossulfonil-etil)-(2-piridin-2-il-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina,
 10 (S)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol,
 (R)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol,
 1-{5-Metóxi-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-indol-1-il}-
 etanona,
 [2-(7-Flúor-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 15 (2-Morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 (5-Ciclopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 [2-(4-Cloro-benzenossulfonil)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 20 amina,
 1-Piridin-2-il-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etanol,
 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenol,
 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol,
 25 (2-Benzoimidazol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(1H-Indol-3-il)-propil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-7-ol,
 [2-(4-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-4-ol,
 30 {3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-il}-
 metanol,
 Ácido 3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-

carboxílico,

3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ilamina,

3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-6-ol,

4-[1-Hidróxi-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol,

5 2-Propil-4-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol,

4-[(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,

2-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol,

{3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-propil]-fenil}-metanol,

[3-(1H-Pirazol-3-il)-fenil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

10 (2-Morfolin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

(5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

N-{3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-il}-metanossulfonamida,

3-[1-Metil-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol,

15 [2-(1-Metanossulfonil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

(2-Metil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

[2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

3-[(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,

20 (1H-Indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

(1-Metil-1H-indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

Benzil-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

(4-Metóxi-benzil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

(2-Benzofuran-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

25 (1H-Indazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

[2-(1H-Indol-6-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,

[2-(1H-Indol-6-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,

e

30 [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina são preparados a partir de ou 4-cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário A), 4-cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-

pirimidina (Intermediário D) ou 4-cloro-2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidina (Intermediário H) analogamente ao Exemplo 1.1 por substituição da C-(1H-indol-4-il)-metilamina com a amina apropriada.

Exemplo 2.1

5 Trifluoracetato de [2-(1H-indol-3-il)-etil]-2-(2-piridin-2-il-[4,5']bipirimidinil-6-il)-amina:

Etapa 1: (6-Cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina:

4,6-Dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário F) (1 equiv., 8,85 mmols, 2,0g) e 2-(1H-indol-3-il)-etilamina (1 equiv., 8,85 mmols, 1,42 g) são dissolvidas em iPrOH (10 mL). DIPEA (2 equiv., 17,7 mmols, 2,29 g) é adicionada e a mistura resultante é aquecida em radiação de micro-onda a 130°C, por 20 minutos. A mistura reacional é adicionada à água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo bruto é cristali-

15 zado de EtOAc dando o composto do título $[M+H]^+ = 350$.

Etapa 2: Trifluoracetato de [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-(2-piridin-2-il[4,5']bipirimidinil-6-il)-amina:

Sob atmosfera de argônio (6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina (1 equiv., 0,57 mmols, 200 mg) e ácido 5-pirimidinilborônico (2 equiv., 1,14 mmol, 142 mg) são dissolvidos em MeCN (2 mL). Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,05 equiv., 0,029 mmol, 34 mg) e Na₂CO₃ a 2M (4 equiv., 2,3 mmols, 1,1 mL) são adicionados e a mistura resultante é aquecida usando radiação de micro-onda a 150°C, por 20 minutos. A mistura reacional é adicionada à água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas a vácuo. O resíduo bruto é purificado por cromatografia de fase reversa rendendo o composto do título $[M+H]^+ = 394$.

25

Exemplo 2.2

(1H-Indol-4-ilmetil)-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina

30

Etapa 1: [6-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-(1H-indol-4-ilmetil)-amina:

Uma solução de 4,6-dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina (Intermediário E) (1 equiv., 0,417 mmol, 0,1 g) e C-(1H-indol-4-il)-metilamina (1 equiv., 0,417 mmol, 61 mg) e K_2CO_3 (1 equiv., 0,417 mmols, 58 mg) em NMP (1 mL) é aquecida usando radiação de micro-onda a 120°C, por 1 hora.

- 5 Depois do resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura é particionada entre DCM/água e a porção orgânica é separada e concentrada a vácuo. O óleo marrom bruto é purificado por cromatografia instantânea em sílica eluindo com 100% de DCM e as frações apropriadas são combinadas e concentradas a vácuo. O óleo resultante é dissolvido em MeOH e carregado em um cartucho de SCX-2 eluindo com MeOH seguido por NH_3 a 2M em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e o resíduo é dissolvido em DCM e concentrado a vácuo, uma vez mais. O sólido resultante é secado sob vácuo para render o composto do título $[M+H]^+ = 350/352$.

10 Etapa 2: (1H-Indol-4-ilmetil)-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-iridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina:

- 15 Uma solução de éster pinacólico de ácido 5-metoxipiridina-3-borônico (1,2 equiv., 0,24 mmol, 56,4 mg) em DME (1 mL) sob atmosfera inerte de argônio é tratada com carbonato de sódio a 2M (2 equiv., 0,4 mmol, 0,2 mL), e então agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. A essa
20 mistura é adicionada [6-cloro-2-(6-metil-pirimidin-4-il)-(1H-indolmetil)-amina (1 equiv., 0,2 mmol, 70 mg) seguido por $PdCl_2(dppf)$. DCM (0,1 equiv., 0,02 mmol, 16,3 mg) e a mistura reacional é aquecida a 80°C, por 90 minutos. A mistura é dissolvida em DCM e lavada com água. O solvente é removido a vácuo e o produto bruto é purificado por cromatografia em coluna de fase
25 reversa e as frações apropriadas são combinadas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante é carregado em um cartucho de SCX-2 eluindo com MeOH seguido por NH_3 a 2M em MeOH. As frações de amônia metanólica são concentradas a vácuo e secadas a vácuo para produzir o composto do título $[M+H]^+ = 423$.

30 **Exemplos 2.3 e 2.4**

Esses compostos, a saber [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina e [2-(1H-Indol-4-il)-etil]-

[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, são preparados de modo análogo ao Exemplo 2.2 por substituição da C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) com a amina apropriada.

Exemplo 2.5

- 5 [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina

Este composto é preparado de forma análoga ao Exemplo 2.2 por substituição da C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) com 2-(1H-Indol-3-il)-etilamina e por substituição do éster pinacólico do ácido 5-metoxipiridina-3-borônico (etapa 2) com o éster borônico apropriado.

Exemplos 2.6 a 2.9

Estes exemplos, a saber 2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina,
[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-fenil-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina,
15 5-{6-[2-(1H-Indol-3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotinonitrila,
5-{6-[(1H-Indol-4-ilmetil)-amino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotinonitrila, são preparados a partir de 4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário F) analogamente ao Exemplo 2.2 por substituição da C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) com a amina apropriada e por substituição do éster pinacólico do ácido 5-metóxi-3-borônico (etapa 2) com o ácido borônico apropriado.

Exemplo 2.10

(1H-Indol-4-ilmetil)-{2-piridin-2-il-6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina

25 Uma solução de 5-{6-[(1H-indol-4-ilmetil)-amino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotinonitrila (Ex. 2.9) (50 mg, 0,124 mmol) em DME (2 ml) sob uma atmosfera inerte de argônio é tratada com trimetilsilil azida (5 equiv., 70 mg, 0,248) e óxido de dibutil estanho (0,3 equiv., 9,3 mg). A mistura resultante é aquecida sob refluxo por 4 horas e então deixada resfriar para a
30 temperatura ambiente. Mediante resfriamento, um sólido é precipitado e coletado por filtração, lavado com MeOH e secado sob vácuo a 40°C, durante a noite, para produzir o composto do título $[M+H]^+ = 447$.

Exemplos 2.11 a 2.67

Estes compostos a saber,

Éster etílico do ácido 5-{6-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotínico,

5 [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina,

{4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,

10 {6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina,

{6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,

N-{3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metanossulfonamida,

15 3-({6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il-amino}-metil)-fenol,

(1H-Indol-4-ilmetil)-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,

Benzil-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,

Ciclopropil-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,

20 Etil-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,

Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,

Metil-{6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,

25 {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,

{6-[5-(1H-Indol-4-il)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,

{6-[5-(3-Etóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,

30 {6-[5-(3-Metanossulfonil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,

3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-benzenossulfonamida,

- {6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-metil-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina,
 {6-[5-(4-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 {6-[5-(2-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 5 Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-
 amina,
 {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-il-
 metanona,
 Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-
 10 amina,
 {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-il-
 metanona,
 {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il-
 metanona,
 15 Metil-{6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-
 amina,
 Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
 Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
 (6-[5-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 20 metil-amina,
 (6-[5-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 metil-amina,
 3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N-(tetraidro-piran-4-
 il)-benzamida,
 25 4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N-(tetraidro-piran-4-
 il)-benzamida,
 3-({6-[5-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-
 ilamino}-metil)-fenol,
 3-({2-Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-ilamino}-
 30 metil)-fenol,
 3-({6-[5-(3-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino}-
 metil)-fenol,

- 3-((2-Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-fenol,
 (4-{5-[6-(3-Hidróxi-benzilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
- 5 3-((6-[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil)-fenol,
 3-[(6-{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
 (3-{5-[6-(3-Hidróxi-benzilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-
- 10 (4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
 3-[(6-{5-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
 3-[(6-{5-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
- 15 {3-[5-(6-Benzilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 Benzil-(6-{5-[4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 {4-[5-(6-Benzilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-
- 20 piperazin-1-il)-metanona,
 Benzil-(6-{5-[3-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 Benzil-{6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 25 Benzil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina,
 Benzil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 Benzil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-
- 30 pirimidin-4-il)-amina,
 Metil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

Metil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,

3-[(6-{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol, e

- 5 3-[(6-{5-[4-Piperidin-1-il-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol são preparados a partir de 4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (Intermediário F) de modo análogo ao Exemplo 2.2 por substituição da C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) com a amina apropriada (etapa 1) e por substituição do éster pinacólico do ácido 5-metoxipiridina-3-borônico (etapa 2)
- 10 com o ácido borônico apropriado.

Exemplos 2.68 e 2.94

Estes exemplos, a saber:

[6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-
amina,

- 15 [6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-
amina,

3-[(6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino)-
metil]-fenol,

- 3-[(6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino)-
20 metil]-fenol,

[6-[5-(4-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-
amina,

[6-[5-(2-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-
amina,

- 25 Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-
pirimidin-4-il}-amina,
(4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-
pirrolidin-1-il-metanona,

- Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-
30 pirimidin-4-il}-amina,
(3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-
pirrolidin-1-il-metanona,

- Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-irimidin-4-il}-amina,
- (3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [6-{5-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- [6-{5-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- 3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-N-
- 10 (tetraidro-piran-4-il)-benzamida,
- 4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-N-(tetraidro-piran-4-il)-benzamida,
- 3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-benzenossulfonamida,
- 15 [6-{5-(3-Metanossulfonil-fenil)-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- Benzil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- 3-({2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-
- 20 ilamino}-metil)-fenol,
- Benzil-[6-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina,
- Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- 25 Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- Metil-[6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina,
- (4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-
- 30 metil-piperazin-1-il)-metanona,
- Metil-[6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina e

Metil-[6-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina são preparados a partir de 4,6-dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina (Intermediário E) de modo análogo ao Exemplo 2.2 por substituição da C-(1H-indol-4-il)-metilamina (etapa 1) com a amina apropriada (etapa 1) e por substituição do éster pinacólico do ácido 5-metoxipiridina-3-borônico com o ácido borônico apropriado.

Preparação dos compostos intermediários

Intermediário A

4-Cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina

10 Etapa 1: 6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-3H-pirimidin-4-ona:

Piridina-2-carboxamida (1,2 equiv., 3,76 g) em água (13 mL) é tratada lentamente com uma solução de NaOH (1,5 equiv., 1,6 g) em água (5 mL). Acetato de etil-3-piridoila (1 equiv., 3,76 g) em EtOH (5 mL) é então adicionado lentamente e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A suspensão que resulta é coletada por filtração e lavada com um volume mínimo de água (aproximadamente 5 mL). O sólido é secado em forno com vácuo para dar o composto do título $[M+H]^+ = 251$.

Etapa 2: 4-Cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina:

À 6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-3H-pirimidin-4-ona (1 equiv., 0,26 mmols, 0,035 g) sob atmosfera inerte, é adicionada, gota a gota, oxicloreto de fósforo (15 equiv., 3,9 mmols, 0,36 mL) seguido por adição cuidadosa de pentacloreto de fósforo (1 equiv., 0,26 mmols, 0,054 g). Depois de 4 horas sob refluxo, a mistura reacional é adicionada lentamente a gelo/água. O pH é ajustado para pH 7 usando-se NaHCO_3 e a porção aquosa é extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são separados, lavados com salmoura, secados (MgSO_4) e concentrados sob vácuo. O produto bruto é purificado por cromatografia instantânea eluindo com 0 a 100% de MeOH em DCM para produzir 4-cloro-6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidina como um sólido branco; $[M+H]^+ = 269/271$.

30 Intermediário B

6-Metil-piridina-2-carboxamidina

Etapa 1: N-Metóxi-6-metil-piridina-2-carboxamidina:

A uma solução de 6-metil-2-piridinacarbonitrila (1 equiv., 42,3 mmols, 5,00 g) em MeOH seco (20 mL) sob atmosfera inerte de argônio é adicionado metóxido de sódio a 0,5M em MeOH (1,1 equiv., 46,6 mmols, 93,1 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante a
 5 noite, então concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em DCM e lavado com água. A porção orgânica é secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo para produzir o composto do título como um sólido laranja; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 151$.

Etapas 2: 6-Metil-piridina-2-carboxamidina:

A uma solução de N-Metóxi-6-metil-piridina-2-carboxamidina (1
 10 equiv., 32,9 mmols, 4,94 g) em EtOH (40 mL) e água (10 mL), à temperatura ambiente, é adicionado cloreto de amônio (1 equiv., 32,9 mmols, 1,76 g). A mistura resultante é aquecida para 80°C por 4 horas e então deixada resfriar para a temperatura ambiente, durante a noite. O solvente é removido sob vácuo para produzir o composto do título, que é usado em etapas subse-
 15 quentes sem posterior purificação. $[2\text{M}+\text{H}]^+ = 271$.

Intermediário C

3-Metil-piridina-2-carboxamidina

Este composto é preparado de modo análogo ao Intermediário B por substituição de 6-metil-2-piridinacarbonitrila com 3-metil-piridina-2-
 20 carbonitrila

Intermediário D

4-Cloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidina

Este composto é preparado analogamente ao Intermediário A por substituição da piridina-2-carboxamida (etapa 1) com 6-metil-piridina-2-
 25 carboxamida (Intermediário B): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 283$.

Intermediário E

4,6-Dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina

Etapas 1: 2-(6-Metil-piridin-2-il)-pirimidina-4,6-diol:

Uma solução de 6-metil-piridina-2-carboxamidina (Intermediário
 30 B) (1,2 equiv., 8,23 mmols, 1,41 g) em MeOH (5 mL) sob atmosfera inerte de argônio, à temperatura ambiente, é tratada com malonato de dimetila (1 e-
 quiv., 6,86 mmols, 1,04 mL) e metóxido de sódio a 0,5M em MeOH (3 equiv.,

20,6 mmols, 41,2 mL). A mistura resultante é aquecida na temperatura de refluxo e então deixada resfriar para a temperatura ambiente. Sílica é adicionada e o solvente é removido sob vácuo. A purificação por cromatografia instantânea eluindo com 0 a 5% de MeOH em DCM produz o composto do
 5 título como um sólido amarelo pálido; $[M+H]^+ = 204/205$.

Etapa 2: 4,6-Dicloro-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidina:

2-(6-Metil-piridin-2-il)-pirimidina-4,6-diol (1 equiv., 4,23 mmols, 859 mg) sob atmosfera inerte de argônio, é tratado com oxicloreto de fósforo (10 equiv., 42,3 mmols, 3,87 mL) seguido por pentacloreto de fósforo (1 e-
 10 quiv., 4,23 mmols, 879 mg) à temperatura ambiente. A suspensão amarela resultante é aquecida a 105°C por 6 horas e então deixada resfriar para a temperatura ambiente. Uma vez fria, a mistura é adicionada, gota a gota, a água gelada. O pH é ajustado para pH 7 usando NaHCO₃ e a porção aquosa é extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados com
 15 salmoura, secados (MgSO₄) e concentrados a vácuo. O resíduo bruto é carregado seco na sílica e purificação por cromatografia instantânea eluindo com 100% de DCM produz o composto do título como um sólido marrom; $[M+H]^+ = 274$.

Intermediário F

20 4,6-Dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina

Este composto é preparado a partir de piridina-2-carboxamida de modo análogo ao Intermediário E.

Intermediário G

Ácido 5-(3-metóxi-fenil)-piridina borônico

25 Etapa 1: 3-Bromo-5-(3-metóxi-fenil)-piridina

Uma solução de ácido 3-metóxi-fenilborônico (1,0 equiv., 300 mg, 1,27 mmol) em DME (3 mL) e solução 2M de carbonato de sódio a 2M (1,2 mL) sob atmosfera inerte de argônio é tratada com 3,5-bromopiridina (300 mg, 1,27 mmol) seguida por PdCl₂(dppf).DCM (0,1 equiv., 93 mg) e en-
 30 tão é aquecida usando radiação de micro-onda a 90°C por 30 minutos. A mistura é dissolvida em DCM e lavada com água o solvente é removido a vácuo e o produto bruto é purificado por cromatografia em sílica eluindo com

0 a 30% de EtOAc em isohexano para produzir o composto de título. $[M+H]^+ = 265$.

Etapa 2: Cloridrato de ácido 5-(3-metóxi-fenil)-piridina borônico:

Uma solução de 3-bromo-5-(3-metóxi-fenil)-piridina (180 mg, 0,68 mmol) em THF seco (3 mL) sob atmosfera inerte de argônio é tratada com borato de triisopropila e então resfriada para -78°C . A mistura reacional é tratada, gota a gota, com n-BuLi (2,5M em hexanos) e então deixada aquecer para a temperatura ambiente por 2 horas. A reação é finalizada por adição lenta de HCl a 2M. A porção aquosa é lavada com EtOAc e então concentrada a vácuo, até que um sólido precipite. O sólido é filtrado e lavado com água (1mL) para produzir o composto do título; $[M+H]^+ = 230$.

Ainda ácidos bóricos requeridos para sintetizar os Exemplos descritos aqui podem ser preparados analogamente ao Intermediário G usando os compostos de partida comercialmente apropriados.

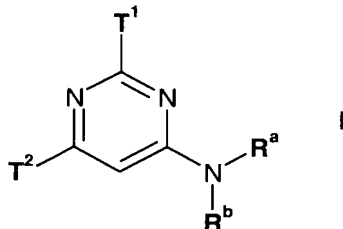
15 Intermediário H

4-Cloro-2-(3-metil-piridin-2il)-6-piridin-3-il-pirimidina

Este composto é preparado analogamente ao Intermediário A por substituição da piridina-3-carboxamida (etapa 1) com 3-metil-piridina-2-carboxamidina (Intermediário C).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



na forma livre ou de sal ou de solvato, em que

5 T^1 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas ou três posições por R^1 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_3 - C_5 -cicloalquila, C_1 - C_8 -alquiltio, halo, halo- C_1 - C_8 -alquila, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi ou nitro;

10 T^2 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas ou três posições por R^1 , R^2 , R^5 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alcoxycarbonila, C_1 - C_8 -alquiltio, halo, halo- C_1 - C_8 -alquila, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, oxo, hidróxi, carbóxi ou nitro; qualquer um de R^a e R^b é independentemente hidrogênio;

C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por R^4 ;

15 C_3 - C_{10} -cicloalquila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por hidróxi, amino, C_1 - C_8 -alquila, C_1 - C_8 -alcóxi, halo, ciano, oxo, carbóxi ou nitro; ou

C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma, duas ou três posições por halo, hidróxi, amino, ciano, oxo, carbóxi, nitro ou R^5 ;

20 R^1 é C_1 - C_8 -alquila, C_2 - C_8 -alquenila ou C_2 - C_8 -alquinila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, ciano, amino ou halo;

25 R^2 é C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por halo, hidróxi, R^1 , R^5 , C_1 - C_8 -alquiltio, amino, C_1 - C_8 -alquilamino, di(C_1 - C_8 -alquil)amino, ciano, carbóxi, nitro, -O- C_6 - C_{15} -arila, halo- C_1 - C_8 -alquila, - NR^6R^7 , - C_1 - C_8 -alquil- NR^6R^7 , -O- C_1 - C_8 -alquila- NR^6R^7 , - C_1 - C_8 -alquil- R^5 , -O- R^1 , -O- R^5 , -C(=O)- R^5 , -C(=O)- NH_2 , -C(=O)- NR^6R^7 , -C(=O)-O- R^1 , -O-C(=O)- R^1 , - SO_2 - NH_2 , - SO_2 - R^1 , - NH - SO_2 - C_1 - C_8 -alquila, -C(=O)- NH - R^5 ,

-SO₂-C₆-C₁₅-arila, -SO₂-R⁵, -SO₂NR⁶R⁷ ou por C₁-C₈-alcóxi opcionalmente substituído em uma posição por di(C₁-C₈-alquil)amino;

R⁴ é hidróxi, amino, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquiltio, halo, halo-C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, ciano, carbóxi, nitro, -N(H)-C(=NH)-NH₂, -N(H)-SO₂-R², -R², -C(=O)-R², -C(=O)-R⁵, -O-R², -O-R⁵, -N(H)-R⁵, -N(H)-R², -NR⁶R⁷, -C(=O)-R¹, -C(=O)-NH₂, -SO₂-R⁵, -C(=O)-O-R¹, -C(=O)-O-R², -C(=O)-O-R⁵, -SO₂-R² ou -C(=O)-N(H)-C₁-C₈-alquil-C(=O)-N(H)-R²;

ou R⁴ é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, cujo grupo é opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por hidróxi, halo, oxo, ciano, amino, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, carbóxi, nitro, -N(H)R¹, -N(H)-SO₂-C₁-C₈-alquila, -N(H)-C(=O)-C₁-C₄-alquil-R², -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-N(H)-C₁-C₈-alquil-R⁶, -C(=O)-R², -C(=O)-R⁵, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquiltio, C₃-C₁₀-cicloalquila, -C(=O)-R¹, halo-C₁-C₈-alquila, -R², -C₁-C₈-alquil-R², -R⁵, -SO₂-C₁-C₈-alquila, -SO₂-R², -SO₂-R⁵ ou -SO₂NR⁶R⁷ ou por C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

ou R⁴ é C₆-C₁₅-arila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, C₁-C₈-alcóxi, -O-C₆-C₁₅-arila ou por C₁-C₈-alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

ou R⁴ é C₃-C₁₀-cicloalquila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, amino, halo, ciano, carbóxi, nitro ou C₁-C₈-alquila;

R⁵ é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por oxo, amino, halo, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, ciano, hidróxi, carbóxi, nitro, -R¹, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquiltio, halo-C₁-C₈-alquila, -C(=O)-NH₂ ou -SO₂-NH₂; e

R⁶ e R⁷ são independentemente hidrogênio, -R¹, C₁-C₈-alquilamino, di(C₁-C₈-alquil)amino, C₆-C₁₅-arila, -C₁-C₈-alquil-C₆-C₁₅-arila, R⁵ ou -C₁-C₈-alquil-R⁵;

com a condição que quando T¹ for piridin-2-ila, T² é piridin-3-ila e R^a for hidrogênio, então R^b não será 2(1H-indol-3-il)etila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que

T¹ é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído

em uma, duas ou três posições por R^1 ;

T^2 é um grupo heterocíclico, de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma, duas ou três posições por R^1 , R^2 , R^5 , C_1 - C_8 -alcóxi, C_1 - C_8 -alcoxicarbonila, ou ciano;

5 qualquer um de R^a e R^b é independentemente hidrogênio;

C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituído em uma, duas, ou três posições por R^4 ;

C_3 - C_{10} -cicloalquila; ou

10 C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por R^5 ;

R^1 é C_1 - C_8 -alquila;

R^2 é C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por halo, R^5 , C_1 - C_8 -alquil- R^5 , $-C(=O)-R^5$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R^1$, $-NH-SO_2-C_1-C_8$ -alquila, $-C(=O)-NH-R^5$, ou por C_1 - C_8 -alcóxi opcionalmente substituído em uma posição por di(C_1 - C_8 -alquil)amino;

15 R^4 é hidróxi, $-C(=O)-R^5$ ou $-SO_2-R^2$;

ou R^4 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, cujo grupo é opcionalmente substituído em uma ou duas posições por hidróxi, halo, ciano, amino, carbóxi, $-N(H)-SO_2-C_1-C_8$ -alquila, $-C_1-C_8$ -alcóxi, C_3 - C_{10} -cicloalquila, $-C(=O)-R^1$, R^2 , $-SO_2-C_1-C_8$ -alquila, R^5 ou por C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

20 ou R^4 é C_6 - C_{15} -arila opcionalmente substituída em uma, duas, ou três posições por hidróxi, C_1 - C_8 -alcóxi, $-O-C_6-C_{15}$ -arila ou por C_1 - C_8 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi; e

25 R^5 é um grupo heterocíclico, de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma ou duas por C_1 - C_8 -alquila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, em que

T^1 é um grupo N-heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído em uma posição por R^1 ;

30 T^2 é um grupo N-heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído em uma ou duas posições por R^1 , R^2 , R^5 , C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alcoxicarbonila ou ciano;

R^a é hidrogênio;

R^b é hidrogênio;

C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por $-R^4$;

5 C_3 - C_6 -cicloalquila; ou

C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituída em uma posição por $-R^5$;

R^1 é C_1 - C_4 -alquila;

R^2 é fenila opcionalmente substituída em uma posição por halo, R^5 , C_1 - C_4 -alquil- R^5 , $-C(=O)-R^5$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R^1$, $-NH-SO_2-C_1-C_4$ -alquila, $-C(=O)-NH-R^5$ ou por C_1 - C_4 -alcóxi opcionalmente substituído em uma posição por di(C_1 - C_4 -alquil)amino;

R^4 é hidróxi, $-C(=O)-R^5$ ou $-SO_2-R^2$;

ou R^4 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros, em que o grupo é opcionalmente substituído em uma ou duas posições por hidróxi, halo, ciano, amino, carbóxi, $-N(H)-SO_2-C_1-C_4$ -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_3 - C_6 -cicloalquila, $-C(=O)-R^1$, fenila, $-SO_2-C_1-C_4$ -alquila, R^5 ou por C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi;

ou R^4 é C_6 - C_{10} -arila opcionalmente substituída em uma ou duas posições por hidróxi, C_1 - C_4 -alcóxi, $-O-C_6-C_{10}$ -arila ou por C_1 - C_4 -alquila opcionalmente substituída em uma posição por hidróxi; e

R^5 é um grupo heterocíclico de 4 a 14 membros opcionalmente substituído em uma ou duas posições por C_1 - C_4 -alquila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, selecionado de (1H-Indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, 25 [2-(1H-Indol-4-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina, [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, 4-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenol, 4-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol, [2-(1H-Indol-4-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, 30 (1H-Indazol-4-ilmetil)-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, (1H-Indol-4-ilmetil)-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, 3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-5-ol,

- [2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(2,3-Diidro-benzofuran-7-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
- 5 [2-(5-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(5-Flúor-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(6-Flúor-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Piridin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 10 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-(2-piridin-3-il-6-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(1-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Piridin-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(2-Metil-1-fenil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
- 15 amina,
 (1H-Indol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (3-Fenóxi-benzil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-1-o-tolil-etanol,
 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-
- 20 carbonitrila,
 1-Piperazin-1-il-3-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-
 ona,
 (1H-Indol-2-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol,
- 25 [2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(6-Metóxi-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2,3-Dimetil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (1H-Indol-6-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (1H-Indol-4-ilmetil)-[2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
- 30 (2-Indol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,

- (2-Pirazin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Benzenossulfonil-etil)-(2-piridin-2-il-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (S)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol,
 (R)-1-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-pirrolidin-3-ol,
 5 1-{5-Metóxi-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-indol-1-il}-
 etanona,
 [2-(7-Flúor-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Morfolin-4-il-piridin-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 10 5-Ciclopropil-1H-pirazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 [2-(4-Cloro-benzenossulfonil)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 amina,
 1-Piridin-2-il-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etanol,
 15 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[2-(3-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 3-{2-[2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino]-etil}-fenol,
 2-Metil-3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol,
 (2-Benzoimidazol-1-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,,
 [2-(1H-Indol-3-il)-propil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 20 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-7-ol,
 [2-(4-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-4-ol,
 {3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-il}-
 metanol,
 25 Ácido 3-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-
 carboxílico,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ilamina,
 3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-6-ol,
 4-[1-Hidróxi-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol,
 30 2-Propil-4-[2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol,
 4-[(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
 2-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-fenol,

- {3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-propil]-fenil}-metanol,
 [3-(1H-Pirazol-3-il)-fenil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Morfolin-2-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (5-Metil-isoxazol-3-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 5 N-{3-[2-(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-il}-
 metanossulfonamida,
 3-[1-Metil-2-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-etil]-1H-indol-5-ol,
 [2-(1-Metanossulfonil-1H-indol-3-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-
 il)-amina,
 10 (2-Metil-1H-indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 3-[(6-Piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
 (1H-Indol-5-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (1-Metil-1H-indol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 15 Benzil-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (4-Metóxi-benzil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (2-Benzofuran-3-il-etil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 (1H-Indazol-4-ilmetil)-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 [2-(1H-Indol-6-il)-etil]-(6-piridin-3-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
 20 2-(4-Metóxi-fenil)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-(1H-Indol-6-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-(6-Metil-1H-indol-3-il)-etil]-[2-(6-metil-piridin-2-il)-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-
 amina,
 Trifluoracetato de [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-(2-piridin-2-il-[4,5']bipirimidinil-6-il)-
 25 amina,
 (1H-Indol-4-ilmetil)-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-
 il]-amina,
 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-
 4-il]-amina,
 30 [2-(1H-Indol-4-il)-etil]-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-
 4-il]-amina,
 [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(1H-indol-

- 3-il)-etil]-amina,
- 2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-metóxi-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina,
- 5 5-{6-[2-(1H-Indol-3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotinonitrila,
- 5-{6-[(1H-Indol-4-ilmetil)-amino]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-nicotinonitrila
- (1H-Indol-4-ilmetil)-{2-piridin-2-il-6-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- Éster etílico do ácido 5-{6-[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-2-piridin-2-il-pirimidin-
- 10 4-il}-nicotínico,
- [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina,
- {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- 15 {6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amina,
- {6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
- N-{3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-metano sulfonamida,
- 20 3-({6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino}-metil)-fenol,
- (1H-Indol-4-ilmetil)-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
- Benzil-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
- 25 Ciclopropil-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
- Etil-{6-[5-(3-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
- Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
- Metil-{6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
- 30 {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,

- {6-[5-(1H-Indol-4-il)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 {6-[5-(3-Etóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 {6-[5-(3-Metanossulfonil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-
 amina,
- 5 3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-
 benzenossulfonamida,
 {6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 [2-(1H-Indol-3-il)-etil]-[6-(5-metil-piridin-3-il)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina,
 {6-[5-(4-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
- 10 {6-[5-(2-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-metil-amina,
 Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-
 amina,
 {4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-il-
 metanona,
- 15 Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-
 amina,
 {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-pirrolidin-1-il-
 metanona,
 {3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il-
 metanona,
- 20 Metil-{6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-
 amina,
 Metil-{6-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il}-amina,
 Metil-{2-piridin-2-il-6-[5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- 25 (6-[5-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 metil-amina,
 (6-[5-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
 metil-amina,
- 30 3-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N-(tetraidro-piran-4-
 il)-benzamida,
 4-[5-(6-Metilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-N-(tetraidro-piran-4-
 il)-benzamida,

- 3-({6-[5-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino}-metil)-fenol,
- 3-({2-Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-ilamino}-metil)-fenol,
- 5 3-({6-[5-(3-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino}-metil)-fenol,
- 3-({2-Piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-ilamino}-metil)-fenol,
- (4-{5-[6-(3-Hidróxi-benzilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-
- 10 morfolin-4-il-metanona,
- 3-({6-[5-(4-Morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino}-metil)-fenol,
- 3-[(6-{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
- 15 (3-{5-[6-(3-Hidróxi-benzilamino)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- 3-[(6-{5-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
- 3-[(6-{5-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
- 20 {3-[5-(6-Benzilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- Benzil-(6-{5-[4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 25 {4-[5-(6-Benzilamino-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-piridin-3-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- Benzil-(6-{5-[3-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- Benzil-{6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-
- 30 amina,
- Benzil-{2-piridin-2-il-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il)-amina,

- Benzil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- Benzil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 5 Metil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- Metil-(6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina,
- 3-[(6-{5-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
- 10 3-[(6-{5-[4-Piperidin-1-il-fenil]-piridin-3-il}-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamino)-metil]-fenol,
- [6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- 15 [6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- 3-[[6-[5-(3-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenol,
- 3-[[6-[5-(4-Flúor-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamino]-metil]-fenol,
- 20 [6-[5-(4-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- [6-[5-(2-Metóxi-fenil)-piridin-3-il]-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-metil-amina,
- 25 Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- (4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona,
- Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-il}-amina,
- 30 (3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona,

- Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piridin-3-il]-
pirimidin-4-il}-amina,
(3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-
morfolin-4-il-metanona,
- 5 [6-{5-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-
pirimidin-4-il]-metil-amina,
[6-{5-[3-(2-Dimetilamino-etóxi)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-
pirimidin-4-il]-metil-amina,
3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-N-
- 10 (tetraidro-piran-4-il)-benzamida,
4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-N-
(tetraidro-piran-4-il)-benzamida,
3-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-
benzenossulfonamida,
- 15 [6-{5-(3-Metanossulfonil-fenil)-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-
metil-amina,
Benzil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-
4-il}-amina,
3-({2-(6-Metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-
- 20 ilamino}-metil)-fenol,
Benzil-[6-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-
pirimidin-4-il]-amina,
Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-
il}-amina,
- 25 Metil-{2-(6-metil-piridin-2-il)-6-[5-(3-morfolin-4-il-fenil)-piridin-3-il]-pirimidin-4-
il}-amina,
Metil-[6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-
pirimidin-4-il]-amina,
(4-{5-[6-Metilamino-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-piridin-3-il}-fenil)-(4-
- 30 metil-piperazin-1-il)-metanona,
Metil-[6-{5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-
il)-pirimidin-4-il]-amina e

Metil-[6-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-piridin-3-il}-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em combinação com um outra substância de fármaco que é um anti-inflamatório, um broncodilatador, um anti-histamínico, um descongestionante ou uma substância de fármaco antitussígena.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para uso como um produto farmacêutico.

7. Composição farmacêutica que compreende como ingrediente ativo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e um excipiente farmacêuticamente aceitável adequado.

8. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição mediada pelo receptor de ALK-5 ou pelo receptor de ALK-4.

9. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de hipertensão pulmonar, doença renal crônica, doença renal aguda, cicatrização de ferimento, artrite, osteoporose, doença do rim, insuficiência cardíaca congestiva, úlceras, distúrbios oculares, lesões na córnea, nefropatia diabética, função neurológica comprometida, mal de Alzheimer, aterosclerose, aderência peritoneal e subdérmica, fibrose do rim, fibrose do pulmão e fibrose do fígado, hepatite B, hepatite C, hepatite induzida por álcool, hemocromatose, cirrose biliar primária, restenose, fibrose retroperitoneal, fibrose mesentérica, endometriose, quelóides, câncer, função óssea anormal, distúrbios inflamatórios, formação de cicatriz e fotoenvelhecimento da pele.

10. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de hipertensão pulmonar.

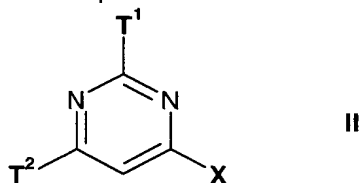
11. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de fibrose pulmonar ou fibrose do fígado.

12. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de osteoporose.

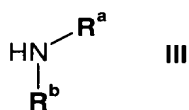
13. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença muscular.

14. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, que compreende

(i) (A) reagir um composto de fórmula II

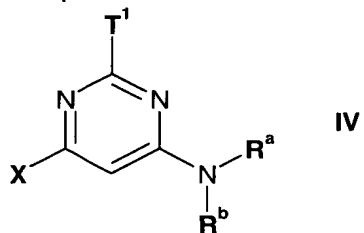


em que T¹ e T² são como definidos na reivindicação 1, e X é halo, com um composto de fórmula III

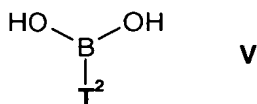


em que Rᵃ e Rᵇ são como definidos na reivindicação 1; ou

(B) reagir um composto de fórmula IV



em que T¹, Rᵃ e Rᵇ são como definidos na reivindicação 1, e X é halo, com um composto de fórmula V



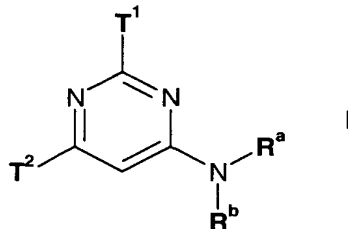
em que T² é como definido na reivindicação 1; e

(ii) recuperar o produto na forma livre ou de sal ou de solvato.

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INIBIDORES DE ALK-5**".

Compostos de fórmula (I)



- 5 na forma livre ou de sal ou de solvato, em que T¹, T², R^a e R^b têm os significados conforme indicados no relatório descritivo, são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias e obstrutivas das vias aéreas, hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, fibrose do fígado, doenças musculares e distúrbios esqueléticos sistêmicos. Composições farmacêuticas que contêm os com-
- 10 postos e processos para preparar os compostos são também descritos.