



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

(11) PI 0618668-8 B1



(22) Data do Depósito: 15/11/2006

(45) Data de Concessão: 21/09/2021

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DOS RECEPTORES DE TIROSINA QUINASE DO TIPO I, COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO TAIS COMPOSTOS, E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 401/14; C07D 403/12; C07D 403/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/11/2005 US 60/736,289; 28/06/2006 US 60/817,019.

(73) Titular(es): ARRAY BIOPHARMA INC..

(72) Inventor(es): JOSEPH P. LYSSIKATOS; FREDRIK P. MARMSATER; QIAN ZHAO; JULIE MARIE GRESCHUK.

(86) Pedido PCT: PCT US2006044431 de 15/11/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/059257 de 24/05/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/05/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA HIPERPROLIFERATIVA EM UM MAMÍFERO, USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO Essa invenção fornece compostos de fórmula (I), em que B, G, A, E, R1, R2, R3, m e n são como aqui definidos, os quais são úteis como inibidores de receptor de tirosina quinase tipo I, e métodos de uso desses no tratamento de distúrbios hiperproliferativos em mamíferos.

**COMPOSTOS INIBIDORES DOS RECEPTORES DE TIROSINA QUINASE DO
TIPO I, COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO TAIS COMPOSTOS, E SEUS
USOS**

Referência cruzada a pedidos relacionados

5 Esse pedido reivindica prioridade para Pedido Provisório U.S. No. 60/736.289, depositado em 15 de novembro de 2005, e Pedido Provisório U.S. No. 60/817.019, depositado em 28 junho de 2006, cada um desses é aqui incorporado em sua totalidade por referência.

10 **Fundamento da invenção**

1. **Campo da Invenção**

Essa invenção relaciona-se a novos inibidores de tirosina quinases receptora tipo I e quinases relacionadas, composições farmacêuticas que contêm os inibidores, e 15 métodos para a preparação desses inibidores. Os inibidores são úteis para o tratamento de doenças hiperproliferativas, como câncer e inflamação, em mamíferos e especialmente em humanos.

20 **Descrição do estado da técnica**

A família de tirosina quinase receptora tipo I consiste em quatro receptores intimamente relacionados: EGFR (ErbB1 ou HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER), e ErbB4 (HER4) (Revisto em Riese and Stern, Bioessays (1998) 20:41-48; Olayioye e cols., EMBO Journal (2000) 19:3159-3167; e 25 Schlessinger, Cell (2002) 110:669-672). Esses são receptores de glicoproteína de transmembrana de passagem única contendo uma região de ligação de ligante extracelular e um domínio de sinalização intracelular. Além disso, todos os receptores contêm um domínio de tirosina 30 quinase ativo intracelular com a exceção de ErbB3, cujo

domínio de quinase não exibe atividade enzimática. Esses receptores transmitem sinais extracelulares através do citosol ao núcleo após ativação. O processo de ativação é iniciado por ligação de ligante ao domínio extacelular do receptor por um de inúmeros diferentes hormônios. Com a ligação de ligante, é induzida a homo ou heterodimerização, que produz a ativação dos domínios de tirosina quinase e fosforilação de tirosinas nos domínios de sinalização intracelular. Já que não foi descrito nenhum ligante conhecido para ErbB2, e ErbB3 é desprovido de domínio ativo de quinase, esses receptores têm que heterodimerizar para despertar uma resposta. As fosfotirosinas então recrutam os co-fatores necessários para iniciar várias cascadas de sinalização diferentes, incluindo as vias ras/raf/MEK/MAPK e PI3K/AKT. O sinal exato despertado dependerá de quais ligantes estão presentes, uma vez que os domínios de sinalização intracelulares diferem quanto a quais vias são ativadas. Essas vias de sinalização causam tanto proliferação celular quanto a sobrevivência da célula através de inibição de apoptose.

Vários pesquisadores demonstraram o papel de EGFR e ErbB2 no desenvolvimento e no câncer (revisado em Salomon, e cols., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (1995) 19:183-232, Flapper, e cols., *Adv. Cancer Res.* (2000) 77, 25-79 e Hynes 25 e Stern, *Biochim. Biophys. Acta* (1994) 1.198:165-184). Carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço e do pulmão expressam altos níveis de EGFR. Além disso, foi encontrado EGFR constitutivamente ativo em gliomas, câncer de mama e câncer de pulmão. A superexpressão de ErbB2 30 ocorre em aproximadamente 30% de todos os cânceres de mama.

Ela também foi associada a outros cânceres humanos, incluindo câncer de cólon, ovário, bexiga, estômago, esôfago, pulmão, útero e próstata. A superexpressão de ErbB2 também foi relacionada a um prognóstico ruim em 5 câncer humano, incluindo metástase e recidivas precoces.

A família de quinase receptor de tirosina do tipo I tem sido uma área ativa na pesquisa anticâncer (revisado em Mendelsohn e Baselga, *Oncogene* (2000) 19:6.550-6.565 e Normanno e cols., *Endocrine-Related Cancer* (2003) 10:1-21). 10 Por exemplo, Patente U.S. No. 6.828.320 revela certas quinolinas e quinazolininas substituídas como inibidores de proteína tirosina quinase.

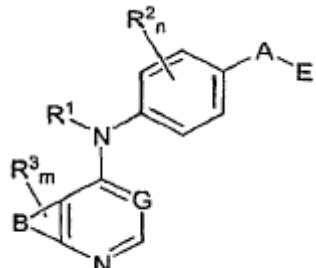
Vários inibidores da via de sinalização de EGFR e de ErbB2 demonstraram eficácia clínica no tratamento do 15 câncer. Herceptina, uma versão humanizada do anticorpo monoclonal anti-ErbB2, foi aprovada para uso em câncer de mama nos Estados Unidos em 1998. Iressa® e Tarceva® são inibidores de pequena molécula de EGFR que são disponíveis comercialmente. Além disso, vários outros anticorpos e 20 pequenas moléculas que têm como alvo a interrupção das vias de sinalização do receptor de tirosina quinase do tipo I estão em desenvolvimento clínico e pré-clínico. Por exemplo, ERBITUX®, um anticorpo monoclonal quimérico humano-murídeo contra EGFR, é disponível para o tratamento 25 de câncer colo-retal refratário a irinotecan.

Sumário da invenção

Essa invenção fornece compostos que inibem os receptores de tirosina quinases do tipo I. Tais compostos têm utilidade como agentes terapêuticos para doenças que 30 podem ser tratadas pela inibição de receptores de tirosina

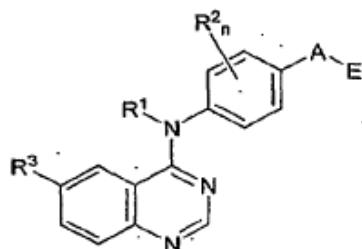
quinases do tipo I. Eles também podem atuar como inibidores de serina, treonina, e inibidores de quinases de especificidade dupla. Em geral, a invenção está relacionada a compostos de Fórmula geral I:

5



e solvatos, metabólitos, e sais **I** e pro-fármacos farmaceuticamente aceitáveis desse, em que B, G, A, E, R¹, R², R³, m e n são como aqui definido, em que quando o referido composto de fórmula I é representado pela fórmula

15



e R³ é um outro que não Q ou Z em que Q e Z são como aqui definido, então E não é um anel benzofuranil, indolil, quinazolinil, quinolinil, ou isoquinolinil.

20

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de tratamento de doenças ou condições médicas mediadas por receptores de tirosina quinases do tipo I que compreende a administração a um animal de sangue quente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I, ou um metabólito, solvato, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de inibição da produção de receptor de quinases do tipo I que compreende a administração a um animal de sangue quente de uma quantidade eficaz de um composto de

Fórmula I, ou um metabólito, solvato, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um método de fornecimento de efeito inibitório de receptor 5 de quinase do tipo I que compreende a administração a um animal de sangue quente de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I, ou um metabólito, solvato, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece o 10 tratamento ou prevenção uma condição mediada por receptor de quinase do tipo I, que compreende a administração de uma quantidade de um composto eficaz para tratar ou evitar a referida condição mediada por receptor de quinase do tipo I ou uma composição farmacêutica que compreende o referido 15 composto, a um humano ou animal que dele necessite, em que o referido composto é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco passível de clivagem *in vivo* desse. As condições mediadas por receptor de quinase do tipo I que podem ser tratadas de acordo com 20 os métodos dessa invenção incluem, mas não são limitadas a, distúrbios hiperproliferativos, como câncer da cabeça e pescoço, pulmão, mama, colón, ovário, bexiga, estômago, rim, pele, pâncreas, leucemias, linfomas, esôfago, útero ou 25 próstata, dentre outros tipos de distúrbios hiperproliferativos.

Os compostos de Fórmula I podem ser usados vantajosamente em combinação com outros agentes terapêuticos conhecidos.

A invenção também se relaciona às composições 30 farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz de um

agente selecionado de compostos de Fórmula I ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitável, um metabólito farmaceuticamente aceitável ou sal farmaceuticamente aceitável desses.

5 Essa invenção também fornece composto de fórmula I para uso como medicamentos no tratamento ou prevenção de uma condição mediada por receptor de quinase do tipo I.

Um aspecto adicional da invenção é o uso de um composto de fórmula I na preparação de um medicamento para 10 o tratamento ou prevenção de uma condição mediada por receptor de quinase do tipo I.

Essa invenção também fornece kits para o tratamento ou prevenção de uma condição mediada por receptor de quinase do tipo I, o referido kit compreendendo um composto de 15 fórmula I, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, um recipiente, e opcionalmente uma inserção ou rótulo que indica um tratamento. os kits também podem compreender um segundo composto ou formulação que compreende um segundo agente 20 farmacêutico útil para o tratamento da referida doença ou distúrbio.

Essa invenção também inclui métodos de preparação, métodos de separação, e métodos de purificação dos compostos dessa invenção.

25 Vantagens adicionais e novas características dessa invenção devem ser apresentadas em parte na descrição que se segue e em parte estarão aparentes para aqueles habilitados na técnica após exame da especificação a seguir, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção.

30 As vantagens da invenção pode ser cumpridas e realizadas

por meio dos instrumentos, combinações, composições e métodos particularmente apontados nas reivindicações em anexo.

Descrição detalhada da invenção

5 Será feita referência agora em detalhes a certas modalidades da invenção, exemplos dessas são ilustrados nas estruturas e fórmulas que as acompanham. Embora a invenção seja descrita junto com as modalidades enumeradas, será entendido que elas não pretendem limitar a invenção àquelas 10 modalidades. Ao contrário, a invenção deve abranger todas alternativas, modificações e equivalentes, que podem ser incluídos dentro do escopo da presente invenção como definido pelas reivindicações. Uma pessoa habilitada na técnica reconhecerá vários métodos e materiais similares ou 15 equivalentes àqueles aqui descritos, que podem ser usados na prática da presente invenção. A presente invenção não é, de forma alguma, limitada aos métodos e materiais descritos. No evento em que uma ou mais das literaturas incorporadas e materiais similares diferem ou contradizem 20 esse pedido, incluindo, sem limitação, termos definidos, uso de termos, técnicas descritas, ou outros, esse pedido controla.

Definições

 O termo "alquil", como aqui usado, se refere a um 25 radical hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada de um a doze átomos de carbono, em que o radical alquil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes descritos abaixo. Exemplos de grupos alquil incluem, sem limitação, 30 metil (Me, -CH₃), etil, (Et, -CH₂CH₃), 1-propil (n-Pr, n-

propil, -CH₂CH₂CH₃), 2-propil (i-Pr, i-propil, -CH(CH₃)₂), I-butil (n-Bu, n-butil, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butil, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butil (s-butil, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butil, -C(CH₃)₃), 5 1-pentil (n-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butil (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butil (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butil (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 10 3-hexil (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentil (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentil (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentil (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (15 C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butil (-CH(CH₃)C(CH₃)₃, 1-heptil, 1-octil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, e ciclooctil.

O termo "alquil" inclui radicais de hidrocarboneto monovalentes saturados de cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono (por exemplo, C₁-C₆ alquil), em que o radical alquil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes abaixo descritos.

O termo "alquenil" como aqui usado se refere a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada, de dois a doze átomos de carbono, com pelo menos um sítio de instauração, ou seja, uma ligação carbono-carbono, ligação dupla sp², em que o radical alquenil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui

descritos, e inclui radicais que têm orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z". Exemplos incluem, mas não são limitados a, etilenil ou vinil (-CH=CH₂), alil (-CH₂CH=CH₂), 1-ciclopent-1-enil, 1-5 ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, 5-hexenil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, e 1-ciclohex-3-enil.

O termo "alquinil" como aqui usado refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de dois a doze átomos de carbono com pelo menos um sítio de instauração, ou seja, uma ligação carbono-carbono, ligação tripla sp, em que o radical alquenil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, sem limitação, etinil (-C≡CH) e propinil (propargil, -CH₂C≡CH).

15 Os termos "cicloalquil," "carbociclíl," e "carbociclo" como aqui usado são intercambiáveis e referem-se a um radical hidrocarboneto cíclico saturado ou parcialmente insaturado, com três a dez átomos de carbono. Exemplos de radicais carbocíclicos monocíclicos incluem, mas não são limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-20 ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, ciclohexadienil, cicloheptil, ciclooctil, ciclenonil, iclodecil, cicloundecil e ciclododecil. O 25 cicloalquil pode ser opcionalmente substituído independentemente em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos. O termo "cicloalquil" também inclui estruturas de cicloalquil policíclicas (por exemplo, bicíclicas e tricíclicas), em que as estruturas 30 policíclicas opcionalmente incluem um cicloalquil saturado

ou parcialmente insaturado fundido a um anel cicloalquil ou heterociclico saturado ou parcialmente insaturado ou um anel aril ou heteroaril. Carbociclos bicíclicos tendo 7 a 12 átomos podem ser arrumados, por exemplo, como um sistema de 5 biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], ou como sistemas em ponte como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano e biciclo[3.2.2]nonano.

O termo "heteroalquil" como aqui usado se refere um radical hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada, de um a doze átomos de carbono, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O, ou S, e em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio 10 ou na extremidade do radical). O radical heteroalquil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos. O termo "heteroalquil" engloba radicais alcoxi e heteroalcoxi.

O termo "heteroalquenil" como aqui usado refere-se a 20 um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada, de dois a doze átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenil, propenil, e outros, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O ou S, e 25 em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquenil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos, e inclui radicais com orientações "cis" e 30

"trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z".

O termo "heteroalquinil" como aqui usado se refere a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de dois a doze átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação tripla. Exemplos incluem, sem limitação, etinil, propinil, e semelhantes, em que pelo menos um dos átomos de carbono é trocado por um heteroátomo selecionado entre N, O ou S, e em que o radical pode ser um radical de carbono ou radical de heteroátomo (ou seja, o heteroátomo pode aparecer no meio ou na extremidade do radical). O radical heteroalquinil pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes aqui descritos.

Os termos "heterociclo" e "heterociclíl" como aqui usados são intercambiáveis e referem-se a um radical carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um heteroátomo independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de anel restantes sendo C, em que um ou mais átomos de anel podem ser opcionalmente substituídos independentemente com um ou mais substituintes abaixo descritos: O radical pode ser um radical carbono ou radical heteroátomo. O termo "heterociclíl" inclui heterocicloalcoxi. "Heterociclíl" também inclui radicais em que os radicais heterociclíl são fundidos com um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, ou totalmente insaturado (ou seja, aromático). Exemplos de anéis heterociclíl incluem, mas não são limitados a, pirrolidinil, tetrahidroturanyl, dihidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahidropiranil,

dihidropiranil, tetrahidrotiopiranil, piperidino,
 morfolino, tiomorfolino, tioxanil, piperazinil,
 homopiperazinil, azetidinil, oxetanil, tietanil,
 homopiperidinil, oxetanil, tiepanil, oxazepinil,
 5 diazepinil, tiazepinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil,
 indolinil, 2H-piranil, 4H-piranil, dioxanil, 1,3-
 dioxolanil, pirazolinil, ditianil, ditiolanil,
 dihidropiranil, dihidrotienil, dihidrofuranil,
 pirazolidinilimidazolinil, imidazolidinil, 3-
 10 azabiciclo[3.1.0]hexanil, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanil,
 azabiciclo[2.2.2]hexanil, 3H-indolil quinolizinil e N-
 piridil uréias. Porções espiro são também incluídas no
 escopo dessa definição. O radical heterociclico pode ser
 15 ligado em C ou N quando possível. Por exemplo, um grupo
 derivado de pirrol pode ser pirrol-1-il (ligado em N) ou
 pirrol-3-il (ligado em C). Além disso, um grupo derivado de
 imidazol pode ser imidazol-1-il (ligado em N) ou imidazol-
 3-il (ligado em C). Exemplos de grupos heterocíclicos em
 que 2 átomos de anel de carbono são substituídos com
 20 porções oxo (=O) são isoindolina-1,3-dionil e 1,1-dioxo-
 tiomorfolinil. Os grupos heterociclicos aqui são não
 substituídos ou, como especificado, substituídos em uma ou
 mais posições substituíveis com vários grupos.

Por via de exemplo e não de limitação, heterociclos
 25 ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5, ou 6
 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina,
 posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5,
 ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano,
 tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou
 30 tetrahidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol

ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6; 7, ou 8 de uma isoquinolina. Exemplos adicionais de heterociclos ligados a carbono incluem 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil; 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5:- piridazinil, 6-piridazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2- pirazinil, 3-pirazinil, 5-pirazinil, 6-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, ou 5-tiazolil.

Por via de exemplo e não de limitação, heterociclos ligados a nitrogênio são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrole, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina; 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, posição 4 de um morfolino, e posição 9 de um carbazol, ou β -carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a nitrogênio incluem 1-aziridil, 1-azetedil, 1-pirrolil, 1-imidazolil, 1pirazolil, e 1-piperidinil.

O termo "arilalquil" como aqui usado significa uma porção alquil (como acima definido) substituída com uma ou mais porções aril (também como acima definido). Exemplos de radicais arilalquil incluem aril-C₁₋₃-alquil como, sem limitação, benzil, feniletil, e outros.

O termo "heteroarilalquil" como aqui usado significa uma porção alquil (como acima definido) substituída com uma porção heteroaril (também como acima definido). Exemplos de radicais heteroarilalquil incluem heteroaril-C₁₋₃-alquil de

5 ou 6 membros como, sem limitação, oxazolilmetil, piridiletíl e outros.

O termo "heterocicliclalquil" como aqui usado significa uma porção alquil (como acima definido) substituída com uma 5 porção heterocicliclil (também como acima definido). Exemplos de radicais heterocicliclalquil incluem heterocicliclil-C₁₋₃-alquil de 5 ou 6 membros como tetrahidropiranilmetil.

O termo "cicloalquilalquil" como aqui usado significa uma porção alquil (como acima definido) substituída com uma 10 porção cicloalquil (também como acima definido). Exemplos de radicais heterocicliclil cicloalquil-C₁₋₃-alquil de 5 ou 6 membros como ciclopropilmetil.

"Alquil substituído" como aqui usado refere-se a um alquil em que um ou mais átomos de hidrogênio são 15 independentemente substituídos com um substituinte. Substituintes típicos incluem, sem limitação, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OR, R, =O, =S, =NR, =N⁺(O)(R), =N(OR), =N⁺(O)(OR), =N-NRR', -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NRR', -NRR', -N⁺RR'R'', -N(R)C(=O)R', -N(R)C(=O)OR', -N(R)C(=O)NR'R'', -SR, -OC(=O)R, 20 -OC(=O)OR, -OC(=O)NRR', OS(O)₂(OR), -OP(=O)(OR)₂, -OP(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)NR'R'', -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂NR, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -SC(=O)R, -SC(=O)OR, =O e -SC(=O)NRR'; em que cada R, R' e R'' é independentemente selecionado de H, alquil, alquenil, alquinil, aril e 25 heterocicliclil. Grupos alquenil, alquinil, alil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heteroalquil, heterocicliclil, arilalquil, heteroarilalquil, heterocicliclalquil, cicloalquilalquil, aril e heteroaril como acima descrito também podem ser substituídos de modo 30 similar.

O termo "halogênio" como aqui usado inclui flúor (F), bromo (Br), cloro (Cl), e iodo (I).

O termo "um" como aqui usado significa um ou mais.

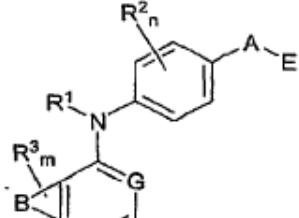
Nos compostos da presente invenção, quando um termo 5 como $(CR^{13}R^{14})_q$ é usado, R^{13} e R^{14} podem variar com cada repetição de q acima de 1. Por exemplo, quando q é 2, o termo $((CR^{13}R^{14})_q$ pode se igualar a- CH_2CH_2- ou - $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ou qualquer número de porções similares dentro do escopo das definições de R^{13} e R^{14} .

10 Inibidores de ErbB

Essa invenção relaciona-se a compostos que são úteis para inibir receptor de tipo I de tirosina quinases, como EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4), VEGFR2, Flt3 e FGFR. Os compostos dessa invenção também 15 podem ser úteis como inibidores de serina, treonina, e quinases de dupla especificidade como Raf, MEK, e p38. Tais compostos têm utilidade como agentes terapêuticos para doenças que podem ser tratadas pela inibição da via de sinalização de receptores de tipo I de tirosina quinase e 20 serina, treonina, e das vias de quinase de especificidade dupla.

Em certas modalidades, essa invenção relaciona-se a compostos que são úteis para a inibição de receptor de tipo I de tirosina quinases como EGFR (HER1), ErbB2 (HER2), 25 ErbB3 (HER3), e ErbB4 (HER4).

Em uma modalidade, essa invenção inclui compostos de fórmula I



30

I

e solvatos, metabólitos, e sais farmaceuticamente aceitáveis desses;

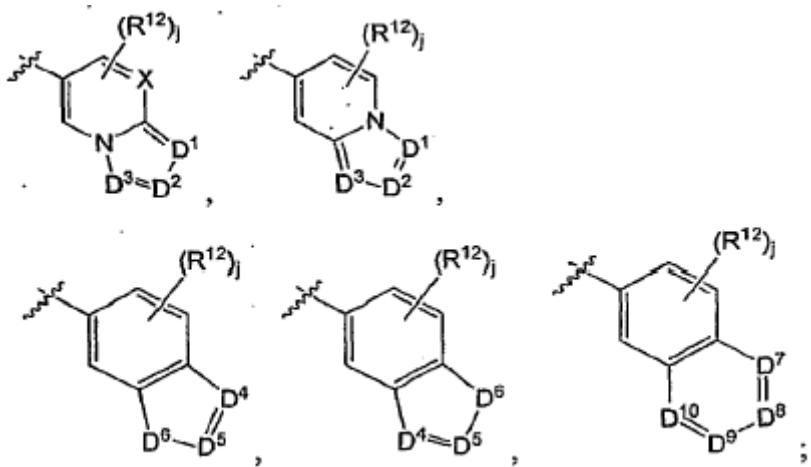
em que:

A é O, C(=O), S, SO ou SO₂;

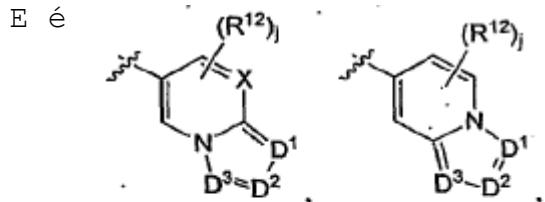
5 G é N ou C-CN;

B representa um anel aril fundido de 6 membros ou um anel heteroaril fundido de 5-6 membros;

E é



10



15

X é N ou CH;

D¹, D² e D³ são independentemente N ou CR¹⁹;

D⁴ e D⁵ são independentemente N ou CR¹⁹ e D⁶ é O, S, ou NR²⁰, em que pelo menos um de D⁴ e D⁵ não é CR¹⁹;

20

D⁷, D⁸, D⁹ e D¹⁰ são independentemente N ou CR¹⁹, em que pelo menos um de D⁷, D⁸, D⁹ e D¹⁰ é N;

R¹ é H ou alquil;

cada R² é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)OR¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, -S(O)_p(alquil), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-aril, aril, arilalquil,

heteroaril, heteroarilalquil, heterocicilil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicililalquil, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -aril, $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -aril, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heteroaril, $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heteroaril, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterocicilil ou $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q$ -heterocicilil, em que as referidas porções alquil, alquenil, alquinil; cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril,. heteroarilalquil, heterocicilil e heterocicililalquil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{15}$, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterocicilil saturado e parcialmente insaturado, e heterocicililalquil, e em que os referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterocicilil ou heterocicililalquil podem ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterocicilil saturado e parcialmente insaturado, $\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$ e OR^{15} ;

cada R^3 é independentemente Q, Z, halogênio, ciano, nitro, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicilil saturado ou parcialmente insaturado, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, -

OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵OR¹⁶, NR¹⁵C(=O)OR¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, SOR¹⁵, SO₂R¹⁵, C(=O)R¹⁵, C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(=O)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(=NCN)NR¹⁶R¹⁷, ou NR¹⁵C(=NCN)R¹⁶,

5 em que o referido alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil, heterocicliclil, aril, arilalquil, heteroaril e heteroarilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, oxo, ciano, nitro, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado e parcialmente insaturado, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵OR¹⁶, NR¹⁵C(=O)OR¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, SOR¹⁵, SO₂R¹⁵, C(=O)R¹⁵, C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(=O)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(=NCN)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(=NCN)R¹⁶, (C₁-C₄ alquil)NR^aR^b e NR¹⁵C(O)CH₂OR^a,

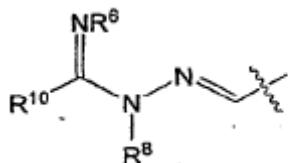
10 ou R³ é um anel heterocíclico de 5-6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S, SO e SO₂ e substituídos com -M¹-M²-M³-M⁴ ou -M¹-M⁵, em que M¹ é C₁-C₄ alquil, em que opcionalmente um CH₂ é substituído por um grupo C(=O); M² é NR^e ou CR^eR^f; M³ é C₁-C₄ alquil; M⁴ é CN, NR^eS(O)₀₋₂R^f, S(O)₀₋₂NR^gR^h, COR^gR^h, S(O)₀₋₂R^f, ou CO₂R^f, e M⁵ é NR^gR^h, em que R^e, R^f, R^g e R^h são independentemente H ou C₁-C₄ alquil, ou R^g e R^h juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são anexados formam um anel de 5 ou 6 membros opcionalmente contendo 1 ou 2 heteroátomos adicionais

15 25 30 selecionados de N, -O, S, SO e SO₂ em que qualquer átomo de

nitrogênio de anel presente é opcionalmente substituído com um grupo C₁-C₄ alquil e cujo anel pode ter opcionalmente um ou dois substituintes oxo ou tioxo;

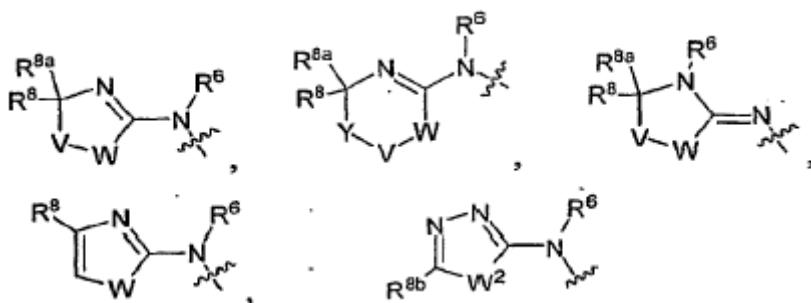
Q é

5



-Z é selecionado de

10



e tautômeros desses;

15

W e V são independentemente O, NR⁶, S, SO, SO₂, CR⁷R⁸,

CR⁸R⁹ ou C=O;

W² é O ou S;

Y é S, SO, SO₂, CR⁷R⁸ ou CR⁸R⁹,

desde que quando W é O, NR⁶, S, SO, ou SO₂, então V é

CR⁸R⁹, e

20

quando V é O, NR⁶, S, SO, ou SO₂, então W e Y são cada um CR⁸R⁹;

R^{8b} é H C₁-C₆ alquil;

25

cada R⁶, R⁸, R^{8a} e R⁹ são independentemente hidrogênio, trifluormetil, alquil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclíl saturado ou parcialmente insaturado, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, ou heterociclílalquil, em que o referido alquil, cicloalquil, heterociclíl, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclílalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente

30

selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵,

5 S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil;

ou R⁸ e R^{8a} junto com o átomo ao qual eles são anexados
10 formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros;

R⁷ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril, arilalquil,
15 heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclilalquil, - NR¹⁵SO₂R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)OR¹⁵, -C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, - NR¹⁵C(O)NR¹⁸, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶, - NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, ou SR¹⁵, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil,
20 heterocicliclil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil, são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, NR¹⁵SO₂R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)OR¹⁵, - C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, -NR¹⁵C(O)OR¹⁸, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -
25 NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, SR¹⁵, aril,

arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e
heterociclilalquil;

R¹⁰ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil,
cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado,
5 heterociclil saturado ou parcialmente insaturado,
cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril,
heteroarilalquil, heterociclilalquil, -NR¹⁵C(O)NR¹⁸, -
NR¹⁵C(O)R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶, ou -OR¹⁵, em que o referido alquil,
alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclil,
10 cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril,
heteroarilalquil, heterociclilalquil, são opcionalmente
substituídos com um ou mais grupos independentemente
selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil,
cicloalquil saturado e parcialmente insaturado,
15 heterociclil saturado e parcialmente insaturado,
cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil,
difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi,
trifluormetoxi, azido, NR¹⁵SO₂R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)OR¹⁵, -
C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, -NR¹⁵C(O)OR¹⁸, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -
20 NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, SR¹⁵, aril,
arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil e
heterociclilalquil;

ou R⁶ e R⁸ junto com os átomos ao qual eles são
anexados formam um anel heterociclil saturado ou
25 parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente
contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de
N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que os referidos anéis
carbocíclicos e heterocíclicos são opcionalmente
substituídos com um ou mais grupos independentemente
30 selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil,

cicloalquil saturado e parcialmente insaturado,
 heterociclicil saturado e parcialmente insaturado,
 cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil,
 difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi,
 5 trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroaril,
 arilalquil, heteroarilalquil, e heterociclicilalquil;
 ou R⁷ e R⁸ junto com os átomos ao qual eles são
 anexados formam um anel cicloalquil ou heterociclicil
 saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros
 10 opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais
 selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que os referidos
 anéis carbocíclicos e heterocíclicos são opcionalmente
 substituídos com um ou mais grupos independentemente
 selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil,
 15 cicloalquil saturado e parcialmente insaturado,
 heterociclicil saturado e parcialmente insaturado,
 cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil,
 difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi,
 trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroaril,
 20 arilalquil, heteroarilalquil, e heterociclicilalquil;
 ou R⁸ e R⁹ junto com os átomos ao qual eles são
 anexados formam um anel cicloalquil ou heterociclicil
 saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros
 opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais
 25 selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que os referidos
 anéis carbocíclicos e heterocíclicos são opcionalmente
 substituídos com um ou mais grupos independentemente
 selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil,
 cicloalquil saturado e parcialmente insaturado,
 30 heterociclicil saturado e parcialmente insaturado,

cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterocyclalquil;

5 ou R⁶ e R¹⁰ junto com os átomos ao qual eles são anexados formam um anel heterociclicl saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido anel 10 heterocíclico é opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclicl saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro, 15 trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterocyclalquil;

ou R⁸ e R¹⁰ junto com os átomos ao qual eles são 20 anexados formam um anel heterociclicl saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituídos com um ou mais 25 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, saturado e parcialmente insaturado. heterociclicl, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, 30 difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶,

SR^{15} , heteroaril, arilalquil, alquil, heteroarilalquil, e heterociclilalquil;

cada R^{12} é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, 5 difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $-\text{SR}^{18}$, OR^{15} , C(O)R^{15} , C(O)OR^{15} , $\text{NR}^{14}\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{OC(O)R}^{15}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{14}\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(NCN)NR}^{15}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{14}$, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, 10 $\text{S(O)}_p(\text{alquil})$, $-\text{S(O)}_p(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-aril}$, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclilalquil, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-aril}$, $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-aril}$, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-heteroaril}$, $-\text{NR}^{13}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-heteroaril}$, $-\text{O}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-heterociclil}$ ou $-\text{NR}^{15}(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_q\text{-heterociclil}$, em que as referidas porções 15 alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclil e heterociclilalquil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, 20 halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{OC(O)R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{14}\text{C(NCN)NNR}^{15}\text{R}^{13}$, $-\text{OR}^{15}$, aril, 25 heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil saturado ou parcialmente insaturado e heterociclilalquil, e em que os referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil podem ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil, 30 difluor metil, trifluormetil, alquil, alquenil, alquinil,

cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclicil saturado e parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ e OR¹⁵;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogênio ou alquil,

5 ou

R¹³ e R¹⁴ junto com os átomos ao qual eles são anexados formam um anel cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado ou heterociclicil saturado ou parcialmente insaturado, em que as referidas porções alquil, cicloalquil e heterociclicil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, 10 SO₂R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, e 15 NR^aC(=O)NR^bR^c;

R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclicil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, ou heterociclicilalquil, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclicil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, 20 heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclicilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, -heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, 25 heterociclicil saturado e parcialmente insaturado, aril, 30 heterociclicil saturado e parcialmente insaturado, aril,

heteroaril, halogênio, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, NR^aC(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^aR^b, e C(=O)CH₂OR^a;

5 ou quaisquer dois de R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ junto com o átomo ao qual eles são anexados formam um anel heterocíclico opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituídos com um ou 10 mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil; alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado; heterocicliclil saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, 15 difluormetoxi,. trifluormetoxi, azido, aril, OR^a, NR^aR^b, SR^a, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterocicclilalquil,

ou R¹³ e R¹⁵ junto com o átomo ao qual eles são anexados formam um anel cicloalquil saturado ou 20 parcialmente insaturado ou heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, em que o referido alquil, cicloalquil e heterocicliclil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, 25 fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, e NR^aC(=O)NR^bR^c;

30 R¹⁸ é CF₃, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou

parcialmente insaturado, heterociclicil saturado ou
 parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril,
 arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, ou
 heterocicliclalquil, em que o referido alquil, alquenil,
 5 alquinil, cicloalquil, heterociclicil saturado ou
 parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril,
 arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil e
 heterocicliclalquil são opcionalmente substituídos com um ou
 mais grupos independentemente selecionados de alquil,
 10 alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil,
 heteroalquinil, cicloalquil saturado e parcialmente
 insaturado, heterociclicil saturado e parcialmente
 insaturado, aril, heteroaril, halogênio, oxo, OR^a, NR^aR^b,
 NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a,
 15 C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b,
 NR^aC(=O)NR^bR^c,
 ou R¹⁵ e R¹⁸ junto com os átomos aos quais eles são
 ligados formam um anel cicloalquil saturado ou parcialmente
 insaturado ou heterociclicil saturado ou parcialmente
 20 insaturado, em que o referido alquil, cicloalquil e
 heterociclicil são opcionalmente substituídos com um ou mais
 grupos independentemente selecionados de halogênio, ciano,
 nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil,
 fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido; oxo,
 25 OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a,
 SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b,
 NR^aC(=O)R^b e NR^aC(=O)NR^bR^c
 cada R¹⁹ é independentemente H, halogênio, ciano,
 nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil,
 30 fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -SR¹⁸, -

OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸,
 -SO₂NR¹⁵R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -
 NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, NR¹⁵R¹⁴, alquil, alquenil, alquinil,
 cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado,
 5 cicloalquilalquil, S(O)_p(alquil), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-aril,
 aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil,
 heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado,
 heterocicliclilalquil, -O(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q--aril, -
 O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -
 10 O(CR¹³R¹⁴)_q-heterocicliclil ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterocicliclil, em
 que as referidas porções alquil, alquenil, alquinil,
 cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril,
 heteroarilalquil, heterocicliclil e heterocicliclilalquil são
 opcionalmente substituídas com um ou mais grupos
 15 independentemente selecionados de oxo, halogênio, ciano,
 nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido,
 -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -
 NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -
 NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NNR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, aril, heteroaril,
 20 arilalquil, heteroarilalquil, heterocicliclil saturado ou
 parcialmente insaturado, e heterocicliclilalquil, e em que os
 referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil,
 heteroarilalquil, heterocicliclil ou heterocicliclilalquil podem
 ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados
 25 de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil,
 difluormetil, trifluormetil, alquil, alquenil, alquinil,
 cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ e
 OR¹⁵;
 30 Cada R²⁰ é independentemente C₁-C₄ alquil, cicloalquil

saturado ou parcialmente insaturado, trifluormetil, difluormetil, ou fluormetil;

R^a, R^b e R^c são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, 5 heterociclico saturado ou parcialmente insaturado, aril, ou heteroaril,

ou NR^aR^b forma um anel heterocíclico de 5-6 membros tendo 1-2 átomos de nitrogênio de anel e opcionalmente substituídos com (C₁-C₃ alquil),

10 ou NR^bR^c forma um anel heterocíclico de 5-6 membros tendo 1-2 átomos de nitrogênio de anel;

j é 0, I, 2 ou 3;

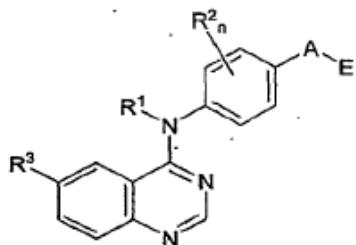
m é 1, 2, 3, ou 4;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

15 q é 0, I, 2, 3, 4, ou 5; e

p é 0, 1 ou 2;

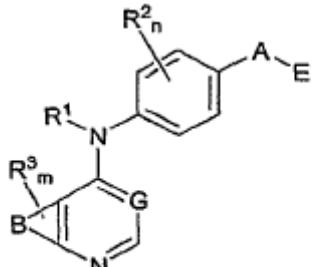
em que quando o referido composto de fórmula I é representado pela fórmula



20

e R³ é um outro que não Q ou Z, então E não é um anel benzofuranil, indolil, quinazolinil, quinolinil, ou isoquinolinil.

25 Em certas modalidades, são fornecidos compostos de fórmula I



30

I

e solvatos, metabólitos, e sais farmaceuticamente aceitáveis desses,

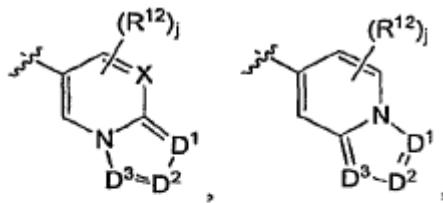
em que:

A é O, C(=O), S, SO ou SO₂;

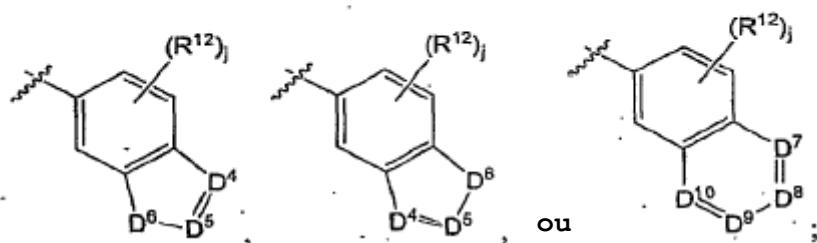
5 G é N ou C-CN;

B representa um anel aril fundido de 6 membros ou um anel heteroaril de 5-6 membros;

E é



10



15

X é N ou CH;

D¹, D² e D³ são independentemente N ou CR¹⁹;

D⁴ e D⁵ são independentemente N ou CR¹⁹ e D⁶ é O, S, ou

NR²⁰, em que pelo menos um de D⁴ e D⁵ não é CR¹⁹;

20

D⁷, D⁸, D⁹ e D¹⁰ são independentemente N ou CR¹⁹, em que pelo menos um de D⁷, D⁸, D⁹ e D¹⁰ é N;

R¹ é H ou alquil;

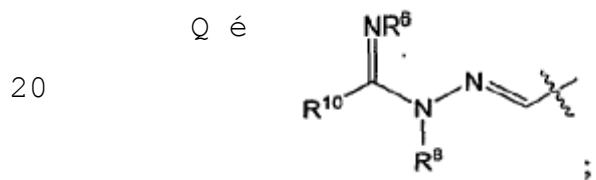
cada R² é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluoromedioxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)OR¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁴, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, -S(O)_p(alquil), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-aril,

aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclicl saturado ou parcialmente insaturado, heterocicclilalquil, -O(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclicl ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclicl, em que as referidas porções alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclicl e heterocicclilalquil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclicl saturado e parcialmente insaturado, e heterocicclilalquil, e em que os referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclicl ou heterocicclilalquil podem ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclicl saturado e parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ e -OR¹⁵;

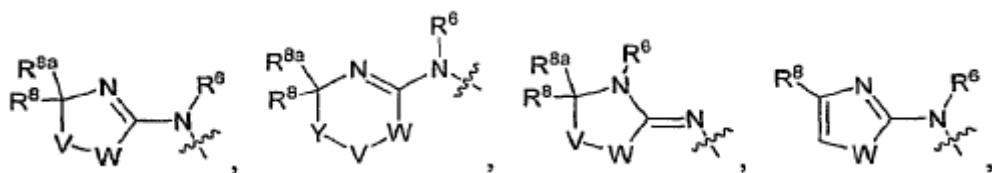
cada R³ é independentemente Q, Z, halogênio, ciano, nitro, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclicl saturado ou parcialmente insaturado; aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, trifluormetoxi, difluormetoxi,

fluormetoxi, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵OR¹⁶, NR¹⁵C(=O)OR¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, SOR¹⁵, SO₂R¹⁵, C(=O)R¹⁵, C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(=O)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(=NCN)NR¹⁶R¹⁷, ou NR¹⁵C(=NCN)R¹⁶;

5 em que o referido alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil, heterociclit, aril, arilalquil, heteroaril e heteroarilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, oxo, ciano, nitro, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclit saturado e parcialmente insaturado, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil; trifluormetoxi, difluormetoxi, fluormetoxi, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵OR¹⁶, NR¹⁵C(=O)OR¹⁸, NR¹⁵C(=O)R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, SOR¹⁵, SO₂R¹⁵, C(=O)R¹⁵, C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R¹⁵, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(=O)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁵C(=NCN)NR¹⁶R¹⁷, ou NR¹⁵C(=NCN)R¹⁶;



25 Z é selecionado de



e tautômeros desses;

W e V são independentemente O, NR⁶, S, SO, SO₂, CR⁷R⁸, CR⁸R⁹ ou C=O;

Y é S, SO, SO₂, CR⁷R⁸ ou CR⁸R⁹,

30 desde que quando W é O, NR⁶, S, SO ou SO₂, então V é

CR^8R^9 , e

quando V é O, NR⁶, S, SO, ou SO₂, então W e Y são cada CR⁸R⁹;

Cada R⁶, R⁸, R^{8a} e R⁹ são independentemente hidrogênio, 5 trifluormetil, alquil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, aril, arilalquil, heteroaril,- heteroarilalquil, ou heterocicliclilalquil, em que o referido alquil, cicloalquil, heterocicliclil, aril, arilalquil, 10 heteroaril, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, saturado e parcialmente. insaturado heterocicliclil, cicloalquilalquil, ciano, nitro, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, 15 SR¹⁵, S(=O)R¹⁵, SO₂R¹⁵, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil;

20 R⁷ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclilalquil, - 25 NR¹⁵SO₂R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)OR¹⁵, -C(O)OR¹⁵, OC(O)R¹⁵, - NR¹⁵C(O)NR¹⁸, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶, - NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, -OR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, ou SR¹⁵, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicliclil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, 30 heteroaril, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil, são

opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclíl saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, SR^{15} , aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclílalquil;

R^{10} é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclíl saturado ou parcialmente insaturado, 15 cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclílalquil, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, ou $-\text{OR}^{15}$, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclíl, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, 20 heteroarilalquil, heterociclílalquil, são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclíl saturado e parcialmente insaturado, 25 cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, SR^{15} , aril, 30 arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil e

heterociclilalquil;

ou R⁶ e R⁸ junto com os átomos ao qual eles são anexados formam um anel heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente 5 contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido carbocíclico e . anel heterocíclicos são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado 10 e parcialmente insaturado, saturado e parcialmente Insaturado heterociclil, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, 15 heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterociclilalquil;

ou R⁷ e R⁸ junto com os átomos ao qual eles são anexados formam um anel cicloalquil ou heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais 20 selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que os referidos anéis carbocíclicos e heterocíclicos são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, saturado e 25 .parcialmente insaturado heterociclil, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterociclilalquil;

30 ou R⁸ e R⁹ junto com os átomos ao qual eles são

anexados formam um anel cicloalquil ou heterociclicil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que os referidos 5 anéis carbocíclicos e heterocíclicos são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclicil saturado e parcialmente insaturado, 10 cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, SR¹⁵, heteroaril, arilalquil, heteroararylalquil, e heterocicclilalquil;

ou R⁶ e R¹⁰ junto com os átomos ao qual eles são 15 anexados formam um anel heterociclicil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituídos com um ou mais 20 grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclicil saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, 25 SR¹⁵, heteroaril, arilalquil, heteroararylalquil, e heterocicclilalquil;

ou R⁸ e R¹⁰ junto com os átomos ao qual eles são 30 anexados formam um anel heterociclicil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros opcionalmente

contendo um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido anel heterocíclico é opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, 5 alquil, alquenil; alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado e parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro,. trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, 10 SR¹⁵, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil;

cada R¹² é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -SR¹⁸, OR¹⁵, C(O)R¹⁵, 15 C(O)OR¹⁵, NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, 20 NR¹⁵R¹⁴, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, S(O)_p(alquil), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-aril, aril, arilalquil, 25 heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclilalquil, -O(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q--aril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterocicliclil ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterocicliclil, em que as referidas porções 30 alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclil e heterocicliclilalquil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -

C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NNR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil saturado e parcialmente insaturado, e heterociclilalquil, e 5 em que os referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclil ou heterociclilalquil podem ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, alquil, alquenil, alquinil, 10 cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclil saturado e parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ e OR¹⁵;

R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogênio ou alquil, ou

15 R¹³ e R¹⁴ junto com os átomos ao qual eles são anexados formam um anel cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, ou heterociclil saturado ou parcialmente insaturado, em que as referidas porções alquil, cicloalquil e heterociclil são opcionalmente substituídas com um ou 20 mais grupos independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, e 25 NR^aC(=O) NR^bR^c;

R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclil saturado ou parcialmente insaturado, 30 cicloalquilalquil, aril, arilalquil,

heteroaril, heteroarilalquil, ou heterociclilalquil, em que
 o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil,
 heterociclil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil,
 heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclilalquil são
 5 opcionalmente substituídos com um ou mais grupos
 independentemente selecionados de alquil, alquenil,
 alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil,
 cicloalquil saturado e parcialmente insaturado,
 heterociclil saturado e parcialmente insaturado, aril,
 10 heteroaril, halogênio, oxo, -OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b,
 NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a,
 OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, e NR^aC(=O)NR^bR^c;
 ou quaisquer dois de R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ junto com o átomo ao
 qual eles são anexados formam um anel heterocíclico
 15 opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos adicionais
 selecionados de N, O, S, SO, SO₂ e NR⁶, em que o referido
 anel heterocíclico é opcionalmente substituídos com um ou
 mais grupos independentemente selecionados de oxo,
 halogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado
 20 e parcialmente insaturado, heterociclil saturado e
 parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, ciano, nitro,
 trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi,
 difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, aril, OR^a, NR^aR^b, SR^a,
 heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, e
 25 heterociclilalquil,
 ou R¹³ e R¹⁵ junto com o átomo ao qual eles são
 anexados formam um anel cicloalquil saturado ou
 parcialmente insaturado ou heterociclil saturado ou
 parcialmente insaturado, em que o referido alquil,
 30 cicloalquil e heterociclil são opcionalmente substituídos

com um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, 5 SR^a, SOR^a, SO₂R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, e NR^aC(=O)NR^bR^c;

R¹⁸ é CF₃, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado ou 10 parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, ou heterocicllilalquil, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, saturado ou parcialmente insaturado heteroCicllil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, 15 heteroaril, heteroarilalquil e heterocicllilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de alquil, alquenil, alquinil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, 20 heterocicliclil saturado e parcialmente insaturado, aril, heteroaril, halogênio, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, e NR^aC(=O)NR^bR^c, 25 ou R¹⁵ e R¹⁸ junto com os átomos ao qual eles são anexados formam um anel cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado ou heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, em que o referido alquil, cicloalquil e heterocicliclil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de 30 halogênio; ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil,

fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b e NR^aC(=O)NR^bR^c

5 cada R¹⁹ é independentemente H, halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, NR¹⁵R¹⁴, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, S(O)_p(alquil), -S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q-aril, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, heterocicliclilalquil, -O(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q--aril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterocicliclil ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterocicliclil, em que as referidas porções alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterocicliclil e heterocicliclilalquil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NNR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterocicliclil saturado ou parcialmente insaturado, e heterocicliclilalquil, e em que os referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterocicliclil ou heterocicliclilalquil podem

ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado,
 5 heterociclico saturado e parcialmente insaturado, NR¹⁵R¹³ e OR¹⁵;

cada R²⁰ é independentemente C₁-C₄ alquil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, trifluormetil, difluormetil, ou fluormetil;

10 R^a, R^b e R^c são independentemente H, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclico saturado ou parcialmente insaturado, aril, ou heteroaril,

j é 0, 1, 2 ou 3;

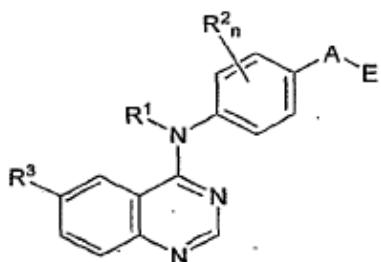
15 m é 1, 2, 3, ou 4;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e

p é 0, 1 ou 2;

em que quando o referido composto de fórmula I é
 20 representado pela fórmula



25 e R³ é um outro que não Q ou Z, então E não é um anel benzofuranil, indolil, quinazolinil, quinolinil, ou isoquinolinil.

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, G é N.

30 Em certas modalidades de compostos de fórmula I, R¹ é

H.

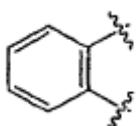
Em certas modalidades de compostos de fórmula I, A é
o.

5 Em certas modalidades de compostos de fórmula I, A é
S.

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, B é
um anel aril fundidos de 6 membros.

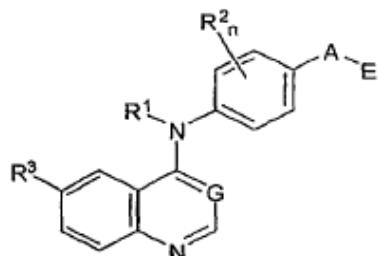
Em certas modalidades de compostos de fórmula I, B é

10



Em certas modalidades, Fórmula I tem a estrutura:

15



em que R^1 , R^2 , R^3 , G, A, E e n são como acima definido.

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, B é
um anel heteroaril fundido de 5-6 membros. Em modalidades
particulares B é um anel tieno fundido.

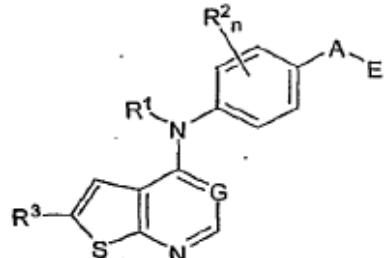
20

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, B é



Em certas modalidades, a Fórmula I tem a estrutura:

25

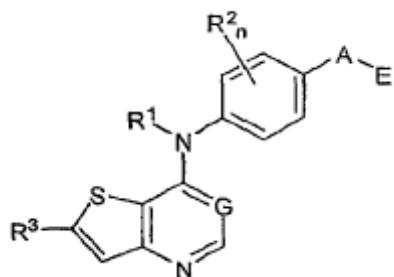


em que R^1 , R^2 , R^3 , G, A, E e n são como acima definido.

30

Em certas modalidades, a Fórmula I tem a estrutura:

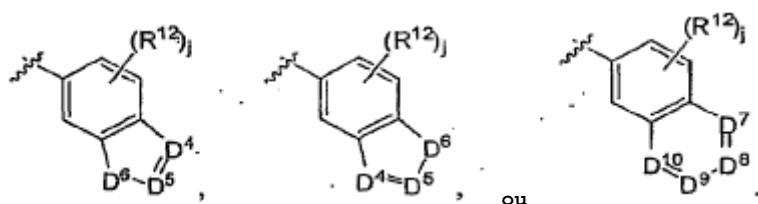
5



em que R^1 , R^2 , R^3 , G , A , E e n são como acima definido.

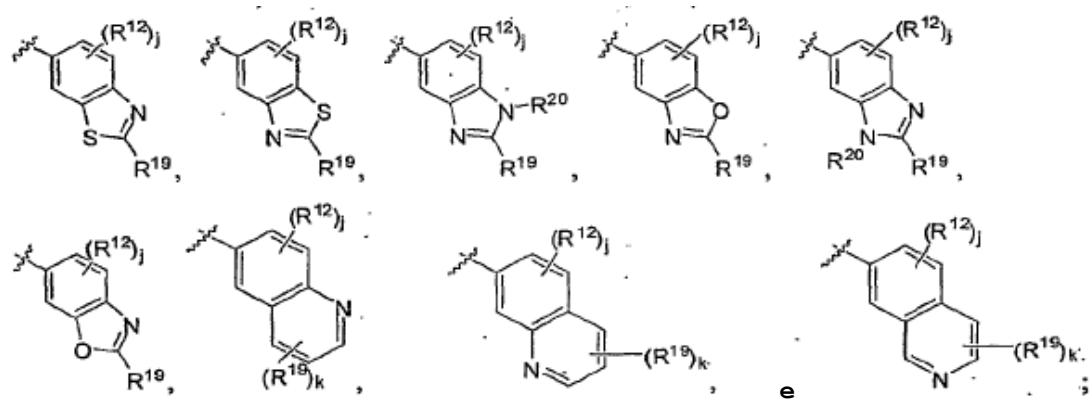
Em certas modalidades de compostos de fórmula I, E é

10



Modalidades de exemplo de E incluem, mas não são limitados a, anéis heteroaril bicíclicos selecionados de

15



20

em que k é 0, 1, 2, ou 3. Exemplos de grupos R^{12} incluem, mas não são limitados a, amino, C_1-C_4 alcoxi, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, CN, trifluormetil, difluormetil, e fluormetil. Exemplo de grupos R^{19} incluem, mas não são limitados a, H, amino, C_1-C_4 alcoxi, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, CN, trifluormetil, difluormetil, e fluormetil. Exemplos de R^{20} incluem, mas não são limitados a, C_1-C_4 alquil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, trifluormetil, difluormetil, e fluormetil.

30

Em outras modalidades, R¹² é halogênio.

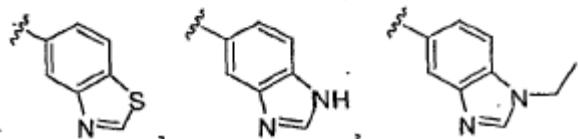
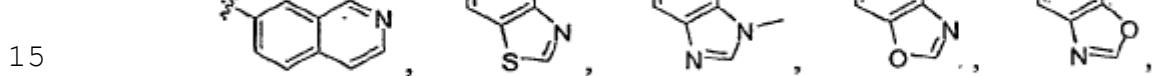
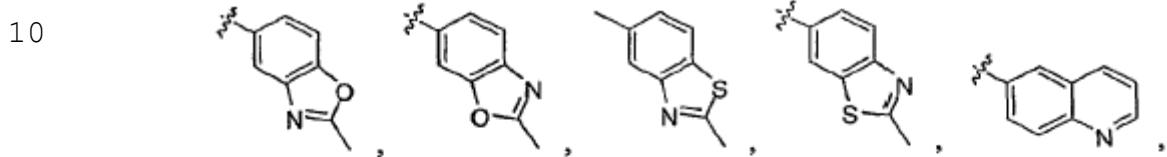
Em outras modalidades, R²⁰ é H.

Em modalidades particulares, R¹² é H.

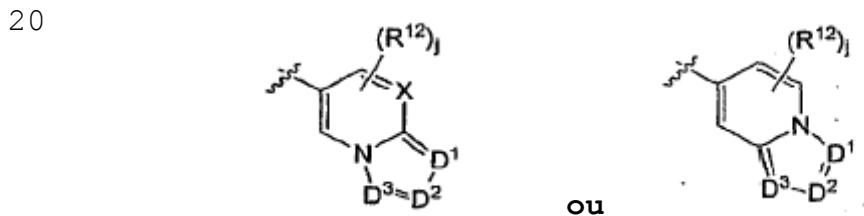
Em certas modalidades, R¹⁹ é H ou C₁-C₆ alquil. Em
5 modalidades particulares, R¹⁹ é H ou metil.

Em certas modalidades, R²⁰ é H ou C₁-C₆ alquil. Em
modalidades particulares, R²⁰ é H, metil ou etil.

Em modalidades particulares, E é selecionado das
estruturas:

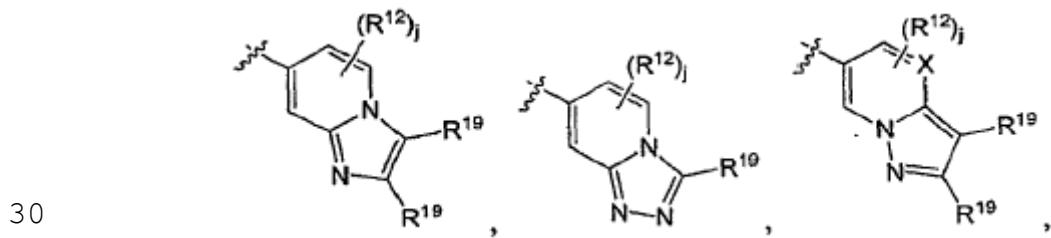


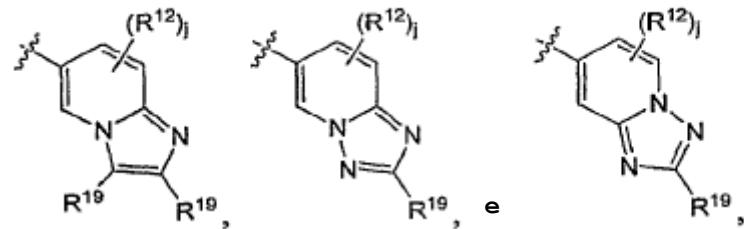
Em certas modalidades de compostos de fórmula I, E é



Em uma modalidade, pelo menos um de D¹, D² e D³ é N.

25 Modalidades de exemplo de E também incluem anéis heteroaril selecionados de, mas não limitados a,



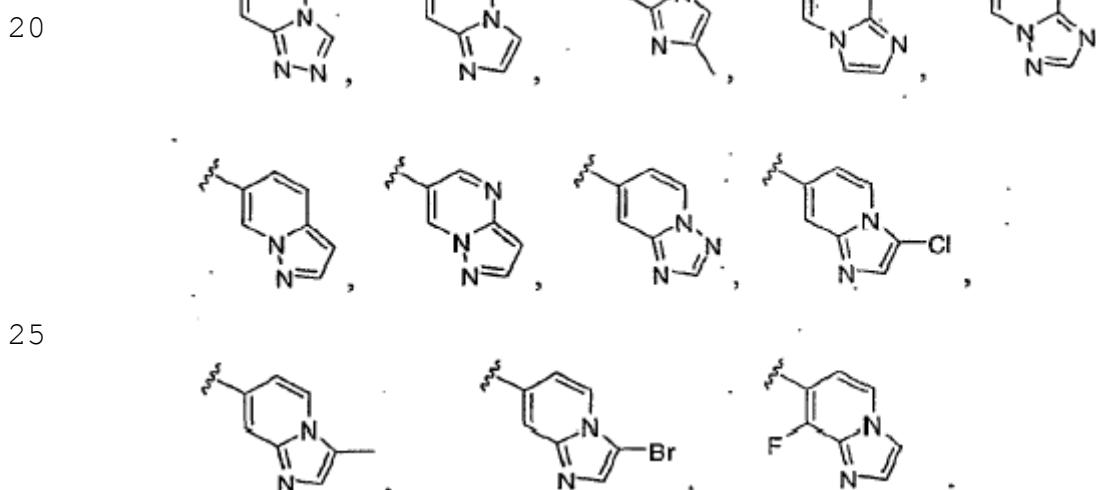


5 em que cada grupo R¹⁹ é independente do outro. Exemplos de grupos R¹² incluem, mas não são limitados a, amino, C₁-C₄ alcoxi, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, CN, trifluormetil, difluormetil, e fluormetil. Exemplo de grupos R¹⁹ incluem, mas não são limitados a, H, 10 amino, C₁-C₄ alcoxi, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, CN, trifluormetil, difluormetil, e fluormetil.

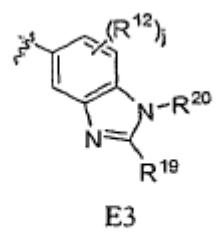
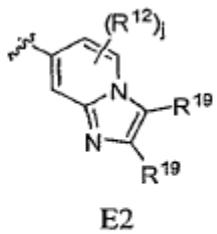
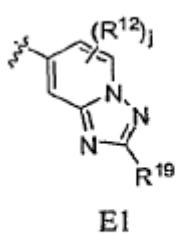
Em certas modalidades, R¹² é halogênio. Em certas modalidades, j é 0 ou 1. Um exemplo particular para R¹² é F.

15 Em certas modalidades, R¹⁹ é H, C₁-C₆ alquil, ou halogênio. Exemplos particulares para R¹⁹ incluem H, metil, Cl, e Br.

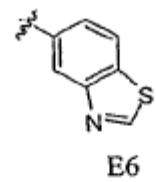
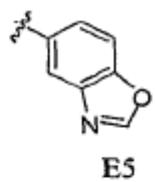
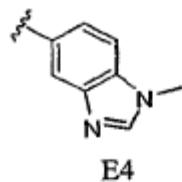
Exemplos particulares de E incluem:



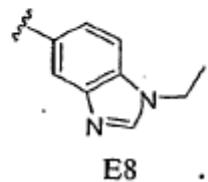
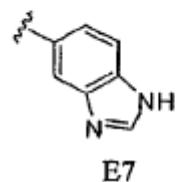
Em uma modalidade os compostos de fórmula I são selecionados de compostos em que E é selecionado dos grupos 30 E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 e E8:



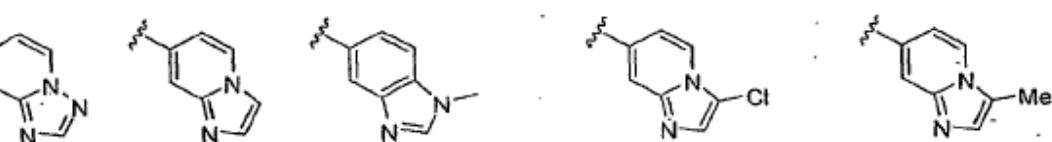
5



10



20



Em uma outra modalidade, são fornecidos compostos de fórmula I em que E é selecionado de E1, E2 e E3, desde que

25 R³ de fórmula I seja um outro que não NR¹⁵C(=O)(CH=CH)R^{16a} quando R^{16a} representa H, alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, heterociclico saturado ou parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, aril, 30 arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, ou

heterociclilalquil, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclilalquil são opcionalmente substituídos com um ou 5 mais grupos independentemente selecionados de alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heterociclil saturado e parcialmente insaturado, aril, heteroaril, halogênio, oxo, OR^a, NR^aR^b, 10 NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b, 15 NR^aC(=O)NR^bR^c, OC(=O)NR^aR^b e C(=O)CH₂OR^a.

Certos compostos que pertencem a esse subgrupo são inibidores altamente potentes de ErbB2 e são altamente 15 seletivos para ErbB2 sobre EGFR. Como aqui usado, o termo "altamente seletivo" refere-se a um composto em que a IC₅₀ para EGFR é pelo menos 20 vezes maior que a IC₅₀ para ErbB2 como determinado pelos ensios de fosforilação celular de ErbB2 e EGFR descritos nos Exemplos B e C. Compostos 20 particulares dessa invenção têm uma IC₅₀ para EGFR que é pelo menos 50 vezes maior que a IC₅₀ para ErbB2. Como um exemplo adicional, compostos particulares dessa invenção têm uma IC₅₀ para EGFR que é pelo menos 100 vezes maior que a IC₅₀ para ErbB2.

25 Portanto, essa invenção fornece compostos de fórmula I que são inibidores altamente potentes de ErbB2 e são altamente seletivos para ErbB2 em relação a EGFR. Tais compostos devem permitir o tratamento de cânceres que podem ser tratados por inibição de ErbB2, por exemplo cânceres 30 que expressam ou superexpressam ErbB2, em uma maneira

relativamente seletiva, assim minimizando potenciais efeitos colaterais associados com a inibição de outras quinases como EGFR.

No entanto, compostos de fórmula I em que R³ é -NR¹⁵C(=O)(CH=CH)R^{16a} e R^{16a} representa H ou um C₂-C₆ alquil substituído ou não substituído SÃO inibidores tanto de ErbB2 quanto de EGFR. Além disso, acredita-se que tais compostos se liguem irreversivelmente a ErbB2 e EGFR:

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, m é 10 1.

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, R³ é OR¹⁵. Em certas modalidades, R¹⁵ é alquil, alquenil ou alquinil, em que o referido alquil, alquenil e alquinil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos 15 independentemente selecionados de cicloalquil saturado e parcialmente insaturado, heteroaril, heterociclico saturado e parcialmente insaturado, OR^a, SO₂R^a, e NR^aR^b.

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, R³ é OR¹⁵ e R¹⁵ é:

20 (i) H;

(ii) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído com OR^a;

(iii) cicloalquilalquil;

(iv) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído com um ou 25 dois grupos independentemente selecionados de -OR^a, -OC(O)R^a, -CO₂R^a, -SO₂R^a, -SR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -NRC(O)Rb, -OC(O)NR^aR^b, e NR^aC(O)NR^bR^c;

(v) um anel heterocíclico de 5-6 membros tendo um 30 heteroátomo de anel selecionado de N e O e opcionalmente substituído com -C(O)R^a, C₁-C₅ alquil, -C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, ou

C(O)CH₂OR^a;

(vi) heterociclilalquil, em que a referida porção heterocíclica é um anel de 5-6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N e O e é opcionalmente substituído com C₁-C₆ alquil, halogênio, OR^a ou oxo;

(vii) um anel heteroaril de 5-6 membros que tem de 1 a três átomos de anel de nitrogênio e opcionalmente substituídos com C₁-C₆ alquil ou halogênio; ou

(viii) heteroarilalquil, em que a referida porção heteroaril é um anel de 5-6 membros que tem 1-2 átomos de anel de nitrogênio e é opcionalmente substituído com C₁-C₆ alquil.

Em certas modalidades, R³ é OH.

Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por OR^a em que R^a representa H ou C₁-C₆ alquil inclui grupos ciclohexanoxi e ciclopentanoxi opcionalmente substituídos com OH, por exemplo, 2-hidroxiciclopentoxi.

Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo cicloalquilalquil incluem -O-(C₃-C₆ cicloalquil)(CH₂)_p em que p é 1, 2, ou 3. Um exemplo particular é 1-ciclopropilmetoxi.

Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil incluem CH₃O- e CH₃CH₂O-.

Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com um ou dois grupos OR^a e R^a representa H, C₁-C₆ alquil ou benzil incluem CH₃O(CH₂)₂O-, CH₃CH₂O(CH₂)₂O-, HO(CH₂)₂O-, HOCH₂CH(OH)CH₂O-, CH₃CH(OH)CH₂O-, HOC(CH₃)₂CH₂O-, (PhCH₂O)CH₂CH₂O-, e (PhCH₂)OCH₂CH(OH)CH₂O-.

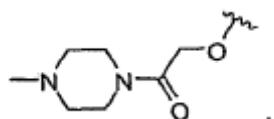
Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -OC(O)R^a incluem -O-(CH₂)_pOC(O)R^a em que p é 1-6 e R^a é H ou C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular é -O-(CH₂)₂OC(O)CH₃.

5 Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -CO₂R^a incluem -O-(CH₂)_pCO₂R^a em que p é 1-6 e R^a é H ou C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular é -O-(CH₂)CO₂CH₃.

10 Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -SO₂R^a incluem -O-(CH₂)_pSO₂R^a em que p é 1-6 e R^a é C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular é -O-(CH₂)₃SO₂CH₃.

15 Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -Sr incluem O-(CH₂)_pSR^a em que p é 1-6 e R^a é C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular é -O-(CH₂)₃SCH₃.

20 Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -C(O)NR^aR^b incluem -O-(CH₂)_pC(O)NR^aR^b em que p é 1-6 e R^a e R^b são independentemente H ou C₁-C₆ alquil, ou NR^aR^b representa um heterociclo de 5-6 membros tendo 1-2 átomos de anel de nitrogênio e opcionalmente substituído com C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem (CH₃)₂NC(O)CH₂O-, CH₃NHC(O)CH₂O-, NH₂C(O)CH₂O-, e



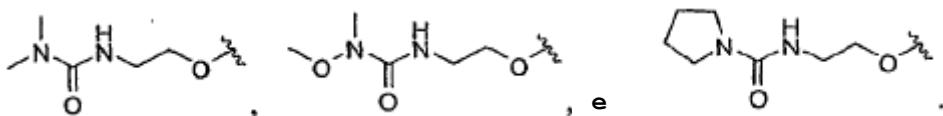
Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -NR^aC(O)R^b incluem -O-(CH₂)_pNR^aC(O)R^b em que p é 1-6 e R^a e R^b são independentemente H ou C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem -O-(CH₂)₂NHC(O)CH₃ e -O-(CH₂)_pNHC(O)CH₂CH₃.

Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -NR^aR^b incluem -O(CH₂)_pNR^aR^b em que p é 1-6 e R^a e R^b são independentemente H ou C₁-C₆ alquil (por exemplo metil ou etil). Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem -O(CH₂)₃N(CH₃)₂ e -O(CH₂)₂N(CH₃)₂.

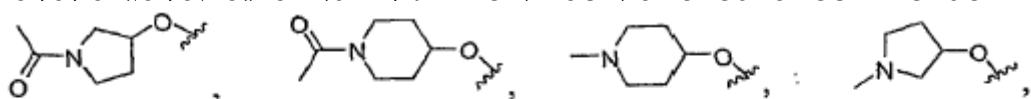
Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -OC(O)NR^aR^b incluem -O(CH₂)_p-OC(O)NR^aR^b em que p é 1-6 e R^a e R^b são independentemente H ou C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular é -O(CH₂)₂OC(O)N(CH₃)₂.

Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo C₁-C₆ alquil substituído com -NR^aC(O)NR^bR^c incluem -O(CH₂)_p-NR^aC(O)NR^bR^c em que p é 1-6, R^a e R^b são independentemente H ou C₁-C₆ alquil, e R^c é H, C₁-C₆ alquil ou -O(C₁-C₆ alquil), ou NR^bR^c representa um heterociclo de 5-6 membros que tem 1-2 átomos de anel de nitrogênio (por exemplo pirrolidinil).

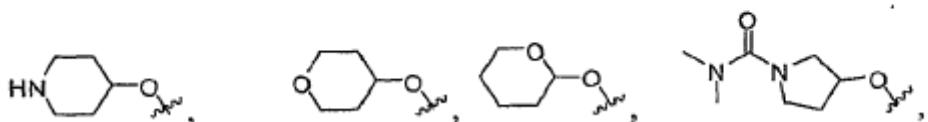
Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem

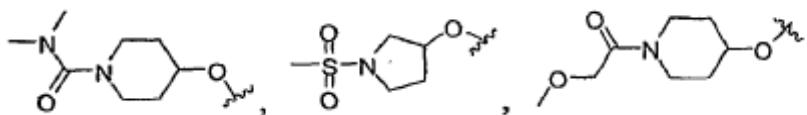


Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um anel heterocíclico de 5-6 membros que tem um heteroátomo de anel selecionado de N e O e opcionalmente substituído com -C(O)R^a, C₁-C₆ alquil, oxo, -C(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, ou -C(O)CH₂OR^a incluem anel pirrolidinil, piperidinil, e tetrahidro-2H-piranil opcionalmente substituídos com -C(O)(C₁-C₆ alquil), oxo, C₁-C₆ alquil, -C(O)N(C₁-C₆ alquil)₂, -SO₂(C₁-C₆ alquil), e -C(O)CH₂O(C₁-C₆ alquil). Exemplos particulares incluem



Exemplos particulares incluem

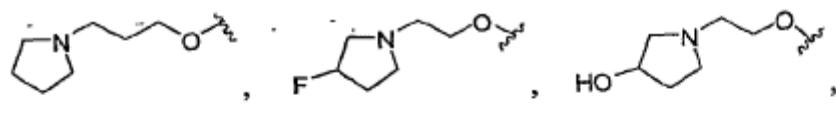




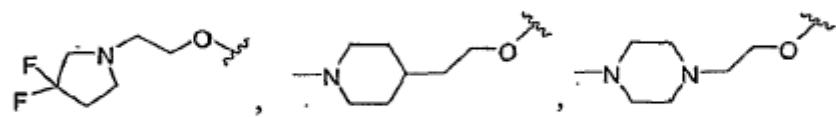
Exemplos de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo heterocicliclalquil incluem O-Hetcyc) (CH₂)_p em que p é 1-6 e

5 Hetcyc representa um anel heterocíclico de 5-6 membros tendo 1-2 átomos de anel de nitrogênio e opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados de C₁-C₆ - alquil, halogênio, OH, O-(C₁-C₆ alquil) e oxo. Exemplos do anel heteroCíclico incluem anéis pirrolidinil, piperidinil, 10 morfolinil, tetrahidrofuranil, pirazinil, e imidazolidinil opcionalmente substituídos com um ou dois grupos independentemente selecionados de metil, F, OH e oxo.

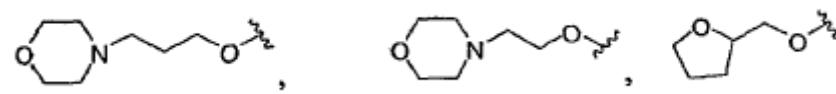
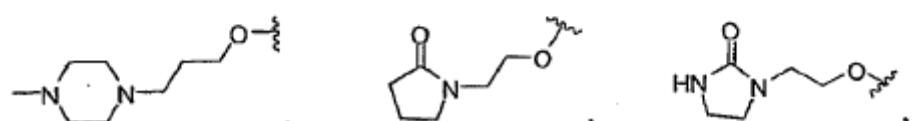
Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem



15



20

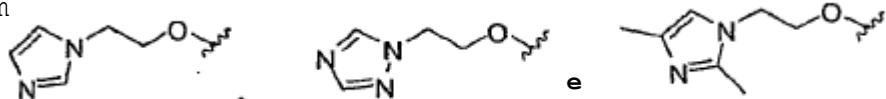


Um exemplo de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo heteroaril inclui grupos em que o heteroaril é um grupo piridinil opcionalmente substituído com C₁-C₆ alquil ou halogênio. Exemplos particulares incluem 2-metilpiridin-4-iloxi, 2-cloropiridin-4-iloxi, e 2- metilpirid in-4-iloxi.

Um exemplo de OR¹⁵ quando R¹⁵ representa um grupo heteroarilalquil inclui -O-(CH₂)_pheteroaril) em que p é 1-6 e o grupo heteroaril é opcionalmente substituídos com C₁-C₆

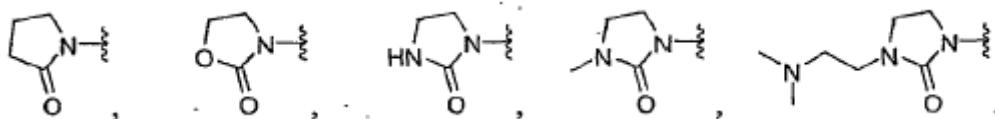
alquil. Exemplos do grupo heteroaril incluem anéis de 5-6 membros que têm 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo imidazolil e 1,2,4-triazolil. Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem

5



Em certas modalidades, R³ é um anel heterocíclico de 5 membros ligado ao anel B através de um átomo de nitrogênio e opcionalmente tendo um segundo heteroátomo de anel selecionado de -N e O. Em certas modalidades, o anel heterocíclico é substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₆ alquil, oxo e (CH₂)₁₋₂NR^aR^b, em que R^a e R^b são independentemente H ou C₁-C alquil. Exemplos particulares de OR¹⁵ incluem

15

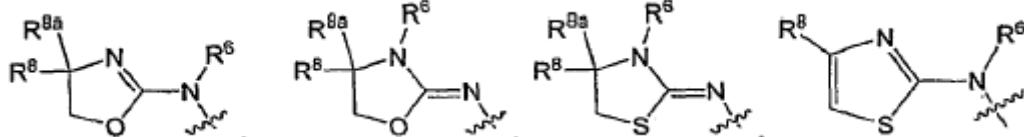


20

Em certas modalidades, R³ é um anel heteroaril de 5-6 membros que tem 1-3 átomos de nitrogênio, em que o referido heteroaril é ligado ao anel B por um átomo de anel de nitrogênio. Um exemplo inclui 1H-pirazolil, por exemplo 1H-pirazol-1-il.

Em certas modalidades de compostos de fórmula I, R³ é

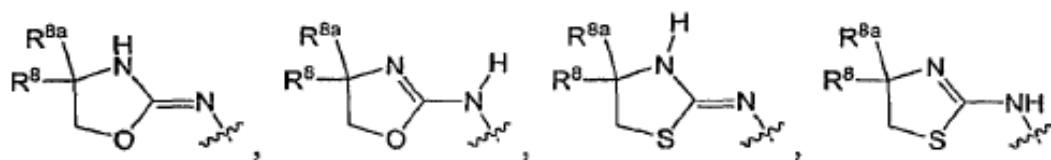
Z. Em certas modalidades, Z é selecionado de

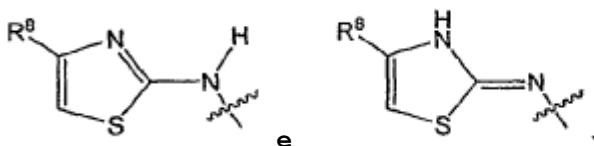


25

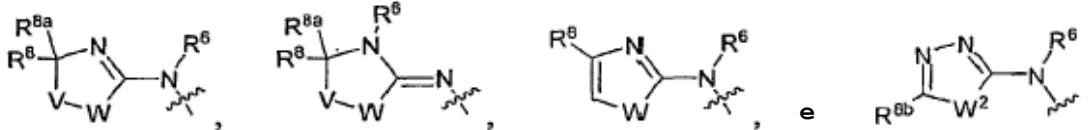
e tautômeros desses. Exemplos de tautômeros dos grupos Z acima incluem aqueles em que R⁶ é hidrogênio, e podem ser representados pelas seguintes estruturas:

30





Em certas modalidades, Z é selecionado de:

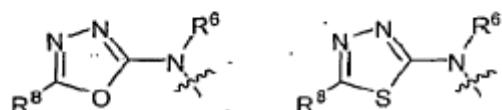
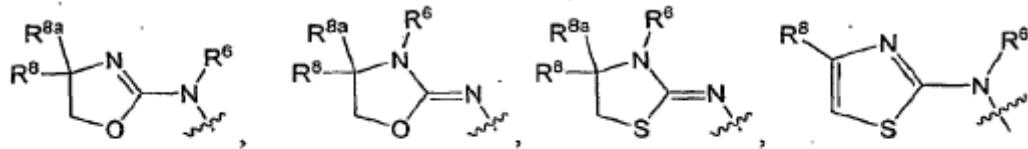


Em certas modalidades, W é O ou S.

Em certas modalidades, W² é O ou S.

Em certas modalidades, V é CR⁸R⁹.

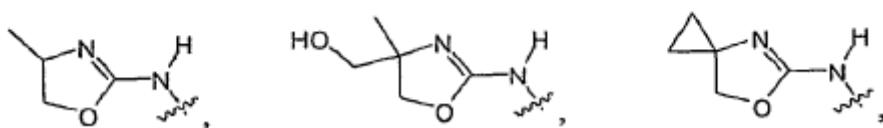
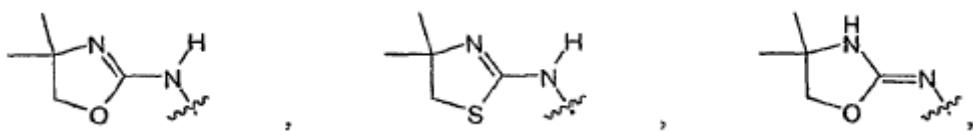
Em certas modalidades, Z é selecionado de:



15 Em certas modalidades, R⁶ é H ou C₁-C₆ alquil.

Em certas modalidades, R⁸ e R^{8a} são independentemente H ou C₁-C₆ alquil opcionalmente substituídos com OR^a em que R^a é H ou C₁-C₆ alquil. Em outras modalidades, R⁸ e R^{8a} junto com o átomo ao qual eles são anexados formam um anel C₃-C₆ 20 cicloalquil.

Em certas modalidades, Z é selecionado de



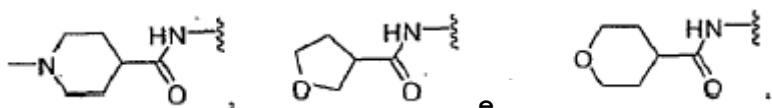
30



Em certas modalidades, R³ é NR¹⁵C(=O)R¹⁶. Exemplos de R¹⁶ incluem, sem limitação, alquil, alquenil ou alquinil, 5 em que os referidos alquil, alquenil e alquinil são opcionalmente substituídos com NR^aR^b.

Em outras modalidades, R³ é -NR¹⁵C(=O)R¹⁶ em que R¹⁵ é H ou metil e R¹⁶ representa C₂-C₆ alquenil opcionalmente substituídos com NR^aR^b. Exemplos incluem -NR¹⁵C(--O)-CH=CH₂R¹⁶a em que R¹⁶a representa H ou a substituído ou unsubstituído C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de R³ incluem -NHC(=O)-CH=CH₂ e -NHC(=O)-CH=CHCH₂N(CH₃)₂.

Em outras modalidades, R³ é -NR¹⁵C(=O)R¹⁶ em que R¹⁵ é H ou metil e R¹⁶ representa um anel heterocíclico de 5-6 membros que tem um ou dois heteroátomos de anel e 15 opcionalmente substituídos com C₁-C₆ alquil. Exemplos de anel heterocíclicos incluem anéis piperidinil, tetrahidrofuranyl, e tetrahidropiranil opcionalmente substituídos com C₁-C₆ alqui. Exemplos particulares de R³ 20 incluem



Em outras modalidades, R³ é -NR¹⁵C(=O)R¹⁶ em que R¹⁵ representa H ou metil e R¹⁶ representa C₁-C₆ alquil 25 opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de C₁-C₆ alquil e OR^a. Em certas modalidades, R^a é H ou C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de R³ incluem CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂C(O)NH-, CH₃CH₂C(O)N(CH₃)-, CH₃OCH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂C(O)N(CH₃)-, 30 CH₃CH(OCH₃)C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH(CH₃)C(O)NH-, e



Em certas modalidades, R^3 é $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$. Em certas modalidades, R^{15} e R^{16} independentemente são H ou C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular de R^3 é $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Em 5 outras modalidades, R^{15} e R^{16} junto com o átomo ao qual eles são anexados formam um anel heterocíclico de 6 membros opcionalmente tendo um segundo heteroátomo selecionado de N e O e opcionalmente substituídos com C₁-C₆ alquil. Exemplos de o anel heterocíclico incluem piperazinil ou morfolinil 10 opcionalmente substituídos com metil. Modalidades particulares de R^3 incluem $-\text{C}(=\text{O})(4\text{-morfolinil})$ e $-\text{C}(=\text{O})(1\text{-metilpiperazin-4-il})$.

Em certas modalidades, R^3 é SO_2R^{15} . Em certas modalidades, R^{15} é C₁-C₆ alquil ou um grupo fenil 15 opcionalmente substituídos com C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de R^3 incluem 4-metilbenzenosesulfonato ou etanossulfonato.

Em certas modalidades, R^3 é SOR^{15} . Em certas modalidades, R^{15} é C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular de R^3 é 20 etilsulfinil.

Em certas modalidades, R^3 é SR^{15} . Em certas modalidades, R^{15} é C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular de R^3 é EtS-.

Em certas modalidades, R^3 é halogênio. Um exemplo 25 particular de R^3 é brometo.

Em certas modalidades, R^3 é $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$. Em certas modalidades, R^{15} é um anel heterocíclico de 6 membros tendo 30 um ou dois átomos de anel de nitrogênio (por exemplo piperidinil ou piperazinil). Em certas modalidades, o anel heterocíclico é substituídos com C₁-C₆.alquil (por exemplo

metil). Um exemplo particular de R³ é -CO₂(1-metilpiperazinil).

Em certas modalidades, R³ é um grupo C₁-C₆ alquil substituído ou não substituído. Em certas modalidades, o 5 grupo alquil é substituído com OR¹⁵, em que R¹⁵ é H ou (C₁-C₆ alquil), como -(C₁-C₆ alquil)OH e -(C₁-C₆ alquil)O(C₁-C₆ alquil). Exemplos particulares de R³ incluem -(CH₂)₃OH e -(CH₂)₃OCH₃.

Em certas modalidades, R³ é um grupo C₃-C₆ alquinil. Em 10 certas modalidades, o grupo alquinil é substituídos com OR¹⁵. Em certas modalidades, R¹⁵ é H ou (C₁-C₆ alquil). Exemplos particulares de R³ incluem



15 Em certas modalidades, R³ é um grupo C₃-C₆ alquinil substituído com -NR¹⁵C(O)CH₂OR^a. Em certas modalidades, R¹⁵ é H ou C₁-C₆ alquil. Em certas modalidades, R^a é H ou C₁-C₆ alquil. Um exemplo particular de R³ é



20 Em certas modalidades, R³ é um grupo C₃-C₆ alquinil substituído com um anel heterocíclico de 6 membros tendo um ou dois heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O, e SO₂. Em certas modalidades, o anel heterocíclico tem pelo menos um átomo de nitrogênio de anel e é ligado ao 25 grupo alquinil através do átomo de nitrogênio. Exemplos particulares de R³ incluem

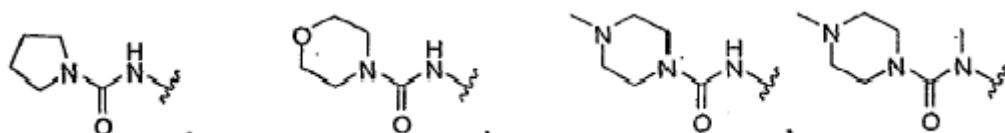


30 Em certas modalidades, R³ é um grupo -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷.

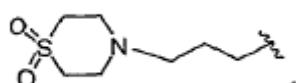
em certas modalidades, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são independentemente H ou C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de R³ incluem



5 Em certas modalidades, R³ é um grupo -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷ em que R¹⁵ é H ou C₁-C₆ alquil e R¹⁶ e R¹⁷ junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles são anexados formam um anel heterocíclico de 5-6 membros opcionalmente tendo um segundo heteroátomo selecionado de N e O. Exemplos incluem
10 pirrolidinil, morfolinil e piperazinil rings. Em certas modalidades, o anel heterocíclico é substituídos com C₁-C₆ alquil. Exemplos particulares de R³ incluem



15 Em certas modalidades, R³ é um grupo heterociclicialquil. Exemplos incluem (CH₂)_p-(hetCyc) em que p é 1-6 e hetCyc é um anel heterocíclico de 6 membros tendo um átomo de nitrogênio de anel e opcionalmente tendo um segundo átomo de anel selecionado de N e SO₂. Um exemplo
20 particular de R³ é



Em certas modalidades, R³ é um anel heterocíclico de 5-6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S, SO e SO₂ e substituídos com o grupo M¹-M²-M³-M⁴, em que M¹, M², M³ e M⁴ são como aqui definido.

Em certas modalidades, o anel heterocíclico de 5-6 membros é furanil, dihidrofuranil, tienil, imidazolil, tetrazolil, triazolil, piridinil, pirrolil, pirimidinil, isoaxazolil ou oxadiazolil. Em uma modalidade particular, o

anel heterocíclico é furanil.

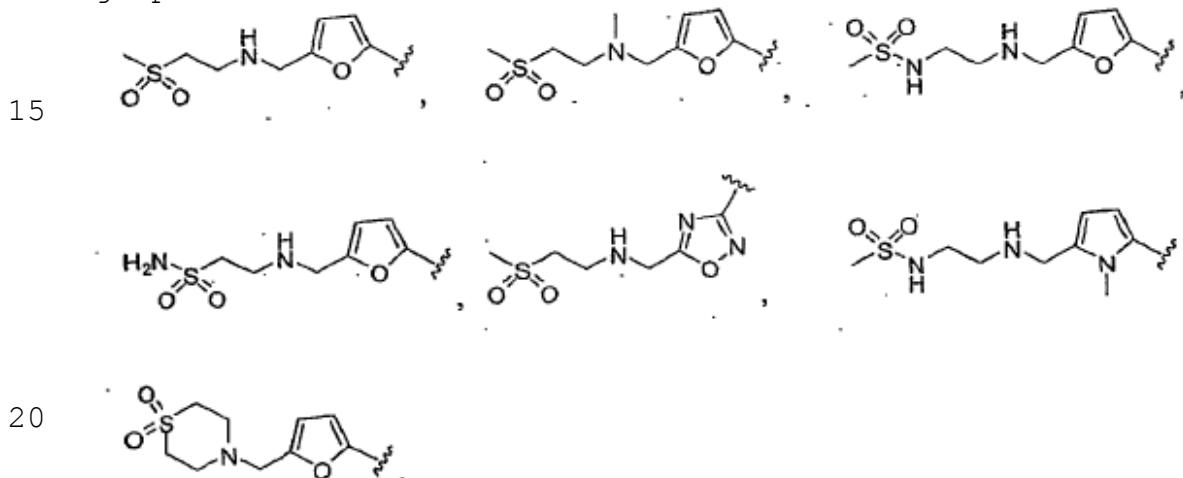
Em certas modalidades, M^1 é CH_2 , CH_2CH_2 , $C(O)$, ou $CH_2C(O)$. Em modalidades particulares, M^1 é CH_2 .

Em certas modalidades, M^2 é NH ou $N(C_1-C_6$ alquil). Em 5 modalidades particulares, M^2 é NH ou NMe .

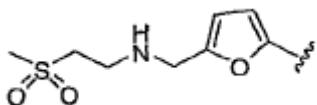
Em certas modalidades, M^3 é metileno, etileno ou propileno.

Em certas modalidades, M^4 é SOR^f , SO_2R^f , $NR^eSO_2R^f$, $SO_2NR^gR^h$, CO_2R^f , ou $CONR^gR^h$, em que R^f , R^g e R^h são 10 independentemente H ou C_1-C_4 alquil.

Exemplos particulares de R^3 quando ele é representado por um anel heterocíclico de 5-6 membros substituído com o grupo $M^1-M^2-M^3-M^4$ incluem:



Em uma modalidade particular, R^3 é



25 Em certas modalidades, n é 1 e R^2 é halogênio, CN , trifluormetil, difluormetil, fluormetil, C_1-C_4 -alquil, C_1-C_4 -alcoxi, ou cicloalquil.

Em certas modalidades, a frase " R^6 e R^8 junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel 30 heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10

membros" refere-se a um anel formado de um radical R⁶ e R⁸ anexado a diferentes átomos no mesmo grupo funcional, como em um grupo Q ou Z como acima definido. O anel heterocíclico formado pode ser um anel fundido ou um anel
5 espirocíclico.

Em certas modalidades, a frase "R⁷ e R⁸ junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquil ou heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros" refere-se a um anel
10 espirocíclico formado a partir de um radical R⁷ e R⁸ ligado ao mesmo átomo de carbono, por exemplo como em um grupo Z como acima definido em que W é CR⁷R⁸. Em outras modalidades, o anel pode ser um anel fundido formado pelo átomo de R⁷ que é parte do grupo CR⁷R⁸ e um átomo de R⁸
15 ligado a um carbono adjacente no grupo Z.

Em certas modalidades, a frase "R⁸ e R⁹ junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquil ou heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros" refere-se a um anel
20 espirocíclico formado a partir de um radical R⁸ e R⁹ ligado ao mesmo átomo de carbono, por exemplo, como em um grupo Z como acima definido em que V é CR⁸R⁹. Em outras modalidades, o anel pode ser um anel fundido formado pelo átomo de R⁹ do grupo CR⁸R⁹ e um átomo de R⁸ anexado a um
25 carbono adjacente no grupo Z.

Em certas modalidades, a frase "R⁶ e R¹⁰ junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel heterociclicl saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros" refere-se a um anel formado pelos grupos NR⁶ e R¹⁰
30 no grupo Q como acima definido.

Em certas modalidades, a frase "R⁸ e R¹⁰ junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel heterociclico saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 10 membros" refere-se a um anel formado pelos átomos de N-R⁸ e R¹⁰ no grupo on o grupo Q como acima definido.

Em certas modalidades, a frase "R¹³ e R¹⁴ junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado ou um anel heterociclico saturado ou parcialmente insaturado" refere-se a um anel carbocíclico formado a partir de um radical R¹³ e R¹⁴ ligado ao mesmo átomo de carbono, como em um grupo que tem a fórmula - S(O)_p(CR¹³R¹⁴)_q, -O(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-aril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril, -O(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclico ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclico, ou a um anel heterocíclico formado através de um radical R¹³ e R¹⁴ ligado a diferentes átomos no mesmo grupo, como em um grupo que tem a fórmula -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-heteroaril ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclico.

Em certas modalidades, a frase "R¹³ e R¹⁵ junto com os átomos aos quais eles são ligados formam um anel cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado ou heterociclico saturado ou parcialmente insaturado" refere-se a um anel heterocíclico formado através de um radical R¹³ e R¹⁵ ligado a diferentes átomos no mesmo grupo, como em um grupo que tem a fórmula -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-aril, ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-heterociclico.

Em certas modalidades, a frase "quaisquer dois de R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ junto com o átomo ao qual eles são anexados formam um anel heterocíclico" refere-se a um anel heterocíclico

formado a partir de um radical R¹⁵ e R¹⁶ ligado ao mesmo átomo de nitrogênio, como em um grupo que tem a fórmula NR¹⁵R¹⁶, SO₂NR¹⁵R¹⁶, C(=O)NR¹⁵R¹⁶, ou um radical R¹⁶ ou R¹⁷ anexado ao mesmo átomo de nitrogênio, como em um grupo que 5 tem a fórmula NR¹⁵C(=O)NR¹⁶R¹⁷. Em outras modalidades a frase refere-se a um anel heterocíclico formado a partir de um radical R¹⁵ e R¹⁶ ligado a diferentes átomos no mesmo grupo, como no grupo NR¹⁵OR¹⁶; NR¹⁵C(=O)R¹⁶, NR¹⁵C(=NCN)NR¹⁶R¹⁷, ou NR¹⁵C(=NCN)R¹⁶. .

10 Deve ser entendido que em casos em que dois ou mais radicais são usados em sucessão para definir um substituinte anexado a uma estrutura, o primeiro radical nomeado é considerado como sendo terminal e o último radical nomeado é considerado como sendo anexado a uma 15 estrutura em questão. Portanto, por exemplo, o radical arilalquil é anexado a uma estrutura em questão pelo grupo alquil.

Os compostos dessa invenção podem possuir um ou mais centros assimétricos; tais compostos podem ser, portanto, 20 produzidos como (R)- ou (S)-estereoisômeros individuais ou como misturas desses. A menos que indicado de outra forma, a descrição ou denominação de um composto particular na especificação, e reivindicações deve incluir enantiômeros individuais, misturas de diastereômeros, racêmicas de 25 outros tipos desses. Conseqüentemente, essa invenção também inclui isômeros, incluindo misturas diastereoméricas, diastereômeros puros e enantiômeros puros dos compostos dessa invenção.

O termo "enantiômero" refere-se a dois estereoisômeros 30 de um composto que são imagens em espelho não sobrepostas

um do outro. O termo "diastereômero" refere-se a um par de isômeros óticos que não são imagens em espelho um do outro. Diastereômeros têm diferentes propriedades físicas, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades de espectro, e reatividades.

Os compostos da presente invenção também podem existir em diferentes formas tautoméricas, e todas essas formas são abrangidas pelo escopo da invenção. O termo "tautômero" ou "forma tautomérica" refere-se a isômeros estruturais de diferentes energias que são interconversíveis por meio de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, tautômeros de próton (também conhecidos como tautômeros prototrópicos) incluem interconversão por meio de migração de um próton, como ceto-enol e isomerizações de imina-enamina. Tautômeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns dos elétrons de ligação.

Nas estruturas aqui mostradas, em que a estereoquímica de qualquer átomo quiral particular não é especificada, então todos os estereoisômeros são contemplados e incluídos como os compostos da invenção. Quando a estereoquímica é especificada por uma chave sólida ou linha pontilhada que representa uma configuração particular, então aquele estereoisômero é assim especificado e definido.

Em adição aos compostos de fórmula I, a invenção também inclui solvatos, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, e sais farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

A frase "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição é quimicamente e/ou toxicologicamente compatível, com os outros ingredientes

que compreendem a formulação, e/ou o mamífero sendo tratado com ela.

Um "solvato" refere-se a uma associação ou complexo de uma ou mais moléculas de solvente e um composto da invenção. Exemplos de solventes que formam solvatos incluem, mas não são limitados a, água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etila, ácido acético, e etanolamina. O termo "hidrato" refere-se ao complexo em que a molécula de solvente é água.

Um "pró-fármaco farmaceuticamente aceitável" é um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise no composto especificado ou em um sal farmaceuticamente aceitável de tal composto. Pró-fármacos incluem compostos em que um resíduo de aminoácido, ou uma cadeia de polipeptídeo de dois ou mais (por exemplo, dois, três ou quatro) resíduos de aminoácido, é ligado de forma covalente através de uma ligação de amida ou éster a um grupo amino, hidroxi ou ácido carboxílico livre de um composto da presente invenção. Os resíduos de aminoácido incluem, sem limitação, os 20 aminoácidos de ocorrência natural comumente designados pelos símbolos de três letras e também incluem fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gama-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoline-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gama-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona e terc-

butilglicina. Exemplos particulares de pró-fármacos dessa invenção incluem compostos de fórmula I ligados de forma covalente a um resíduo de fosfato ou um resíduo de valina.

Tipos adicionais de pró-fármacos são também englobados. Por exemplo, um grupo carboxil livre de um composto de fórmula I pode ser derivado como uma amida ou alquil éster. Como um outro exemplo, compostos dessa invenção que compreendem grupos hidroxi livres podem ser derivados como pró-fármacos por conversão do grupo hidroxi em grupos como, sem limitação, grupos de éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato, ou fosforiloximatiloxicarbonil, como apontado em Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Pró-fármacos de carbamato de grupos hidroxi e amino são também incluídos, assim como são pró-fármacos de carbonato, ésteres de sulfonato e ésteres de sulfato de grupos hidroxi. A derivatização de grupos hidroxi as (aciloxi)metil e (aciloxi)etyl éteres em que o grupo acil pode ser um éster de alquila, opcionalmente substituído com grupos que incluem, sem limitação, funcionalidades de éter, amina e ácido carboxílico, ou em que o grupo acil é um éster de aminoácido como acima descrito, são também englobados. Pró-fármacos desse tipo são descritos em J. Med. Chem., 1996;39, 10. Exemplos mais específicos incluem a substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo como -(C₁-C₆)alcanoiloximatinil, 1((C₁-C₆)alcanoiloxi)etyl, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etyl, (C₁-C₆)alcoxicarboniloximatinil, N-(C₁-C₆)alcoxicarbonil aminometil, succinoil, (C₁-C₆)alcanoil, α-amino(C₁-C₄)alcanoil, arilacil e α-aminoacil, ou α-aminoacil-α-

aminoacil, em que cada grupo α -aminoacil é independentemente selecionado dos L-aminoácidos de ocorrência natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alquil)_2$ ou glicosil (o radical que resulta da remoção de um grupo hidroxil da forma de hemiacetal de um carbohidrato).

Aminas livres de compostos de fórmula I também podem ser derivadas como amidas, sulfonamidas ou fosfonamidas. Todas essas porções de pró-fármaco podem incorporar grupos que incluem, sem limitação, funcionalidades de éter, amina 10 e ácido carboxílico. Por exemplo, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo como R-carbonil, RO-carbonil, NRR'-carbonil em que R e R' são cada um independentemente $(C_1-C_{10})alquil$, $(C_3-C_7)cicloalquil$, benzil, ou R-carbonil é 15 um α -aminoacil natural ou α -aminoacil natural- α -aminoacil natural, $-C(OH)C(O)OY$ em que Y é H, $(C_1-C_6)alquil$ ou benzil, $-C(OY_0)Y_1$ em que Y_0 é (C_1-C_4) alquil e Y_1 é $(C_1-C_6)alquil$, carboxi($C_1-C_6)alquil$, amino($C_1-C_4)alquil$ ou mono-N- ou di- 20 N,N- $(C_1-C_6)alquilaminoalquil$, $-C(Y_2)Y_3$ em que Y_2 é H ou metil e Y_3 é mono-N- ou di-N,N- $(C_1-C_6)alquilamino$, morfolino, piperidin-1-il ou pirrolidin-1-il.

Para exemplos adicionais de derivados de pró-fármaco, veja, por exemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e *Methods in Enzymology*, Vol. 25, 42, p. 309-396, editado por K. Widder, e cols. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krosgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, e cols., *Journal*

of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); e e) N. Kakeya, e cols., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), cada um desses é aqui especificamente incorporado por referência.

Um "sal farmaceuticamente aceitável", a menos que indicado de outra forma, inclui sais que retêm a eficácia biológica dos ácidos e bases livres do composto especificado e que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Um composto da invenção pode possuir grupos funcionais suficientemente ácidos, suficientemente básicos, ou ambos, e consequentemente reagem com qualquer uma entre diversas bases inorgânicas ou orgânicas ou ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles sais preparados por reação dos compostos da presente invenção com um mineral ou um ácido orgânico ou uma base inorgânica, tais sais incluindo sulfatos, pirossulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloretos, brometos, iodetos, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, Butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitromenoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenossulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanossulfonatos, propanossulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos e mandelatos. Uma vez

que um composto único da presente invenção pode incluir mais de uma porção ácida ou básica, os compostos da presente invenção podem incluir mono, di ou tri-sais em um composto único.

5 Se o composto da invenção for uma base, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado disponível na técnica, por exemplo, tratamento da base livre com um composto ácido, por exemplo, um ácido inorgânico, como ácido clorídrico, 10 ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros, ou com um ácido orgânico, como ácido acético, ácido malélico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, um ácido 15 piranosidil, como ácido glicurônico ou ácido galacturônico, um ácido alfa hidroxí, como ácido cítrico ou ácido tartárico, um aminoácido, como ácido aspártico ou ácido glutâmico, um ácido aromático, como ácido benzóico ou ácido cinâmico, um ácido sulfônico, como ácido p-toluenossulfônico ou ácido etanossulfônico, ou outros. 20

Se o composto da invenção for um ácido, o sal farmaceuticamente aceitável desejado pode ser preparado por qualquer método adequado, por exemplo, tratamento do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica. Exemplos de sais 25 inorgânicos adequados incluem aqueles formados com metais alcalinos e alcalinos terrosos como lítio, sódio, potássio, bário e cálcio. Exemplos de sais de base orgânica adequados incluem, por exemplo, sais de amônio, dibenzilamônio, benzilamônio, 2-hidroxietilamônio, bis(2-hidroxietil)amônio, feniletiletilbenzilamina,

dibenziletlenodiamina, e outros sais. Outros sais de porções ácidas podem incluir, por exemplo, aqueles sais formados com procaina, quinina e N-metilglicosamina, mais sais formados com aminoácidos básicos como glicina,
5 ornitina, histidina, fenilglicina, lisina e arginina.

Os compostos de fórmula I também incluem outros sais de tais compostos que não são necessariamente sais farmaceuticamente aceitáveis, e que podem ser úteis como intermediários para a preparação e/ou purificação de
10 compostos de fórmula I e/ou para separação de enantiômeros de compostos de fórmula I.

A presente invenção também abrange compostos isotopicamente rotulados da presente invenção que são idênticos àqueles aqui citados, com exceção do fato que um
15 ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa comumente encontrado na natureza. Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular como especificado é contemplado no escopo dos compostos da
20 invenção; e seus usos. Isótopos de exemplo que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro e iodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N ,
25 ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I . Certos compostos isotopicamente rotulados da presente invenção (por exemplo, aqueles rotulados com ^3H e ^{14}C) são úteis nos ensaios de distribuição de tecido de composto e/ou substrato. Isótopos tritiado (ou seja, ^3H) e carbono-14 (ou seja, ^{14}C) são úteis por sua facilidade de preparação e
30 detectabilidade. Além disso, substituição com isótopos mais

pesados como deutério (ou seja, ^2H) pode gerar certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou necessidades diminuídas de dosagem) e portanto podem ser 5 preferidas em alguns casos. Isótopos que emitem positron como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C e ^{18}F são úteis para estudos de tomografia de emissão de positron (PET) para examinar ocupância de receptor de substrato. Os compostos isotopicamente rotulados da presente invenção podem ser geralmente 10 preparados por procedimentos análogos àqueles revelados nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, por substituição de um reagente isotopicamente rotulado por um reagente não isotopicamente rotulado.

Metabólitos de compostos de fórmula I

15 Também dentro do escopo dessa invenção são os produtos metabólicos *in vivo* de compostos de fórmula I aqui descritos. Um "metabólito" é um produto farmacologicamente ativo produzido através de metabolismo no corpo de um composto especificado ou de um sal desse. Tais produtos 20 podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, glicoronidação, clivagem enzimática, e outros, do composto administrado. Portanto, a invenção inclui metabólitos de compostos de fórmula I, incluindo 25 compostos produzidos por um processo que compreende o contato de um composto dessa invenção com um mamífero por um período de tempo suficiente para gerar um produto metabólico desse.

Produtos de metabólito tipicamente são identificados 30 pela preparação de um isótopo radiomarcado (por exemplo,

¹⁴C ou ³H) de um composto da invenção, administração deles por via parenteral em uma dose detectável (por exemplo, maior que cerca de 0,5 mg/kg) a um animal como rato, camundongo, porquinho da Índia, macaco, ou a um humano, 5 permitindo tempo suficiente para que ocorra o metabolismo (tipicamente cerca de 30 segundos a 30 horas) e isolação de seus produtos de conversão da urina; sangue ou outras amostras biológicas. Esses produtos são facilmente isolados uma vez que são rotulados (outros são isolados pelo uso de 10 anticorpos capazes de se ligar a epitopos que sobrevivem no metabólito). As estruturas do metabólito são determinadas em modo convencional, por exemplo, por análise de MS, LC/MS ou NIVER. Em geral, a análise de metabólitos é feita da mesma maneira que os estudos convencionais de metabolismo 15 de medicamento bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os produtos de metabólito, uma vez que não sejam encontrados *in vivo*, são úteis em ensaios diagnósticos para a dosagem terapêutica dos compostos da invenção.

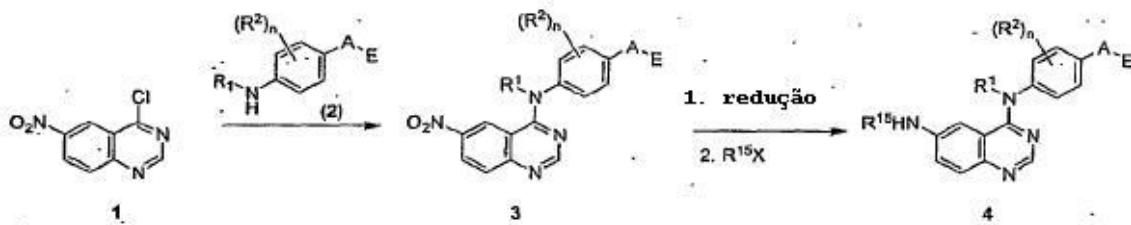
Síntese de compostos de fórmula I

20 Compostos de fórmula I podem ser sintetizados por vias sintéticas que incluem processos análogos àqueles bem conhecidos na área de química, particularmente em vista da descrição aqui contida. Os materiais de iniciação são geralmente disponíveis de fontes comerciais como Aldrich 25 Chemicals (Milwaukee, WI) ou são prontamente preparados com o uso de métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica (por exemplo, preparados por métodos geralmente descritos em Louis F. Fieser e Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), ou 30 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed.

Springer-Verlag, Berlin, incluindo suplementos (também disponíveis por meio do banco de dados online de Beilstein).

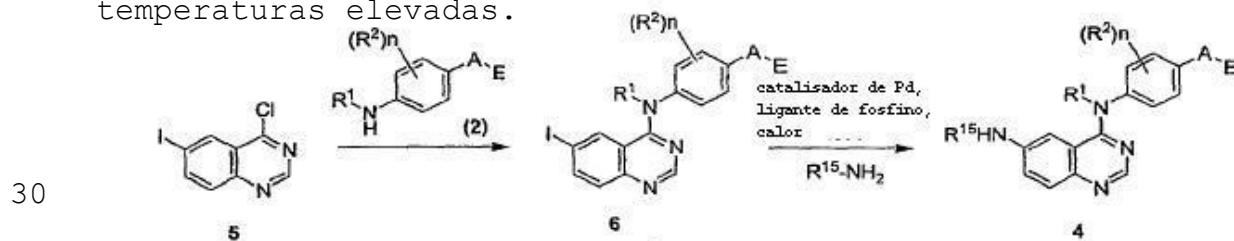
Compostos de fórmula I podem ser preparados unicamente ou como bibliotecas de composto que compreendem pelo menos 2, por exemplo 5 a 1.000 compostos, ou 10 a 100 compostos. Bibliotecas de compostos de fórmula I podem ser preparadas por uma abordagem combinatória "*split e mix*" (dividir e misturar) ou por síntese paralela múltipla com o uso de química de fase de solução ou fase sólida, por procedimentos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Assim, de acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecido uma biblioteca de composto que compreende pelo menos 2 compostos, ou sais farmaceuticamente aceitáveis desses.

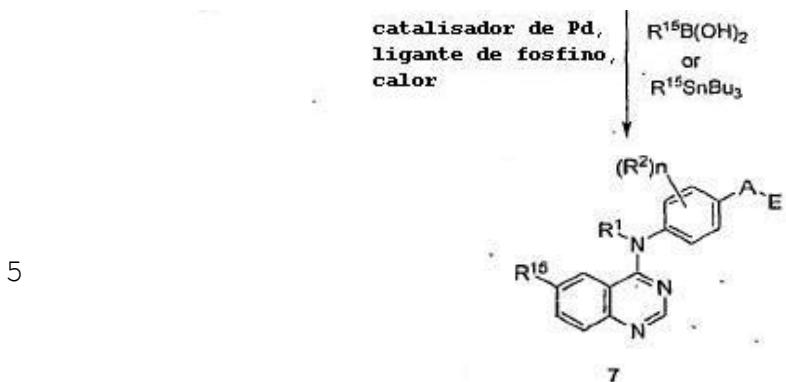
Para objetivos ilustrativos, os Esquemas 1-7 mostram método geral para a preparação dos compostos da presente invenção bem como intermediários chave. Para uma descrição mais detalhada das etapas individuais de reação, veja a seção de Exemplos abaixo. Aqueles habilitados na técnica perceberão que outras vias sintéticas podem ser usadas para sintetizar os compostos da invenção. embora materiais de iniciação e reagentes específicos sejam mostrados nos Esquemas e discutidos abaixo, outros materiais de iniciação e reagentes podem ser facilmente substituídos para fornecer uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Além disso, vários dos compostos preparados pelos métodos abaixo descritos também podem ser modificados em vista dessa revelação que usam química convencional bem conhecida por aqueles habilitados na técnica.



5 **Esquema 1**

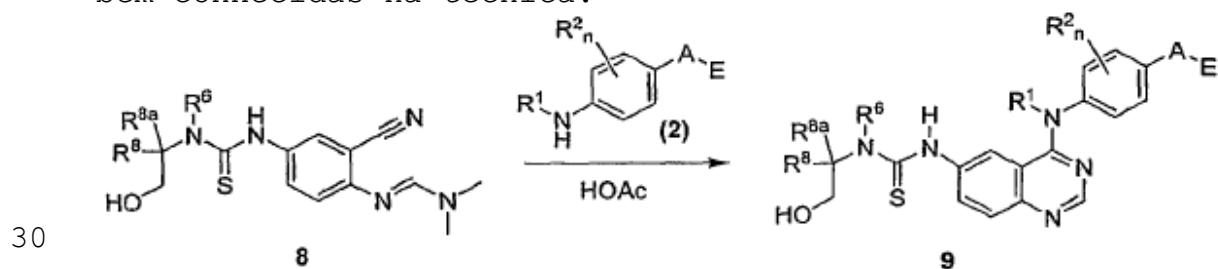
Esquema 1 ilustra a síntese de compostos de quinazolina "N-ligados" (4) da presente invenção em que A e E são como aqui definido. De acordo com Esquema 1, 1,4-anilino 6-nitro-quinazolina (3) pode ser preparada por reação de uma anilina adequada (2) com uma quinazolina (1) substituída na posição 4 com um grupo de partida adequado, por exemplo, um cloreto, sob condições de ligação padrão. A reação de ligação pode ser realizada em vários solventes, como tBuOH, IPA ou DCE e pode necessitar de temperaturas elevadas e necessitar uma base leve, como EtN(iPr)₂. Em um exemplo, a reação é realizada em uma mistura de IPA e DCE aquecida a 80°C. Redução do grupo nitro do composto (3) pode ser realizada por vários protocolos de redução padrão conhecidos na técnica, como Pd/C e H₂, Pd/C e hidrazina, Pt/C com NaOH e H₂, Zn/AcOH, Zn/NH₄Cl ou Fe/HOAc. Em um exemplo, a redução é realizada com Pd/C e H₂. Quando R² é um halogênio, a redução pode ser realizada Pt/C com NaOH e H₂ ou Zn/NH₄Cl. A anilina resultante pode ser ligada com haloetos, ou reagir com outros eletrófilos adequados como aldeídos, cloretos ácidos etc. para fornecer o composto (4). Essas reações podem requerer uma base adequada e/ou temperaturas elevadas.



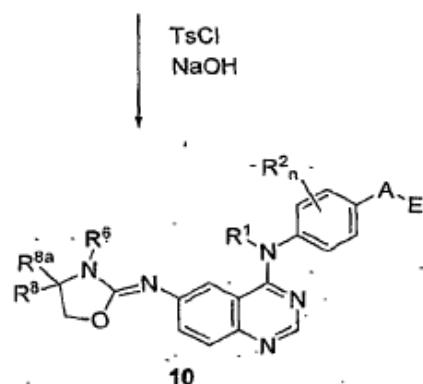


Esquema 2

O esquema 2 ilustra uma via alternativa para compostos de quinazolina "N-ligados" (4) em que A e E são como aqui definido. De acordo com Esquema 2, 4-cloro-6-iodoquinazolina (5) pode ser usada no lugar de 4-cloro-6-nitroquinazolina (1) no Esquema 1 para preparar 4-anilino-6-iodoquinazolina (6). A reação de ligação cruzada mediada por paládio da iodoquinazolina resultante (6) com uma amina adequada $R^{15}NH_2$ para gerar o composto 4 pode ser realizada por tratamento com um catalisador de paládio, por exemplo, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)_2$, $Pd_2(dbu)_3$, um ligante de fosfino e uma base em um solvente orgânico adequado como THF, DME ou tolueno. Em um exemplo, a reação de ligação é realizada com o uso de $Pd_2(dbu)_3$, X-PHOS e Cs_2CO_3 em THF e aquecimento a $65^\circ C$. Esquema 2 também demonstra a preparação de compostos C-ligados (7). Esses análogos podem ser preparados a partir do composto (6) por reações de ligação cruzada mediada por paládio com ácidos borônicos ou compostos de organo estanho com o uso de condições padrão reação de Suzuki ou Stille bem conhecidas na técnica.

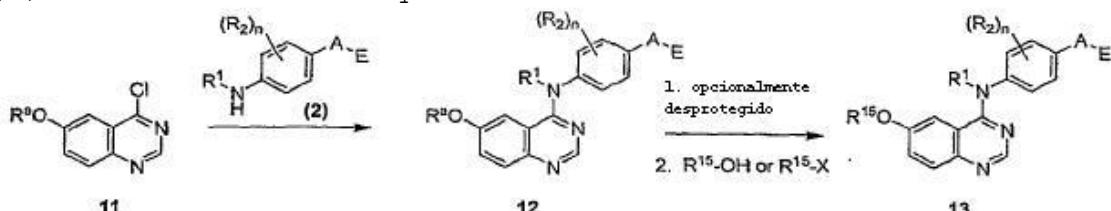


5

**Esquema 3**

Esquema 3 ilustra uma via para compostos de oxazolina-quinazolina “N-ligados” em que A e E são como aqui definido. De acordo com Esquema 3, amidina (8) pode ser condensada com anilina adequada (2) na presença de um ácido como HOAc em um solvente orgânico adequado como isopropil acetato (IPAC) para fornecer a tiouréia (9). A oxazolina (10) podem ser preparada por ciclização da tiouréia (9) sob várias condições, por exemplo, por tratamento da tiouréia (9) com TsCl e NaOH aquoso em THF.

20

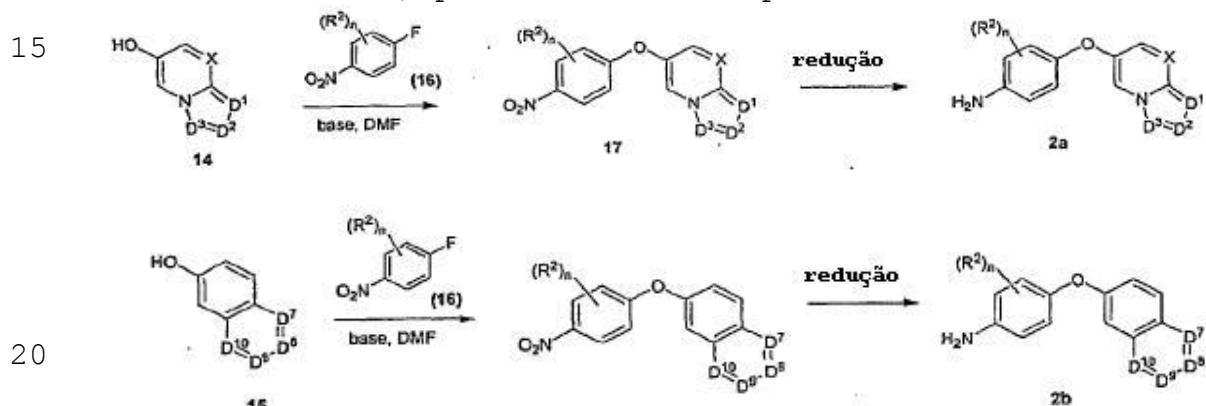


$R^a = H, R^{15}$ ou um grupo de proteção

Esquema 4

Esquema 4 ilustra a síntese de um quinazolina ligada a éter (13) da presente invenção em que A e E são como aqui definido. De acordo com Esquema 4, 4-cloro-6-oxi-quinazolina (11) pode reagir com anilina adequada (2) sob condições de ligação padrão como descritas no Esquema 1 para fornecer composto (12). A porção de oxigênio do composto (11) pode ser substituída com vários grupos R^a , em que R^a é H, R^{15} ou um grupos de proteção de álcool adequado, como um grupo

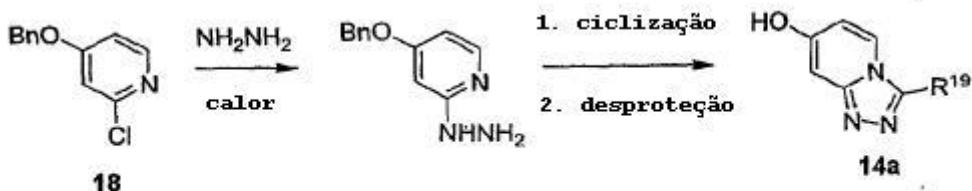
acil. Depois da reação com a anilina, o grupo de proteção opcional pode ser removido sob condições adequadas, como amônia em MeOH no caso de um grupo de proteção de acetato. O grupo hidroxil do composto (12) pode ser ligado com um haleto de alquila adequado $R^{15}-X$ e uma base adequada, como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou $Cs(OH)_2$ em um solvente orgânico como DMF ou acetona para fornecer composto 13. Em um exemplo, a alquilação é realizada com $R^{15}-Br$ usando Cs_2CO_3 como uma base em DMF. Alternativamente, $R^{15}-OH$ pode ser usado no lugar de $R^{15}-X$: se o álcool foi convertido a um grupo de partida ativado, como um tosilato. Ainda em um outro método, o grupo hidroxil de 12 pode ser ligado com um álcool $R^{15}-OH$ sob condições padrão de Mitsunobu, como DIAD/ PPh_3 em THF, para fornecer composto 13.



Esquema 5

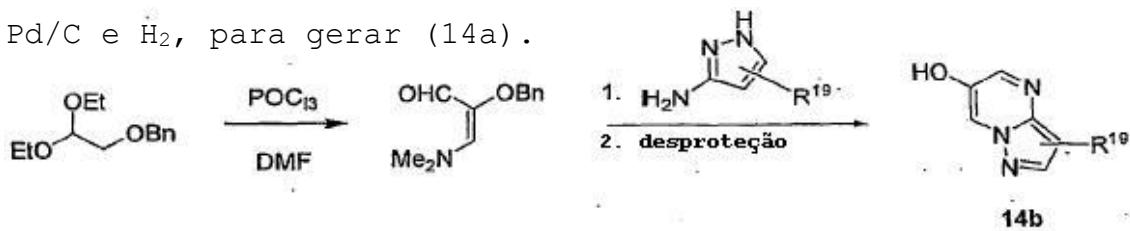
Esquema 5 ilustra um método da preparação de intermediários de anilina (2a) e (2b) adequadas para uso nos Esquemas 1-4, de fenóis (14) e (15), respectivamente. Fenóis (14) e (15) são comercialmente disponíveis ou conhecidos na literatura, ou podem ser preparados por aqueles habilitados na técnica por procedimentos padrão. Fenol (14) pode reagir com um 4-fluornitrobenzeno (16) opcionalmente substituído e uma base adequada, por exemplo, K_2CO_3 , NaH , ou Cs_2CO_3 em um solvente orgânico polar como DMF

em temperaturas elevadas para fornecer o produto ligado (17). Em um exemplo, fenol (14) reage com um 4-fluornitrobenzeno (16) opcionalmente substituído na presença de Cs_2CO_3 em DMF a 80°C. O grupo nitro de (17) pode ser reduzido ao composto de anilina desejado (2a) usando métodos de redução padrão como Pd/C e H_2 , Pd/C e hidrazina, Pt/C com NaOH e H_2 , Zn/AcOH, Zn/NH₄Cl ou Fe/HOAc. Em um exemplo, a redução é realizada com Pd/C e H_2 (40 psi-275,79 kPa). Quando R² é um halogênio, a redução pode ser realizada com o uso de Pt/C com NaOH e H_2 ou Zn/NH₄Cl. Em uma maneira similar, o Composto (2b) pode ser preparado a partir de fenol (15).



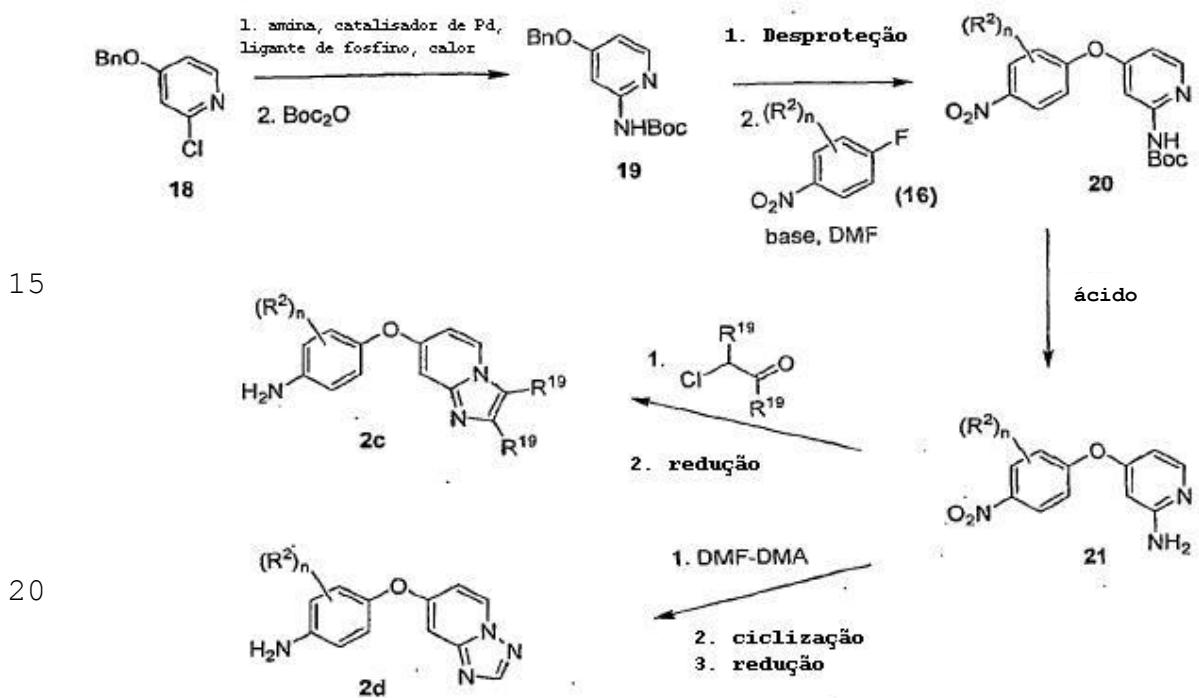
Esquema 6

Esquema 6 ilustra um método da preparação de intermediário de fenol (14a) adequado para uso no Esquema 5. Cloro-piridina (18) pode reagir com hidrazina, por exemplo em piridina a 80°C. O composto resultante pode então reagir com um equivalente de ácido carboxílico, como trietil ortoformato ou trimetoxi metano e ácido, como HCl, HOAc ou ácido 4-metilbenzenossulfônico. Em um exemplo, a ciclização é realizada com trimetoxi metano e ácido 4-metilbenzenossulfônico para fornecer o triazol. O grupo benzil pode ser removido sob condições padrão, por exemplo, Pd/C e H₂, para gerar (14a).



Esquema 7

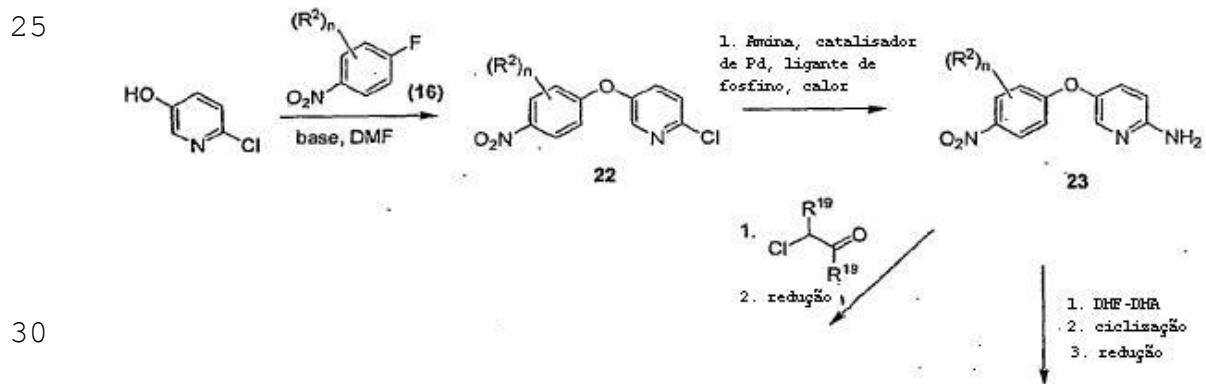
Esquema 7 ilustra um método da preparação de intermediário de fenol (14b) adequado para uso no Esquema 5. Um acetal adequadamente substituído pode reagir com DMF e POCl_3 para fornecer um intermediário de dimetilamino-5 acrilaldeído. A conversão desse intermediário a uma pirrazolopirimidina pode ser realizada por tratamento com uma 1H-pirazol-3-amina opcionalmente substituída em base em temperaturas elevadas, por exemplo, NaOMe em MeOH a 60°C . O grupo benzil pode ser removido para gerar (14b). sob 10 condições padrão, como Pd/C e H_2 .

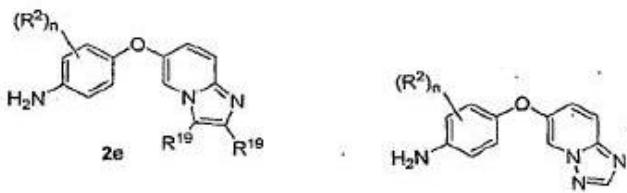


Esquema 8

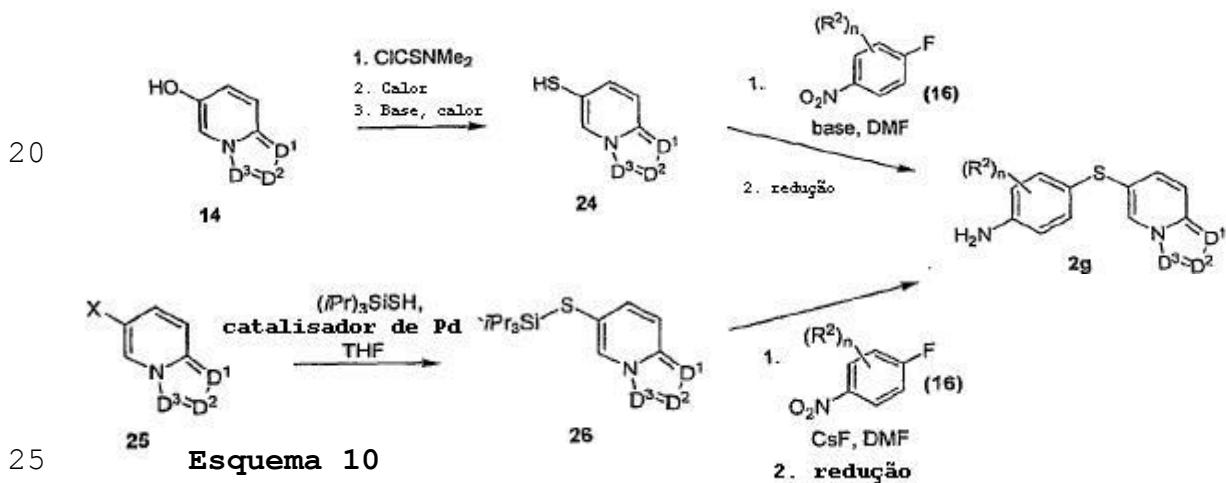
Esquema 8 ilustra a preparação de intermediários de anilina (2c) e (2d) adequados para uso nos Esquemas 1-4. De 25 acordo com Esquema 8, a reação de ligação cruzada mediada por paládio de 2-cloro-4-benziloxi-piridina (18) com uma amina adequada para gerar composto (19) pode ser realizada por tratamento com um catalisador de paládio, por exemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2\text{OPPO}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, um ligante de 30 fosfino e uma base em um solvente orgânico adequado como

THF, DME ou tolueno. Em um exemplo, a ligação é realizada usando LHMDS com $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, X-PHOS e Cs_2CO_3 em THF e aquecimento a 65°C. A 2-aminopiridina resultante pode ser opcionalmente protegida como o Boc-carbamato sob condições padrão, por exemplo, Boc_2O em tBuOH. O grupo benzil do composto (19) pode ser removido sob condições padrão, como Pd/C e H_2 . O fenol resultante reage então com um 4-fluor-nitrobenzeno (16) opcionalmente substituído como descrito no Esquema 5 para fornecer o produto ligado (20). O grupo Boc do composto (20) pode ser removido com ácido, por exemplo, TFA em DCM. A 2-aminopiridina desprotegida (21) pode ser convertida a um derivado de imidazopiridina por reação com um composto 2-halo-carbonil adequadamente substituído. Por exemplo, composto (21) pode reagir com cloroacetaldeído, cloroacetona, ou 2-cloropropanal em THF aquecido em refluxo. A conversão do composto (21) em triazolopiridinas pode ser realizada por procedimento de duas etapas que inclui condensação de (21) com dimetilformamida dimetilacetal para fornecer um derivado de N,N-dimetil-formimidamida, que reage então com ácido hidroxilamina sulfônico para fornecer a triazolopiridina. Redução do grupo nitro correspondente pode ser realizada como descrito no Esquema 5 para fornecer compostos (2c) e (2d).



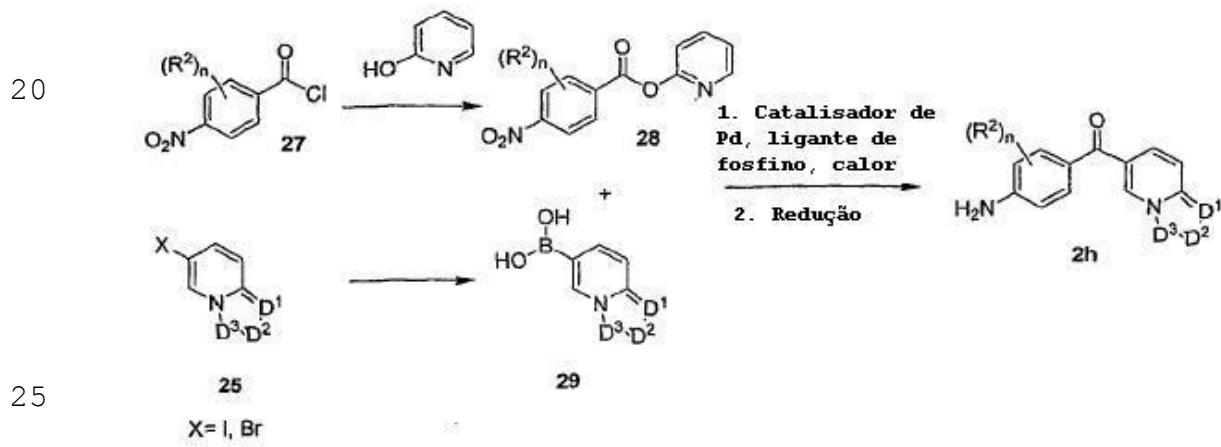


5 Esquema 9 ilustra uma síntese alternativa de composto intermediário de anilina (2e) e (2f) adequado para uso nos Esquemas 1-4. De acordo com Esquema 9, 2-cloro-5-hidroxipiridina reage com um 4-fluornitrobenzeno (16) opcionalmente substituído como descrito no Esquema 5. O derivado de cloro (22) pode ser convertido ao derivado de amino (23) sob condições de ligação cruzada mediada por paládio como descrito no Esquema 8. A conversão do composto (23) para fornecer imidazopiridinas ou triazolopiridinas pode ser realizada sob condições adequadas como descrito no 10 Esquema 8. Redução dos grupos nitro correspondentes pode ser realizada como descrito no Esquema 5 para fornecer 15 compostos (2e) e (2f).



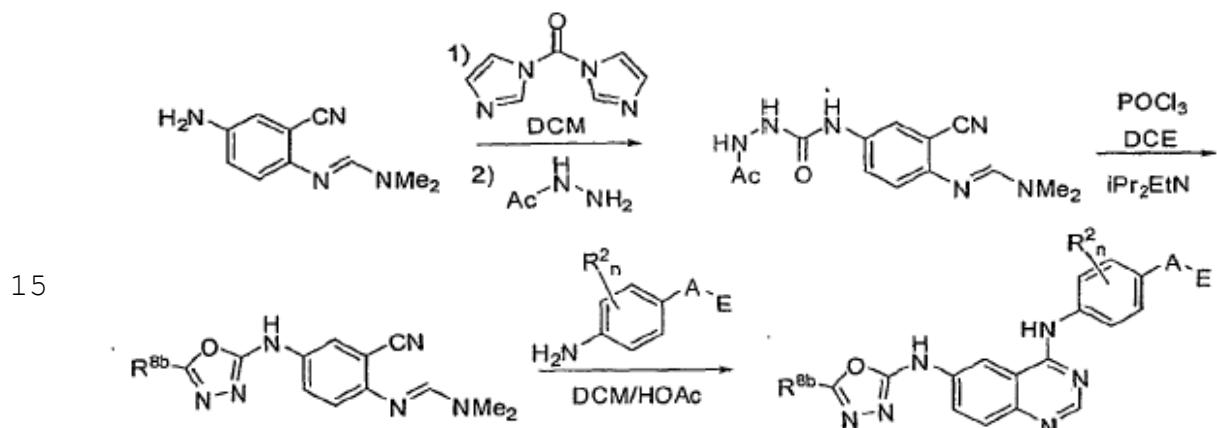
20 Esquema 10 ilustra uma síntese alternativa de composto intermediário de anilina (2g) adequado para uso nos Esquemas 1-4. De acordo com Esquema 10, benzofundidos heterociclos (14) substituídos com fenol e (25) pode reagir 25 com dimetil tiocarbamoil cloreto e uma base, por exemplo,

NaH em THF, com aquecimento a refluxo. O rearranjo do tiocarbonil carbamato resultante é realizado por aquecimento a temperaturas elevadas, por exemplo, 200°C, em difenil éter. O produto é então hidrolisado sob condições básicas, como KOH em MeOH aquecido em refluxo. O tiol (24) pode então reagir com um 4-fluornitrobenzeno (16) opcionalmente substituído como descrito no Esquema 5. Redução do grupo nitro pode ser realizada como descrito no Esquema 5, por exemplo, com Fe/HOAc ou Zn/NH₄Cl, para fornecer composto (2g). Uma síntese alternativa de anilina (2g) inclui reação de um composto heterocíclico fundido halo-substituído (25), em que X = Br, com (iPr)₃SiSH e um catalisador de paládio, por exemplo Pd(PPh₃)₄ em THF, e aquecimento até refluxo. O tiol protegido resultante (26) pode ser de-silado e reagir com um 4-fluornitrobenzeno (16) opcionalmente substituído *in situ* com uma fonte de fluoreto, como CsF em DMF. Redução do grupo nitro para gerar (2a) é realizada sob condições padrão de reação.



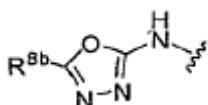
Esquema 11 ilustra um método da preparação de anilina (2h) adequada para uso nos Esquemas 1-4. De acordo com Esquema 11, cloreto ácido (27) reage com 2-piridona e uma base para gerar éster (28), por exemplo, com Et₃N em DCM.

Ácido borônico (29) é preparado do heterociclo fundido halo-substituído (25) por condições padrão, por exemplo, por tratamento com nBuLi em baixas temperaturas seguido por B(OMe)₃. Composto (28) é então ligado com ácido borônico (29) sob condições de ligação cruzada mediada por paládio, por exemplo, Pd(OAc)₂, PPh₃ e dioxano, e aquecimento a 50 °C (Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. Org. Lett. 2004, 6, 3597). O composto nitro resultante pode ser reduzido sob condições padrão como descrito no Esquema 5, como Fe/FIOAc ou Zn/NH₄Cl, para fornecer composto (2h).

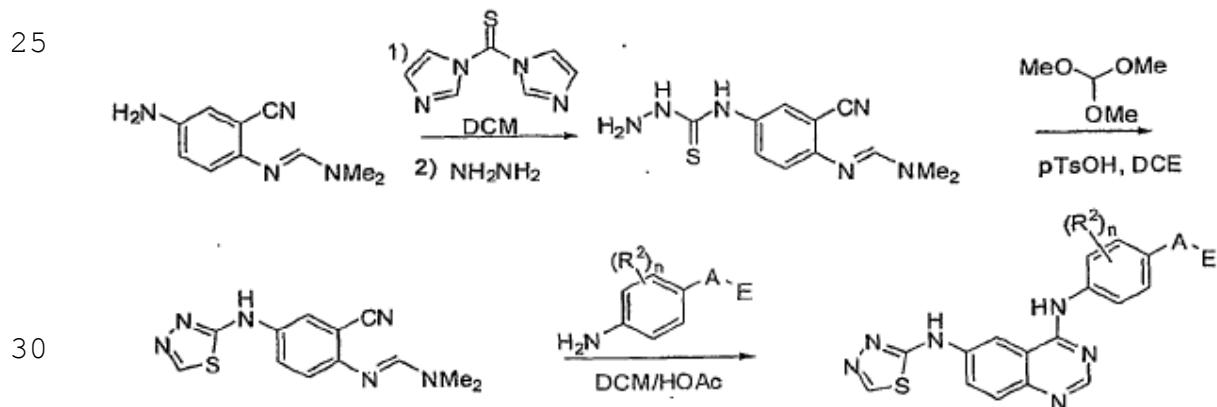


Esquema 12

Esquema 12 mostra um método da preparação de compostos de fórmula I em que A e E são como aqui definido, anel B é um anel benzo fundido e R³ é um grupo Z que tem a fórmula:



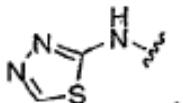
em que R^{8b} é H ou metil.



Esquema 13

Esquema 13 mostra um método da preparação de compostos de fórmula I em que A e E são como aqui definido, anel B é um anel benzo fundido e R³ é um grupo Z que tem a fórmula:

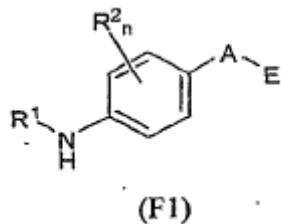
5



Os compostos de fórmula I podem ser preparados com o uso de métodos de reação conhecidos na técnica ou por métodos análogos àqueles conhecidos na técnica. Essa invenção também fornece métodos da preparação de compostos de fórmula I, que compreendem:

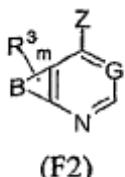
(a) a reação de um composto de fórmula (F1)

15



com um composto de fórmula (F2)

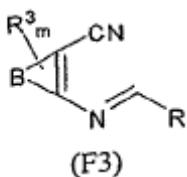
20



em que Z representa um átomo ou grupo de partida; ou

(b) para um composto de fórmula I em que G é N, a reação de um composto de fórmula (F3)

25



30

em que R representa um grupo amino terciário, por exemplo, di(1-6C)alquilamino, como dimetilamino, com um composto de fórmula (F1); seguido, se necessário, por conversão do composto de fórmula I em um outro composto de

fórmula I que tem um grupo R³ diferente.

Mais particularmente, essa invenção fornece métodos da preparação de compostos de Fórmula I, que compreendem:

(c) para um composto de fórmula I em que R³ é -NHR^x e R^x é R¹⁵ ou -C(O)R¹⁵, e R¹⁵ é como definido para Fórmula I, reação de um composto de fórmula I correspondente em que R³ é -NH₂ com um agente de alquilação ou um agente de acilação R¹⁵-X¹ em que R¹⁵-X¹ é um ácido ou derivado reativo desse (como R¹⁵C(O)Cl) ou em que X¹ é um grupo de partida como grupo halogênio, opcionalmente na presença de uma base; ou

(d) para um composto de fórmula I em que R³ é -NHR¹⁵ e R¹⁵ é como definido para Fórmula I, a reação de um composto de fórmula I correspondente em que R³ é um grupo iodeto com um composto que tem a fórmula R¹⁵NH₂ na presença de um catalisador de paládio e um ligante de fosfino; ou

(e) para um composto de fórmula I em que R³ é R¹⁵ e R¹⁵ é como definido para Fórmula I, a reação de um composto de fórmula I correspondente em que R³ é um grupo iodeto com um composto que tem a fórmula R¹⁵B(OH)₂ ou R¹⁵SnBu₃ na presença de um catalisador de paládio e um ligante de fosfino; ou

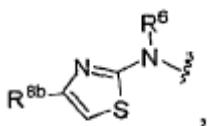
(f) para um composto que tem a fórmula I em que R³ é O R¹⁵ e R¹⁵ é alquil, alquenil, ou alquinil, a reação de um composto de fórmula I correspondente em que R³ é OH com R¹⁵-X² em que R¹⁵ é alquil, alquenil ou alquinil e X² é um grupo de partida, na presença de uma base; ou

(g) para um composto que tem a fórmula I em que R³ é OR¹⁵ e R¹⁵ é alquil, alquenil ou alquinil, a reação de um composto de fórmula I correspondente em que R³ é -OR^{15a} e -OR^{15a} é um grupo sulfatoe como um grupo tosilato, com um

composto que tem a fórmula $R^{15}OH$ na presença de uma base; ou

(h) para um composto que tem a fórmula I em que R^3 é um grupo de fórmula (F3)

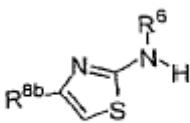
5



(F3)

a reação de um composto de fórmula I correspondente em que R^3 é um grupo iodeto com um composto que tem a fórmula (F4)

10

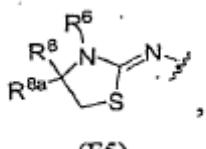


(F4)

na presença de um catalisador de paládio, um ligante de fosfino e uma base; ou

(i) para um composto que tem a fórmula I em que R^3 é um grupo de fórmula (F5)

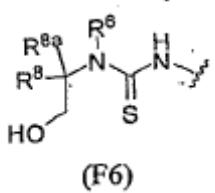
15



(F5)

em que R^6 é metil, ciclização de um composto de fórmula I correspondente em que R^3 é um grupo de fórmula (F6)

20

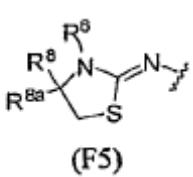


(F6)

25 em que R^6 é metil na presença de uma base e um cloreto de sulfonila como cloreto de tosila; ou

(j) para um composto que tem a Fórmula I em que R^3 é um grupo de fórmula (F5)

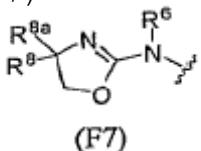
30



(F5)

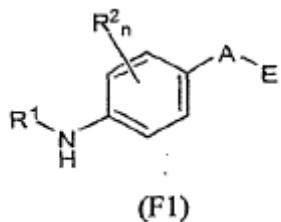
em que R⁶ é H, ciclização de um composto de fórmula I correspondente em que R³ é um grupo de fórmula (F6) em que R⁶ é H na presença de diisopropil azodicarboxilato e um ligante de fosfino como PPH₃; ou

- 5 (k) para um composto que tem a fórmula I em que R³ é um grupo de fórmula (F7)



em que R⁶ é H, reação de um composto correspondente que tem a fórmula I em que R³ é um grupo de fórmula (F6) e R⁶ é H na presença de uma base e um cloreto de sulfonila.

Acredita-se que certos intermediários descritos nos Esquemas acima descritos e nos Exemplos são novos e são fornecido como aspectos adicionais da invenção. Em particular, essa invenção também fornece composto de fórmula (F1)



20 Em que R¹, R², A, E e n são como definido para Fórmula I. Compostos de fórmula (F1) são úteis para a preparação de compostos farmacêuticos como os inibidores de ErbB de fórmula I.

Na preparação de compostos de fórmula I, a proteção de 25 funcionalidades remotas (por exemplo, aminas primárias ou secundárias, álcoois etc.) de intermediários podem ser necessárias. A necessidade por tal proteção irá variar dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. Grupos de proteção de 30 amino adequados (NH-Pg) incluem acetil, trifluoroacetil, t-

butoxicarbonil (BOC), benziloxicarbonil (CBz) e 9-fluorenilmetilenooxicarbonil (Fmoc). A necessidade por tal proteção é facilmente determinada por pessoa habilitada na técnica. Para uma descrição geral de grupos de proteção e seu uso, veja, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Métodos de separação

Em qualquer um dos métodos sintéticos para a preparação de compostos de fórmula I, pode ser vantajoso separar os produtos de reação um do outro e/ou de materiais de iniciação. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas é separado e/ou purificado ao grau desejado de homogeneidade pelas técnicas comuns na prática. Tais separações envolvem, por exemplo, extração de multifase, cristalização de um solvente ou mistura de solventes, destilação, sublimação, ou cromatografia. Cromatografia pode envolver qualquer número de métodos incluindo, por exemplo: métodos e aparelhos de cromatografia de fase reversa e fase normal; exclusão por tamanho; troca iônica; líquida de pressão alta, média e baixa; analítica de pequena escala; de leito móvel simulado (SMB) e preparatória de camada fina ou espessa, bem como técnicas de cromatografia flash e de camada fina de pequena escala.

Uma outra classe de métodos de separação envolve tratamento da mistura de reação com um reagente selecionado para se ligar a ou tornar separável um produto desejável, material de iniciação que não reagiu, subproduto da reação, ou outros. Tais reagentes incluem adsorventes como carbono ativado, peneiras moleculares, meio de troca iônica, ou outros. Alternativamente, os reagentes podem ser ácidos no

caso de um material básico, bases no caso de um material ácido, reagentes de ligação como anticorpos, proteínas de ligação, quelantes seletivos como éteres em cruz, reagentes de extração de íon líquidos/líquidos (LIX), ou outros.

5 A seleção de método(s) de separação adequados depende da natureza do materiais envolvido. Por exemplo, ponto de ebulação e peso molecular em destilação e sublimação, presença ou ausência de grupos polares funcionais em cromatografia, estabilidade de materiais em meio ácido e
10 básico em extração de multifase, e outros. Um pessoa habilitada na técnica aplicará técnicas com maior probabilidade de atingir a separação desejada.

Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base em suas diferenças
15 físico-químicas por métodos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, como por cromatografia e/ou cristalização fracional. Enantiômeros podem ser separados por conversão da mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica por reação com um composto adequado
20 oticamente ativo (por exemplo, auxiliar quiral como um álcool quiral ou cloreto ácido de Mosher), separação dos diastereômeros e conversão (por exemplo, hidrólise) dos diaestereoisômeros individuais aos enantiômeros puros correspondentes. Também, alguns dos compostos da presente
25 invenção podem ser atropisômeros (por exemplo, biaril substituído) e são considerados como parte dessa invenção. Enantiômeros também podem ser separados por uso de uma coluna de HPLC quiral.

Um único estereoisômero, por exemplo, um enantiômero,
30 substancialmente livre de seu estereoisômero pode ser

obtido por resolução da mistura racêmica com o uso de um método como formação de diastereômeros com o uso de agentes de resolução óticamente ativos (Eliel, E. e Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, 5 Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Misturas racêmicas de compostos quirais da invenção podem ser separadas e isoladas por qualquer método adequado, incluindo: (1) formação de sais iônicos, diastereoméricos com compostos quirais e separação 10 por cristalização fracional ou outros métodos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivação quiral, separação dos diastereômeros, e conversão aos estereoisômeros puros, e (3) separação dos estereoisômeros substancialmente puros ou enriquecidos diretamente sob 15 condições quirais. Veja: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

Sob o método (1), os sais diastereoméricos podem ser formados por reação de bases quirais enantiomericamente 20 puras como brucina, quinina, efedrina, estriquinina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), e outros com compostos assimétricos que portam funcionalidade ácida, como ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos a se separar por 25 cristalização fracional ou cromatografia iônica. Para a separação dos isômeros óticos de compostos amino, a adição de ácidos carboxílicos ou sulfônicos quirais, como ácido canforsulfônico, ácido tartárico, ácido mandélico ou ácido lático pode resultar na formação dos sais diastereoméricos.

30 Alternativamente, por método (2), o substrato a ser

resolvido reage com um enantiômero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (E. e Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Compostos diastereoméricos podem ser 5 formados por reação de compostos assimétricos com reagentes de derivação enantiomericamente puros, como derivados de mentil, seguido por separação dos diastereômeros e hidrólise para gerar o enantiômero puro ou enriquecido. Um método de determinação da pureza ótica envolve fazer 10 ésteres quirais, como um mentil éster, por exemplo, (-)mentil cloroformato na presença de base, ou éster de Mosher, α -Metoxi- α (trifluormetil)fenil acetato (Jacob H. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), da mistura racêmica, e análise do espectro de "H RMN" para a presença dos dois 15 enantiômeros ou diastereômeros atropisoméricos.

Diastereômeros estáveis de compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por cromatografia normal e de fase reversa após métodos para separação de naftilisoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Pelo método 20 (3), a mistura racêmica de dois enantiômeros pode ser separada por cromatografia com o uso de uma fase estacionária quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman e Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Enantiômeros enriquecidos 25 ou purificados podem ser distintos por métodos usados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, como rotação ótica e dicroísmo circular.

Métodos de tratamento com compostos de fórmula I

Os compostos da presente invenção podem ser usados 30 como agentes profiláticos ou terapêuticos para o tratamento

de doenças mediadas por modulação ou regulação de receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla. Uma "quantidade eficaz" visa significar aquela quantidade de composto que, quando administrada a um mamífero que necessite de tal tratamento, é suficiente para efetuar o tratamento para uma doença mediada pela atividade de um ou mais receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla. Dessa forma, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado de Fórmula I ou um solvato, metabólito ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, é uma quantidade suficiente para modular, regular ou inibir a atividade de um ou mais receptores de tirosina quinases do tipo I e/ou serina, treonina e/ou quinases de especificidade dupla, de forma que uma condição de doença que é mediada por aquela atividade é reduzida ou aliviada.

Os termos "tratar" ou "tratamento" referem-se ao tratamento terapêutico e profilático ou medidas preventivas, em que o objetivo é prevenir ou retardar um mudança fisiológica ou distúrbio indesejado. Para os objetivos dessa invenção, resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não são limitados a, alívio dos sintomas, diminuição da extensão da doença, estado estabilizado (ou seja, sem piora) da doença, retardo da progressão da doença, melhoria do estado da doença, e remissão (parcial ou total), detectável ou indetectável. "Tratamento" também pode significar o prolongamento da sobrevida quando comparada à sobrevida esperada se não

receber o tratamento. aqueles que necessitam de tratamento incluem aquele já com a condição ou distúrbio bem como aqueles propensos a ter a condição ou distúrbio ou aqueles em que a condição ou distúrbio deve ser evitado. Os termos 5 "tratando", "tratar" e "tratamento" abrange tratamento preventativo, ou seja, profilático, e paliativo.

Os compostos da presente invenção possuem propriedades anti-proliferação celular, que acredita-se que surja de sua atividade inibidora de receptor de tirosina quinase classe 10 I. Portanto, os compostos da presente invenção devem ser úteis no tratamento de doenças ou condições médica mediadas, isoladamente ou em parte por enzimas de receptor de tirosina quinase Classe I, ou seja, os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibidor de receptor de 15 tirosina quinase Classe I em um animal de sangue quente em necessidade de tal tratamento. portanto, os compostos da presente invenção fornecem um método para o tratamento da proliferação de células malignas caracterizado pela inibição de enzimas de receptor de tirosina quinase Classe 20 I, ou seja, os compostos podem ser usados para produzir um efeito anti-proliferativo mediado isoladamente ou em parte pela inibição de receptor de tirosina quinase Classe I. Portanto, os compostos da presente invenção devem ser úteis no tratamento de câncer ao fornece um efeito anti- 25 proliferativo, particularmente no tratamento de cânceres sensíveis ao receptor de tirosina quinase Classe I como cânceres da mama, pulmão, cólon, reto, estômago, próstata, bexiga, pâncreas e ovário. Os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de outras doenças 30 de proliferação celular como psoriase.

Conseqüentemente, um aspecto dessa invenção relaciona-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo um crescimento celular anormal em um mamífero, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Os termos "crescimento celular anormal" e "distúrbio hiperproliferativo" são usados de forma intercambiável nesse pedido.

"Crescimento celular anormal," como aqui usado, a menos que indicado de outra forma, refere-se ao crescimento celular que é independente de mecanismos reguladores normais (por exemplo, perda de inibição de contato). Isso inclui, por exemplo, o crescimento anormal de (1) células tumorais (tumores) que proliferam por expressão de uma tirosina quinase mutada ou super-expressão de um receptor de tirosina quinase; (2) células benignas e malignas das outras doenças proliferativas em que ocorre ativação aberrante de tirosina quinase; (3) quaisquer tumores que proliferam por receptor de tirosina quinases; (4) quaisquer tumores que proliferam por ativação aberrante de serina/treonina quinase; e (5) células benignas e malignas de outras doenças proliferativas em que ocorre a ativação aberrante de serina/treonina quinase.

Em uma modalidade, crescimento celular anormal em câncer. Portanto, essa invenção fornece métodos de tratamento de câncer, que compreende a administração a um mamífero em necessidade dessa de uma quantidade terapêutica

de ma composição dessa invenção.

Em certas modalidades, o referido câncer é selecionado de câncer pulmonar, câncer ósseo, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma 5 cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer de colón, câncer de mama, câncer uterino, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do cérvix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, Doença 10 de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireóide, câncer da glândula paratireóide, câncer da supra-renal, sarcoma de tecidos moles, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, leucemia aguda ou crônica, 15 linfomas linfócitos, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal, neoplasias do sistema nervoso central (SNC), linfoma primário do SNC, tumores do eixo espinhal, glioma de tronco cerebral, adenoma de pituitária, ou uma combinação de um ou 20 mais dos cânceres anteriores.

A invenção também relaciona-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de pancreatite ou doença renal (incluindo glomerulonefrite proliferativa e doença renal induzida por diabetes) ou o tratamento de dor em um 25 mamífero, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também relaciona-se a um método para o 30 tratamento de pancreatite ou doença renal ou o tratamento

de dor em um mamífero como acima descrito, que compreende administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco 5 farmaceuticamente aceitável desse em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também relaciona-se a uma composição farmacêutica para a prevenção de implantação de blastócito em um mamífero, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco 10 farmaceuticamente aceitável desse, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também relaciona-se a um método para a prevenção de implantação de blastócito em um mamífero, que 15 compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse em combinação 20 com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também relaciona-se a uma composição farmacêutica para tratar uma doença relacionada à vasculogênese ou angiogênese em um mamífero, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da 25 presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também relaciona-se a um método para tratar uma doença relacionada à vasculogênese ou angiogênese em um 30 mamífero, que compreende a administração ao referido

mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 Exemplos de tais doenças incluem, mas não são limitados a, angiogênese tumoral, doença inflamatória crônica ou outra condição inflamatória como artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças cutâneas como psoriase, eczema, e escleroderma, diabetes, 10 retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi e câncer ovariano, de mama, pulmão, pancreático, de próstata, de cólon e epidermóide.

15 A invenção também relaciona-se a uma composição farmacêutica para tratar uma doença ou condição relacionada a doença inflamatória, doença autoimune, distúrbios ósseos destrutivos, distúrbios proliferativos, doença infecciosa, doença viral, doença fibrótica ou doença neurodegenerativa 20 em um mamífero que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou um sal, pró-fármaco ou hidrato farmaceuticamente aceitável desse, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Exemplos das doenças e/ou 25 condições acima incluem, sem limitação, artrite reumatóide, aterosclerose, doença inflamatória do intestino, doenças cutâneas como psoriase, eczema, e escleroderma, diabetes e complicações diabéticas, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, degeneração macular relacionada à idade, 30 hemangioma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose

pulmonar idiopática, respostas alérgicas incluindo asma, rinite alérgica e dermatite atópica, doença renal e insuficiência renal, doença do rim policístico, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca congestiva, 5 osteoartrite, neurofibromatose, rejeição a transplante de órgãos, caquexia e dor.

Pacientes que podem ser tratados com composições da presente invenção incluem, por exemplo, pacientes que foram diagnosticados como tendo psoriase, restenose, 10 aterosclerose; BPH, câncer pulmonar, câncer ósseo, CMML, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer de colón, câncer de mama, câncer 15 testicular, tumores ginecológicos (por exemplo, sarcomas uterinos, carcinoma das trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do cérvix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva), Doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino 20 (por exemplo, câncer das glândulas tireóide, paratireóide, ou supra-renal), sarcoma de tecidos moles, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, leucemia aguda ou crônica, tumores sólidos da infância, linfomas linfócitos, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter (por 25 exemplo, carcinoma de célula renal, carcinoma da pelve renal) ou neoplasias do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, linfoma primário do SNC, tumores do eixo espinhal, glioma de tronco cerebral ou adenoma de pituitária).

Também é fornecido um composto de fórmula I para uso 30 como um medicamento no tratamento das doenças e condições

acima descritas em um mamífero, como um humano, que sofre de tal distúrbio. Também é fornecido o uso de um composto de fórmula I na preparação de um medicamento para o tratamento das doenças e condições acima descritas em um
5 mamífero, como um humano, que sofre de tal distúrbio.

Terapia de combinação

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais medicamentos adicionais como abaixo descrito. A dose do segundo medicamento pode ser
10 adequadamente selecionada com base na dose clinicamente empregada. A proporção do composto da presente invenção e o segundo medicamento pode ser adequadamente determinada de acordo com o sujeito da administração, a via de administração, a doença alvo, a condição clínica, a
15 combinação, e de outros fatores. Em casos em que o sujeito da administração é um humano, por exemplo, o segundo medicamento podem ser usado em uma quantidade de 0,01 a 100 partes em peso por parte em peso do composto da presente invenção.

20 Em certas modalidades da invenção, um método para o tratamento de crescimento celular anormal em um mamífero comprehende a administração a um mamífero de uma quantidade de um composto de fórmula I que é eficaz no tratamento do crescimento celular anormal em combinação com um agente
25 anti-tumor selecionado das seguintes categorias:

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos e combinações desses; como usado em oncologia, como agentes de alquilação (por exemplo, cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalan,
30 clorambucil, bussulfan e nitrosouréia; antimetabólitos (por

exemplo, antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluoruracil e tegafur, raltitrexed, metotrexate, citosina arabinoside, hidroxiuréia, ou, um dos antimetabólitos preferidos revelado no Pedido de Patente Européia No. 5 239362 como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazon-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutâmico); antibióticos antitumor (por exemplo, antraciclinas como adriamicina; blebmicina, doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, 10 dactinomicina e mitramicina); agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides da vinca como vincristina, vinblastina, vindesina e vinorelbina e taxóides como taxol e taxotere); inibidores da topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas como eptoposide e teniposide, amsacrina, 15 topotecan e campotecina); e inibidores de cinesina KSP mitótica;

(ii) agentes citostáticos como antiestrogênios (por exemplo, tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e iodoxifeno); infra-reguladores de receptor de estrogênio 20 (por exemplo, fulvestrant); antiandrogênios (por exemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de ciproverona e CASODEX™ (4'-ciano-3-(4-fluorfenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluormetil)propionanilida)); antagonistas de LHRH ou agonistas de LHRH (por exemplo, goserelina, leuporelina e buserelina); progestógenos (por exemplo, acetato de megestrol); inibidores da aromatase 25 (por exemplo, asanastrozol, letrozol, vorazol e exemestano); inibidores de 5 α -reductase como finasteride; e inibidores de p38 como aqueles revelados nas Publicações 30 U.S. Nos. 2004/0176325, 2004/0180896, e 2004/0192635;

(iii) agentes que inibem invasão de células cancerosas (por exemplo, inibidores de metaloproteinase como marimastat e inibidores da função de receptor ativadores de uroquinase plasminogênio);

5 (iv) inibidores da função de fator de crescimento como anticorpos de fator de crescimento, anticorpos de receptor de fator de crescimento (por exemplo, o anticorpo anti-erbB2 trastumuzab [HERCEPTINTM] e o anticorpo anti-erbB 1 cetuximab [C225]), inibidores e farnesil transferase, 10 inibidores de tirosina quinase e inibidores de serina-treonina quinase (por exemplo, inibidores da família de fator de crescimento epidérmico de tirosina quinases como N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-15 6,7-bis(2- metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) e 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorfenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)); inibidores da família de fatores de crescimento derivado de plaquetas; 20 inibidores da família de fatores de crescimento de hepatócito; e inibidores de MEK como PD325901 e compostos como aqueles revelados na Publicação de Patente U.S. 2004/0116710;

(v) agentes antiangiogênicos como aqueles que inibem os efeitos de fator de crescimento vascular endotelial (por exemplo, o anticorpo de fator de crescimento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [AVASTINTM], compostos como aqueles revelados nas Publicações PCT Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, e WO 98/13354) e compostos que funcionam por outros mecanismos (por exemplo, 25 linomida, inibidores da função de integrina $\alpha v\beta 3$,

inibidores de MMP, inibidores da COX-2 e angiostatina);

(vi) agentes de dano vascular como Combretastatina A4 e compostos revelados nas Publicações PCT Nos Nos. WO 99/02166,- WO 0/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 5 02/04434, e WO 02/08213;

(vii) terapias anti-senso (por exemplo, aqueles que são direcionados aos alvos listados acima como ISIS 2503, e anti-ras anti-senso);

10 (viii) abordagens de terapia genética, incluindo, por exemplo, GVAX™, abordagens para substituir genes aberrantes como p53 aberrante ou BRCA1 ou BRCA2 aberrante, GDEPT (terapia de pró-fármaco de enzima direcionada a gene) como aquelas que usam citosina desaminase, timidina quinase ou uma enzima bacteriana de nitrorreduktase e abordagens para 15 aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia como terapia genética de resistência multimedamentosa;

(ix) interferon; e

20 (x) abordagens de imunoterapia, incluindo, por exemplo, abordagens ex-vivo e in-vivo para aumentar a imunogenicidade de células tumorais do paciente, como transfecção com citocinas como interleucina 2, interleucina 4 ou fator estimulante de colônia de granulócito-macrófago, abordagens para diminuir a anergia de célula T, abordagens 25 de uso de células imunes transfectadas como células dendríticas transfectadas com citocina, abordagens que usam linhas de células tumorais transfectadas com citocina e abordagens que usam anticorpos anti-idiotípicos.

Em uma modalidade o segundo composto da formulação de 30 combinação farmacêutica ou regime e dosagem tem atividades

complementares ao composto de fórmula I de forma que eles não afetem adversamente um ao outro. Tais medicamentos são adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para o objetivo pretendido. Portanto, um outro 5 aspecto da presente invenção fornece uma composição que comprehende um composto de fórmula I, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse; em combinação com um segundo medicamento, como aqui descrito.

10 O composto(s) de Fórmula I e o agente farmaceuticamente ativo adicional podem ser administrados juntos em uma composição farmacêutica unitária ou separadamente e, quando administrados separadamente isso pode ocorrer simultaneamente ou seqüencialmente em qualquer 15 ordem. Tal administração seqüencial pode ser próxima em tempo ou remota. As quantidades do composto(s) de fórmula I e do segundo agente(s) e o tempo relativo de administração serão selecionados para atingir o efeito terapêutico combinado desejado.

20 Dosagens adequadas para qualquer um dos agentes coadministrados acima são aquelas presentemente usadas e podem ser diminuídas devido à ação combinada (sinergia) do agente recém identificado e de outros agentes quimioterápicos ou tratamentos.

25 A terapia de combinação pode fornecer "sinergia" e se mostrar "sinérgica", ou seja, o efeito atingido quando os ingredientes ativos usados juntos é maior que a soma dos efeitos que resulta do uso dos compostos separadamente. Um efeito sinérgico pode ser atingido quando os ingredientes 30 ativos são: (1) co-formulados e administrados ou liberados

simultaneamente em uma formulação combinada, de dosagem unitária; (2) liberados por alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por alguns outros regimes.
5 Quando liberado em terapia de alternância, um efeito sinérgico pode ser atingido quando os compostos são administrados ou liberados seqüencialmente, por exemplo, por diferentes injeções em seringas separadas. Em geral, durante a terapia de alternância, uma dosagem eficaz de cada ingrediente ativo é administrada seqüencialmente, ou
10 seja, serialmente, enquanto em terapia de combinação, dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes ativos são administradas juntas.

Os compostos da presente invenção podem ser usados, por exemplo, em combinação com medicamento(s) adicionais
15 como um agente terapêutico para:

Administração de compostos de fórmula I

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via adequada à condição a ser tratada. Vias adequadas incluem oral, parenteral (incluindo subcutânea,
20 intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Deve-se perceber que a via preferida pode variar com, por exemplo, a condição do recipiente. Quando o composto é administrado por via oral,
25 ele pode ser formulado como uma pílula, cápsula, comprimido etc. com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Quando o composto é administrado por via parenteral, ele pode ser formulado com um veículo parenteral farmaceuticamente aceitável e em uma forma
30

injetável de dosagem unitária, como abaixo detalhado.

Formulações farmacêuticas

Para usar um composto de fórmula I ou um sal, solvato, metabólito ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse para o tratamento terapêutico (incluindo tratamento profilático) de mamíferos incluindo humanos, ele é normalmente formulado de acordo com prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica. De acordo com esse aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que comprehende um composto de Fórmula I, ou um sal, solvato, metabólito ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas da invenção são formuladas, dosadas e administradas em uma maneira, ou seja, quantidades, concentrações, esquemas, duração, veículos e vias de administração, consistentes com boa prática médica. Fatores para consideração nesse contexto incluem o distúrbio particular sendo tratado, o mamífero particular sendo tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o local de liberação do agente, o método de administração, o esquema de administração, e outros fatores conhecidos pelo profissional médico. A quantidade terapeuticamente eficaz do composto a ser administrado será determinada por tais considerações, e é a quantidade mínima necessária para evitar, melhorar, ou tratar o distúrbio. O composto da presente invenção é tipicamente formulado em formas de dosagem farmacêuticas para fornecer uma dosagem facilmente controlável do medicamento e para permitir que a adequação

do paciente com o regime prescrito.

A composição para uso nessa é preferivelmente estéril. Em particular, formulações a serem usadas para administração *in vivo* devem ser estéreis. Tal esterilização 5 é facilmente realizada, por exemplo, por filtração através de membranas de filtração estéreis. O composto pode ser estocado comumente como uma composição sólida, uma formulação liofilizada ou como uma solução aquosa.

Formulações farmacêuticas dos compostos da presente 10 invenção podem ser preparadas para várias vias e tipos de administração. Por exemplo, um composto de fórmula I que tem o grau desejado de pureza pode ser opcionalmente misturado com diluentes, veículos, excipientes ou estabilizantes farmaceuticamente aceitáveis (*Remington's 15 Pharmaceutical Sciences* (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), na forma de uma formulação liofilizada, um pó moído, ou uma solução aquosa. A formulação pode ser conduzida por mistura em temperatura ambiente no pH adequado, e no grau desejado 20 de pureza, com veículos fisiologicamente aceitáveis, ou seja, veículos que são não tóxicos aos recipientes nas dosagens e concentrações empregadas. O pH da formulação depende principalmente do uso particular e da concentração 25 do composto, mas pode variar de cerca de 3 a cerca de 8. A formulação em um tampão de acetato em pH 5 é uma modalidade adequada. As formulações podem ser preparadas com o uso de procedimentos convencionais de dissolução e mistura. Por exemplo, a substância do medicamento (ou seja, composto da 30 presente invenção ou forma estabilizada do composto (por exemplo, complexo com um derivado de ciclodextrina ou outro agente de complexação conhecido) é dissolvido em um

solvente adequado na presença de um ou mais excipientes.

O veículo, diluente ou excipiente particular usado dependerá do meio e objetivo para o qual o composto da presente invenção está sendo aplicado. Solventes são geralmente selecionados com base em solventes reconhecidos por pessoas habilitadas na técnica como seguros (GRAS) a serem administrados a um mamífero. Em geral, solventes seguros são solventes aquosos não tóxicos como água e outros solventes não tóxicos que são solúveis ou miscíveis em água. Solventes aquosos adequados incluem água, etanol, propileno glicol, polietileno glicóis (por exemplo, PEG 400, PEG 300) etc. e misturas desses. Diluentes, veículos, excipientes e estabilizantes aceitáveis são não tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações empregadas, e incluem tampões como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (como octadecildimetilbenzil amônio cloreto; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio; fenol, butil ou benzil álcool; alquil parabeno como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos que cerca de 10 resíduos); proteínas, como albumina sérica, gelatina, ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidona; aminoácidos como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos incluindo glicose, manose, ou dextrinas; agentes quelantes como EDTA; açúcares como sacarose, manitol, trehalose ou sorbitol; contra-ions formadores de sal como sódio;

complexos de metal (por exemplo, complexos Zn-proteína); e/ou tensoativos não iônicos como TWEENTM, PLURONICSTM ou polietileno glicol (PEG). As formulações também podem incluir um ou mais agentes estabilizantes, tensoativos, 5 agentes umectantes, agentes lubrificantes, emulsificantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes de opacificidade, glidantes, auxiliares de processamento, colorantes, adoçantes, agentes de perfume, agentes flavorizantes e outros aditivos conhecidos para fornecer ma 10 apresentação elegante do medicamento (ou seja, um composto da presente invenção ou composição farmacêutica desse) ou auxiliar na manufatura do produto farmacêutico (ou seja, medicamento). Os ingredientes farmacêuticos ativos também 15 podem ser englobados em preparados de microcápsulas, por exemplo, por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial, por exemplo, microcápsulas de hidroximatilcelulose ou gelatina e microcápsulas de poli-(metilmetacilato), respectivamente, em sistemas de liberação de medicamento coloidal (por exemplo, lipossomos, 20 microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Tais técnicas são reveladas em Remington's Pharmaceutical Sciences 16^a edição, Osol, A. Ed. (1980). Um "lipossomo" é uma pequena vesícula composta de vários tipos de lipídeos, 25 fosfolipídeos e/ou tensoativos que é útil para a liberação de um medicamento (como os compostos aqui revelados e, opcionalmente, um agente quimioterápico) a um mamífero. Os componentes do lipossomo são comumente arranjados em uma formação de bicamada, similar ao arranjo de lipídeo de 30 membranas biológicas.

Preparações de liberação sustentada dos compostos de fórmula I podem ser preparadas. Exemplos adequados de preparações de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros sólidos hidrofóbicos contendo 5 um composto de fórmula I, cujas matrizes estão na forma de artigos com formato, por exemplo, filmes, ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), ou poli(vinilálcool)), polilactídeos (Patente 10 U.S. No. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutâmico e gama-etil-L-glutamato, etileno-vinil acetato não degradável, copolímeros degradáveis de ácido lático- ácido glicólico como LUPRON DEPOTTM(microesferas injetáveis compostas de copolímero de ácido lático- ácido glicólico e 15 acetato de leuprolide) e ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

As composições farmacêuticas de compostos de fórmula I podem estar na forma de uma preparação injetável estéril, como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. 20 Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida com o uso daqueles agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão que foram acima mencionados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente 25 ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, como uma solução em 1,3- butanodiol ou preparada como um pó liofilizado. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos 30 fixados estéreis podem ser convencionalmente empregados

como um solvente ou meio de suspensão. Para esse objetivo qualquer óleo fixado pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Em adição, ácidos graxos como ácido oléico também podem ser usados na preparação de
5 injetáveis.

Formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes.
10

As composições da invenção também podem estar em uma forma adequada para uso oral (por exemplo como comprimidos, losangos, cápsulas duras ou macias, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós dispersíveis ou grânulos, xaropes ou elixires), para uso tópico por exemplo, como cremes, pomadas, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, 15 como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido).
20

Excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para uma formulação em comprimido incluem, por exemplo, diluentes inertes como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algênico; agentes ligantes como, por exemplo, amido; agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, ácido esteárico 25 ou talco; agentes conservantes, tais como etil ou propil p-

hidroxibenzoato, e antioxidantes, como ácido ascórbico. Formulações de comprimidos podem ser não revestidas ou revestidas, tanto para modificar sua desintegração e a subsequente absorção do ingrediente ativo dentro do trato 5 gastrointestinal, quanto para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, em ambos os casos, usando agentes de revestimento e procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica.

Composições para uso oral podem estar na forma de 10 cápsulas duras de gelatina, nas quais o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caolin, ou como cápsulas macias de gelatina, nas quais o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, como óleo de amendoim, 15 parafina líquida ou azeite de oliva.

Suspensões aquosas geralmente contêm o ingrediente ativo na forma de pó fino juntamente com um ou mais agentes de suspensão, tais como carboximeticilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, alginato de 20 sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes dispersantes ou umidificantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquíleno com ácidos graxos (por exemplo, estearato de polioxetileno) ou produtos de condensação de óxido de 25 etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol como, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de 30 condensação de óxido de etileno com ésteres parciais

derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (como, por exemplo, etil ou propil p-hidroxibenzoato, 5 antioxidantes (como, por exemplo, ácido ascórbico), agentes corantes, agentes flavorizantes, e/ou agentes edulcorantes (como, sacarose, sacarina ou aspartame).

Suspensões oleosas podem ser formuladas pela suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal (como, por exemplo, 10 óleo de aráquis, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de amendoim) ou em um óleo mineral (como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um agente espessante como cera de abelha, parafina rígida ou álcool cetílico. Podem ser adicionados agentes edulcorantes, tais 15 como aqueles apresentados acima e agentes flavorizantes para fornecer uma preparação oral palatável. Essas composições podem ser preservadas pela adição de um antioxidante como, por exemplo, ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersíveis adequados para preparação 20 de uma suspensão aquosa pela adição de água geralmente contêm o ingrediente ativo juntamente com um agente de dispersão ou umidificador, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umidificantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por 25 aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, tais como agentes edulcorantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo em água. A fase oleosa pode 30 ser um óleo vegetal, como azeite de oliva ou óleo de

aráquis, ou a óleo mineral como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser, por exemplo, gomas de ocorrência natural, tais como goma de acácia ou goma de tragacanto, fosfatidas de ocorrência natural, tais como grão de soja, lecitina, ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo, sorbitano monooleato) e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno como, por exemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes, flavorizantes e conservantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, tais como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose, e também podem conter um agente emoliente, conservante, flavorizante e/ou corante.

Formulações de supositório podem ser preparadas misturando-se o ingrediente ativo com um excipiente não irritante adequado, que seja sólido em temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal e irá, portanto, derreter no reto para liberar o medicamento. Excipientes adequados incluem, por exemplo, manteiga de cacau e polietileno glicóis. Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como formulações em dispositivos intra-uterinos, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou spray contendo além do ingrediente ativo veículos como são conhecidos na técnica a serem adequados.

Formulações tópicas, tais como cremes, pomadas, géis e soluções ou suspensões aquosas ou oleosas, podem geralmente ser obtidas formulando-se o ingrediente ativo com um

veículo ou diluente convencional, topicamente aceitável, usando procedimentos convencionais bem conhecidos na técnica.

Composições para administração transdérmica podem 5 estar na forma daqueles emplastros cutâneos transdérmicos que são bem conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica.

Formulações adequadas para administração intrapulmonar ou nasal têm um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa 10 de 0,1 a 500 microns (incluindo tamanhos de partícula em uma faixa entre 0,1 e 500 microns em aumentos de microns como 0,5, 1, 30 microns, 35 microns etc.), que são administradas por inalação rápida através da passagem nasal ou por inalação através da boca de modo a atingir os sacos 15 alveolares. Formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. Formulações adequadas para administração em aerossol ou pó seco podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser liberadas com outros agentes terapêuticos como compostos usados no 20 tratamento ou profilaxia de distúrbios como abaixo descrito.

A composição farmacêutica (ou formulação) para aplicação pode ser embalada de várias formas dependendo do método usado para administração do medicamento. Por 25 exemplo, um artigo para distribuição pode incluir um recipiente que tem depositado nele a formulação farmacêutica em uma forma adequada. Recipientes adequados são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica e incluem materiais como frascos (plástico e vidro), sachês, 30 ampolas, sacos plásticos, cilindros de metal, e outros. O

recipiente também podem incluir uma montagem à prova de adulteração para evitar acesso indiscriminado ao conteúdo da embalagem. Além disso, o recipiente tem depositado nele um rótulo que descreve o conteúdo do recipiente. O rótulo 5 também pode incluir avisos importantes. As formulações também podem ser embaladas em recipientes de dose unitária ou de multidose, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser estocados em uma condição liofilizada que requer apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, 10 água, para injeção imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporânea são preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito. Formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou sub-dose diária 15 unitária, como acima citado, ou uma fração adequada dessa, do ingrediente ativo.

A invenção também fornece composições veterinárias que compreendem um composto de fórmula I junto com um veículo de veterinária. Veículos de veterinária são materiais úteis 20 para o objetivo de administração da composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que são inertes ou aceitáveis na técnica veterinária e são compatíveis com o ingrediente ativo. Essa composições veterinárias podem ser administradas por via parenteral, oral ou por qualquer 25 outra via desejada.

A quantidade de um composto dessa invenção que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única necessariamente iria variar dependendo do indivíduo tratado, da severidade do distúrbio 30 ou condição, da taxa de administração, da disposição do

composto e do julgamento do profissional médico. Em uma modalidade, uma quantidade adequada de um composto de fórmula I é administrada a um mamífero em necessidade dessa. A administração em uma modalidade ocorre em uma 5 quantidade entre cerca de 0,001 mg/kg de peso corporal a cerca de 60 mg/kg de peso corporal por dia. Em uma outra modalidade, a administração ocorre em uma quantidade entre 0,5 mg/kg de peso corporal a cerca de 40 mg/kg de peso corporal por dia. Em alguns casos, os níveis de dosagem 10 abaixos do limite inferior da faixa anteriormente mencionada podem ser mais que adequados, embora em outros casos doses ainda maiores possam ser empregadas sem causar qualquer efeito colateral danoso, desde que tais doses maiores sejam primeiramente divididas em várias doses menores para 15 administração por todo o dia. Para informação adicional sobre vias de administração e regimes de dosagem, veja o capítulo 25.3 no Volume 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamori Press 1990, que é especificamente aqui 20 incorporado por referência.

A invenção também fornece composições veterinárias que compreendem pelo menos um ingrediente ativo como acima definido junto com um veículo veterinário. Veículos veterinários são materiais úteis para o objetivo de 25 administração da composição e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos que são inertes ou aceitáveis na técnica veterinária art e são compatíveis com o ingrediente ativo. Essa composições veterinárias podem ser administradas por via parenteral, oral ou por uma outra via 30 desejada.

A quantidade de um composto dessa invenção que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única irá variar necessariamente dependendo do indivíduo tratado, da severidade do distúrbio 5 ou condição, da taxa de administração, da disposição do composto e do julgamento do profissional médico. Em uma modalidade, uma quantidade adequada de um composto de fórmula I é administrada a um mamífero em necessidade dessa. A administração em uma modalidade ocorre em uma 10 quantidade entre cerca de 0,001 mg/kg de peso corporal a cerca de 60 mg/kg de peso corporal por dia. Em uma outra modalidade, a administração ocorre em uma quantidade entre 0,5 mg/kg de peso corporal a cerca de 40 mg/kg de peso corporal por dia. Em alguns casos, os níveis de dosagem 15 abaixo do limite inferior da faixa anteriormente mencionada podem ser mais que adequados, embora em outros casos doses ainda maiores possam ser empregadas sem causar qualquer efeito colateral danoso, desde que tais doses maiores sejam primeiramente divididas em várias doses menores para 20 administração por todo o dia. Para informação adicional sobre vias de administração e regimes de dosagem, veja o capítulo 25.3 no Volume 5 de "Comprehensive Medicinal Chemistry" (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamori Press 1990, que é especificamente aqui 25 incorporado por referência.

Artigos de manufatura

Em uma outra modalidade da invenção, é fornecido um artigo de manufatura, ou "kit", que contém materiais úteis para o tratamento dos distúrbios acima descritos. Em uma 30 modalidade, o kit comprehende um recipiente que comprehende

um composto de fórmula I, ou um solvato, metabólito, ou sal ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável desse. O kit também pode compreender um rótulo ou inserção no interior ou associado com o recipiente. O termo "inserção de embalagem" é usado para referir-se a instruções incluídas costumeiramente em embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informação sobre as indicações, uso, dosagem, administração, contra-indicações e/ou avisos em relação ao uso de tais produtos terapêuticos. Em uma modalidade, o rótulo ou inserção de embalagem indica que a composição que comprehende um composto de fórmula I pode ser usada para tratar uma ou mais da doenças ou distúrbios aqui revelados.

Em uma modalidade, o kit também comprehende um recipiente. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, embalagem em blister etc. O recipiente pode ser formado a partir de vários materiais como vidro ou plástico. O recipiente pode conter um composto de fórmula I ou uma formulação desse que é eficaz para o tratamento de uma ou mais doenças ou distúrbios aqui revelados e pode ter uma porta de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser um saco de solução intravenosa ou um frasco que tem uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica).

O kit pode também compreender direções para a administração do composto de fórmula I e, se presente, a segunda formulação farmacêutica. Por exemplo, quando o kit comprehende uma primeira composição que comprehende um composto de fórmula I e uma segunda formulação farmacêutica, o kit pode também compreender direções para a

administração simultânea, seqüencial ou separada da primeira e segunda composições farmacêuticas a um paciente em necessidade dessa.

Em uma outra modalidade, os kits são adequado para a liberação de formas sólidas de um composto de fórmula I, como comprimidos ou cápsulas. Tal kit pode incluir inúmeras dosagens unitárias. Tais kits podem incluir um cartão que tem as dosagens orientadas na ordem de seu uso pretendido. Um exemplo de tal kit é uma "embalagem em blister". Embalagens em blister são bem conhecidas na indústria de embalagem e são amplamente usados para embalar formas de dosagem unitária de fármacos. Se desejado, um auxiliar de memória pode ser fornecido, por exemplo, na forma de números, letras, ou outras marcações ou com um calendário, designando os dias no esquema de tratamento em que as dosagens podem ser administradas.

De acordo com uma modalidade, um artigo de manufatura pode compreender (a) um primeiro recipiente com um composto de fórmula I contido nele; e opcionalmente (b) um segundo recipiente com uma segunda formulação farmacêutica contida nele, em que a segunda formulação farmacêutica compreende um segundo composto tendo, por exemplo, atividade anti-hiperproliferativa. Alternativamente, ou adicionalmente, o artigo de manufatura pode também compreender um terceiro recipiente que compreende um tampão farmaceuticamente aceitável, como água bacteriostática para injeção (BWFI), solução salina tamponada por fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Ele também pode incluir outros materiais desejáveis de um ponto de vista comercial e do usuário, incluindo outros tampões, diluentes, filtros,

agulhas e seringas.

Em certas outras modalidades em que o kit compreende uma composição de Fórmula I e um segundo agente terapêutico, o kit pode compreender um recipiente para conter as composições separadas como um frasco dividido ou um pacote metálico dividido, no entanto, as composições separadas também podem ser contidas em um recipiente único não dividido. Tipicamente, o kit compreende direções para a administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados são preferivelmente administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo, oral e parenteral), são administrados em diferentes intervalos de dosagem, ou quando a titulação dos componentes individuais da combinação é desejada pelo profissional.

Exemplos biológicos

Exemplo A

Ensaios enzimáticos de EGFR/ErbB2

Placas de 96 poços Thermo LabSystems Immulon 4HBX são revestidas por incubação de um dia para o outro em temperatura ambiente com 100 µl por poço de 0,25 mg/ml de Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) em PBS (soro fisiológico tamponado com fosfato). O excesso de PGT é removido por aspiração, e a placa é lavada três vezes com tampão de lavagem (Tween 20 0,1% em PBS). A reação de quinase é realizada em 100 µl de 50 mM HEPES (pH 7.3) contendo 125 mM cloreto de sódio, 24 mM cloreto de magnésio, 0,1 mM ortovanadato de sódio, 15 pM ATP (trifosfato de adenosina) e 0,3 unidades/ml de EGFR (receptor de fator de crescimento epidérmico) (BIOMOL

Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA). O composto em DMSO (dimetilsulfóxido) é adicionado para gerar uma concentração final de DMSO de cerca de 1%. A fosforilação é iniciada pela adição de ATP e incubada por 5 30 minutos em temperatura ambiente. A reação de quinase é terminada por aspiração da mistura de reação e subsequente lavagem com tampão de lavagem (veja acima). PGT fosforilado é detectado por incubação com 100 µl por poço de antícorpo antifosfotirosina PY20 conjugado a HRP (Zymed Laboratories, 10 Inc., South San Francisco, CA) diluído até 0,2 µg/ml em BSA 3% e Tween 20 0,05% em PBS. O antícorpo é removido por aspiração, e a placa é lavada com tampão de lavagem. O sinal colorimétrico é desenvolvido pela adição de 100 µl 15 por poço de Substrato de Peroxidase de Micropoço TMB (Kirkegaard e Perry, Gaithersburg, MD), e interrompido pela adição de 100 µl por poço de 1 M ácido fosfórico. Fosfotirosina é medida por absorbância a 450 nm.

A quinase ErbB2 é como acima usando 250 ng/ml de domínio intracelular de erbB2 no lugar de EGFR. O domínio 20 intracelular da tirosina quinase ErbB2 (aminoácidos 691 - 1.255) é expresso como uma proteína his-tagged em Baculovírus e purificado por quelação com níquel, troca iônica e cromatografia por exclusão de tamanho.

Os compostos da presente invenção têm IC₅₀s de menos 25 do que 1 nM a 50 mM.

Exemplo B

Ensaio de fosforilação de ErbB2 celular

A potência celular de compostos é medida pela inibição de erbB2 fosforilado (p-erbB2) na linha de células 30 BT474 que superexpressa erbB2 e consequentemente, tem altos

níveis basais de p-erbB2. Células BT474 são plaqueadas em placas de 96 poços e incubadas de um dia para o outro a 37°C/5% CO₂. No próximo dia, o meio é substituído por um meio livre de soro, seguido pela adição de compostos por 2 horas. As células são lisadas pela adição de tampão de lise e congelamento a -80°C. Os lisados descongelados e clarificados são então adicionados a placas de 96 poços que são revestidas com um anticorpo anti-erbB2. erbB2 fosforilado é detectado com um anticorpo de fosfotirosina com o uso de um formato de ELISA. Os compostos da presente invenção têm IC₅₀ de menos que 1 μM nesse ensaio.

Exemplo C

Ensaio de fosforilação de EGFR celular

Esse ensaio mede a inibição de EGFR fosforilado induzido por EGF (pEGFR) na linha de células A431 que superexpressa EGFR. Células são plaqueadas em placas de 96 poços e incubadas por 6-8 horas a 37°C 15% CO₂ antes de serem deprivadas de soro de um dia para o outro. No próximo dia, os compostos são adicionados por 1 hora antes de uma indução de 10 minutos com EGF. As células são lisadas pela adição de tampão de lise e congelamento a -80°C. Os lisados descongelados e clarificados são então adicionados a placas de 96 poços que são revestidas com um anticorpo anti- EGFR; p-EGFR é então detectado por um anticorpo de fosfo-tirosina usando um formato de ELISA.

Exemplos preparatórios

Para ilustrar a invenção, os seguintes exemplos são incluídos. No entanto, deve-se compreender que esses exemplos não limitam a invenção e se destinam apenas a sugerir um método de prática da invenção. Aqueles com

habilidade na técnica reconhecerão que as reações químicas descritas podem ser rapidamente adaptadas para preparar vários outros compostos da invenção, e métodos alternativos para a preparação dos compostos dessa invenção considerados 5 como estando dentro do escopo dessa invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados de acordo com a invenção pode ser realizada de forma bem sucedida por modificações evidentes para aqueles com habilidade na técnica, por exemplo, pela proteção apropriada de grupos 10 intervenientes, pela utilização de outros reagentes adequados conhecidos na técnica, além daqueles descritos e/ou pela realização de modificações de rotina das condições de reação. Alternativamente, outras reações aqui reveladas ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como 15 tendo aplicabilidade para preparação de outros compostos da invenção.

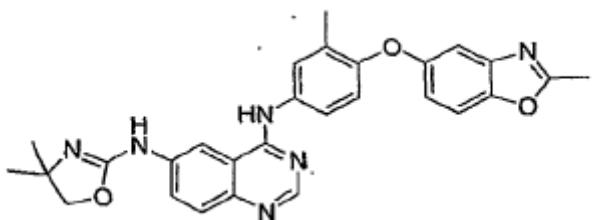
Nos exemplos descritos abaixo, a menos que indicado de forma diferente, todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos de 20 fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI ou Maybridge, e foram usados sem purificação adicional, a menos que indicado de forma diferente. Tetrahidrofuran (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), tolueno, 25 dioxano e 1,2-difluoretano foram adquiridos de Aldrich em frascos selados e usados como recebido.

As reações descritas abaixo foram feitas geralmente sob uma pressão positiva de nitrogênio ou argônio ou com um tubo de secagem (a menos que estabelecido de forma 30 diferente) em solventes anidros, e os frascos reação foram

tipicamente adaptados com septos de borracha para a introdução de substratos e reagentes por meio de seringa. Os objetos de vidro foram secos no forno e/ou secos por aquecimento.

5 A cromatografia de coluna foi feita em um sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) com uma coluna de gel de sílica ou em um cartucho de sílica SepPak (Waters). Os espectros $^1\text{H-NMR}$ foram gravados em um instrumento Varian operando em 400 MHz. Os espectros $^1\text{H-NMR}$ foram obtidos como soluções CDCl_3 , CD_3OD ou $\text{d}6\text{-DMSO}$ (registrado em ppm), usando TMS como o padrão de referência (0,0 ppm). Quando são registrados multiplicidades de picos, são usadas as seguintes abreviações: s (isolada), d (par), t (triploto), m (multiplet), br (ampliado), dd (dupla de pares), dt 10 (dupla de tercetos): constantes de ligação, quando dadas, 15 são relatada sem Hertz (Hz).

Exemplo 1



20

Síntese de N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina

Etapa A: **Preparação de N'- (2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-25 dimetilformamidina:** Uma mistura de 2-amino-5-nitrobenzonitrila (30,0 g, 184 mmol) e dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (29,6 mL, 223 mmol) foi aquecida a 100°C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e dissolvida em diclorometano. A solução 30 foi passada através de um plugue de sílica lavando o plugue

com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, agitado com éter e filtrado para fornecer o produto (35,0 g, 87%) como um sólido amarelo.

Etapa B: Preparação de N'-(4-amino-2-cianofenil)-N,N-

5 dimetilformamidina:

Uma solução de N'-(2-ciano-4-nitrofenil)-N,N-dimetilformamidina (30,0 g, 137 mmol), ciclohexeno (200 mL) e 10% Pd em carbono (3,0 g) em metanol (1L) foi refluída por 10 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A solução quente foi filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de diclorometano/carbono tetracloreto para fornecer o produto (23,4 g, 90%) como cristais cinza pálido.

15 Etapa C: Preparação de 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)methyleneamino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiouréia: a uma solução resfriada (-10°C) de tiocarbonildiimidazol (211 g, 1,178 mol) em THF (1,5 L) foi adicionada lentamente via cânula uma solução de N'-(4-amino-2-cianofenil)-N,N-dimetilformamidina (201,6 g, 1,071 mol) em THF (1,5 L). Depois de agitação a -10°C por 25 minutos, uma solução de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (120 g, 1,4 mol) em THF (500 mL) foi lentamente adicionada à mistura. Depois de aquecimento até a temperatura ambiente e agitação por 16 horas, a mistura foi lavada com cloreto de sódio saturado (2 x 2 L). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com MTBE, (2 L) e acetato de etila (4 x 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado com MTBE e acetato de etila para fornecer o

produto (116,9 g, 34%) como um sólido amarelo.

Etapa D: Preparação de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona oxima: A uma solução de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona (10,0 g, 65,73 mmol) em etanol (200 mL) foi adicionado hidrocloreto de hidroxilamina (13,7 g, 197,2 mmol). Depois de aquecimento até refluxo por 16 horas, o solvente foi reduzido sob pressão reduzida. Acetato de etila (200 mL) e água foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 X). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas para fornecer o produto (10 g, 91%) como um sólido amarelo.

Etapa E: Preparação de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol: a uma solução resfriada (0°C) de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona oxima (1,0 g, 5,98 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionada em gotas POCK (0,661 mL, 6,58 mmol). Depois de agitação a 0°C por 1 hora e então em temperatura ambiente por 2 horas, a mistura foi lavada com água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e os orgânicos combinados foram secos e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

Etapa F: Preparação de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol:

2-Metilbenzo[d]oxazol-5-ol (0,86 g, 5,77 mmol), 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno (0,98 g, 6,34 mmol) e K_2CO_3 (1,59 g, 11,53 mmol) foram combinados em DMF e aquecidos a 50°C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e despejada em água gelada. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 X). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos, e

concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (20% a 40% acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto (0,671 g, 41%) como um sólido amarelo.

Etapa G: **Preparação de 3-metil-4-(2-**

metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)benzenamina: A uma solução de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol (671 mg, 2,36 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionado 10% paládio em carbono (50 mg, 0,047 mmol). A mistura de reação foi submetida a 40 psi (275,79 kPa) de hidrogênio por 2,5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado para fornecer o produto (0,411 g, 69%) como um óleo amarelo.

Etapa H: **Preparação de 1,(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)**

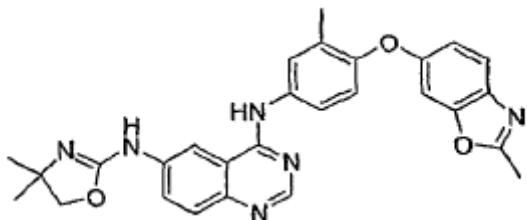
fenilamino)quinazolin-6-il)tiouréia: A uma solução de 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)methilenoamino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiouréia (275 mg, 0,861 mmol) e 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)benzenamina (241 mg; 0,947 mmol) em acetato de isopropila (2 mL) foi adicionado ácido acético (0,2 mL, 3,44 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 16 horas; hexanos foram adicionados e agitados com a mistura por 30 minutos. A mistura foi filtrada para fornecer o produto bruto (281 mg, 62%) como um sólido amarelo.

Etapa I: **Preparação de N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-**

iloxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina: A uma solução de 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)tiouréia (156 mg, 0,295 mmol) e NaOH (71 mg, 1,77 mmol)

em THF (5 mL) foi adicionado tosilcloreto (113 mg, 0,590 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 3 horas, água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 X). Os orgânicos combinados foram lavados com 1M NaOH e então salmoura. A solução foi seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo amarelo foi cromatografado para isolar um sólido branco. O sólido foi triturado com éter e cromatografado novamente para fornecer o produto puro (92 mg, 63%) como um sólido branco. MS APCI (+) m/z 495 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (br, s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (br, s, 1H), 7,81 (br, s, 1H), 7,73 (br, m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (br, s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

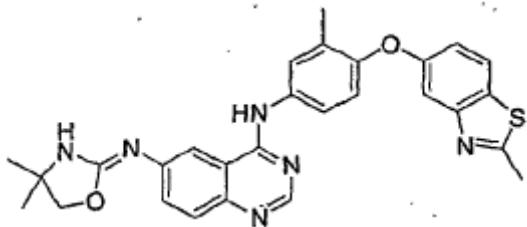
15 Exemplo 2



20 N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-iloxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1 usando 1-(2,4-dihidroxifenil)etanona no lugar de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona. MS APCI (+) m/z 495 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (br, s, 1H), 7,83 (br, s, 1H), 7,76 (br, s, 1H), 7,65 (br, s, 1H), 7,61 (d, 1H, $J= 8$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J= 2$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J= 8$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J= 8$ Hz, 2 Hz), 4,09 (br, s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

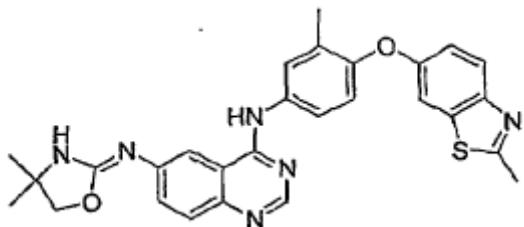
30 Exemplo 3



5 N6-(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)-N4-(3-metil-4-(2-
metilbenzo[d]tiazol-5-iloxi) fenil)quinazolina-4,6-diamina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1 usando 2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol no lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 511 m+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, $J= 8$ Hz), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, $J= 7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J= 8$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J= 2$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $J= 8$ Hz, 2 Hz), 7,03 (d, 1H, $J= 8$ Hz), 4,08 (s, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

15 **Exemplo 4**



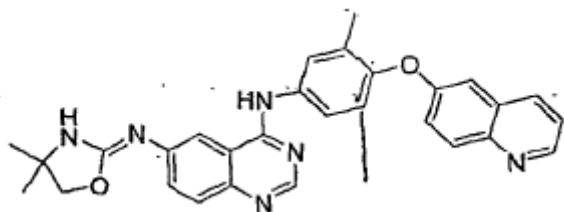
20 N6-(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)-N4-(3-metil-4-(2-
metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi) fenil)quinazolina-4,6-diamina

Etapa A: Preparação de 2-metilbenzo[d]tiazol-6-ol: a uma solução resfriada (-78 °C) de 6-metoxi-2-metilbenzo[d]tiazol (0,861 g, 4,80 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado BBr_3 (5 mL de 1,0 M solução em diclorometano). Depois de aquecimento lento até a temperatura ambiente e agitação por 16 horas, a mistura foi resfriada a 0 °C e lentamente extinta com metanol (20 mL). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre NaHCO_3 saturado e diclorometano/isopropil álcool

(85/15). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto (0,351 g, 44%) que foi usado sem purificação adicional.

5 Etapa B: O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 1 usando 2-metilbenzo[d]tiazol-6-ol no lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 511 (M+I) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,03 (br, s; 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,00 (d, 1H; J = 8 Hz), 4,07 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

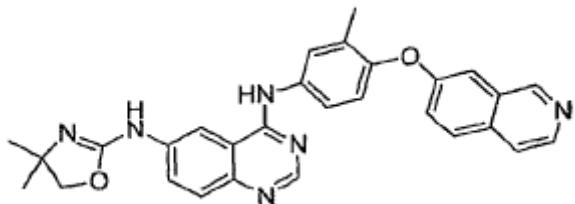
Exemplo 5



N6-(4,4-dimetiloxazolidin-2-ilideno)-N4-(3-metil-4-(quinolin-6-iloxi) fenil)quinazolina-4,6-diamina

20 Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1 usando quinolin-6-ol no lugar de 2-Metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,78 (dd, 1H, J = 5 Hz, 2Hz), 8,48 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, 8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,56 (dd, 2H, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,46 (dd, 2H, J = 9 Hz, 5 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 2 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,08 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 6

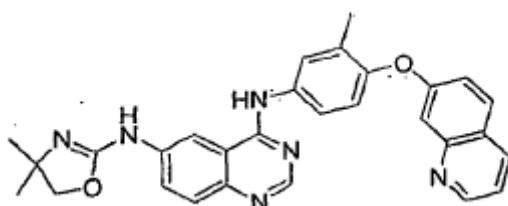


N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(4-(isoquinon-7-oxi)-3-metilfenil)quinazolina-4,6-diamina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1 using isoquinolin-7-ol no lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (br, s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 7

15

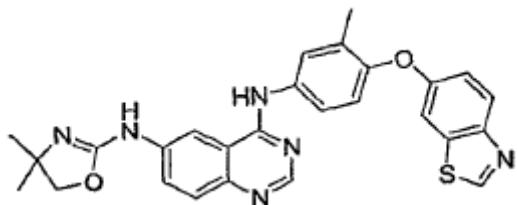


N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(quinolin-7-oxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina

20 Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1 usando quinolin-7-ol no lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H, $J = 2$ Hz, 5 Hz), 8,49 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,04 (br, s, 1H), 8,02 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,89 (br, s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,43 (m, 3H); 7,16 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 4,08 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,76 (s, 6H).

Exemplo 8

30



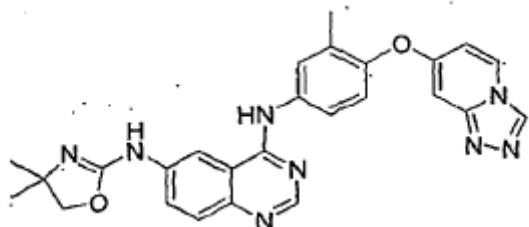
N4-(4-(benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-

5 dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina

Etapa A: Preparação de benzo[d]tiazol-6-ol:
hidrobrometo de 6-metoxibenzo[d]tiazol (1,00 g, 4,06 mmol)
foi dissolvido em hidrobrometo aquoso (10 mL de 48%
solução). Depois de aquecimento até refluxo por 10 horas, a
10 mistura foi resfriada em um banho de gelo e diluída com
água (50 mL). Depois do ajuste de pH a 8 com a lenta adição
de NaHCO₃ sólido, a mistura foi filtrada, lavagem do sólido
com água e secagem a ar para fornecer o produto (0,35 g,
57%) como um sólido branco.

15 Etapa B: O composto de título foi preparado de acordo
com o procedimento para o Exemplo 1 usando benzo[d]tiazol-
6-ol no lugar de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+)
m/z 497 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55
(s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 9 Hz),
20 8,01 (br, s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, / 8 Hz), 7,66
(d, 1H, J = 8 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,20 (dd, 1H, J =
9 Hz, 2 Hz), 7,03 (d, 1H, J = 9 Hz), 4,07 (s, 2H), 2,21,
(s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 9



N4-(4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-iloxi)-3-metil

fenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-

30 4,6-diamina

Etapa A: Preparação de 4-(benziloxi)-2-cloropiridina:

A um caldo resfriado (0°C) de hidreto de sódio lavado (hexanos) (14,07 g, 352 mmol) em THF (650 mL) foi adicionada em gotas uma solução de benzil álcool (35,2 mL, 5 337 mmol) em THF (200 mL). Depois de agitação por 15 minutos, uma solução de 2-cloro-4-nitropiridina (50 g, 306 mmol) em THF (200 mL) foi adicionada em gotas. Depois de aquecimento até refluxo por 16 horas, o caldo preto foi diluído com água (200 mL) e concentrado para remover o THF. 10 A mistura resultante foi diluída com more água e filtrada. O filtrado foi extraído com éter e acetato de etila. Os orgânicos combinados foram secos e concentrados. O resíduo foi cromatografado (10% acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto como um sólido laranja.

15 Etapa B: Preparação de 1-(4-(benziloxi)piridin-2-il)hidrazina: A uma solução de 4-(benziloxi)-2-cloropiridina (4,89 g, 22,30 mmol) em piridina (120 mL) foi adicionada hidrazina (45 mL, 22,30 mmol). Depois de aquecimento até refluxo por 18 horas, a mistura foi 20 concentrada para fornecer o produto bruto, que foi usado sem purificação adicional.

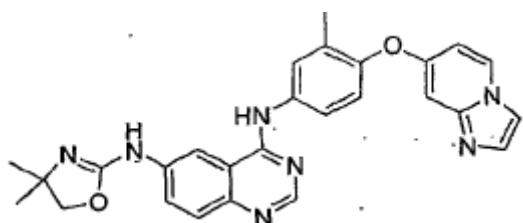
Etapa C: Preparação de 7-(benziloxi)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina: a uma solução de 1-(4-(benziloxi)piridin-2-il)hidrazina (3,52 g, 16,35 mmol) em 25 trimetoximatano (20 mL, 16,35 mmol) foi adicionado ácido 4-metilbenzenossulfônico (2,816 g, 16,35 mmol). Depois de aquecimento a 60°C por 2 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (acetato de etila e 30 20:1 diclorometano/metanol) para fornecer o produto (2,33 g,

63%).

Etapa D: Preparação de [1,2,4}triazolo[4,3-a]piridin-7-ol: A uma solução de 7-(benziloxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (0,512 g, 2,27 mmol) em etanol (30 mL) foi adicionado Pd/C (0,5 g). Depois de agitação sob um balão de hidrogênio por 3 horas, a mistura foi filtrada através de celite e lavada com etanol (30 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e cromatografado (20:1 diclorometano/metanol) para fornecer o produto.

10 Etapa E: O composto de título foi preparado de acordo
 com o procedimento para o Exemplo 1 usando
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-ol no lugar de 2-
 metilbenzo[d]oxazol-5-ol. MS ESI (+) m/z 481 (M+1)
 detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,58 (s,
 1H), 8,19 (m 211), 7,85 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,53, (d,
 1H), 7,12 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,1,4 (s,
 2H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (s, 6H);

Exemplo 10



Síntese de N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina

25 **Etapa A: Preparação de 4-(benziloxi)piridin-2-amina:** a
uma mistura de 4-(benziloxi)-2-cloropiridina (1,10 g, 5,01
mmol), Pd₂dba₃ (46 mg, 0,05 mmol) e 2-
(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil
(57 mg, 0,120 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado LHMDS (6
30 mL de 1,0 M solução). Depois de aquecimento a 65 °C por 30

minutos, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada em sílica gel. O produto foi eluído com 20:1 acetato de etila/metanol para isolar um sólido dourado pálido (0,97 g, 96%).

5 **Etapa B: Preparação de terc-butil 4-(benziloxi)piridin-2-ilcarbamato:** A uma solução de 4-(benziloxi)piridin-2-amina (4,6 g, 22,97 mmol) em tBuOH (50 mL) foi adicionado boc-anidrido (5,57 g, 25,5 mmol). Depois de aquecimento a 50°C por 1 hora, etanol (200 mL) foi adicionado à mistura de reação. A mistura em temperatura ambiente foi filtrada para fornecer o produto sólido (5,89 g, 85%).

10 **Etapa C: Preparação de terc-butil 4-hidroxipiridin-2-ilcarbamato:** A uma solução de terc-butil 4-(benziloxi)piridin-2-ilcarbamato (5,89 g, 19,6 mmol) em metanol foi adicionada paládio em carbono (1,04 g, 0,981 mmol). Depois de agitação sob um balão de hidrogênio em temperatura ambiente por 70 minutos, os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e solidificado sob alto vácuo para fornecer o produto (4,12 g, 99%) como um sólido branco.

15 **Etapa D: Preparação de terc-butil 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-ilcarbamato:** A uma solução de terc-butil 4-hidroxipiridin-2-ilcarbamato (4,12 g, 19,6 mmol) e 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno (3,34 g, 21,6 mmol) em DMF (40 mL) foi adicionado K₂CO₃ (4,06 g, 29,04 mmol). Depois de aquecimento a 65°C por 64 horas, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e despejada em água gelada (200 mL). A mistura de reação foi extraída várias vezes com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram

concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (20% acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto (2,03 g, 30%).

Etapa E: Preparação de 4-(2-metil-4-

5 **nitrofenoxi)piridin-2-amina:** A uma solução de terc-butil 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-ilcarbamato (1,0 g, 2,90 mmol) em diclorometano (28 mL) foi adicionado TFA (4 mL). Depois de agitação a temperatura ambiente por 6 horas,. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi usado sem purificação adicional.

Etapa F: Preparação de 7(2-metil-4-nitrofenoxi)H-imidazo[1,2-a]piridina:

A uma solução de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (0,71 g, 2,90 mmol) em diclorometano (25 mL) foi adicionado NaHCO₃ saturado (25 mL) seguido por cloroacetaldeído (1,14 g, 7,24 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 16 horas, a mistura foi diluída com água e diclorometano. A camada aquosa foi extraída com diclorometano e os orgânicos combinados foram secos e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado para fornecer o produto (0,61 g, 78%) como um sólido amarelo pegajoso.

Etapa G: Preparação de 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-

25 **iloxi)-3-metilbenzenamina:** A uma solução de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)H-imidazo[1,2-a]piridina (0,59 g, 2,19 mmol) em etanol foi adicionado paládio em carbono (0,116 g, 0,11 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio por 16 horas, os sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida e solidificado sob alto vácuo para fornecer o produto (0,51 g, 97%) como uma espuma branca.

Etapa H: Preparação de N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina:

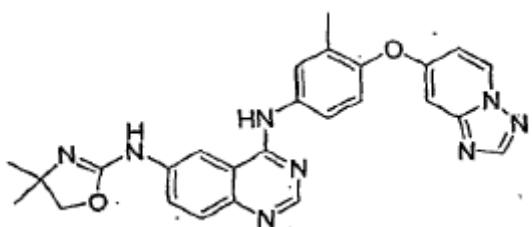
5 a uma mistura de 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina (0,124 g, 0,518 mmol) e 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)methyleneamino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiouréia (0,151 g, 0,471 mmol) em acetato de isopropila (2 mL) foi adicionado ácido acético (1 mL). Depois de agitação a temperatura ambiente por 16 horas, hexanos foram adicionados à mistura e o sólido amarelo foi coletado por filtração. A uma solução desse produto dissolvida em THF (1 mL) foi adicionado tosil cloreto (0,180 g, 0,942 mmol) e 10 NaOH (2,8 mL de 1M de solução). Depois de agitação a temperatura ambiente por 30 minutos, água foi adicionada à mistura e ela foi extraída com acetato de etila duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com NaOH (1 M) e salmoura. A solução foi seca, filtrada, e concentrada sob 15 pressão reduzida. O resíduo amarelo foi triturado com acetato de etila/MTBE para fornecer o produto (0,10 g, 44%) como um sólido branco. MS APCI (+) m/z 480 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,54 (d, J = 7 Hz), 8,48 (s, 1H), 8,00 (br, s, 1H), 7,84 (m, 3H); 7,66 (d, 1H, J= 8 Hz), 7,50 (br, s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J= 8 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 7 Hz, 2 Hz), 6,53 (d, 1H, J= 2 Hz), 4,08 (br, s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

20

25

30

Exemplo 11



N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina

Etapa A: Preparação de (Z)-N,N-dimetil-N'-(4-(2-

5 **metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)formamidina:** A uma solução de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina (2,05 g, 8,34 mmol) em etanol (9 mL) foi adicionada dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (1,18 mL, 8,34 mmol). Depois de aquecimento a 80°C por 1 hora, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto como um óleo escuro.

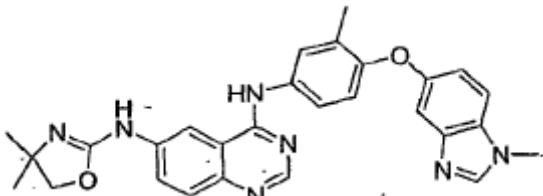
Etapa B: Preparação de 7-(2-metil-4-nitrofenoxi)-

15 **(1,2,4}triazolo[1,5-a]piridina:** a uma solução resfriada (0°C) de (Z)-N,N-dimetil-N'-(4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-il)formamidina (1,00 g, 3,33 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionada piridina (0,54 mL, 6,66 mmol) e ácido hidroxilamina sulfônico (0,427 g, 3,66 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 2 horas, o precipitado foi filtrado para fornecer o produto (0,442 g, 49%) como um sólido branco.

Etapa C: O composto de título foi preparado de acordo

com o procedimento para o Exemplo 1 usando [7-(2-metil-4-nitrofenoxi)41,2,4]triazolo[1,5-a]piridina no lugar de 2-metil-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol. MS APCI (+) 25 m/z 481 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCL₃) δ 9,58 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (br, m, 2H), 7,67 (br, s, 1H), 7,47 (br, s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

30 **Exemplo 12**



N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(1-
 5 metil -1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)quinazolina-4,6-
diamina

Etapa A: Preparação de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobenzenamina: A uma solução de 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno (2,02 g, 13,0 mmol) e 4-amino-3-nitrofenol (2,22 g, 14,4 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado carbonato de césio (5,28 g, 16,2 mmol). Depois de aquecimento a 60°C por 10 horas, a mistura foi diluída com água (100 mL) e filtrada. O precipitado foi lavado com água e seco em ar para fornecer o produto (3,28 g, 87%) como um sólido escuro.

Etapa B: Preparação de N-metil-4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobenzenamina: A uma solução de hidróxido de sódio (10,2 g em 10,5 mL de água) foi adicionado tolueno (15 mL), 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobenzenamina (2,00 g, 6,92 mmol), dimetil sulfato (750 μL, 7,88 mmol) e sulfato de tetrabutilamônio (0,277 g, 0,816 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente, a mistura de reação resfriada (0°C) foi diluída com água (100 mL) e extraída com diclorometano (100 mL). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (diclorometano) para fornecer o produto (1,90 g, 91%).

Etapa C: preparação de 4-(4-amino-2-metilfenoxi)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina: A uma solução de N-metil-4-(2-

metil-4-nitrofenoxi)-2-nitrobenzenamina (1,90 g, 6,27 mmol) em acetato de etila (10 mL) e etanol (20 mL) foi adicionado 10% Pd/C (0,342 g, 0,321 mmol). Depois de agitação sob 50 psi (344,73 kPa) de hidrogênio por 1 hora, a mistura foi 5 filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo transparente.

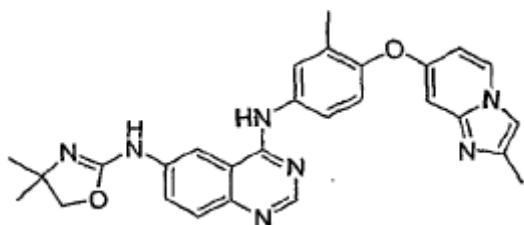
Etapa D: Preparação de N-(3-metil-4-(1-metil-1H-benzozd]imidazol-5-iloxi)fenil)formamida: 4-(4-amino-2-metilfenoxi)-N1-metilbenzeno-1,2-diamina (1,52 g, 6,25 mmol) foi dissolvida em ácido fórmico (15 mL) e aquecida até refluxo por 6 horas. Depois de resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com água (100 mL) e neutralizada com bicarbonato de sódio. A mistura foi dividida entre água e diclorometano. A camada orgânica foi 15 lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto (1,70 g, 97%).

Etapa E: Preparação de 3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzenamina: A uma solução de HCl concentrado aquoso (10 mL) em metanol (10 mL) foi adicionada N-(3-metil-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)fenil)formamida (1,70 g, 6,04 mmol). Depois de aquecimento até refluxo por 2 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (100 mL). A mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano. A solução orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto.

Etapa F: O composto de título foi preparado de acordo 30 com o procedimento para o Exemplo 1 usando 3-metil-4-(1-

metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzenamina no lugar de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)benzenamina. MS APCI (4-) m/z 494 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (br, s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (c, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

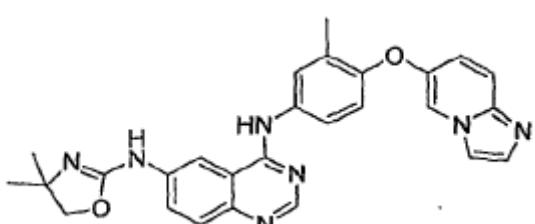
Exemplo 13



N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-N4-(3-metil-4-(2-metil-H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)fenoil)quinazolina-4-6-diamina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo usando cloroacetona no lugar de cloroacetaldeído. MS APCI (+) m/z 494 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,66 (br, s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,71 (dd, 1 H), 6,45 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,11 (s, 6H).

Exemplo 14



N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenoil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina

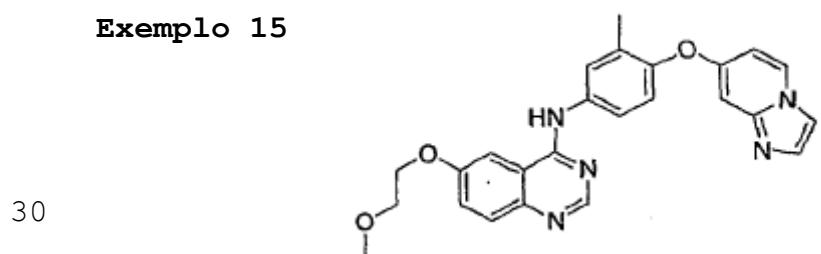
Etapa A: Preparação de 2-cloro-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridina: a uma suspensão de 6-cloropiridin-3-ol (3,37 g, 26,0 mmol) e K₂CO₃ (7,19 g, 52,0 mmol) em DMF

(200 mL) foi adicionado 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno (4,44 g, 28,6 mmol). Depois de aquecimento a 50 °C por 16 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e despejada em água e extraída com acetato de etila (2 X). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo amarelo.

Etapa B: **Preparação de 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina:** A uma solução de 2-cloro-5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridina (1,13 g, 4,27 mmol), XPHOS (0,097 g, 0,205 mmol) e Pd₂dba₃ (0,078 g, 0,0853 mmol) em THF (32 mL) foi adicionado LHMDS (8,53 mL, 8,53 mmol). Depois de aquecimento a 65 °C por 1 hora, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A mistura foi concentrada em sílica e cromatografada (10% metanol em acetato de etila) para fornecer o produto (0,336 g, 33%).

Etapa C: O composto de título foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 10 usando 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina no lugar de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina. MS APCI (+) m/z 480 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (hr, s, 1H), 7,73 (br, s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 15



N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A: Preparação de quinazolina-4,6-diol: Uma mistura de ácido 2-amino-5-hidroxibenzóico (19,64 g, 128 mmol), 1,3,5-triazina (15,6 g, 192 mmol), e piperidina (9 mL, 92,4 mmol) foi aquecida a 60°C em metanol (60 mL) por 2 horas. Depois de resfriamento a 0°C, a mistura foi filtrada. O sólido foi lavados com metanol frio e seco sob alto vácuo para fornecer o produto (15 g, 72%) como um sólido branco.

Etapa B: Preparação de acetato de 4-hidroxiquinazolin-6-il: Uma mistura de quinazolina-4,6-diol (20 g, 123 mmol) e anidrido acético (186 mL, 1,97 mol) foi aquecida a 100°C em piridina (30 mL) por 2 horas. Depois de resfriamento até a temperatura ambiente, gelo (200 g) foi lentamente adicionado à mistura de reação. O precipitado foi filtrado, lavado com água fria, e seco sob alto vácuo para fornecer o produto (16,25 g, 65%) como um sólido amarelo pálido.

Etapa C: Preparação de acetato de 4-cloroquinazolin-6-il: A uma solução de 4-hidroxiquinazolin-6-il acetato (12,0 g, 58,8 mmol) em cloreto de tionila (50 mL) foi adicionado DMF (0,5 mL). Depois de aquecimento a 90°C por 3 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e azeotropada com tolueno para fornecer o produto (11,8 g, 90%) como um sólido quase branco.

Etapa D: . Preparação de acetato de cloridrato de 4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il:

quinazolin-6-il: Uma mistura de 4-cloroquinazolin-6-il acetato (930 mg, 4,18 mmol) e 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina (1,10 g, 4,60 mmol) dissolvida em

isopropanol (20 mL) foi aquecida até refluxo por 2 horas. Depois de resfriamento até a temperatura ambiente, o precipitado foi coletado via filtração e lavado com isopropanol e éter. O precipitado foi seco ao ar para fornecer o produto (820 mg, 43%).

Etapa E: Preparação de 4-(4-(H-imidazo[1.2-

a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ol: A uma solução de cloridrato de 4-(4-(1-1-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3- metilfenilamino)quinazolin-6-il acetato (820 mg, 1,78 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado hidróxido de amônio (10 mL). Depois de agitação em temperatura ambiente por várias horas, o precipitado foi coletado via filtração e lavado com THF. O precipitado foi seco ao ar para fornecer o produto (581 mg, 85%) como um sólido branco.

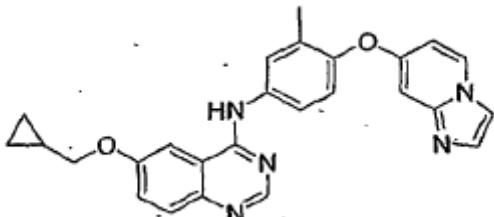
Etapa F: Preparação de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:

Uma mistura de 4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3- metilfenilamino)quinazolin-6-ol (578 mg, 1,27 mmol), carbonato de césio (1,60 g, 4,91 mmol), iodeto de sódio (190 mg, 1,27 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (150 µL, 1,58 mmol) em DMF (10 mL) foi aquecida a 80°C por 3 horas. Depois de resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi dividido entre diclorometano e água. A camada orgânica foi lavada com água (4 X) e salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (100:7:0.1 diclorometano/metanol/trietilamina) para fornecer o produto (365 mg, 65%) como espuma. A 325 mg desse produto dissolvido em metanol (10 mL) foi adicionado monohidrato de ácido tosilico (280 mg). Depois de agitação a temperatura

ambiente por 45 minutos, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter, filtrado e seco ao ar para fornecer o produto (576 mg) como o sal de bis-tosilato. MS APCI (+) m/z 442 (M+1) detectado;

5 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,46 (d, 1H, J= 8 Hz), 7,43 (s, 1H), 6,79 (dd, 2H, ,1= 11 Hz, 2 Hz), 6,54 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,49 (dd; 1 H, J = 9 Hz, 2 Hz), 6,45 (dd, 1H, J= 9, Hz, 3 Hz), 6,38 (d, 4H, J= 9 Hz), 6,02 (dd, 1 H, J= 7 Hz, 2 Hz), 5,99 (d, 1H; ,1= 9 Hz), 5,89 (d, 4H, J= 9 Hz), 5,71 10 (d, 1H, J= 3 Hz), 3,07 (m, 2H), 2,51 (rn, 2H), 2:15 (s, 3H), 1,04 (s, 6H), 0,95 (s, 3H).

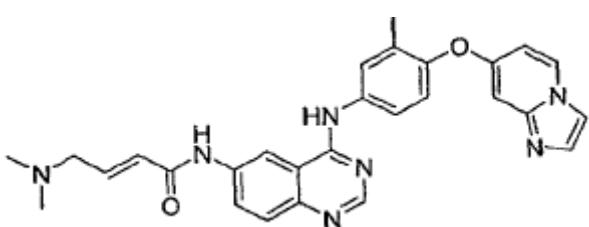
10

Exemplo 16

15

N- (4- (H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metil fenil)-6-(ciclopropilmetoxi)quinazolin-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 15 usando (bromometil)ciclopropano no lugar de 1-bromo-2-metoxietano. MS APCI (+) m/z 438 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J= 8 Hz), 7,82 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,50 (m, 3H), 7,44 (dd, 2H, J= 9 Hz, 2 Hz), 6,93 (d, 1 H, J= 9 Hz), 6,74 (dd, 1H, J = 7 Hz, 2 Hz), 6,54 (d, 1H, J= 2 Hz), 3,72 (d, 2H, J= 7 Hz), 2,11 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,21 (m, 2H).

Exemplo 17

30

(E)-N-(4-(4-(H-imidazopiridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

Etapa A: Preparação de 6-nitroquinazolin-4-ol: Uma mistura de ácido 2-amino-5-nitrobenzóico (1.000 g, 5 mol) e formamidina acetato (1.000 g, 10 mol) foi dissolvida em metoxietanol (4 L) e aquecida a 115°C por 16 horas. Depois de resfriamento da mistura até a temperatura ambiente, água gelada (5L) foi adicionada e a mistura foi agitada por 30 minutos antes de coletar o produto (125 g, 14%) por filtração.

Etapa B: Preparação de 4-cloro-6-nitroquinazolina: A uma solução de 6-nitroquinazolin-4-ol (4,40 g, 23,01 mmol) e N-eti-N-isopropilpropan-2-amina (11,89 g, 92,04 mmol) em dicloroetano (50 mL) foi adicionado fosforil tricloreto (7,06 g, 46,02 mmol). Depois de aquecimento a 80°C por 16 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi concentrada novamente com tolueno (2 X 100 mL) para fornecer o produto.

Etapa .C: Preparação de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-nitroquinazolin-4-amina: A uma solução de 4-cloro-6-nitroquinazolida (4,62 g, 22,02 mmol) em dicloroetano/t-butanol (20 ML, 1:1) foi adicionada 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina (5,270 g, 22,02 mmol). Depois de aquecimento a 80°C por 2 horas, a mistura foi resfriada a 0°C e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano frio (50 mL) para fornecer o produto como o sal de HCl. O sólido foi suspenso em diclorometano/isopropanol (50 mL/8 mL) e lavados com NaHCO₃ saturado (50 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 50 mL). Os orgânicos combinados foram

secos sobre Na_2SO_4 e concentrados para fornecer o produto (7,05 g, 78%).

Etapa D: Preparação de N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolina-4,6-diamina: a N-

5 (4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-nitroquinazolin-4-amina (4,665 g, 11,31 mmol) em etanol (100 mL) foi adicionado Pd/C (1 g). Depois de agitação a temperatura ambiente sob um balão de hidrogênio por 4 horas, a mistura foi filtrada através de celite e os 10 sólidos foram lavados com etanol (100 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto (3,89 g, 90%).

Etapa E: Preparação de hidrocloridrato de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil cloreto:

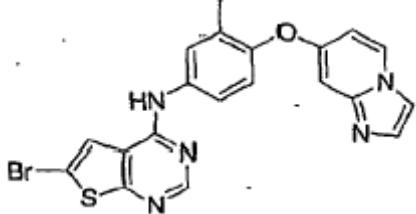
15 A cloridrato de ácido (E)-4-(dimetilamino)but-2-enóico (110 mg, 0,664 mmol) em acetonitrila (1,5 mL) foi adicionada oxalil dicloreto (75,9 mg, 0,598 mmol) seguido por uma gota de DMF. Depois de aquecimento a 60°C por 30 minutos, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente 20 e concentrada a 0,5 mL de volume total. A solução resultante foi usada sem purificação adicional.

Etapa F: Preparação de (E)-N-(4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-enamida: a uma solução resfriada (0°C)

25 de cloridrato de (E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil cloreto (0,122 g, 0,664 mmol) foi adicionada em gotas uma solução de N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolina-4,6-diamina (0,127 g, 0,332 mmol) em NMP (1,5 mL). Depois de agitação a 0°C por 2 horas, NaHCO_3 saturado 30 (15 mL) foi adicionado à mistura. A camada aquosa foi

extraída com acetato de etila (2 x 10 mL). Os orgânicos combinados foram secas sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (diclorometano/metanol/30% NH_4OH 20:1.5:0,01) para fornecer 5 o produto (16 mg, 10%). MS EST (+) m/z 494 ($\text{M}+1$) detectado; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J=7$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J=14$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7,40 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7,02 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, $J=9$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J=8$ Hz, 2 Hz), 6,43 (s, 1H), 6,34 (d, 1H, $J=14$ Hz), 3,08 (d, 2H, $J=5$ Hz), 2,24 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).

Exemplo 18



15

N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-amina

Etapa A: Preparação de 6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol: A uma solução de tieno[2,3-d]pirimidin-4-ol (3,0 g, 20 mmol) em ácido acético glacial (40 mL) foi adicionado bromo (6,3 g, 39 mmol). Depois de aquecimento a 80°C por 1,5 hora, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e despejada em NaHCO_3 saturado e gelo. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o 25 produto.

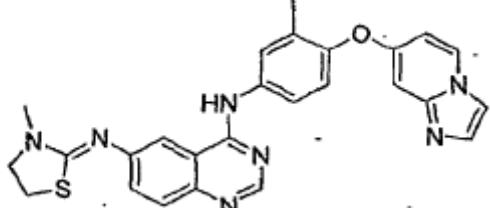
Etapa B: Preparação de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina: A 6-bromotieno[2,3-d]pirimidin-4-ol (3,0 g, 19,7 mmol) foi adicionado oxicloreto de fósforo (5 mL). Depois de aquecimento a 80°C por 1,5 hora, a mistura de 30 reação foi despejada em NaHCO_3 saturado e gelo. O sólido

foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o produto (4,06 g, 83%) como um sólido marrom.

Etapa C: Preparação de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-bromotieno[2,3-d]

5 **pirimidin-4-amina:** A uma solução de 6-bromo-4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (0,569 g, 2,58 mmol) e 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina (0,60 g, 2,51 mmol) em dicloroetano/isopropanol (11 mL) foi adicionado DIEA (0,44 mL, 2,51 mmol). Depois de aquecimento a 60° C por 64 horas, a mistura de reação foi desenvolvida com isopropanol/diclorometano. A solução orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (gradiente-0% a 8% metanol/7N NH₃/acetato de etila). O produto bruto foi purificado também por 10 cromatografia líquida de fase reversa. MS ESI.(+) m/z 452, 454 (M+1, Br padrão) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (d, 1H, J = 7 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,78 • (dd, 1H, J = 3 Hz, 9 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J = 9 Hz), 20 6,96 (dd, 1H, 2 Hz, 7 Hz), 6,63 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Exemplo 19



25 **(Z)-N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(3-metiltiazolidin-2-ilideno)quinazolina-4,6-diamina**

Etapa A: Preparação de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isotiocianatoquinazolin-4-amina:

A uma solução de N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)quinazolina-4,6-diamina (0,292 g, 0,764

mmol) em THF/dicloroetano (6 mL/3 mL) foi adicionado di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (0,150 g, 0,840 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 1 hora, 80% do solvente foi evaporado e DMF (4 mL) foi adicionado. A solução de reação foi agitada por mais 1 hora para fornecer o produto bruto.

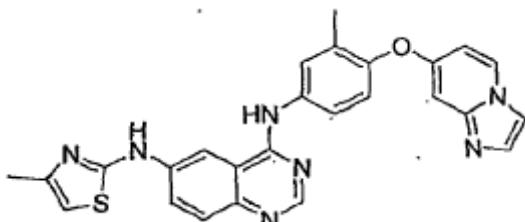
Etapa B: Preparação de 3-(4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metiltiouréia: A N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-isotiocianatoquinazolin-4-amina (0,324 g, 0,763 mmol) foi adicionado 2-(metilamino)etanol (0,115 g, 1,53 mmol). Depois de agitação por 2 horas, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o produto bruto.

Etapa C: Preparação de (Z)-N4-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(3-metiltiazolidin-2-ilideno)quinazolina-4,6-diamina: A uma solução de 3-(4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-il)-1-(2-hidroxietil)-1-metiltiouréia (0,38 g, 0,76 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado NaOH (40%, 3,8 mmol) seguido por 4-metilbenzeno-1-sulfônico cloreto (0,29 g, 1,5 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 2 horas, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (diclorometano/metanol/30% NH₄OH 20:1:0,02) para fornecer o produto. MS APCI (+) m/z 482 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (in, 2H), 8,18 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, 7 Hz), 7,7 (s, H), 7,62 (rn, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,8 (rn, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,26 (m, 2H),

3,78 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Exemplo 20

5



N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina

Etapa A: Preparação de 6-iodoquinazolin-4-ol: Uma mistura de ácido 2-amino-5-iodobenzóico (125 g, 475 mmol) e formamida (200 mL) foi aquecida a 190°C por 2 horas. Depois de resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi despejada em água (500 mL) e agitada por 2 horas. Os sólidos foram filtrados e secos sob alto vácuo para fornecer o produto (108 g, 83%).

Etapa B: Preparação de 4-cloro-6-iodoquinazolina: A uma suspensão resfriada (0°C) de 6-iodoquinazolin-4-ol (107,6 g, 396 mmol) e DIEA (138 mL, 791 mmol) em dicloroetano (600 mL) foi adicionada POCl₃ (44,25 mL, 475 mmol). Depois de aquecimento a 90°C por 16 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e os cristais (73,8 g) coletados por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e azeotropado duas vezes com tolueno. Os sólidos (8,3 g) foram triturado com isopropanol (450 mL) e resfriados em um banho de gelo antes da coleta por filtração e secagem sob alto vácuo. Os dois sólidos foram combinados para fornecer o produto (82,1 g, 71%) como um sólido branco.

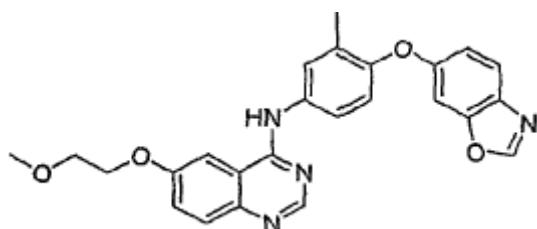
Etapa C: Preparação de cloridrato de N-(4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-Metilfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina: A uma solução de 4-cloro-6-

iodoquinazolina (6,07 g, 20,9 mmol) em isopropanol (83 mL) foi adicionada 4-(H-imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina (5,00 g, 20,9 mmol). Depois de aquecimento a 80°C por 4 horas, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com isopropanol frio e recristalizado de isopropanol para fornecer o produto (2,66 g, 24%) como um sólido amarelo.

Etapa D: Preparação de N4-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-metiltiazol-2-il)quinazolina-

4,6-diamina: Uma solução de cloridrato de N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6-iodoquinazolin-4-amina (0,20 g, 0,378 mmol) e 4-metiltiazol-2-amina (0,086 g, 0,755 mmol) e sódio-2-metilpropan-2-olato (0,145 g, 1,51 mmol), Xanthphos (0,016 g, 0,028 mmol), Pd₂dba₃ (0,017 g, 0,018 mmol) em tolueno (3,6 mL) foi desgaseificado e selado. Depois de aquecimento a 100°C por 16 horas, a mistura foi diluída com água e acetato de etila. O sólido resultante foi filtrado para fornecer o produto como um sólido marrom. MS APCI (+) m/z 480 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H-1), 6,55 (d, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Exemplo 21



N-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A: Preparação de 2-aminobenzeno-1,4-diol: A uma

solução de 2-nitrobenzeno-1,4-diol (3,00 g, 19,34 mmol) em etanol (100 mL) foi adicionado 10% paládio em carbono (0,600 g, 0,564 mmol). Depois de agitação sob 40 psi (275,79 kPa) de hidrogênio por 2 horas, a mistura foi 5 filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto como um sólido.

Etapa B: Preparação de benzo[d]oxazol-5-ol: A uma solução de 2-aminobenzeno-1,4-diol (2,40 g, 19,2 mmol) em trietilortoformato (10 mL) foram adicionadas 3 gotas de HCl concentrado. Depois de aquecimento a 65 °C por 30 minutos e agitação em temperatura ambiente por 6 horas, a mistura foi despejada em água e extraídas com acetato de etila (2 X). A fase orgânica foi lavados com HCl (2N) e NaHCO₃ saturado, seca, e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o 15 produto (2,09 g, 81%) como um sólido vermelho-preto.

Etapa C: Preparação de 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol: A uma solução de benzo[d]oxazol-5-ol (1,50 g, 11,10 mmol) e 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno (1,89 g, 12,21 mmol) em DMF foi adicionado 20 carbonato de césio (1,81 g, 5,55 mmol) e carbonato de potássio (2,30 g, 16,65 mmol). Depois de aquecimento a 50 °C por 16 horas, a mistura foi despejada em água gelada e extraída com acetato de etila (3 X). Os orgânicos combinados lavados com salmoura, secos, e concentrados sob 25 pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (30% acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto (1,69 g, 56%) como um sólido branco.

Etapa D: Preparação de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina: A uma solução de 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)benzo[d]oxazol (1,65 g, 6,12 mmol) em etanol

foi adicionado Pd/C (0,130 g, 0,122 mmol). Depois de agitação sob atmosfera de hidrogênio por 16 horas, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para fornecer o produto (0,81 g, 55%) como um óleo amarelo.

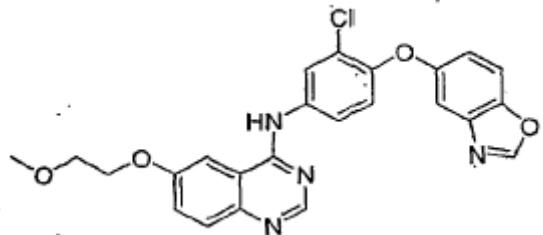
5 **Etapa E: Preparação de 4-cloroquinazolin-6-ol:** Uma mistura de 4-cloroquinazolin-6-il acetato (10,0 g, 44,9 mmol) e amônia (200 mL de 7N de solução em metanol) foi agitada junta por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada a cerca de 3 mL e triturada com éter dietílico 10 para fornecer o produto (6,50 g, 80%) como um sólido castanho.

15 **Etapa F: Preparação de 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)quinazolina:** A uma solução de 4-cloroquinazolin-6-ol (1,00 g, 5,54 mmol), trifenil fosfino (1,45 g, 5,54 mmol) e 2-metoxietanol (0,421 g, 5,54 mmol) 20 em diclorometano (83 mL) foi adicionada diisopropil azodicarboxilato (1,18 g, 5,54 mmol). Depois de agitação a temperatura ambiente por 16 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (30% acetato de etila em hexanos) para fornecer o produto (1,15 g, 87%) como um sólido branco.

25 **Etapa G: N-(4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:** A uma solução de 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)quinazolina (0,199 g, 0,83 mmol) e 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina (0,200 g, 0,83 mmol) em isopropanol (2 mL) e DCE (2 mL). Depois de aquecimento a 80°C por 12 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre NaHCO₃ saturado e EtOAc. A fase aquosa foi extraída 2 x com EtOAc, 30 a fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca

(Na_2SO_4), filtrada e condensada. O resíduo foi cromatografado para fornecer o produto (0,100 g, 27%) como sólidos quase brancos. MS APCI (+) m/z 443 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

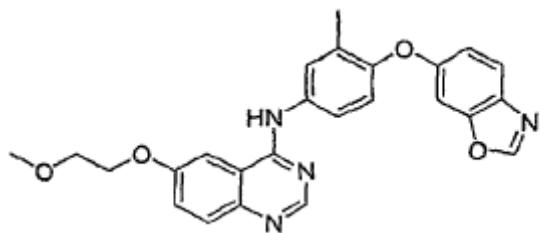
Exemplo 22



N-(4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-clorofenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 21 usando 1-flúor-2-cloro-4-nitrobenzeno no lugar de 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno; com a exceção de que a redução do grupo nitro foi realizada com Zn/NH₄Cl em MeO/THF. MS APCI (+) m/z 463,3 (M+1) detectado.

Exemplo 23



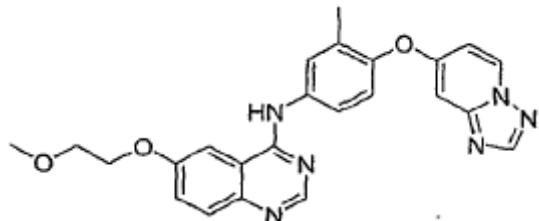
N-(4-(benzo[d]oxazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 21 usando 2-aminobenzeno-1,5-diol no lugar de 2-aminobenzeno-1,4-diol. MS APCI (+) m/z 443 (M+1) detectado; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,77 (m, 2H),

3,36 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Exemplo 24

5

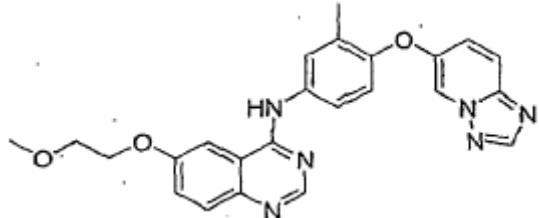


N- (4- ([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-6- (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo
21 usando 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-
10 metilbenzenamina no lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-
3-metilbenzenamina. MS APCI (+) m/z 443,2.

Exemplo 25

15



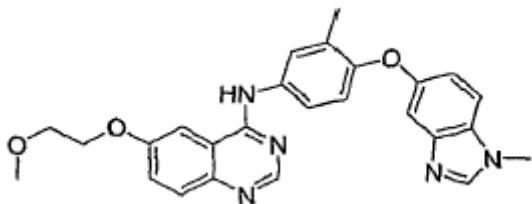
N- (4- ([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-6- (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A. Preparação de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilbenzenamina: Preparado de acordo
20 com o procedimento para o exemplo 11 usando 5-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina no lugar de 4-(2-metil-4-nitrofenoxi)piridin-2-amina.

Etapa B. N- (4- ([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-6- (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:
25 Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 21 usando 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilbenzenamina no lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina. MS APCI (+) m/z 443,3.

Exemplo 26

30

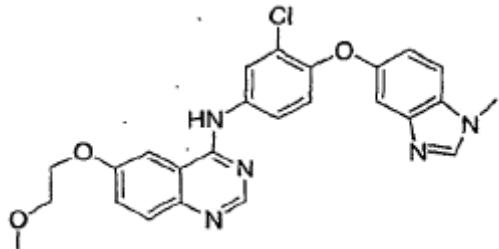


6-(2-methoxyethoxy)-N-(3-methyl-4-(1-methyl-1H-benzod[d]imidazol-

5 5-oxo)benzyl)quinazolin-4-amine

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo
21 usando 3-metil-4-(1-methyl-1H-benzod[d]imidazol-5-oxo)benzenamina no lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-oxo)benzenamina. MS APCI (+) m/z 456 (M+1) detectado; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J= 2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J= 9-Hz, 3 Hz), 7,38 (dd, 1H, J= 9 Hz, 2 Hz), 7,34 (d, 1H, J= 9 Hz), 7,30 (d, 1H, J= 3 Hz), 7,08 (dd, 1H, J= 9 Hz, 2 Hz), 6,87 (d, 1H, J= 9 Hz), 4,23 (m, 2H), 3,85 (s, 314), 3,80 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

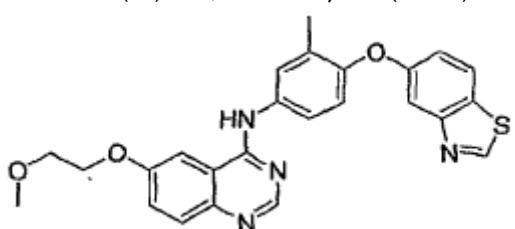
Exemplo 27



N-(3-chloro-4-(1-methyl-1H-benzod[d]imidazol-5-oxo)benzyl)-6-(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo
26 usando 1-flúor-2-cloro-4-nitrobenzeno no lugar de 1-flúor-2-metil-4-nitrobenzeno, com a exceção de que a redução do grupo nitro foi realizada com Zn/NH₄Cl em MeOH/THF. MS APCI (+) m/z 476,3 (M+I) detectado.

Exemplo 28

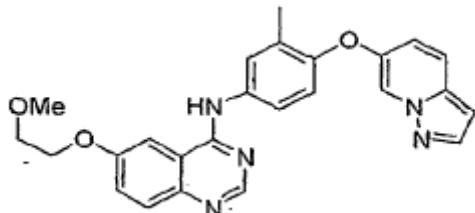


Cloridrato de N-(4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A: Preparação de 4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina: Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 8 usando 5-metoxibenzo[d]tiazol no lugar de 6-metoxibenzo[d]tiazol.

Etapa B: N-(4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina: Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 21 usando 4-(benzo[d]tiazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina no lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina.

Exemplo 29

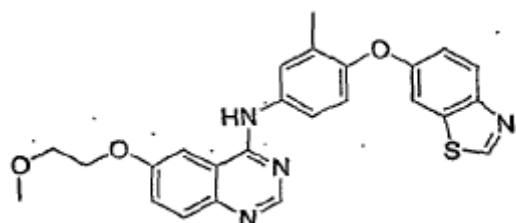


15

Cloridrato de N-(4-(H-pirazolo[1,5-a]piridin-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 21 usando pirazolo[1,5-a]piridin-6-ol (Mild, Y.; e cols., J. Heterociclos, 1996, 43, 2249) no lugar de benzo[d]oxazol-5-ol. MS APCI (+) m/z 442,2 (M+1) detectado.

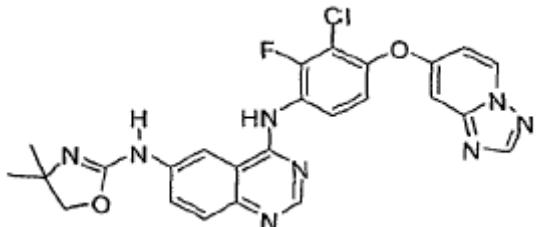
Exemplo 30



25

N-(4-(benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3-metilfenil)-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 21 usando 4-(benzo[d]tiazol-6-iloxi)-3-metilbenzenamina no lugar de 4-(benzo[d]oxazol-5-iloxi)-3-metilbenzenamina.

Exemplo 31

5 **N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina**

Etapa A: Preparação de (Z)-N'--(4-(benziloxi)

piridin-2-il)-N,N-dimetilformamidina: Um frasco de fundo redondo de 250 mL, com estreitamento único foi carregado com 4-(benziloxi)piridin-2-amina (6,012 g, 30,02 mmol), dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (5,535 ml, 39,03 mmol) e etanol (100,1 ml). Umas poucas gotas de TFA foram adicionadas e a reação foi aquecida a 50°C por 4 horas. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação.

Etapa B: Preparação de (Z)-N'-(4-(benziloxi)piridin-2-il)

-N-hidroxiformamidina: Um frasco de fundo redondo de 100 mL, com estreitamento único foi carregado com (Z)-N'-(4-(benziloxi)Piridina-2-il)-N,N-dimetilformamidina (7,66 g, 30,0 mmol), cloridrato de hidroxil amina (2,40 g, 34,5 mmol), propan-2-ol (33,3 ml), e THF (5 ml). A reação foi aquecida a 50°C por 7 horas, então concentrada. O resíduo foi titulado com EtOAc/THF e filtrado. O filtrado foi concentrado e triturado com diclorometano para fornecer o produto como um sólido branco.

Etapa C: Preparação de 7-(benziloxi)-[1,2,4]triazol

[1,5-a]piridina: anidrido trifluoracético (2,62 mL, 18,9 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de (Z)-N'-(4-

(benziloxi)piridin-2-il)-N-hidroxiformamidina (4,37 g, 17,9 mmol) em THF (180 mL), e a mistura foi resfriada a 0°C. O banho de gelo foi então removido e a reação foi agitada por 12 horas. A reação foi concentrada a cerca de 15-25 mL, 5 então despejada em 400 mL de 1 M NaOH gelado. A mistura foi agitada por 1 hora. Os sólidos brancos resultantes foram coletados por filtração, lavados com hexanos, e secos sob alto vácuo por 1 hora para fornecer o produto desejado.

Etapa D: Preparação de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-

10 **7-ol:** Um frasco de fundo redondo de 250 mL, com estreitamento único foi carregado com 7-(benziloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (3,20 g, 14,2 mmol), Pd/C (0,756 g, 0,710 mmol), e THF (125 mL). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 horas, então 15 filtrada (papel GF) e concentrada a um sólido branco. Os sólidos foram titulados com EtOAc e coletados por filtração para fornecer o produto desejado.

Etapa E: Preparação de terc-butil 3-cloro-2,4-

difluorobenzoato: Um frasco de fundo redondo de 125 mL, com 20 estreitamento único foi carregado com di-terc-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (48,2 ml, 201 mmol), ácido 3-cloro-2,4-difluorbenzóico (9,67 g, 50,2 mmol), e DMF (50 ml). A reação foi aquecida a 80°C por 48 horas. Depois de resfriamento até a temperatura ambiente, a reação foi 25 diluída com NaHCO₃ saturado e EtOAc. A fase aquosa foi extraída com EtOAc, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO₃ saturado e salmoura, secas, filtradas e concentradas para fornecer o produto desejado como um óleo dourado.

30 **Etapa F: Preparação de terc-butil 4-**

([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-

fluorbenzoato: Um frasco carregado com terc-butil 3-cloro-

2,4-difluorbenzoato (0,210 g, 0,845 mmol),

[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (0,114 g, 0,845 mmol),

5 carbonato de césio (0,413 g, 1,27 mmol), e DMF (1,7 ml). A reação foi aquecida a 80°C por 12 horas, então despejada em água gelada. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e purificados por cromatografia flash, eluindo com gradiente de 10% EtOAc/ Hexanos a 50% EtOAc/Hexanos

10 para fornecer o produto desejado.

Etapa G: Preparação de ácido 4-([1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorbenzóico: Um frasco de 25

ml foi carregado com terc-butil 4-([1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorbenzoato (0,060 g, 0,16

15 mmol) e diclorometano (1,6 ml). A reação foi resfriada a 0°C, e ácido 2,2,2-trifluoracético (0,50 ml, 0,16 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 20 minutos, então aquecida até a temperatura ambiente, agitada por mais 3 horas, e então concentrada para fornecer o produto desejado

20 como um resíduo oleoso incolor.

Etapa H: Preparação de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-

a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorobenzenamina: Um frasco

carregado com ácido 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-

iloxi)-3-cloro-2-fluorbenzóico (0,090 g, 0,2925 mmol),

25 trietilamina (0,1223 ml, 0,8776 mmol) e DMF (1,5 ml).

Difenilfosforil azida (0,1630 ml, 0,7313 mmol) foi

adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente

por 3 horas, então água (0,2199 ml, 0,2925 mmol) foi

adicionada. O frasco foi selado e aquecido a 100°C por 1

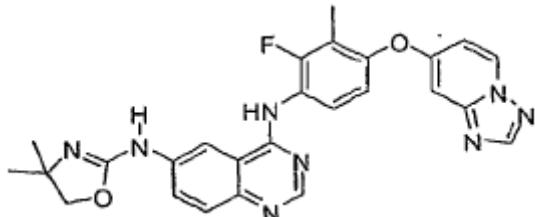
30 hora, então resfriado até a temperatura ambiente e

despejado em 1 N NaOH/gelo. A reação foi extraída com EtOAc, e a camada orgânica foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com um gradiente de 100% EtOAc a 10% (com 6% NH₄OH) MeOH/EtOAc.

Etapa I: Preparação de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina: Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1, usando 4- ([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-cloro-2-fluorbenzenamina no lugar de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)benzenamina. MS APCI (+) m/z 519,3 (M+1, padrão de cloro) detectado.

Exemplo 32

15



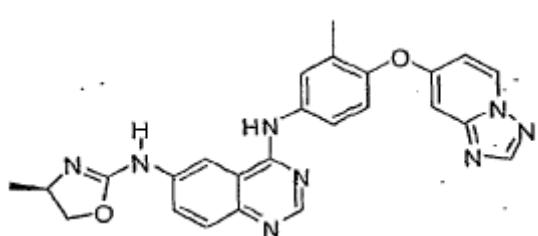
20

N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-2-flúor-3-metilfenil)-N6-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 31, usando ácido 2,4-difluor-3-metilbenzóico no lugar de 3-cloro-2,4-difluorobenzóico. MS APCI (+) m/z 499,3 (M+1) detectado.

25

Exemplo 33

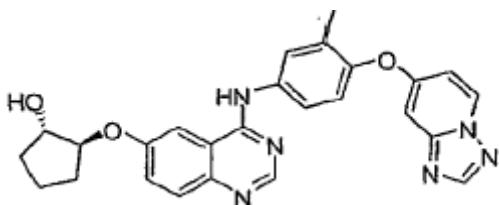


30

(R)-N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-

4,6-diamina

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 1 usando (R)-2-aminopropan-1-ol no lugar de 2-amino-2-metilpropan-1-ol e 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina no lugar de 3-metil-4-(2-metilbenzo[d]oxazol-5-iloxi)benzenamina. MS APCI (+) m/z 467,3 (M+1) detectado.

Exemplo 34**trans-2-(4-(4-((1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-methylphenylamino)quinazolin-6-iloxi)cyclopentanol**

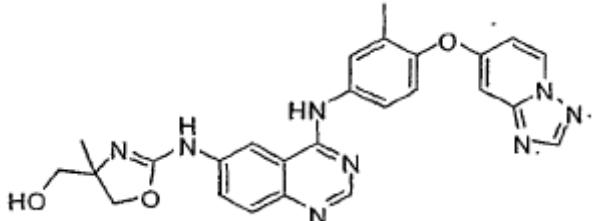
Etapa A: Preparação de cloridrato de 4-(4-((1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-methylfenylamino)quinazolin-6-ol: Preparado de acordo com Exemplo 15 usando 4-((1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina no lugar de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilanilina.

Etapa B: Preparação de trans-2-(4-(4-((1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-methylphenylamino)quinazolin-6-iloxi)ciclopentanol: Um frasco de 50 mL fdoi carregado com cloridrato de 4-(4-((1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-methylfenylamino)quinazolin-6-ol (3,117 g, 7,406 mmol), 6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (0,6924 ml, 7,777 mmol), hidróxido monohidrato de célio (2,736 g, 16,29 mmol), DMF (20 mL). A reação foi aquecida a 92°C por 12 horas, então resfriada até a temperatura ambiente e diluída com 200 mL de água. A mistura foi agitada por 24 horas. O precipitado resultante te foi coletado por filtração,

lavado com água e seco ao ar para fornecer 2,80 g do composto de título como uma mistura racêmica. MS APCI (+) m/z 469,3 (M+1) detectado.

Exemplo 35

5



10

(2-(4-(4-((1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ilamino)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol

Etapa A: Preparação de (E)-N'-(4-(3-(1-(terc-butildifenilsililoxi)-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tioureido)-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida:

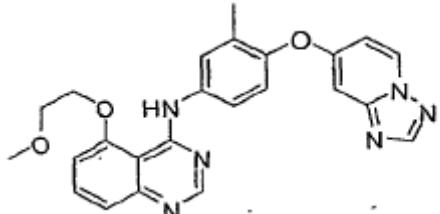
Preparado de acordo com o método do Exemplo 1, usando 2-amino-3-(terc-butildifenilsililoxi)-2-metilpropan-1-ol no lugar de 2-amino-2-metilpropan-1-ol.

Etapa B: Preparação de N4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-(terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina: Preparado de acordo com o método do Exemplo 1, usando (E)-N'-(4-(3-(1-(terc-butildifenilsililoxi)-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tioureido)-2-cianofenil)-N,N-dimetilformimidamida no lugar de 1-(3-ciano-4-((dimetilamino)methyleneamino)fenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)tiouréia e 4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilbenzenamina no lugar de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-3-metilanilina.

Etapa C: Preparação de (2-(4-(4-(1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenilamino)quinazolin-6-ilamino)-

4-metil-4,5-dihidrooxazol-4-il)metanol: TBAF (7,799 mmol, 7,79 mL, 1M em THF) foi adicionado a uma solução de N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-N6-(4-((terc-butildifenilsililoxi)metil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)quinazolina-4,6-diamina (2,866 g, 3,900 mmol) em THF (60 mL). A reação foi agitada por 3 horas e então concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com EtOAc/Hex/MeOH 9:1:1 com 0,1% H₂O para fornecer o composto de título. MS APCI (+) m/z 497,4 (M+1) detectado.

Exemplo 36



N- (4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

Etapa A: Preparação de 5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ol: A uma solução de 2-metoxietanol (0,528 ml, 6,70 mmol) em DMA (6 mL) foi lentamente adicionado 514 mg de uma dispersão a 60% de NaH (0,308 g, 12,8 mmol), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 5-Fluorquinazolin-4(3H)-ona (1,0 g, 6,09 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 2 horas. A reação foi concentrada e o resíduo foi suspenso em EtOH (75 mL) e então filtrados através de papel GF/F. O filtrado foi concentrado para gerar o produto desejado como um sólido amarelo.

Etapa B: Preparação de 4-cloro-5-(2-metoxietoxi)quinazolina: Preparado de acordo com o método 30 do Exemplo 15 usando 5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-ol no

lugar de 4-hidroxiquinazolin-6-il acetato.

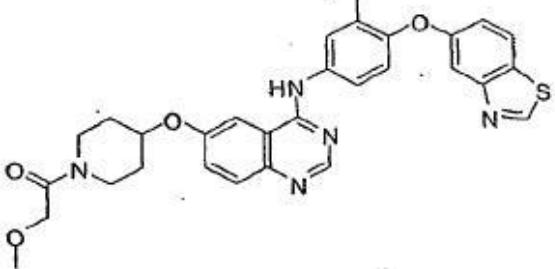
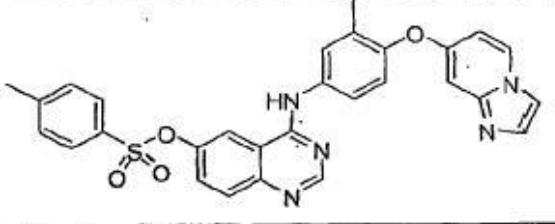
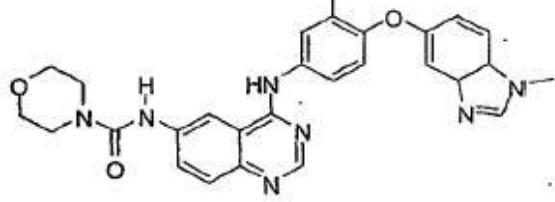
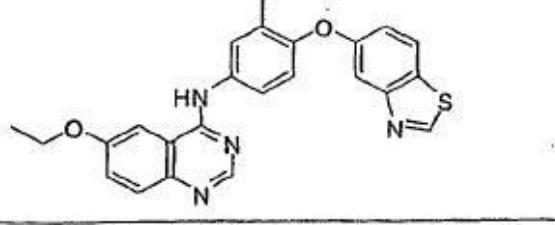
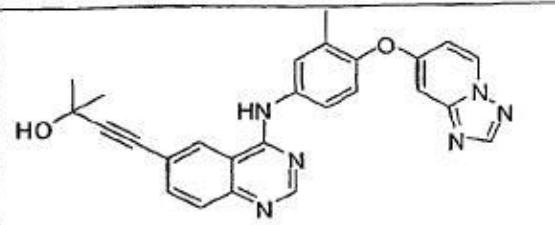
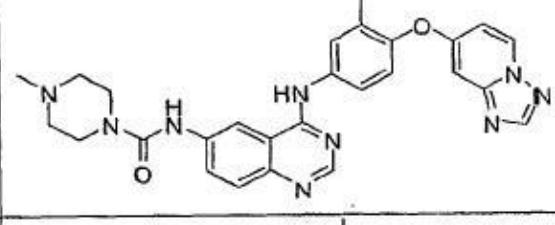
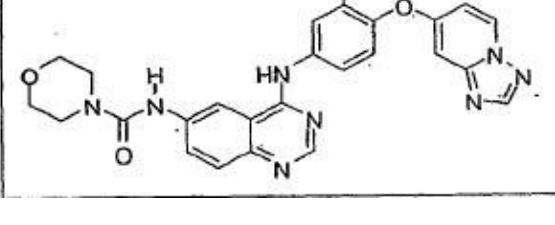
Etapa C: Preparação de N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloxi)-3-metilfenil)-5-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina:

Preparado de acordo com o método do Exemplo 24 usando 4-cloro-5-(2-metoxietoxi)quinazolina no lugar de 4-cloro-6-(2-metoxietoxi)quinazolina. MS APCI (+) m/z 443,1 (M+1) detectado.

Os seguintes compostos também foram preparados de acordo com os métodos acima descritos.

Ex. #	Estrutura	MS m/z
37		511.5 (M+1)detectado
38		443.3 (M+1)detectado
39		443.3 (M+1)detectado
40		442.1 (M+1)detectado
41		522.3 (M+1)detectado
42		435.4 (M+1)detectado

43		418.4 ($M+1$)detectado
5		
44		514.1 ($M+1$)detectado
10		
45		516.1 ($M+1$)detectado
15		
46		518.3 ($M+1$)detectado
20		
47		455.2 ($M+1$)detectado
25		
48		498.0 ($M+1$)detectado
30		
49		496 ($M+1$)detectado
50		538.3 ($M+1$)detectado

5		556.2 (M+1)detectado
10		539.2 (M+1)detectado
15		510.0 (M+1)detectado
20		429.3 (M+1)detectado
25		451.0 (M+1)detectado
30		510.1 (M+1)detectado
		497.0 (M+1)detectado

5	58		476.1 (M+1)detectado
5	59		476.3 (M+1)detectado
10	60		443.3 (M+1)detectado
15	61		463.3 (M+1)detectado
20	62		509.0 (M+1)detectado
25	63		413.3 (M+1)detectado
	64		459.1 (M+1)detectado

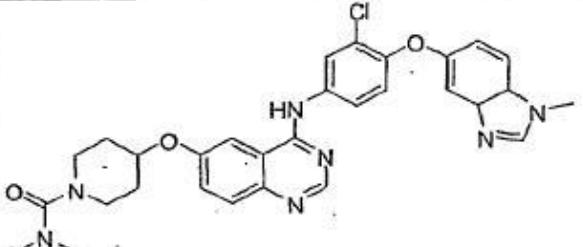
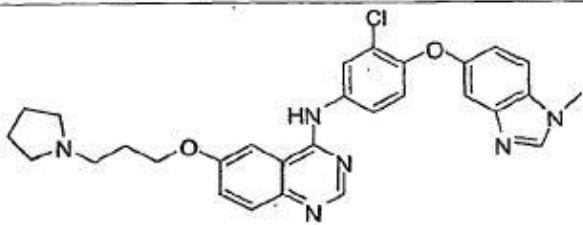
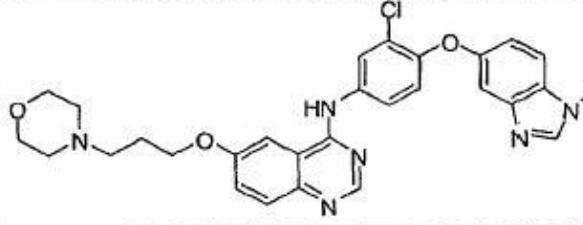
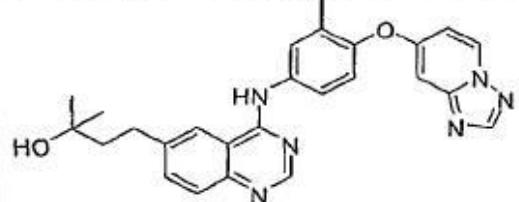
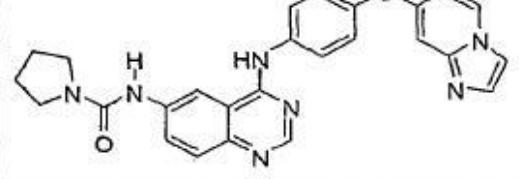
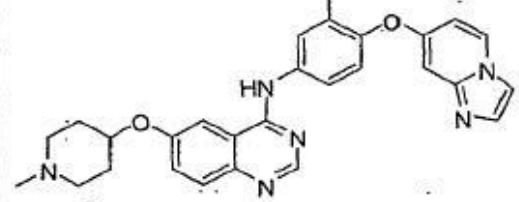
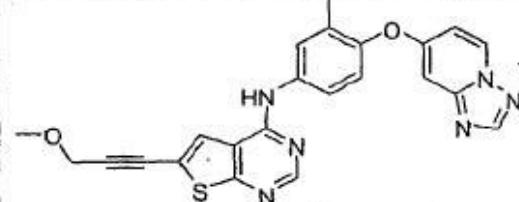
65		443.0 (M+1)detectado	
5			
66		488.2 (M+1)detectado	
10			
67		523.0 (M+1)detectado	
15			
68		494.1 (M+1)detectado	
20			
69		519.3 (M+1)detectado	
25			
70		467.3 (M+1)detectado	
71		457.3 (M+1)detectado	

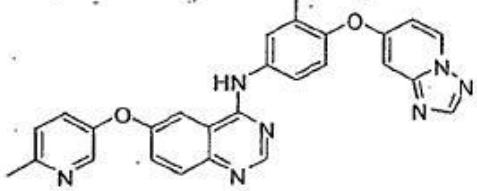
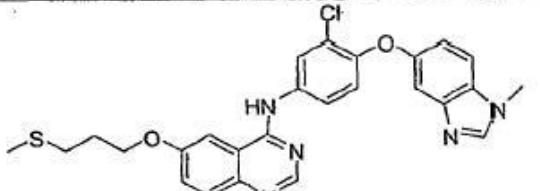
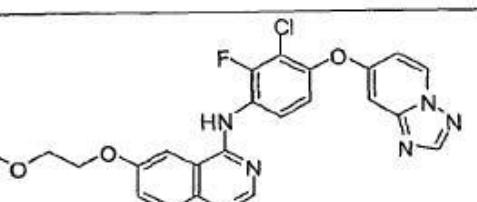
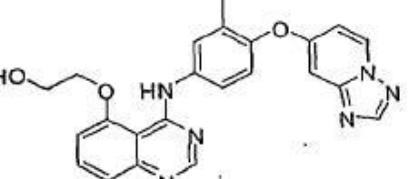
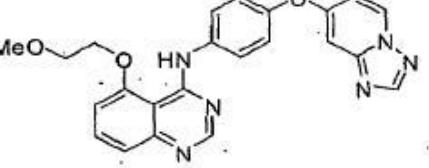
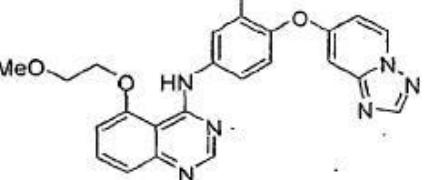
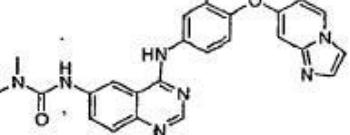
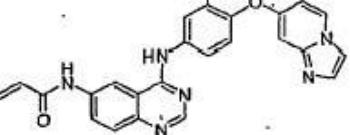
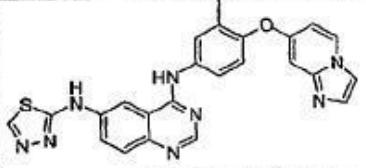
72		523.3 (M+1) detectado
5		
73		463.2 (M+1) detectado
10		
74		513.2 (M+1) detectado
15		
75		432.4 (M+1) detectado
20		
76		476.0 (M+1) detectado
25		
77		447.3 (M+1) detectado
30		
78		467.3 (M+1) detectado

79		481.1 ($M+1$) detectado
5		
80		443.3 ($M+1$) detectado
10		
81		503.2 ($M+1$) detectado
15		
82		443.3 ($M+1$) detectado
20		
83		459.2 ($M+1$) detectado
25		
84		428.1 ($M+1$) detectado
85		499.3 ($M+1$) detectado

86		496.3 (M+1) detectado
87		535.3 (M+1) detectado
88		498.3 (M+1) detectado
89		474.3 (M+1) detectado
90		475.2 (M+1) detectado
91		500.2 (M+1) detectado
92		472.4 (M+1) detectado

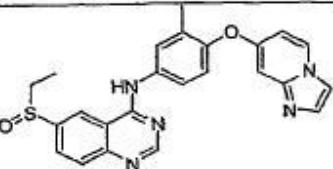
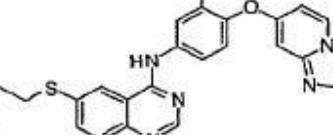
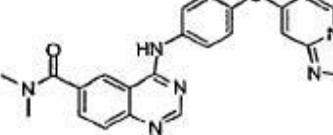
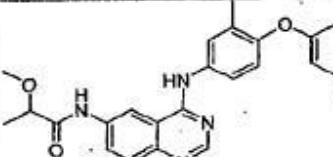
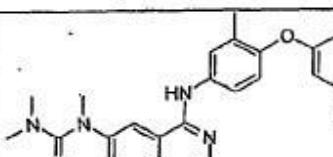
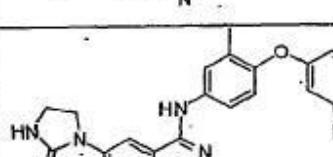
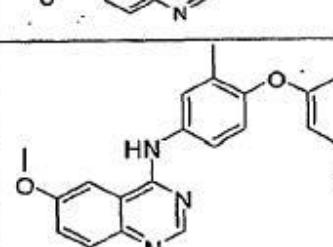
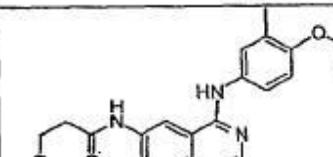
93		498.2 (M+1) detectado
5		
94		501.3 (M+1) detectado
10		
95		508.3 (M+1) detectado
15		
96		526.2 (M+1) detectado
20		
97		545.1 (M+1) detectado
25		
98		524.4 (M+1) detectado
99		524.2 (M+1) detectado

100		572.2 (M+1) detectado
5		
101		529.3 (M+1) detectado
10		
102		545.3 (M+1) detectado
15		
103		455.2 (M+1) detectado
20		
104		480.1 (M+1) detectado
25		
105		481.3 (M+1) detectado
30		
106		443.0 (M+1) detectado

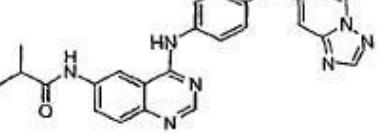
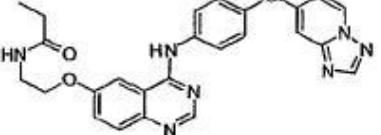
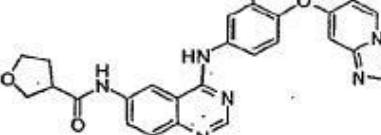
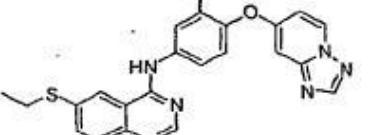
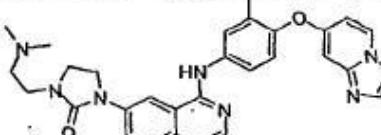
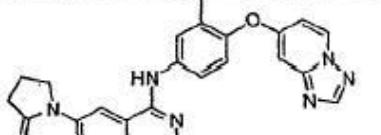
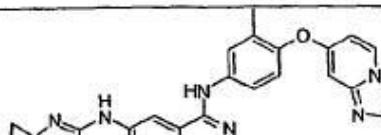
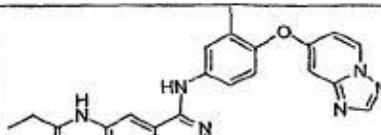
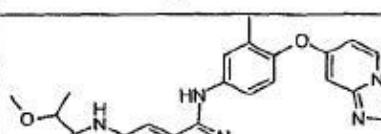
107		476.4 (M+1)detectado
5		
108		506.3 (M+1)detectado
10		
109		481.3 (M+1)detectado
15		
110		429.3 (M+1)detectado
20		
111		443.1 (M+1)detectado
25		
112		463.1 (M+1)detectado
30		
113		454.1 (M+1)detectado
114		437.4 (M+1)detectado
115		467.2 (M+1)detectado

5	116		483.3 (M+1)detectado
10	117		466.4 (M+1)detectado
15	118		481.3 (M+1)detectado
20	119		481.4 (M+1)detectado
25	120		451.4 (M+1)detectado
	121		453.3 (M+1)detectado
	122		453.4 (M+1)detectado
	123		465.2 (M+1)detectado

5	124		495.3 (M+1)detectado
10	125		469.2 (M+1)detectado
15	126		466.3 (M+1)detectado
20	127		523.3 (M+1)detectado
25	128		439.4 (M+1)detectado
	129		455.4 (M+1)detectado
	130		494.3 (M+1)detectado
	131		483.2 (M+1)detectado

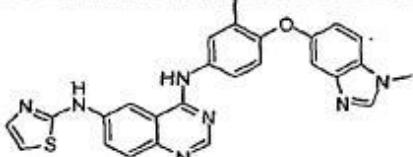
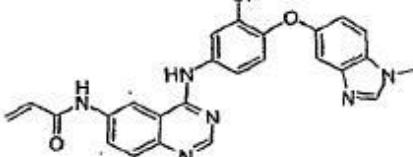
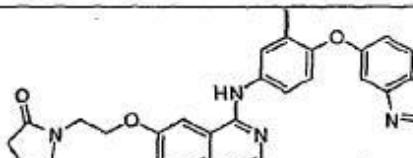
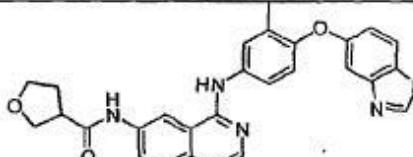
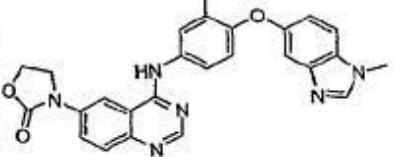
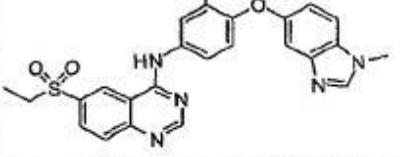
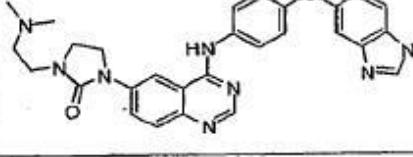
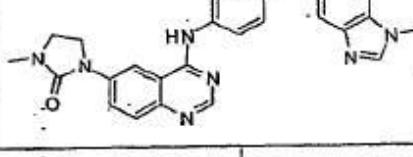
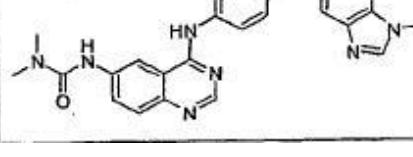
132		444.1 (M+1)detectado
5		
133		428.4 (M+1)detectado
10		
134		439.3 (M+1)detectado
15		
135		469.2 (M+1)detectado
20		
136		468.3 (M+1)detectado
25		
137		452.4 (M+1)detectado
138		398.3 (M+1)detectado
139		469.3 (M+1)detectado

140		460.3 (M+1)detectado
141		469.3 (M+1)detectado
142		495.2 (M+1)detectado
143		497.3 (M+1)detectado
144		469.2 (M+1)detectado
145		467.4 (M+1)detectado
146		454.4 (M+1)detectado
147		484.3 (M+1)detectado
148		429.3 (M+1)detectado

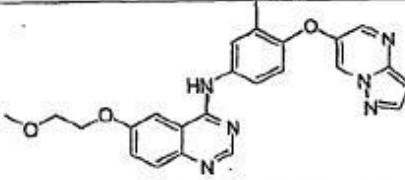
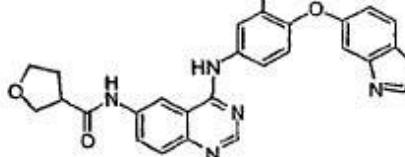
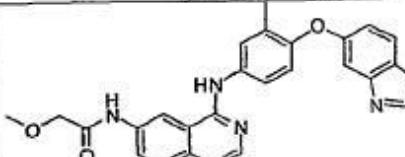
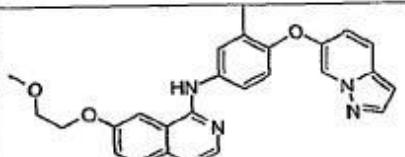
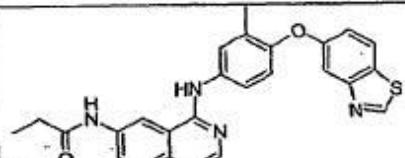
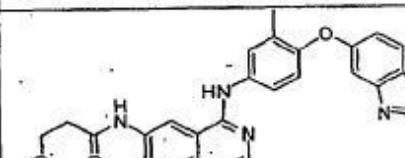
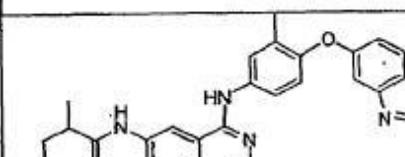
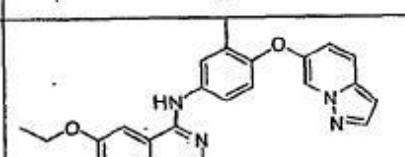
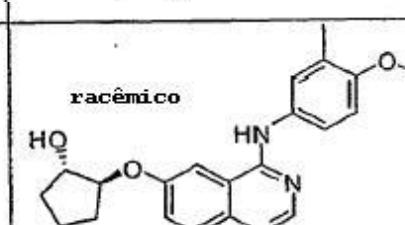
149		454.4 (M+1)detectado
150		484.1 (M+1)detectado
151		482.3 (M+1)detectado
152		429.3 (M+1)detectado
153		524.2 (M+1)detectado
154		452.4 (M+1)detectado
155		479.2 (M+1) detectado
156		440.2 (M+1)detectado
157		470.3 (M+1)detectado

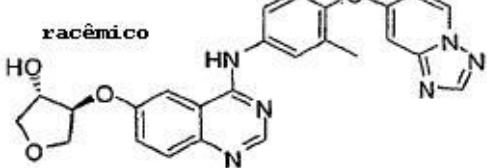
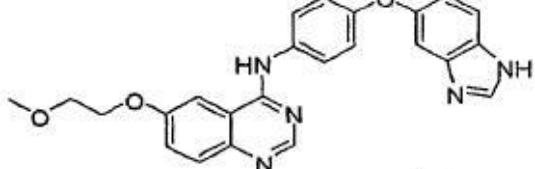
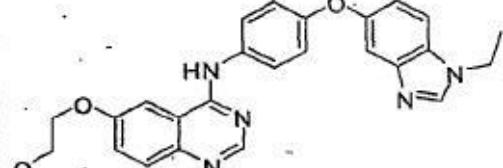
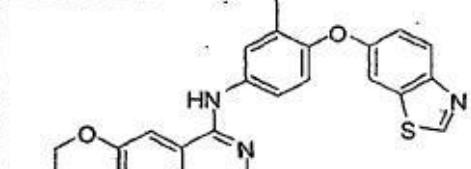
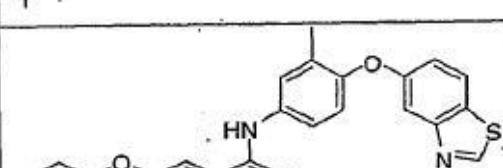
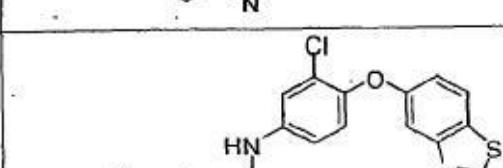
158		471.2 (M+1)detectado
5		
159		455.1 (M+1)detectado
10		
160		453.4 (M+1)detectado
15		
161		413.2 (M+1)detectado
20		
162		456.2 (M+1)detectado
25		
163		467.3 (M+1)detectado
164		445.1 (M+1)detectado
165		496.4 (M+1)detectado
166		496.2 (M+1)detectado

167		439.2 (M+1)detectado
168		466.3 (M+1)detectado
169		438.4 (M+1)detectado
170		495.2 (M+1)detectado
171		461.3 (M+1)detectado
172		497.1 (M+1)detectado
173		497.3 (M+1)detectado
174		469.3 (M+1)detectado
175		482.2 (M+1)detectado

176		480.4 (M+1) detectado
177		471.3 (M+1) detectado
178		509.2 (M+1) detectado
179		495.3 (M+1) detectado
180		467.3 (M+1) detectado
181		474.3 (M+1) detectado
182		537.3 (M+1) detectado
183		480.2 (M+1) detectado
184		468.1 (M+1) detectado

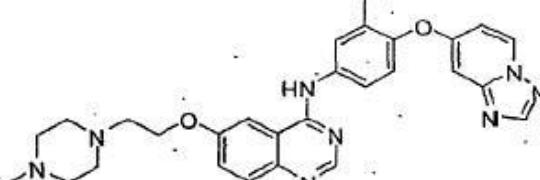
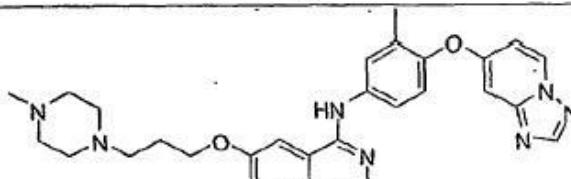
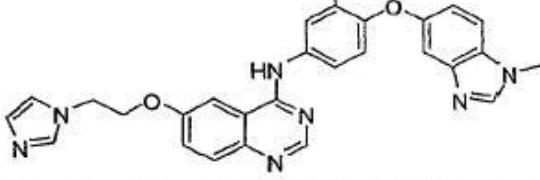
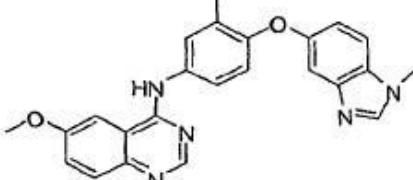
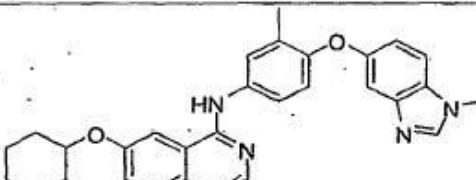
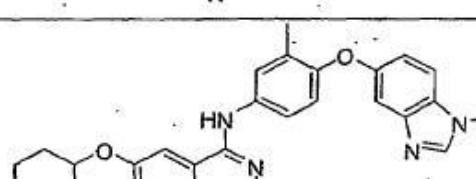
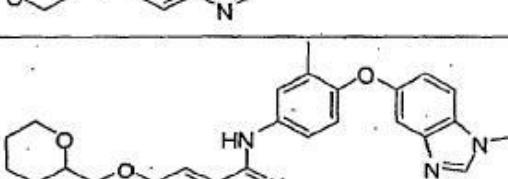
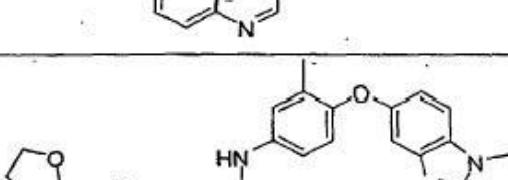
		451.3 ($M+1$) detectado
185		
5		466.3 ($M+1$) detectado
186		
10		483.3 ($M+1$) detectado
187		
188		465.4 ($M+1$) detectado
15		458.1 ($M+1$) detectado
189		
190		442.3 ($M+1$) detectado
20		483.3 ($M+1$) detectado
191		
25		453.3 ($M+1$) detectado
192		
193		509.5 ($M+1$) detectado

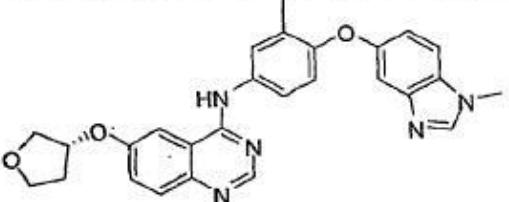
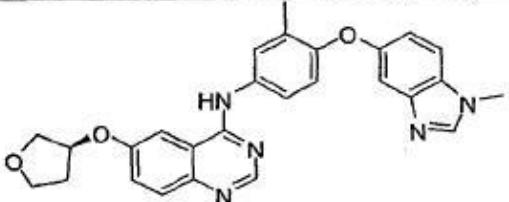
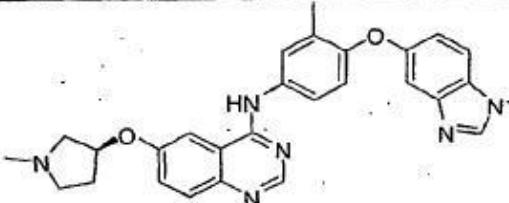
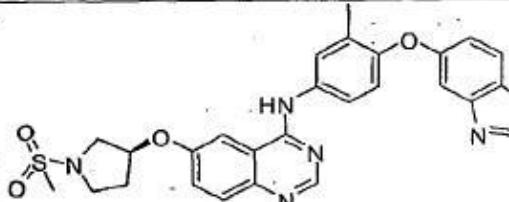
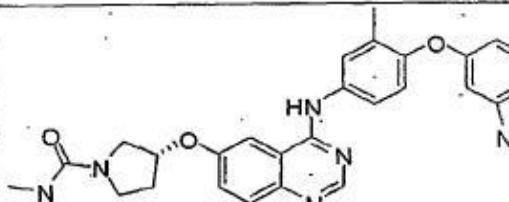
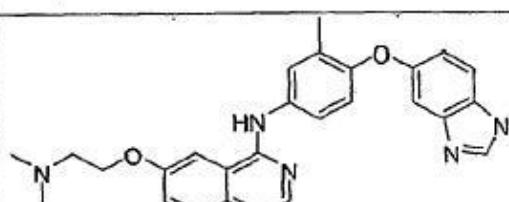
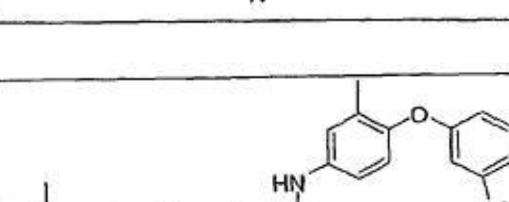
194		443.3 (M+1)detectado
195		498.3 (M+1)detectado
196		472.2 (M+1)detectado
197		442.2 (M+1)detectado
198		456.2 (M+1)detectado
199		486.2 (M+1)detectado
200		500.2 (M+1)detectado
201		412.3 (M+1)detectado
202		469.3 (M+1) detectado

5	203 racêmico 	471.3 (M+1)detectado
10	204 	442.3 (M+1)detectado
15	205 	470.3 (M+1)detectado
20	206 	459.3 (M+1)detectado
25	207 	459.2 (M+1)detectado
	208 	479.3 (M+1)detectado

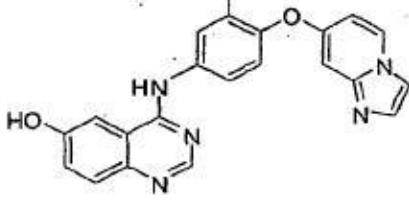
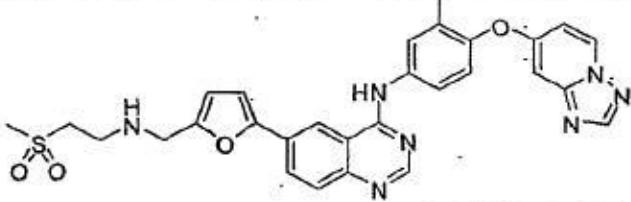
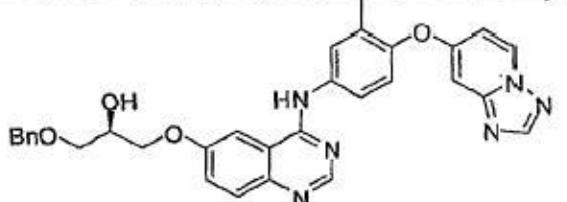
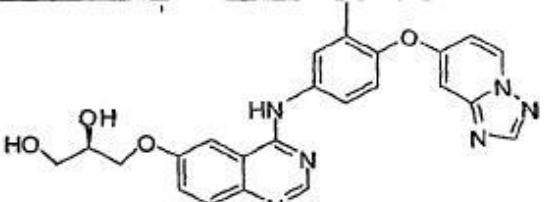
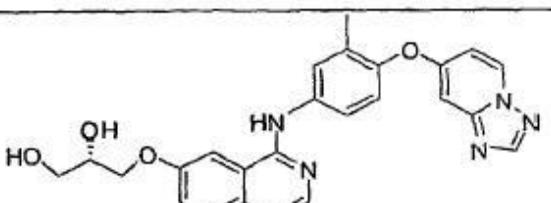
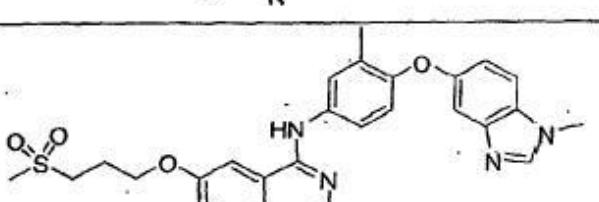
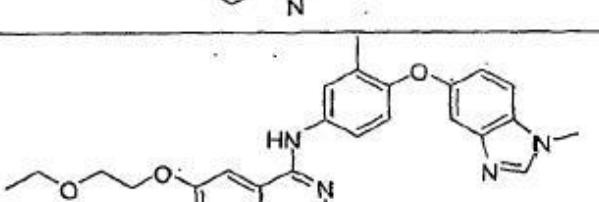
209		478.2 (M+1) detectado
210		454.1 (M+1) detectado
211		454.2 (M+1) detectado
212		531.2 (M+1) detectado
213		467.3 (M+1) detectado
214		495.2 (M+1) detectado
215		509.3 (M+1) detectado
216		510.1 (M+1) detectado

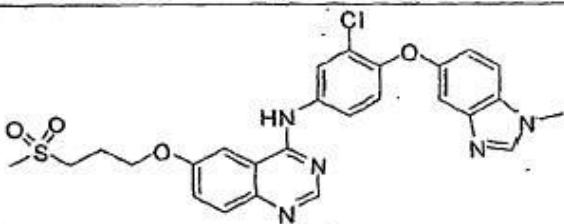
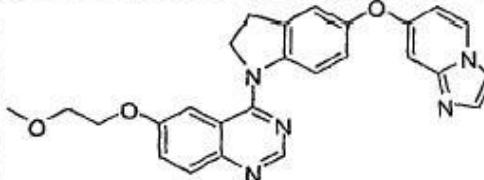
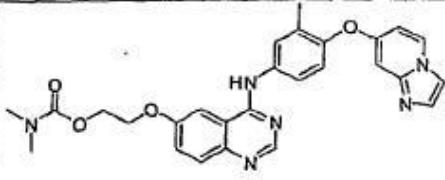
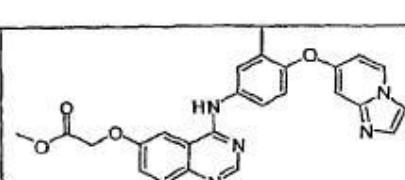
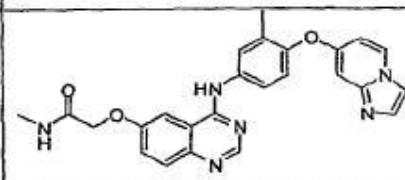
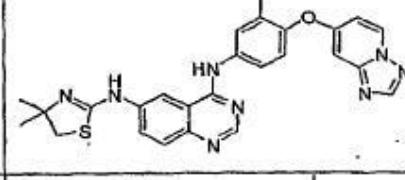
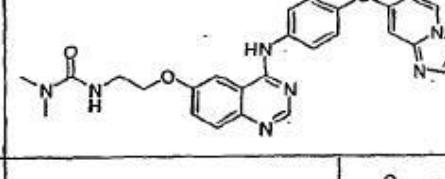
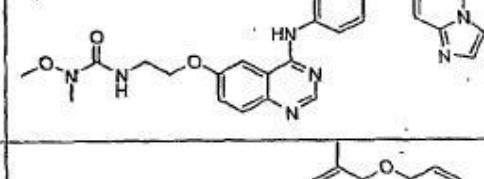
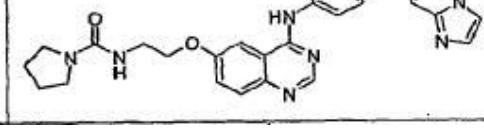
217		524.2 (M+1)detectado
5		
218		479.2 (M+1)detectado
10		
219		455.2 (M+1)detectado
15		
220		455.2 (M+1)detectado
221		525.2 (M+1)detectado
20		
222		532.2 (M+1)detectado
25		
223		496.3 (M+1)detectado
30		
224		510.1 (M+1)detectado

225		511.2 (M+1) detectado
5		
226		525.3 (M+1) detectado
10		
227		492.2 (M+1) detectado
15		
228		412.2 (M+1) detectado
20		
229		480.2 (M+1) detectado
25		
230		482.2 (M+1) detectado
30		
231		496.3 (M+1) detectado
232		482.3 (M+1) detectado

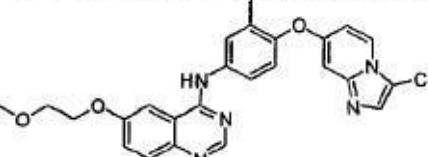
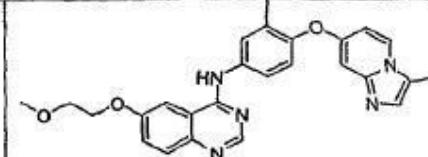
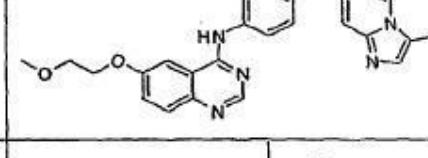
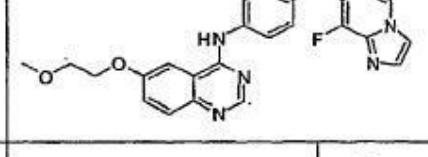
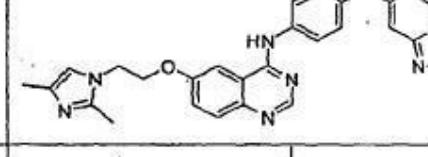
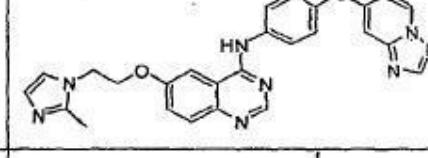
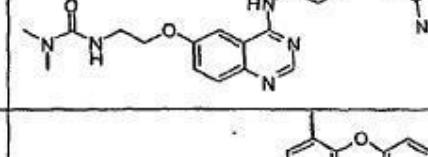
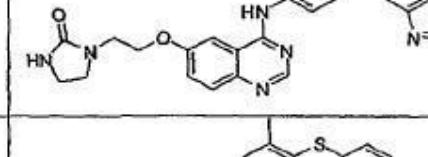
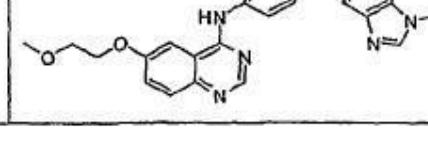
5	233 	468.2 (M+1)detectado
10	234 	468.2 (M+1)detectado
15	235 	481.1 (M+1)detectado
20	236 	545.1 (M+1)detectado
25	237 	538.2 (M+1)detectado
	238 	469.2 (M+1)detectado
	239 	483.2 (M+1)detectado

240		511.1 ($M+1$) detectado
5		
241		523.2 ($M+1$) detectado
10		
242		524.1 ($M+1$) detectado
15		
243		538.2 ($M+1$) detectado
20		
244		486.1 ($M+1$) detectado
25		
245		504.3 ($M+1$) detectado
30		
246		456.4 ($M+1$) detectado
247		426.4 ($M+1$) detectado

248		384.4 ($M+1$) detectado
249		570.0 ($M+1$) detectado
250		549.2 ($M+1$) detectado
251		459.4 ($M+1$) detectado
252		459.4 ($M+1$) detectado
253		518.3 ($M+1$) detectado
254		470.3 ($M+1$) detectado

255		538.3, 540.2 (M^+ , Cl) padrão) detectado
5		454.3 ($M+1$) detectado
10		499.2 ($M+1$) detectado
15		456.3 ($M+1$) detectado
20		455.2 ($M+1$) detectado
25		497.3 ($M+1$) detectado
30		498.1 ($M+1$) detectado
262		514.1 ($M+1$) detectado
263		524.0 ($M+1$) detectado

264		469.2 (M+1) detectado
265		469.2 (M+1) detectado
266		480.2 (M+1) detectado
267		499.1 (M+1) detectado
268		470.2 (M+1) detectado
269		453.3 (M+1) detectado
270		441.2 (M+1) detectado
271		462.2, 464.2 (M+, Cl padrão) detectado
272		446.2 (M+1) detectado

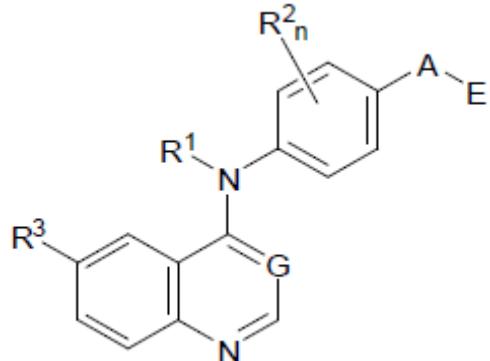
273		476.2, 478.1 (M^+ , Cl padrão) detectado
5 274		456.3 (M^+) detectado
10 275		522.1, 520.2 (M^+ , Br padrão) detectado
15 276		460.4 (M^+) detectado
20 277		507.3 (M^+) detectado
25 278		493.3 (M^+) detectado
279		512.1 (M^+) detectado
280		510.1 (M^+) detectado
281		472.2 (M^+) detected

apenas dos princípios da invenção. Além disso, uma vez que numerosas modificações e mudanças serão facilmente aparentes para aqueles habilitados na técnica, não é desejável limitar a invenção à construção exata e processo mostrado como acima descrito. portanto, todas as modificações e equivalentes adequados podem ser considerados como dentro do escopo da invenção como definido pelas reivindicações que se seguem.

As palavras "compreende," "compreendendo," "incluem," "incluso" e "inclui", quando usadas nessa especificação e nas reivindicações a seguir, visam especificar a presença de características estabelecidas, números inteiros, componentes ou etapas, mas não a presença ou adição de uma ou mais outras características, números inteiros, componentes, etapas ou grupos desses.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula:

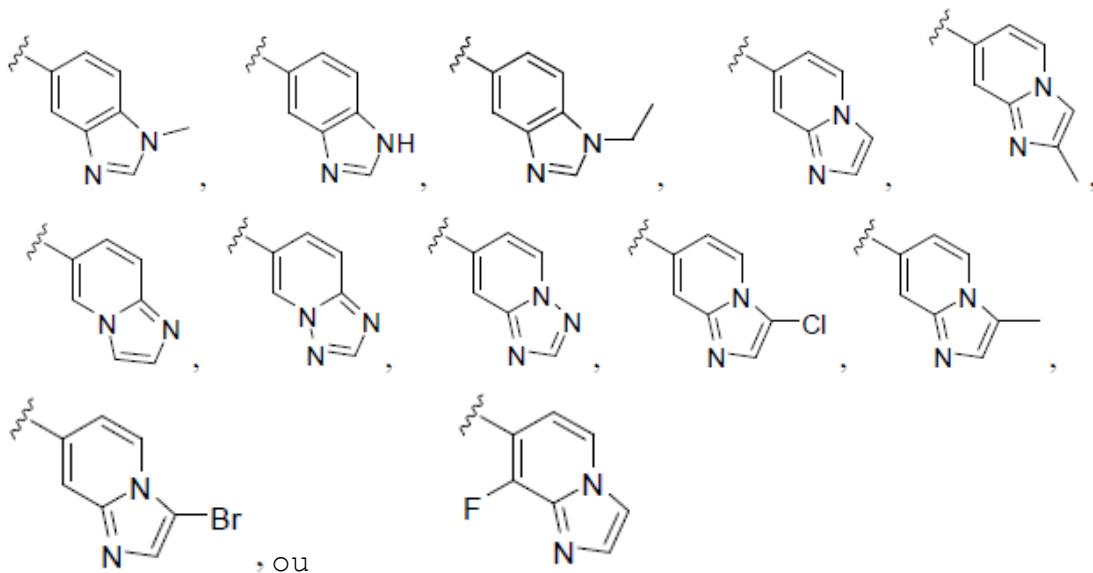


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

A é O ou S;

G é N;

E é:



R¹ é H ou C₁-C₁₂ alquil;

cada R² é independentemente halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -SR¹⁸, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, NR¹⁴C(O)OR¹⁸, -OC(O)OR¹⁵, -NR¹⁴SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁴, -NR¹³C(NCN)NR¹⁵R¹⁴,

-NR¹⁵R¹⁴, C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil saturado ou parcialmente insaturado, C₃-C₆ cicloalqui-C₁₋₃-alquil, -S(O)_p(C₁-C₁₂) alquil), -S(O)p(CR¹³R¹⁴)_q-fenil, fenil, fenil-C₁₋₃-alquil, heteroaril de 5 a 6 membros, heteroaril-C₁₋₃-alquil de 5 a 6 membros, heterociclit saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, heterociclit-C₁₋₃-alquil de 5 a 6 membros, O(CR¹³R¹⁴)_q-fenil, -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-fenil, -O(CR¹³R¹⁴)_q-(heteroaril de 5 a 6 membros), -NR¹³(CR¹³R¹⁴)_q-(heteroaril de 5 a 6 membros), -O(CR¹³R¹⁴)_q-(heterociclit de 3 a 8 membros) ou -NR¹⁵(CR¹³R¹⁴)_q-(heterociclit de 3 a 8 membros),

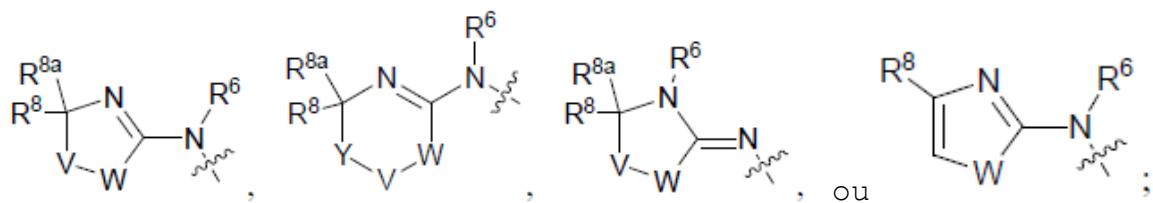
em que as referidas porções alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, fenil, fenilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, heterociclit e heterociclitlalquil são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, -NR¹³SO₂R¹⁸, -SO₂NR¹⁵R¹³, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -NR¹³C(O)OR¹⁸, -NR¹³C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹³, -NR¹⁴C(NCN)NR¹⁵R¹³, -OR¹⁵, fenil, heteroaril de 5 a 6 membros, fenil-C₁₋₃-alquil, heteroaril-C₁₋₃-alquil de 5 a 6 membros, heterociclit saturado de 3 a 8 membros, heterociclit parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, ou heterociclit-C₁₋₃-alquil de 5 a 6 membros, e

em que os referidos anéis aril, heteroaril, arilalquil, heteroarilalquil, heterociclit ou heterociclitlalquil podem ser também substituídos com um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, azido, fluormetil, difluormetil, trifluormetil, C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₃-C₁₀

cicloalquil saturado, C₃-C₁₀ cicloalquil parcialmente insaturado, heterociclicil saturado de 3 a 8 membros, heterociclicil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, NR¹⁵R¹³ ou OR¹⁵;

R³ é Z;

Z é



W e V são independentemente O, NR⁶, S, SO, SO₂, CR⁷R⁸, CR⁸R⁹ ou C=O;

Y é S, SO, SO₂, CR⁷R⁸ ou CR⁸R⁹,

desde que quando W é O, NR⁶, S, SO ou SO₂, então V é CR⁸R⁹, e

quando V é O, NR⁶, S, SO, ou SO₂, então W e Y são cada CR⁸R⁹;

cada R⁶, R⁸, R^{8a} e R⁹ são independentemente hidrogênio, trifluormetil, C₁-C₁₂ alquil, C₃-C₁₀ cicloalquil saturado, C₃-C₁₀ cicloalquil parcialmente insaturado, heterociclicil saturado de 3 a 8 membros, heterociclicil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, fenil, fenil-C₁₋₃-alquil, heteroaril de 5 a 6 membros, heteroaril-C₁₋₃-alquil de 5 a 6 membros, ou heterociclicil-C₁₋₃-alquil de 5 a 6 membros,

em que o referido alquil, cicloalquil, heterociclicil, fenil, fenilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclicilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil,

C_3-C_{10} cicloalquil saturado, C_3-C_{10} cicloalquil parcialmente insaturado, heterociclicil saturado de 3 a 8 membros, heterociclicil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, C_3-C_6 cicloalquil- C_{1-3} -alquil, ciano, nitro, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, SR^{15} , $S(=O)R^{15}$, SO_2R^{15} , trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, fenil, heteroaril de 5 a 6 membros, fenil- C_{1-3} -alquil, heteroaril- C_{1-3} -alquil de 5 a 6 membros, ou heterociclicil- C_{1-3} -alquil de 5 a 6 membros;

R^7 é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C_1-C_{12} alquil, C_2-C_{12} alquenil, C_2-C_{12} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil saturado, C_3-C_{10} cicloalquil parcialmente insaturado, heterociclicil saturado de 3 a 8 membros, heterociclicil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, C_3-C_6 cicloalquil- C_{1-3} -alquil, fenil, fenil- C_{1-3} -alquil, heteroaril de 5 a 6 membros, heteroaril- C_{1-3} -alquil de 5 a 6 membros, heterociclicil- C_{1-3} -alquil de 5 a 6 membros, $-NR^{15}SO_2R^{16}$, $SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $-NR^{15}C(O)OR^{18}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$, $-OR^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, ou SR^{15} ,

em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterociclicil, cicloalquilalquil, fenil, fenilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterociclicilalquil, são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo, halogênio, C_1-C_{12} alquil, C_2-C_{12} alquenil, C_2-C_{12} alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil saturado, C_3-C_{10} cicloalquil parcialmente insaturado, heterociclicil saturado de 3 a 8 membros, heterociclicil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, C_3-C_6 cicloalquil- C_1-C_3 -alquil, ciano, nitro, trifluormetil,

difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, OC(O)R^{15} , $-\text{NR}^{15}\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{C(O)NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{S(O)R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, SR^{15} , fenil, fenil- C_{1-3} -alquil, heteroaril de 5 a 6 membros, heteroaril- C_{1-3} -alquil de 5 a 6 membros, ou heterociclil- C_{1-3} -alquil de 5 a 6 membros;

R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogênio ou $\text{C}_{1-\text{C}_{12}}$ alquil, ou

R^{13} e R^{14} junto com os átomos ao qual eles são ligados formam um anel $\text{C}_{3-\text{C}_{10}}$ cicloalquil saturado, $\text{C}_{3-\text{C}_{10}}$ cicloalquil parcialmente insaturado, anel heterociclil saturado de 3 a 8 membros ou heterociclil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros,

em que as porções de alquil, cicloalquil e heterociclil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, ciano, nitro, trifluormetil, difluormetil, fluormetil, fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, azido, oxo, OR^a , NR^aR^b , NR^aOR^b , $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^b$, NR^aCOR^b , $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, SR^a , SOR^a , SO_2R^a , S-S-R^a , C(=O)R^a , C(=O)OR^a , OC(=O)R^a , $\text{C(=O)NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C(=O)R}^b$, ou $\text{NR}^a\text{C(=O)NR}^b\text{R}^c$;

R^{15} , R^{16} e R^{17} são independentemente H, $\text{C}_{1-\text{C}_{12}}$ alquil, $\text{C}_{2-\text{C}_{12}}$ alquenil, $\text{C}_{2-\text{C}_{12}}$ alquinil, $\text{C}_{1-\text{C}_{12}}$ heteroalquil, $\text{C}_{2-\text{C}_{12}}$ heteroalquenil, $\text{C}_{2-\text{C}_{12}}$ heteroalquinil, $\text{C}_{3-\text{C}_{10}}$ cicloalquil saturado, $\text{C}_{3-\text{C}_{10}}$ cicloalquil parcialmente insaturado, heterociclil saturado de 3 a 8 membros, heterociclil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, C_{5-C_6} cicloalquil- C_{1-3} -alquil, fenil, fenil- C_{1-C_3} -alquil, heteroaril de 5 a 6 membros, heteroaril- C_{1-C_3} -alquil de 5 a 6 membros, ou

heterocicliclil-C₁-C₃-alquil de 5 a 6 membros, em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicliclil, cicloalquilalquil, fenil, fenilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, e heterocicliclilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₁-C₁₂ heteroalquil, C₂-C₁₂ heteroalquenil, C₂-C₁₂ heteroalquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil saturado, C₃-C₁₀ cicloalquil parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado de 3 a 8 membros, heterocicliclil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, fenil, heteroaril de 5 a 6 membros, halogênio, oxo, -OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b e NR^aC(=O)NR^bR^c;

R¹⁸ é CF₃, C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₁-C₁₂ heteroalquil, C₂-C₁₂ heteroalquenil, C₂-C₁₂ heteroalquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil saturado, C₃-C₁₀ cicloalquil parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado de 3 a 8 membros, heterocicliclil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, C₃-C₆ cicloalquil-C₁-3-alquil, fenil, fenil-C₁-3-alquil, heteroaril de 5 a 6 membros, heteroaril-C₁-3-alquil de 5 a 6 membros, ou heterocicliclil-C₁-3-alquil de 5 a 6 membros,

em que o referido alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, heterocicliclil saturado, heterocicliclil parcialmente insaturado, cicloalquilalquil, fenil, fenilalquil, heteroaril, heteroarilalquil e heterocicliclilalquil são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados de C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₁-C₁₂ heteroalquil, C₂-C₁₂

heteroalquenil, C₂-C₁₂ heteroalquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil saturado, C₃-C₁₀ cicloalquil parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado de 3 a 8 membros, heterocicliclil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, fenil, heteroaril de 5 a 6 membros, halogênio, oxo, OR^a, NR^aR^b, NR^aOR^b, NR^aCO₂R^b, NR^aCOR^b, SO₂NR^aR^b, SR^a, SOR^a, SO₂R^a, S-S-R^a, C(=O)R^a, C(=O)OR^a, OC(=O)R^a, C(=O)NR^aR^b, NR^aC(=O)R^b ou NR^aC(=O)NR^bR^c;

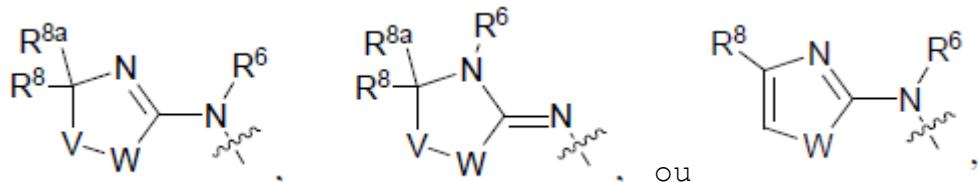
R^a, R^b e R^c são independentemente H, C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₃-C₁₀ cicloalquil saturado, C₃-C₁₀ cicloalquil parcialmente insaturado, heterocicliclil saturado de 3 a 8 membros, heterocicliclil parcialmente insaturado de 3 a 8 membros, fenil, ou heteroaril de 5 a 6 membros;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

q é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e

p é 0, 1 ou 2;

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de Z é:

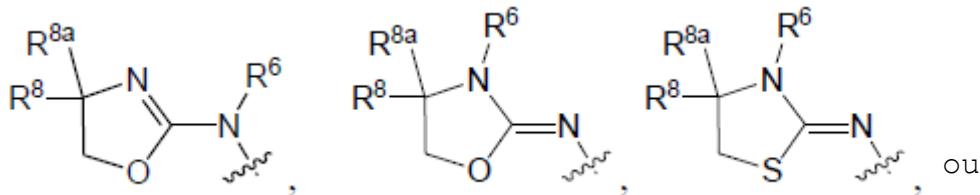


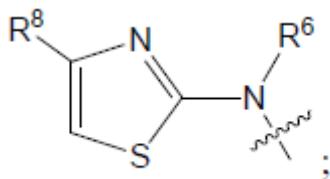
no qual

W é O ou S; e

V é CR⁸CR⁹.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de Z é:

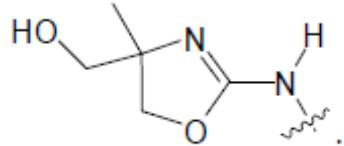
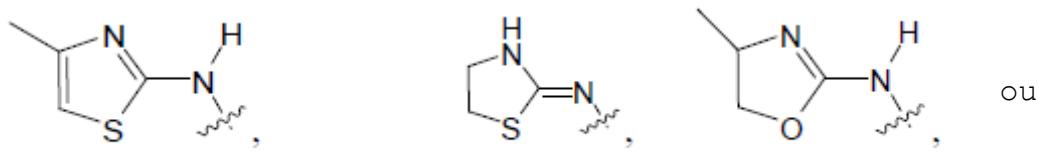
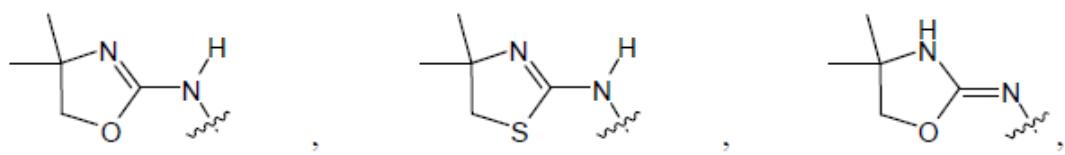




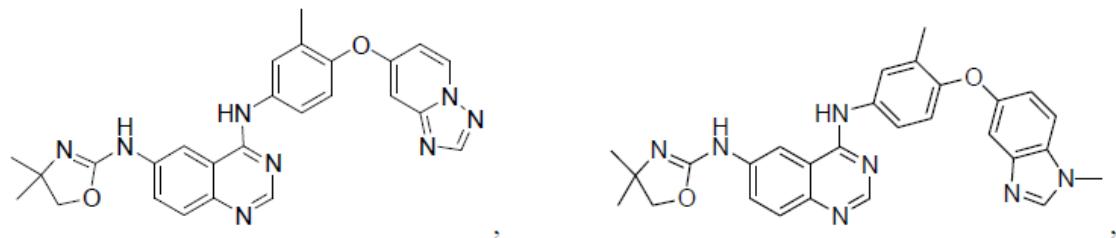
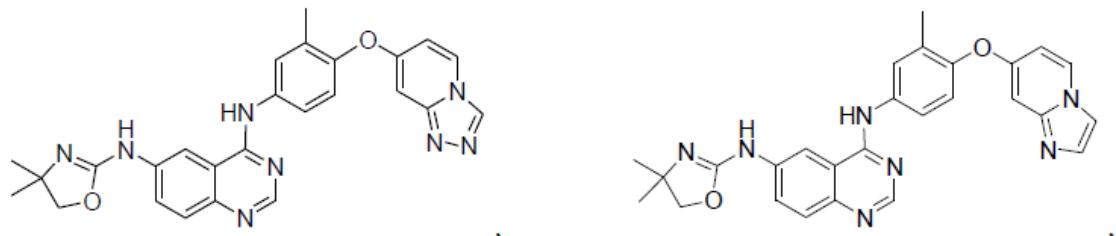
R^6 é H ou C₁-C₆ alquil; e

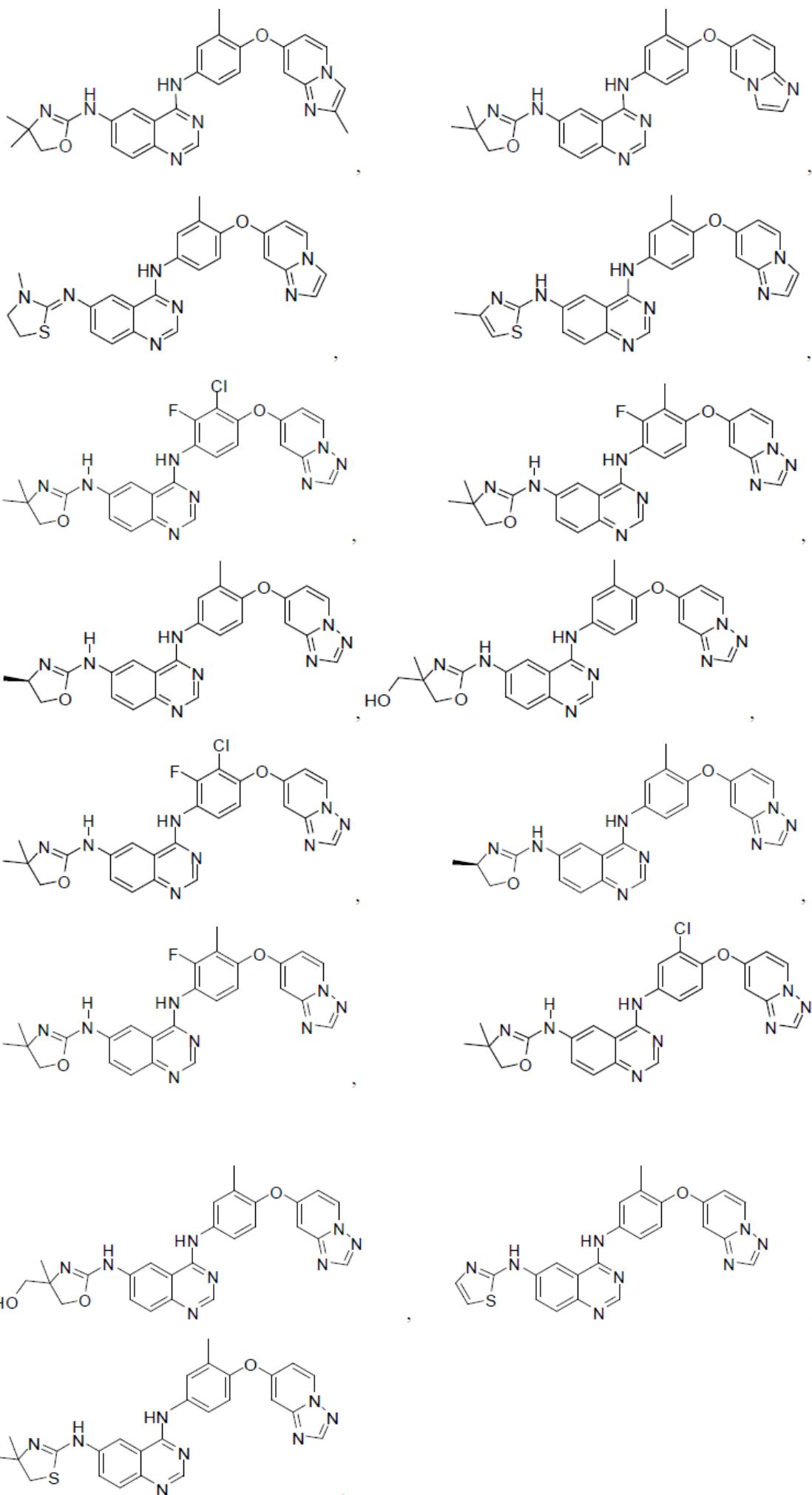
R^8 e $\text{R}^{8\alpha}$ são independentemente H ou C₁-C₆ alquil, opcionalmente substituído com OR^a no qual R^a é H ou C₁-C₆ alquil.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de R³ é:

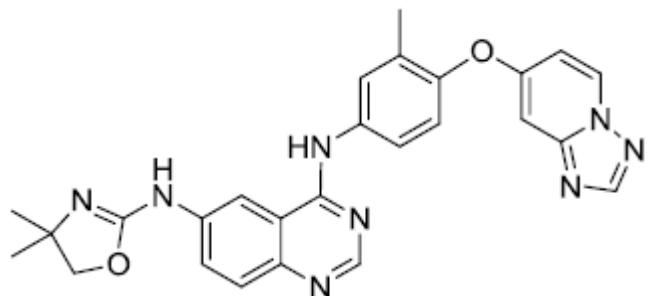


5. Composto, de Fórmula conforme definida na reivindicação 1, **caracterizado** por ter a estrutura:



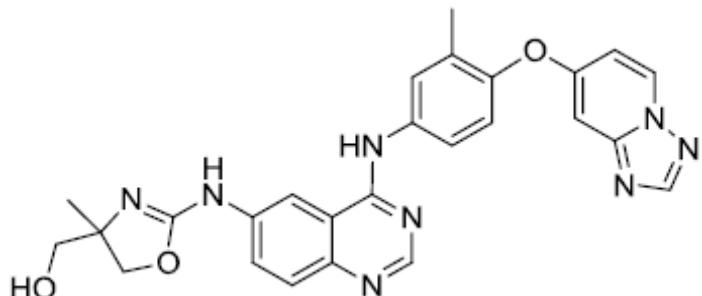


6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ter a estrutura:



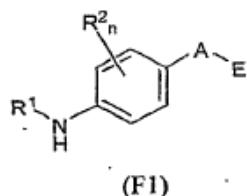
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Composição **caracterizada** por compreender um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

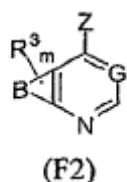
9. Uso de um composto de Fórmula I, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** por ser na fabricação de um medicamento para tratar doença hiperproliferativa em um mamífero.

10. Método para a preparação de um composto de fórmula I da reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) a reação de um composto de fórmula (F1)

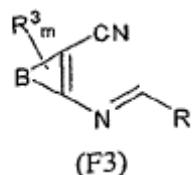


com um composto de fórmula (F2)



em que Z representa um átomo ou grupo de partida; ou

(b) para um composto de fórmula I em que G é N, a reação de um composto de fórmula (F3)



em que R representa um grupo amino terciário, por exemplo, di(1-6C)alquilamino, como dimetilamino, com um composto de fórmula (F1); seguido, se necessário, por conversão do composto de fórmula I em um outro composto de fórmula I que tem um grupo R³ diferente.