

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

(21) **PI 0714387-7 A2**

(22) Data de Depósito: 13/07/2007
(43) Data da Publicação: 26/03/2013
(RPI 2203)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
C07D 473/34
C07D 487/04
A61K 31/5025
A61K 31/52
A61K 31/437
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR CÂNCER, PARA REDUZIR O TAMANHO DO TUMOR, PARA TRATAR DISTÚRBIOS MEDIADOS POR HGF, E PARA REDUZIR A METÁSTASE EM UM TUMOR EM UM PACIENTE

(30) Prioridade Unionista: 14/07/2006 US 60/830882

(73) Titular(es): Amgen Inc.

(72) Inventor(es): Aaron Siegmund, Alessandro Boezio, Brian Albrecht, Christiane Bode, David Bauer, Deborah Choquette, Derin D'Amico, Jean-Christophe Harmange, Julia Lohman, Kevin Yang, Longbin Liu, Mark Norman, Markian Stec, Michele Potashman, Ning Xi, Randall Hungate, Richard Lewis, Satoko Hirai, Shon Booker, Stephanie Springer, Steven Bellon, Tae-Seong Kim

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT US2007016068 de 13/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/008539 de 17/01/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. Os compostos selecionados são eficazes para as profilaxias e tratamento de doenças, tais como doenças mediadas por HGF. A invenção abrange novos compostos, análogos, pró-drogas e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, composições farmacêuticas e métodos para profilaxia e tratamento de doenças e outras enfermidades ou condições envolvendo, câncer e outros. A invenção objeto também diz respeito a processos para fabricar tais compostos assim como aos intermediários úteis em tais processos.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório U.S. Serial Nº 60/830.882 depositado em 14 de julho de 2006 a totalidade do qual é aqui incorporada por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção está no campo dos agentes farmacêuticos e especificamente diz respeito aos compostos, composições, usos e métodos para tratar câncer.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Proteína quinase representa uma família grande de proteínas, que desempenha um papel central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares, mantendo controle sobre a função celular. Uma lista parcial de tais quinases inclui ab1, Akt, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-Met, c-src, c-fms, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie, tie2, TRK, Yes e Zap70. A inibição de tais quinases tem se tornado um alvo terapêutico importante.

O receptor de fator de crescimento de hepatócito (“c-Met”) é uma tirosina quinase receptora única mostrada ser super expressada em uma variedade de malignidades. c-Met tipicamente compreende, na sua forma nativa, uma proteína de tirosina quinase que transpõe membrana heterodimérico de 190 kDa (uma cadeia α de 50 kDa ligada a dissulfeto e uma cadeia β de 145 kDa) (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 6379-6383 (1987)). c-Met é principalmente expressada em células epiteliais e a

estimulação de c-Met leva à disseminação, angiogênese, proliferação e metástase. (Ver Cytokine and Growth Factor Reviews, 13: 41-59 (2002)).

O ligando para c-Met é o fator de crescimento de hepatócito (também conhecido como fator de dispersão, HGF e SF). HGF é uma proteína heterodimérica secretada pelas células de origem mesodérmica (Nature, 327: 239 - 242 (1987); J. Cell Biol., 111: 2097-2108 (1990)).

Várias atividades biológicas foram descritas para HGF através da interação com c-met (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) e o Receptor c-Met, Goldberg e Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 67 - 79 (1993). O efeito biológico de HGF/SF pode depender em parte da célula alvo. HGF induz um espectro de atividades biológicas em células epiteliais, incluindo mitogênese, estimulação da motilidade celular e promoção da invasão de matriz (Biochem. Biophys. Res. Comm., 122: 1450-1459 (1984); Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88: 415 - 419 (1991)). Este estimula a motilidade e invasibilidade de células de carcinoma, o primeiro tendo sido implicado na migração de células requeridas para a metástase. HGF pode atuar também como um “fator de dispersão”, uma atividade que promove a dissociação de células endoteliais epiteliais e vasculares (Nature, 327: 239 - 242 (1987); J. Cell Biol., 111: 2097-2108 (1990); EMBO J., 10: 2867-2878 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 649-653 (1993)). Portanto, HGF é considerado ser importante na invasão de tumor (Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Goldberg e Rosen, eds., Birkhauser Verlag-Basel, 131 - 165 (1993)).

HGF e c-Met são expressados em níveis anormalmente altos em uma grande variedade de tumores sólidos. Altos níveis de HGF e/ou c-Met foram observados no fígado, mama, pâncreas, pulmão, rim, bexiga, ovário, cérebro, próstata, vesícula biliar e tumores de mieloma além de muitos outros. O papel de HGF/c-Met na metástase foi investigado em camundongos usando linhagens de célula transformadas com HGF/c-Met (J. Mol. Med., 74:

505-513 (1996)). A super expressão do oncogene c-Met também foi sugerido desempenhar um papel na patogênese e progressão de tumores da tireóide derivados do epitélio folicular (Oncogene, 7: 2549 - 2553 (1992)). HGF é um morfógeno (Development, 110: 1271 - 1284 (1990); Cell, 66: 697 - 711 (1991)) e um fator angiogênico potente (J. Cell Biol., 119: 629-641 (1992)).

Trabalho recente sobre as relações entre a inibição da angiogênese e a supressão ou reversão da progressão de tumor mostra enorme esperança no tratamento do câncer (Nature, 390: 404-407 (1997)), especialmente o uso de inibidores da angiogênese múltiplos comparados com o efeito de um inibidor único. A angiogênese pode ser estimulada por HGF, assim como pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF).

Angiogênese, o processo de crescimento de novos vasos sangüíneos a partir da vasculatura existente e arteriogênese, a remodelagem de vasos pequenos em vasos condutores grandes são ambos aspectos fisiologicamente importantes do crescimento vascular em tecidos adultos. Estes processos de crescimento vascular são requeridos para processos benéficos tais como o reparo de tecido, cicatrização de ferimento, recuperação da isquemia de tecido e ciclo menstrual. Estes também são requeridos para o desenvolvimento de condições patológicas tais como o crescimento de neoplasias, retinopatia diabética, artrite reumatóide, psoríase, certas formas de degeneração macular e certas patologias inflamatórias. A inibição do crescimento vascular nestes contextos também tem mostrado efeitos benéficos em modelos de animal pré clínicos. Por exemplo, a inibição da angiogênese pelo bloqueio do fator de crescimento endotelial vascular ou seu receptor tem resultado na inibição do crescimento de tumor e na retinopatia. Também, o desenvolvimento de tecido de pano patológico na artrite reumatóide envolve a angiogênese e pode ser bloqueado pelos inibidores da angiogênese.

A capacidade para estimular o crescimento vascular tem

utilidade potencial para o tratamento de patologias induzidas pela isquemia tais como a infartação miocárdica, doença da artéria coronária, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. O crescimento de novos vasos e/ou a expansão de vasos pequenos em tecidos isquêmicos impede a morte do tecido isquêmico e induz o reparo tecidual. Certas doenças são conhecidas como estando associadas com a angiogênese desregulada, por exemplo a neovascularização ocular, tal como retinopatias (incluindo a retinopatia diabética), degeneração macular relacionada com a idade, psoríase, hemangioblastoma, hemangioma, arteriosclerose, doença inflamatória, tal como uma doença inflamatória reumatóide ou reumática, especialmente artrite (incluindo a artrite reumatóide) ou outros distúrbios inflamatórios crônicos, tais como asma crônica, aterosclerose arterial ou pós transplantacional, endometriose e doenças neoplásticas, por exemplo os chamados tumores sólidos e tumores líquidos (tais como leucemias). O tratamento da malária e doenças virais relacionadas também pode ser mediado por HGF e cMet.

Os níveis elevados de HGF e c-Met também foram observados em cenários não oncológicos, tais como hipertensão, infartação do miocárdio e artrite reumatóide. Foi observado que os níveis de HGF aumentam no plasma de pacientes com insuficiência hepática (Gohda *et al.*, supra) e no plasma (Hepatol., 13: 734 - 750 (1991)) ou soro (J. Biochem., 109: 8 - 13 (1991)) de animais com dano hepático experimentalmente induzido. HGF tem também sido mostrado ser um mitógeno para certos tipos de célula, incluindo melanócitos, células tubulares renais, queratinócitos, certas células endoteliais e células de origem epitelial (Biochem. Biophys. Res. Commun., 176: 45-51 (1991); Biochem. Biophys. Res. Commun., 174: 831 - 838 (1991); Biochem., 30: 9768-9780 (1991); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 415 - 419 (1991)). Tanto HGF quanto o proto-oncogene c-Met forma postulados desempenhar um papel nas reações microgliais às lesões do CNS (Oncogene, 8: 219 - 222

(1993)).

As células SCC metastáticas super expressam c-Met e têm tumorigênese e metástase *in vivo* realçadas [G. Gong *et al.*, *Oncogene*, 23: 6199-6208 (2004)]. C-Met é requerido para a sobrevivência de célula de tumor [N. Shinomiya *et al.*, *Cancer Research*, 64: 7962 - 7970 (2004)]. Para uma revisão geral ver C. Birchmeier *et al.*, *Nature Reviews/Molecular Biology* 4: 915-925 (2003).

Em vista do papel de HGF e/ou c-Met na potenciação ou promoção de tais doenças ou condições patológicas, seria útil ter um meio de reduzir ou inibir substancialmente um ou mais dos efeitos biológicos de HGF e seu receptor. Assim um composto que reduza o efeito de HGF seria um composto útil. Os compostos da invenção corrente não foram anteriormente descritos como inibidores da angiogênese tal como para o tratamento de câncer.

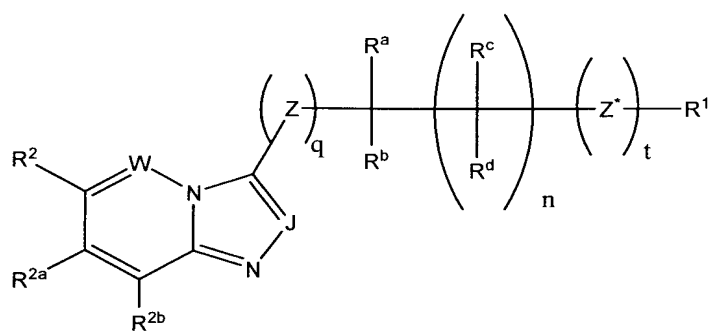
O pedido de Sugem WO 05/010005 descreve certos compostos de Triazolotriazina que são inibidores de c-met. O pedido da Diamon Shamrock Corp. WO 83/00864 divulga certos compostos de Triazolotriazina que são úteis como agentes antiinflamatórios. Os pedidos de Yamanouchi EP 1481955 e US 2005/0261297 divulgam certos compostos heterocíclicos que contêm nitrogênio que são agentes terapêuticos tendo um efeito estimulador na formação óssea.

Os compostos da invenção corrente são inibidores de c-Met.

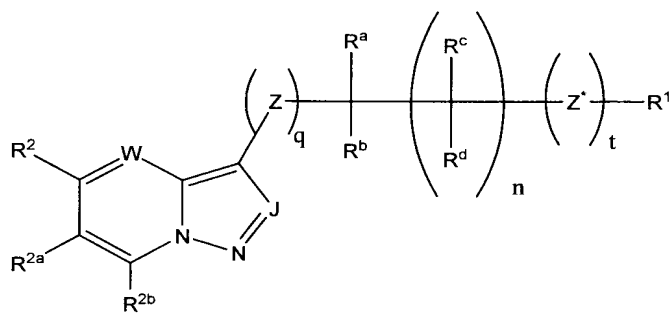
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Uma classe dos compostos úteis no tratamento de câncer e angiogênese é definida pelas fórmulas I, II, III, IV, V, VI e VII

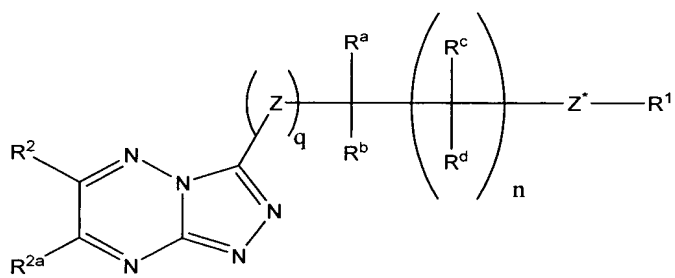
6



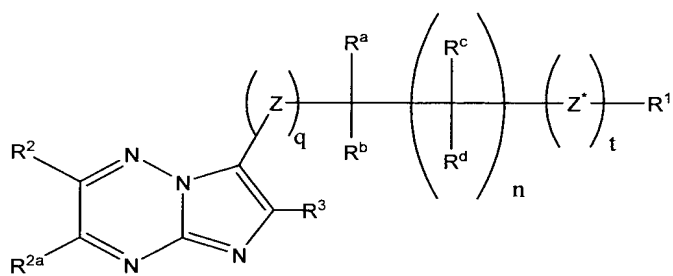
I



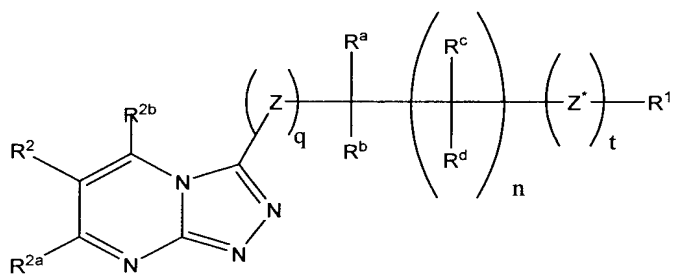
II



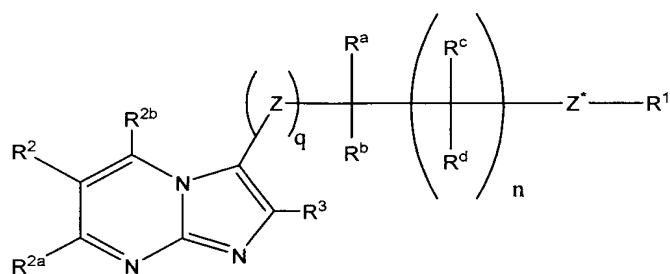
III



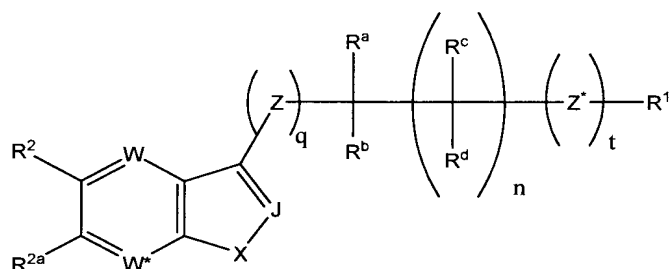
IV



V



VI



VII

enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes em que

J é N ou CR³;

W é N ou CR^{2b};

W* é N ou CR^{2b};

X é O ou S;

Z e Z* são independentemente -O-, -S(O)_v- ou -NR⁵-;

R^a, R^b, R^c e R^d são cada um independentemente H, halo,

alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquenila,

heterociclo, arila, heteroarila, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -

10 C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -S(O)_vR⁴,

-S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ qualquer um dos quais pode ser de modo

opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência;

ou R^a e R^b juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão

15 ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência.;

ou R^c e R^d juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão

ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

5 ou R^a e/ou R^b podem combinar com qualquer um de R^c ou R^d para formar um anel cicloalquila parcial ou totalmente saturado de 3 a 8 membros ou anel heterociclo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e R^b podem combinar para formar um grupo carbonila;

10 ou R^c e R^d ligados ao mesmo átomo de carbono podem combinar para formar um grupo carbonila;

R^1 é arila, heteroarila ou heterociclo qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

15 R^2 é

(i) H, halo, ciano, nitro, ou

(ii) alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-NR^5R^{5a}$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)-NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais R^{10} como permitido pela valência,

20

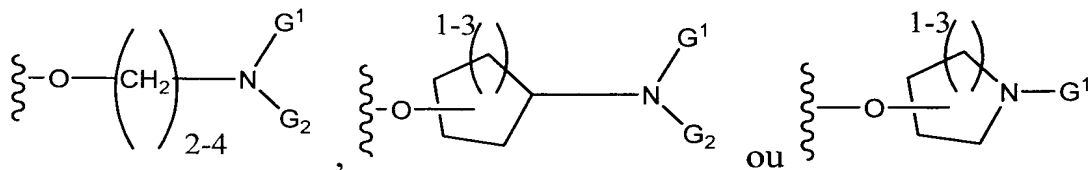
25

contanto que nos compostos da fórmula I quando W e J são ambos N, R^2 é outro que não

(a) $-NR^5R^{5a}$ onde R^5 e R^{5a} são independentemente H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo,

arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila e ciclo-alquilalquila; e

(b) fenila substituído com um grupo



onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros;

R^{2a} , R^{2b} e R^3 são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, halo, ciano, nitro, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-NR^5R^{5a}$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)-NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)-NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)-OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

R^4 é independentemente selecionado em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, hetero-arila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído como permitido pela valência com um ou mais grupos R^{10} ;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclo-alquila e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído

como permitido pela valência com um ou mais R^{10} ;

ou R^5 e R^{5a} podem combinar para formar um anel heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais R^{10} ;

R^{10} em cada ocorrência é independentemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-(alquilenom)-OR^4$, $-(alquilenom)-S(O)_vR^4$, $-(alquilenom)-NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)OR^4$, $-(alquilenom)-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$;

em que os ditos grupos alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila e heterocicloalquilas podem ser ainda independentemente substituídos com um ou mais $-(alquilenom)-OR^4$, $-(alquilenom)-S(O)_vR^4$, $-(alquilenom)-NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)OR^4$, $-(alquilenom)-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$;

e ainda em que quaisquer dois grupos R^{10} ligados ao mesmo átomo ou ligados aos átomos adjacentes podem combinar para formar um sistema de anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído;

m é 0 ou 1;

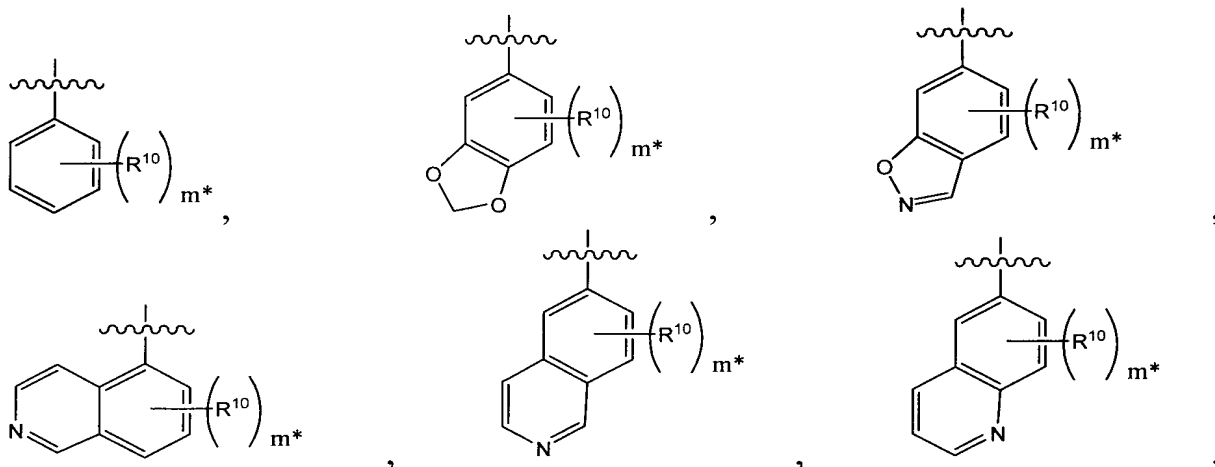
5 n é 0, 1 ou 2;

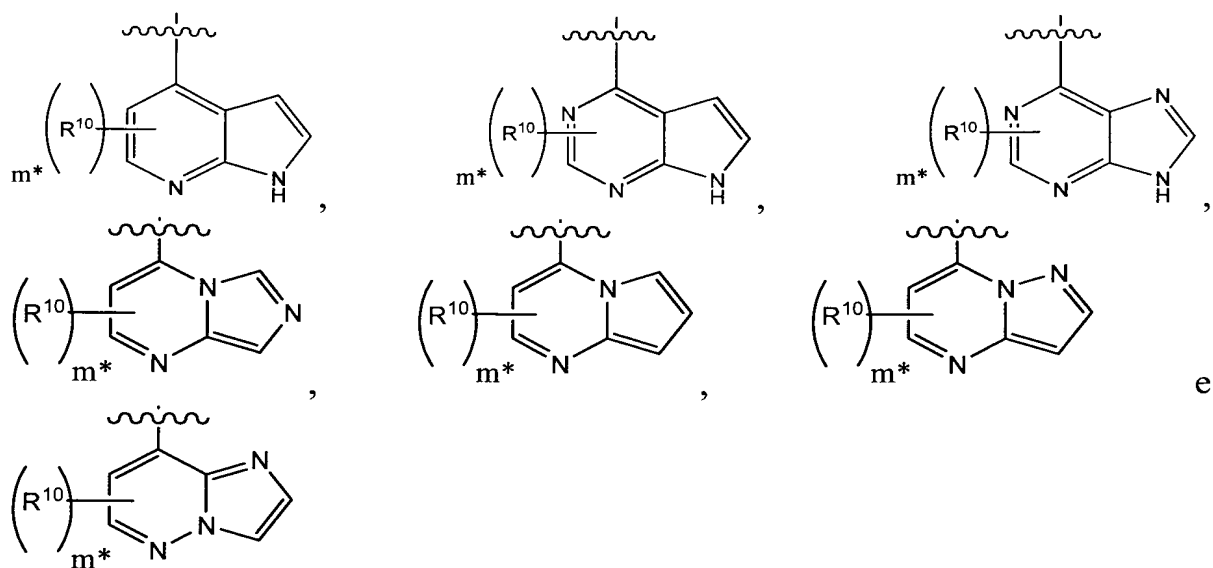
q e t são cada um independentemente 0 ou 1;

v é 0, 1 ou 2.

Os compostos preferidos incluem compostos em que R^1 é
 10 fenila, naftila, benzodioxolila, benzooxazolila, benzoisoxazolila, piridinila,
 pirimidinila, pirazinila, pirimidinila, pirazidinila, iso-quinolinila, quinolinila,
 quinazolinila, quinazolinonila, quinoxalinila, naftiridinila, benzotriazinila,
 triazolopiridinila, triazolopirimidinila, triazolopiridazinila, imidazopiridinila,
 imidazopirimidinila, imidazo-piridazinila, pirrolopiridinila, pirrolo-
 15 pirimidinila, pirrolopiridazinila, pirazolopiridinila, pirazolopirimidinila,
 pirazolopiridazinila, cinolinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tieno-
 piridazinila, fuopiridinila, furo-pirimidinila, fuopirazidinila, benzofuranoila,
 benzoimidazolila, indolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila ou benzo-
 isotiazolila qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente
 20 valência.

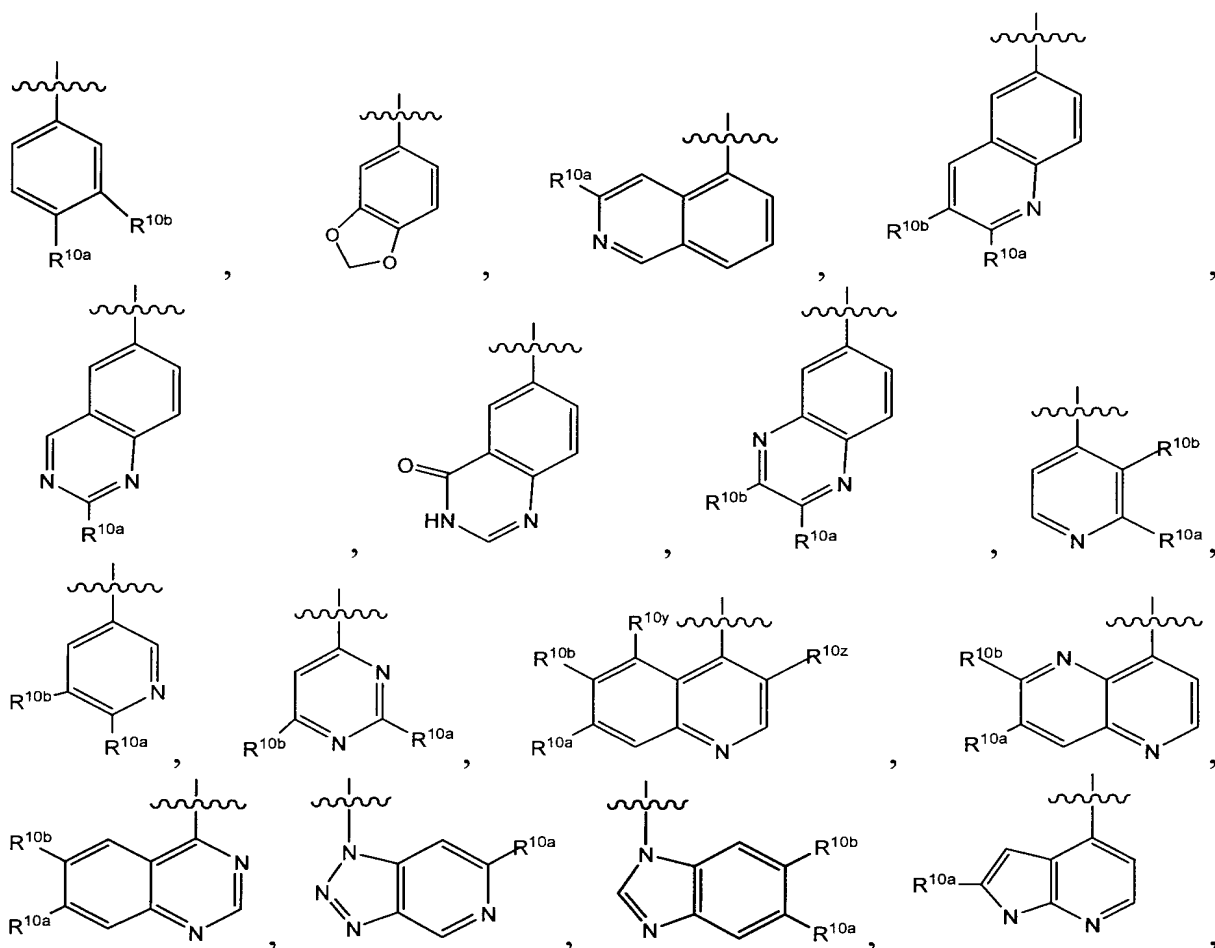
Os grupos R^1 preferidos incluem

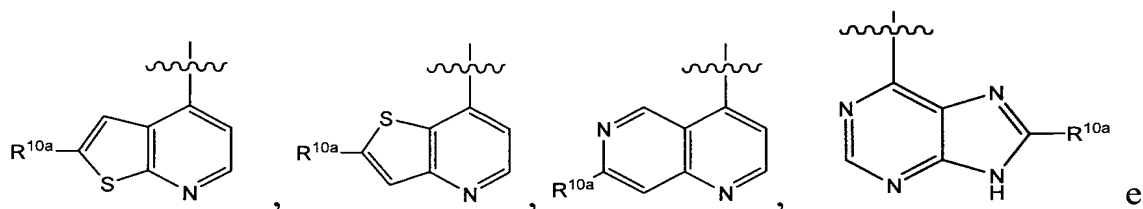




onde m^* é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, como permitido pela valência.

Especialmente os grupos R^1 preferidos incluem





onde R^{10a} , R^{10b} , R^{10y} e R^{10z} são independentemente ausentes,

halo, ciano, nitro, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, $-(\text{alquilen})_m-\text{OR}^4$,
 $-(\text{alquilen})_m-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$,
 $(\text{alquilen})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-$
 5 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m-$
 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ou $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$;

ou onde R^{10a} e R^{10b} combinam para formar um sistema de anel
 opcionalmente substituído de 3 a 8 membros.

A maior parte dos grupos R^1 preferidos incluem porções que
 10 são não substituídas ou independentemente substituídas como permitido pela
 valência com um ou mais halo, ciano, nitro, alquila, alquenila, alquinila,
 haloalquila, $-(\text{alquilen})_m-\text{OR}^4$, $-(\text{alquilen})_m-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$,
 $-(\text{alquilen})_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{alquilen})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-$
 15 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ ou $-(\text{alquilen})_m-$
 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$.

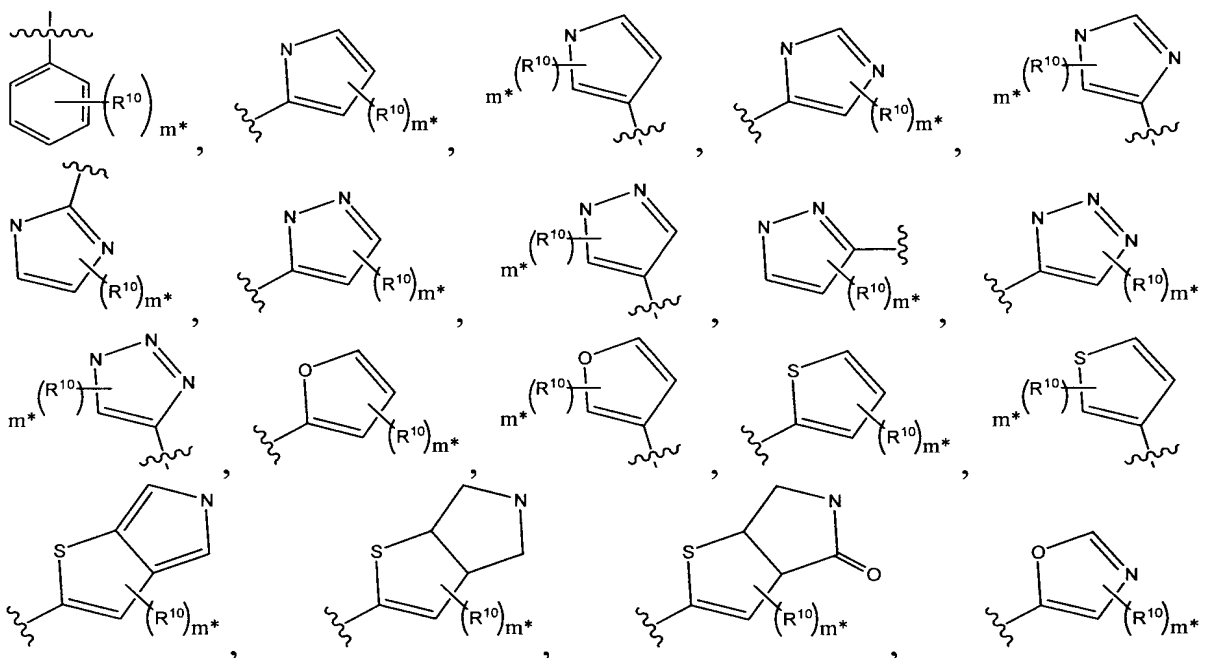
Os compostos preferidos da presente invenção ainda incluem
 compostos em que R^2 é H, halo, ciano, alquinila, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$,
 $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, fenila, naftila, pirrolila, imidazolila,
 20 pirazolila, triazolila, tetrazolila, furanoíla, tienila, oxazolila, isoxazolila,
 tiazolila, isotiazolila, piridinila, tetraidropiridinila, piridinonila, pirazinila,
 pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indolinila, indolinonila,
 isoidolinila, isoindolinonila, diidrobenzofuranoíla, diidro-isobenzofuranoíla,
 benzofuranoíla, isobenzofuranoíla, quinolinila, iso-quinolinila, quinazolinila,
 25 quinazolinonila, tetraidroquinolinila, tetraidro-isoquinolinila, diidro-
 quinolinonila, diidroisoquinolinonila, quinoxalinila, tetraidroquinoxalinila,

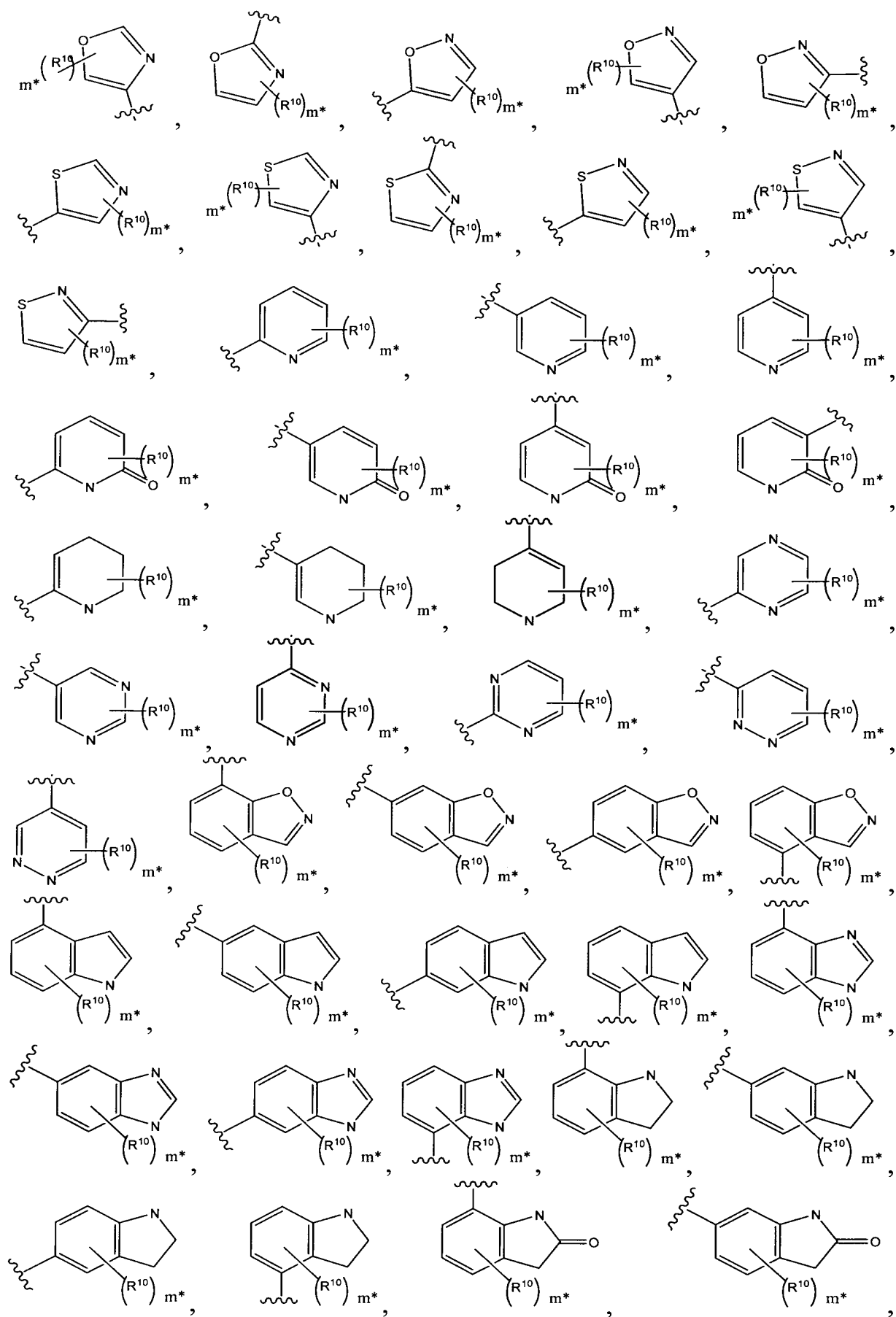
benzomorfolinila, diidrobenzodioxinila, imidazo-piridinila, naftiridinila, benzotriazinila, triazolopiridinila, triazolo-pirimidinila, triazolopiridazinila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila, imidazopiridazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolopiridazinila, pirazolopiridinila, pirazolo-
 5 pirimidinila, pirazolopiridazinila, cinolinila, tienopirrolila, tetraidrotieno-
 pirrolila, diidrotienopirrolonila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tieno-
 piridazinila, fuopiridinila, furo-pirimidinila, fuopirazidinila, benzofuranoila, benzoimidazolila, benzo-isoxazolila, benzotiazolila ou benzoisotiazolila
 10 qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente
 substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.

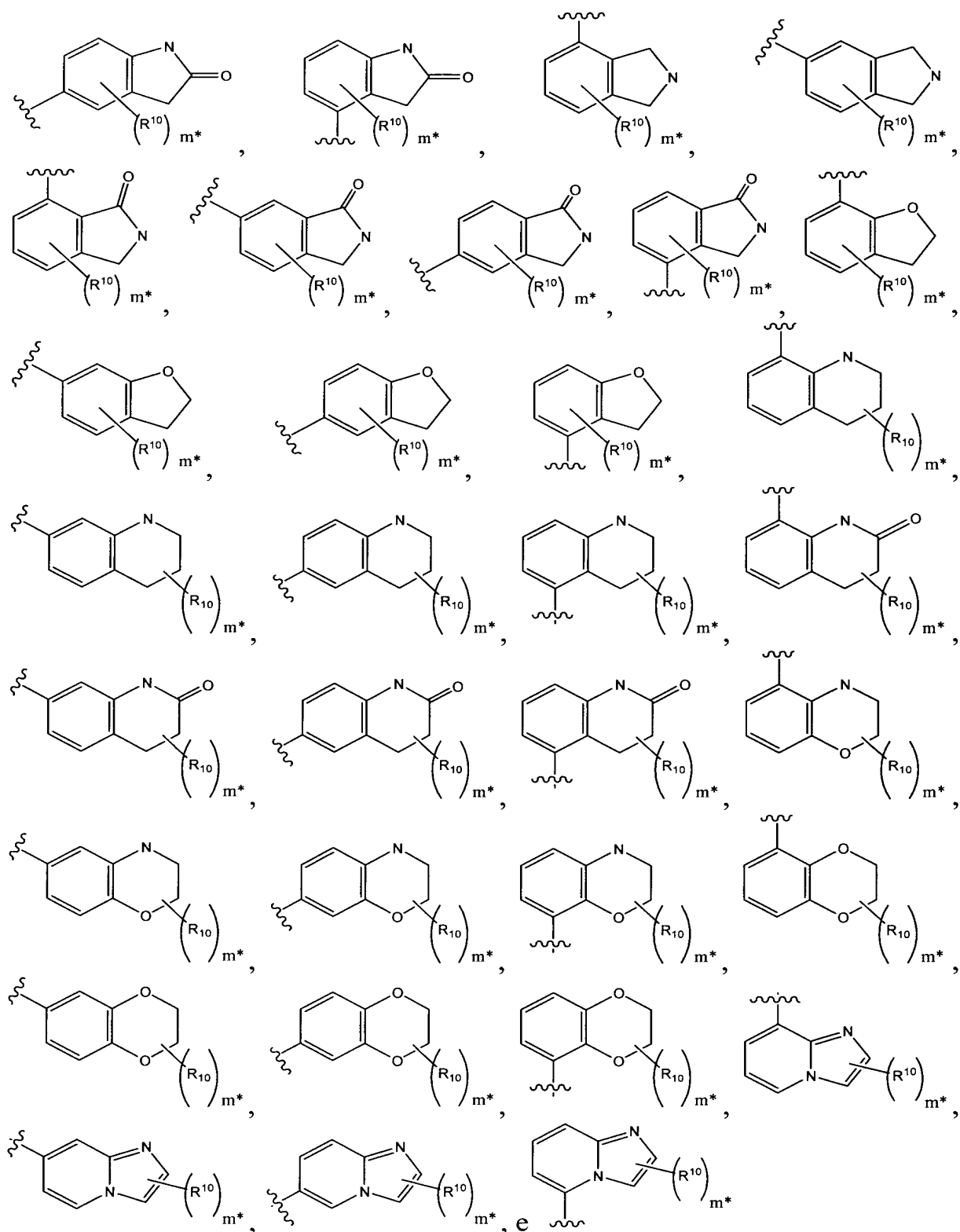
Grupos R^2 preferidos incluem

(a) halo, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$ ou $-N(R^5)C(=O)OR^4$ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela
 15 valência; e

(b) um arila, heteroarila ou sistema de anel heterociclo selecionado de







onde m^* é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, como permitido pela valência.

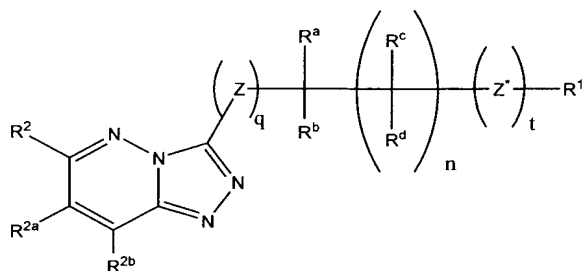
Os compostos preferidos da presente invenção incluem compostos tendo cada um ou ambos dos grupos R^1 preferidos e grupos R^2

preferidos sozinhos ou em qualquer combinação destes..

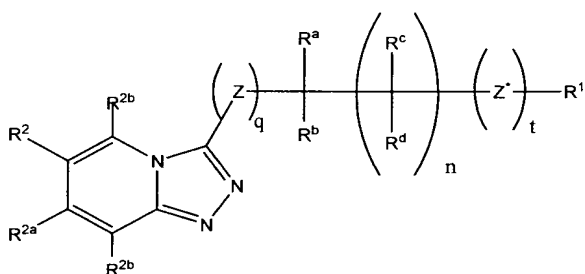
Os compostos preferidos da presente invenção incluem compostos em que os grupos R^a , R^b , R^c e R^d são independentemente hidrogênio, alquila (especialmente metila) e halogênio (especialmente flúor).

5

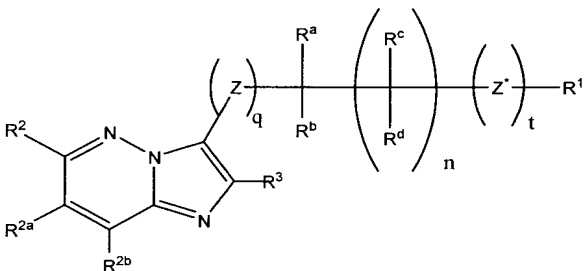
Os compostos preferidos dentro do escopo das fórmulas I e II incluem compostos das seguintes fórmulas IA, IB, IC, ID e IIA



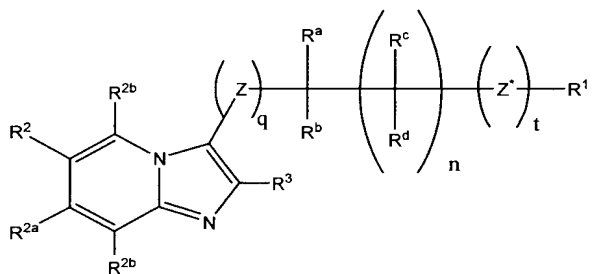
IA



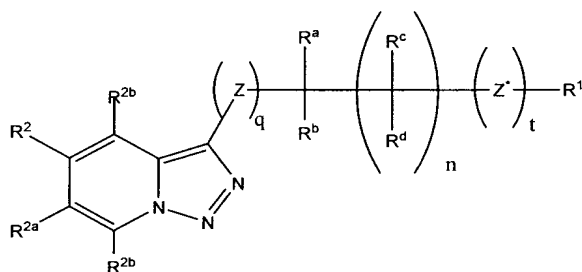
IB



IC



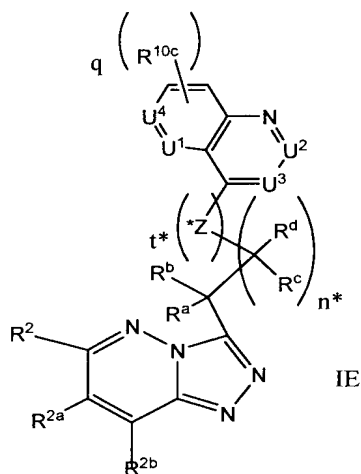
ID



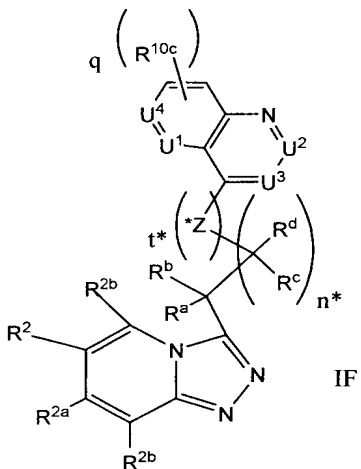
IIA

enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes, em que as variáveis R^a , R^b , R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , Z , Z^* , n , q e t são como preferivelmente definidas acima. Os compostos preferidos das fórmulas IA, IB, IC, ID e IIA incluem compostos tendo qualquer um dos grupos R^1 preferidos e grupos R^2 , sozinhos ou em qualquer combinação destes.

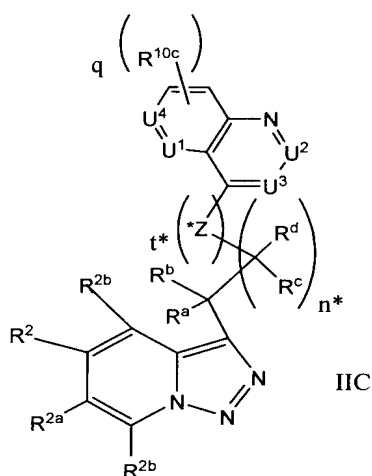
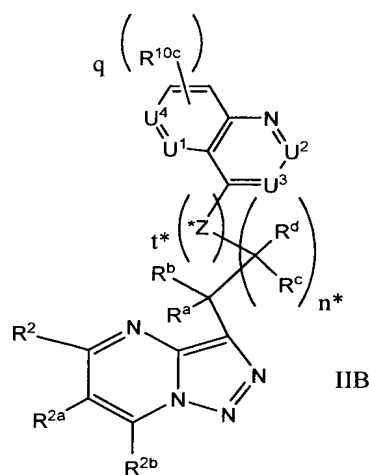
Os compostos preferidos dentro do escopo das fórmulas I e II também incluem compostos tendo as seguintes fórmulas IE, SE, IIB e IIC



IE

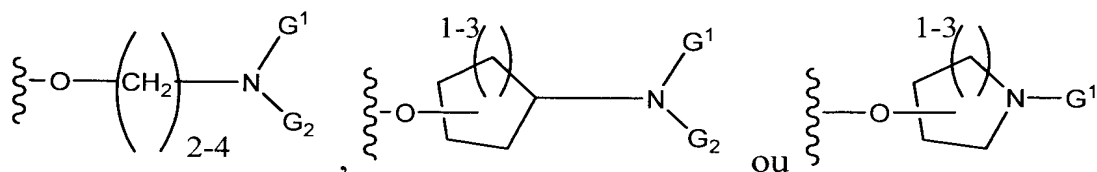


IF



enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes

em que as variáveis R^a , R^b , R^c , R^d , R^2 , R^{2a} , R^{2b} e Z^* , são como preferivelmente definidas acima, contanto que nos compostos da fórmula IE R^2 não seja fenila substituído com um grupo



onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros; e ainda em que

q é 0, 1, 2 ou 3;

n^* é 0, 1 ou 2;

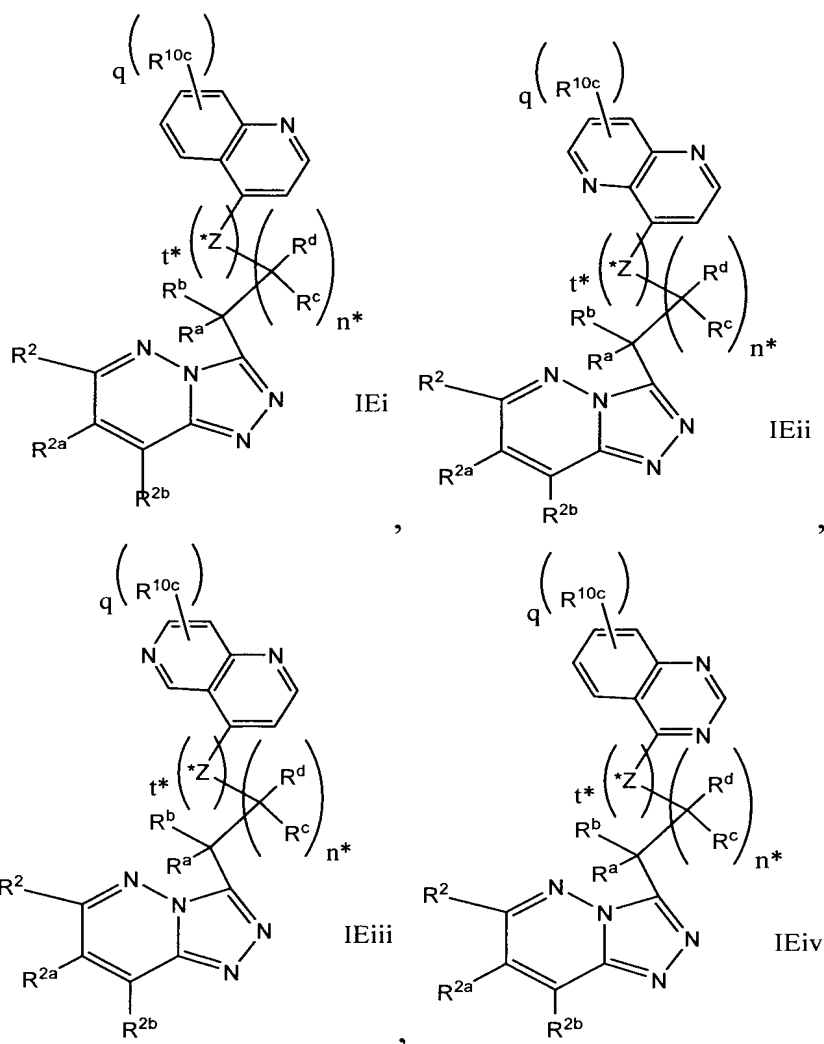
t^* é 0 ou 1

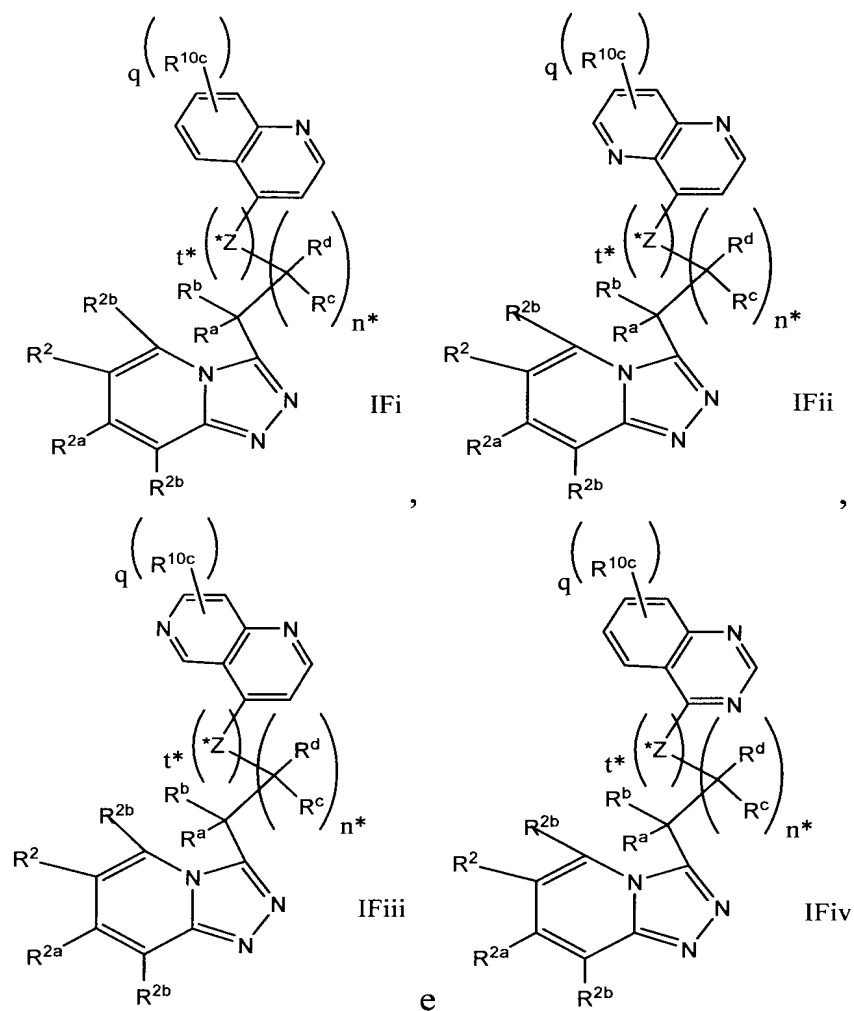
U^1 , U^2 , U^3 e U^4 são cada um independentemente C ou N; e

R^{10c} em cada ocorrência é independentemente selecionado dos grupos listados na definição de R^{10} preferivelmente descrito acima.

Os compostos preferidos das fórmulas IE, SE, IIB e IIC incluem compostos tendo qualquer um dos grupos R^2 preferidos descritos acima.

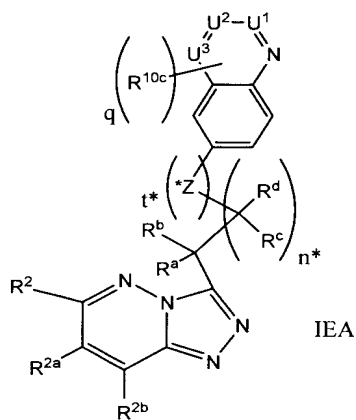
Os compostos preferidos dentro do escopo das fórmulas IE e SE incluem compostos das seguintes fórmulas IEi, IEii, IEiii, IEiv, IFi, IFii, IFiii e IFiv

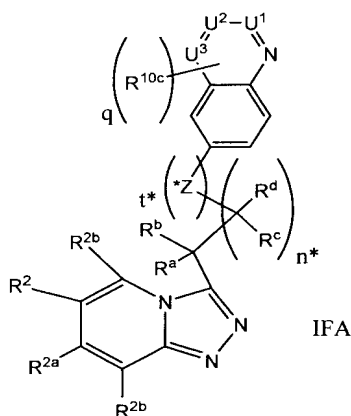




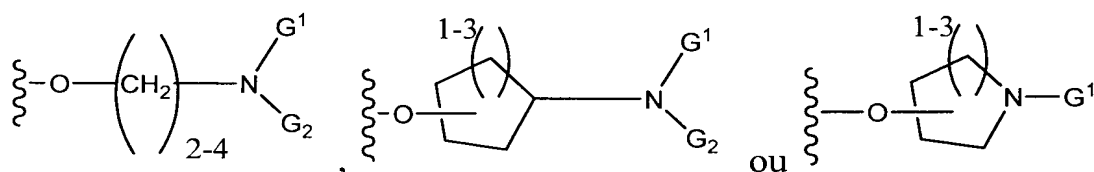
enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes.

Os compostos preferidos dentro do escopo da fórmula I ainda incluem compostos das seguintes fórmulas IEA e IFA



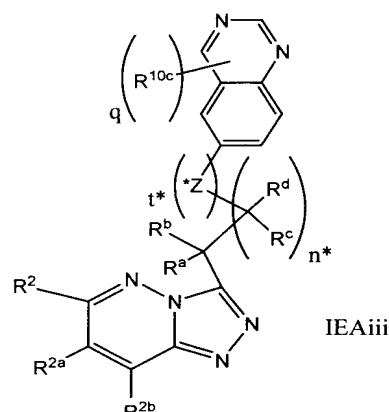
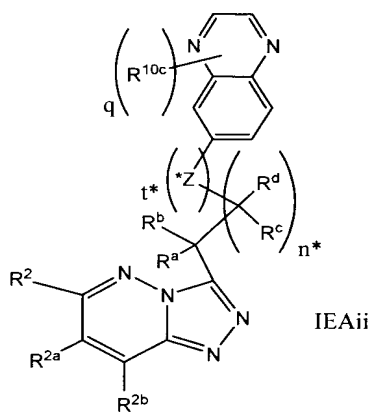
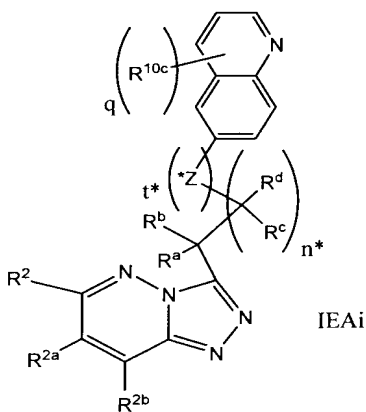


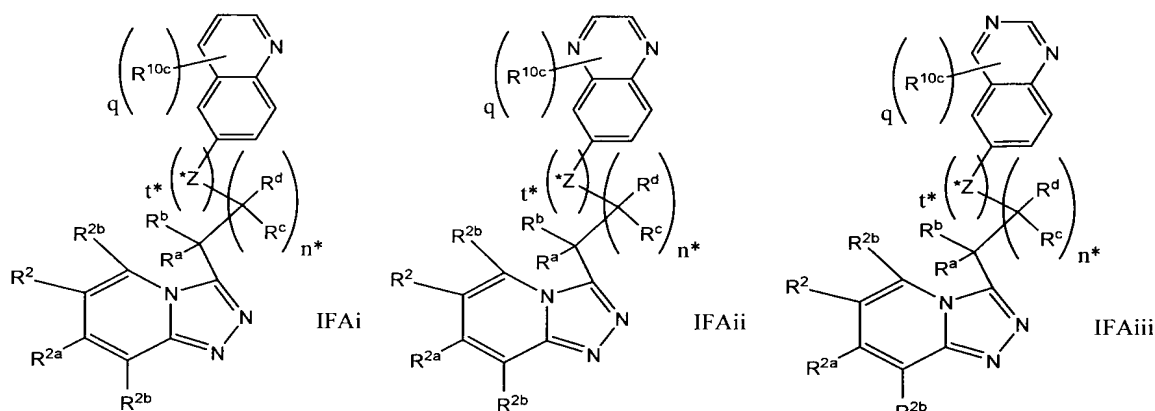
enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes em que as variáveis R^a , R^b , R^c , R^d , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{10c} , U^1 , U^2 , U^3 , Z^* , n^* , q e t^* são como preferivelmente definidas acima contanto que nos compostos da fórmula IEA R^2 não seja fenila substituído com um grupo



5 onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros. Os compostos preferidos das fórmulas IEA e IFA incluem compostos tendo qualquer um dos grupos R^2 preferidos descritos acima.

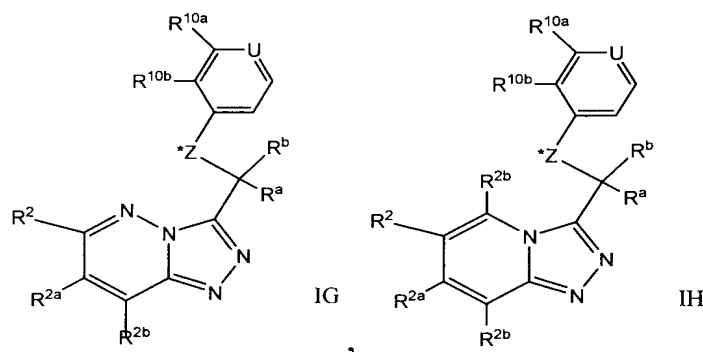
10 Os compostos preferidos das fórmulas IEA e IFA incluem os compostos das fórmulas IEAi, IEAii, IEAiii, IFAi, IFAii e IFAiii



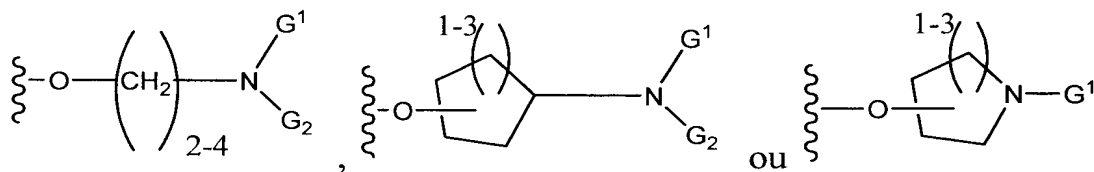


enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes.

Os compostos preferidos dentro do escopo da fórmula I ainda incluem compostos das seguintes fórmulas IG ou IH



Em que U é CR^{10c} ou N e as variáveis R^a, R^b, R², R^{2a}, R^{2b}, R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} e Z*, são como preferivelmente definidas acima, contanto que nos compostos da fórmula IG R² não seja fenila substituído com um grupo



onde G¹ e G² são independentemente alquila, cicloalquila ou G¹ e G² juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros. Os compostos preferidos das fórmulas IG e IH incluem compostos tendo qualquer um dos grupos R² preferidos descritos acima.

Os compostos preferidos da presente invenção incluem os compostos aqui exemplificados.

A invenção também diz respeito à composições farmacêuticas contendo os compostos acima, juntos com um veículo ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

5 A invenção também diz respeito a um método de tratar câncer em um paciente usando os compostos acima.

A invenção também diz respeito a um método de reduzir o tamanho do tumor em um paciente usando os compostos acima.

A invenção também diz respeito a um método de reduzir a metástase em um tumor em um paciente, usando os compostos acima.

10 A invenção também diz respeito a um método de tratar distúrbios mediados por HGF em um paciente usando os compostos acima.

INDICAÇÕES

15 Os compostos da presente invenção podem ser úteis para, mas não limitados à prevenção ou tratamento de doenças relacionadas com angiogênese. Os compostos da invenção têm a atividade inibidoras. Os compostos da invenção são úteis na terapia como agentes antineoplasia ou para minimizar efeitos deletérios de HGF.

20 Os compostos da invenção podem ser úteis para o tratamento de neoplasia incluindo câncer e metástase, incluindo, mas não limitados a: carcinoma tal como câncer de sangue, mama, cólon, rim, fígado, pulmão (câncer pulmonar de célula pequena), esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cerviz, tireóide, próstata e pele (incluindo carcinoma de célula escamosa); tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide (incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkin, linfoma de não Hodgkin, linfoma de célula pilosa e linfoma de Burkett); tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide (incluindo leucemias mielógenas agudas e crônicas, síndrome mielodisplástica e leucemia promielocítica);
25 tumores de origem mesenquimatosa (incluindo fibrossarcoma e

rabdomiossarcoma e outros sarcomas, por exemplo, tecido mole e osso); tumores do sistema nervoso central e periférico (incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas); e outros tumores (incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xenoderoma pigmentado, ceratocantoma, câncer folicular da tireóide e sarcoma de Kaposi).

Preferivelmente, os compostos úteis para o tratamento de neoplasia selecionados de câncer pulmonar, câncer de cólon e câncer de mama.

Os compostos também podem ser úteis para tratamento de condições oftalmológicas tais como rejeição do enxerto córneo, neovascularização ocular, neovascularização retinal incluindo neovascularização a seguir de lesão ou infecção, retinopatia diabética, fibroplasia retrolental e glaucoma neovascular; isquemia retinal; hemorragia do corpo vítreo; doenças ulcerativas tais como úlcera gástrica; patológico, não maligno, condições tais como hemangiomas, incluindo hemangiomas infantis, angiofibroma de nasofaringe e necrose avascular de osso; e distúrbios do sistema reprodutivo feminino tal como endometriose. Os compostos também são úteis para o tratamento do edema e condições de hiperpermeabilidade vascular.

Os compostos da invenção são úteis na terapia de doenças proliferativas. estes compostos podem ser usados para o tratamento de uma doença reumatóide ou reumática inflamatória, especialmente de manifestações no aparelho locomotor, tal como várias doenças reumáticas inflamatórias, especialmente poliartrite crônica incluindo artrite reumatóide, artrite juvenil ou artropatia psoriática; síndrome paraneoplástica ou doenças inflamatórias induzidas por tumor, efusões túrbidas, colagenose tal como Lupo eritematoso sistêmico, poli-miosite, dermato-miosite, esclerodermia sistêmica ou colagenose mista; artrite pós infecciosa (onde nenhum

organismo patogênico vivo pode ser encontrado no corpo ou na parte afetada deste), espondilartrite soronegativa, tal como espondilites anquilosantes; vasculite, sarcoidose ou artrose; ou ainda quaisquer combinações destes. Um exemplo de um distúrbio relacionado com a inflamação é (uma) inflamação sinovial, por exemplo, sinovite, incluindo qualquer uma das formas particulares de sinovite, em particular sinovite bursal e sinovite purulenta, contanto que não seja induzida por cristal. Tal inflamação sinovial por exemplo pode, ser consequencial a ou associada com doença, por exemplo, artrite, por exemplo, osteoartrite, artrite reumatóide ou artrite deformante. A presente invenção é ainda aplicável ao tratamento sistêmico da inflamação, por exemplo, doenças ou condições inflamatórias, das juntas ou aparelho locomotor na região das inserções do tendão e bainhas de tendão. Tal inflamação pode ser, por exemplo, consequencial a ou associada com doença ou ainda (em um sentido mais amplo da invenção) com intervenção cirúrgica, incluindo, em particular condições tais como endopatia de inserção, síndrome miofascial e tendomiose. A presente invenção é ainda especialmente aplicável para o tratamento da inflamação, por exemplo, doença ou condição inflamatórias, de tecidos conectivos incluindo dermatomiosites e miosite.

Estes compostos podem ser usados como agentes ativos contra tais estados de doença como artrite, aterosclerose, psoríase, hemangiomas, angiogênese miocárdica, colaterais, coronárias e cerebrais, angiogênese do membro isquêmico, cicatrização de ferimento, doenças relacionadas com úlcera péptica de *Helicobacter*, fraturas, febre da arranhadura do gato, rubeóse, glaucoma neovascular e retinopatias tais como aquelas associadas com retinopatia diabética ou degeneração macular. Além disso, alguns destes compostos podem ser usados como agentes ativos contra tumores sólidos, ascite maligna, cânceres hematopoiéticos e distúrbios hiperproliferativos tais como hiperplasia da tireóide (especialmente doença de Grave) e cistos (tais como hipervascularidade de estroma ovariano, característica de síndrome do

ovário policístico (síndrome de Stein-Leventhal)) visto que tais doenças requerem uma proliferação de células de vaso sanguíneo para o crescimento e/ou metástase.

Além disso, alguns destes compostos podem ser usados como
5 agentes ativos contra queimaduras, doença pulmonar crônica, acidente vascular cerebral, pólipos, anafilaxia, inflamação crônica e alérgica, síndrome da hiperestimulação ovariana, edema cerebral associado com tumor do cérebro, alta altitude, trauma ou hipoxia cerebral induzida ou edema pulmonar, edema ocular e macular, ascite e outras doenças onde
10 hiperpermeabilidade vascular, efusões, exudações, extravasação de proteína ou edema são uma manifestação de doença. Os compostos também serão úteis no tratamento de distúrbios em que extravasação de proteína leva à deposição de fibrina e matriz extracelular, promoção da proliferação estrômica (por exemplo, fibrose, cirrose e síndrome do túnel carpal).

15 Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de úlceras incluindo bacteriana, fúngica, úlceras de Mooren e colite ulcerativa.

Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de condições em que angiogênese indesejada, edema ou deposição
20 estrômica ocorre em infecções virais tais como Herpes simples, Herpes Zoster, AIDS, sarcoma de Kaposi, infecções de protozoário e toxoplasmose, a seguir de trauma, radiação, acidente vascular cerebral, endometriose, síndrome da hiperestimulação ovariana, lupo sistêmico, sarcoidose, sinovite, doença de Crohn, anemia de célula falciforme, doença de Lyme, pênfigo,
25 doença de Paget, síndrome de hiperviscosidade, doença de Osler-Weber-Rendu, inflamação crônica, doença pulmonar oclusiva crônica, asma e doença reumatóide ou reumática inflamatória. Os compostos também são úteis na redução da gordura subcutânea e para o tratamento da obesidade.

Os compostos da presente invenção também são úteis no

tratamento de condições oculares tais como edema ocular e macular, doença neovascular ocular, esclerite, ceratotomia radial, uveíte, vitrite, miopia, fossa óptica, descolamento retinal crônico, complicações pós-laser, glaucoma, conjuntivite, doença de Stargardt e doença de Eales além disso a retinopatia e degeneração macular.

Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de condições cardiovasculares tais como aterosclerose, restenose, arteriosclerose, oclusão vascular e doença obstrutiva da carótida.

Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de indicações relacionadas com o câncer tais como tumores sólidos, sarcomas (especialmente sarcoma e osteossarcoma de Ewing), retinoblastoma, rabdomiossarcomas, neuroblastoma, malignidades hematopoiéticas, incluindo leucemia e linfoma, efusões pleurais ou pericardiais induzidas por tumor e ascite maligna.

Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de condições diabéticas tais como retinopatia diabética e microangiopatia.

Os compostos da presente invenção também são úteis na redução do fluxo sanguíneo em um tumor em um paciente.

Os compostos da presente invenção também são úteis na redução de metástase de um tumor em um paciente.

Os compostos desta invenção também podem atuar como inibidores de outra proteína quinase, por exemplo, tie-2, lck, src, fgf, c-Met, ron, ckit e ret e assim serem eficazes no tratamento de doenças associadas com outra proteína quinase.

Além de serem úteis para o tratamento humano, estes compostos também são úteis para tratamento veterinário de animais de estimação, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores e outros. Os animais mais preferidos incluem cavalos, cães e gatos.

Como aqui usado, os compostos da presente invenção incluem os derivados destes farmaceuticamente aceitáveis.

Onde a forma plural é usada para compostos, sais e outros, isto é considerado significar também um único composto, sal e outros.

5 DEFINIÇÕES

“Angiogênese” é definida como qualquer alteração de um leito vascular existente ou a formação de vasculatura nova, que beneficia a perfusão de tecido. Este inclui a formação de vasos novos pelo crescimento de células endoteliais de vasos sangüíneos existentes ou a remodelação de vasos
10 existentes para alterar o tamanho, maturidade, direção ou propriedades de fluxo para melhorar a perfusão sangüínea do tecido.

Como aqui usado, “HGF” refere-se a fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão. Este inclui fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão purificados, fragmentos de fator de crescimento
15 de hepatócito/fator de dispersão, fragmentos quimicamente sintetizados de fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão, derivados ou versões mutadas de fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão e proteínas de fusão que compreendem fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão e uma outra proteína. “HGF” como aqui usado também inclui fator
20 de crescimento de hepatócito/fator de dispersão isolados a partir de espécies outras que não a humana.

Como aqui usado “c-Met” refere-se ao receptor para HGF. Este inclui receptor purificado, fragmentos do receptor, fragmentos quimicamente sintetizados do receptor, derivados ou versões mutadas do
25 receptor e proteínas de fusão que compreendem o receptor e uma outra proteína. “c-Met” como aqui usado também inclui o receptor de HGF isolado a partir de um espécie outra que não a humana.

Como aqui usado, “HGF” refere-se ao fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão. Este inclui fator de crescimento de

hepatócito/fator de dispersão purificados, fragmentos de fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão, fragmentos quimicamente sintetizados de fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão, derivados ou versões mutadas de fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão e proteínas de fusão que compreendem fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão e uma outra proteína. “HGF” como aqui usado também inclui fator de crescimento de hepatócito/fator de dispersão isolados a partir de espécies outras que não a humana.

Como aqui usado “c-Met” refere-se ao receptor para HGF. Este inclui receptor purificado, fragmentos do receptor, fragmentos quimicamente sintetizados do receptor, derivados ou versões mutadas do receptor e proteínas de fusão que compreendem o receptor e uma outra proteína. “c-Met” como aqui usado também inclui o receptor de HGF isolado a partir de um espécie outra que não a humana.

Como aqui usado, os termos “fator de crescimento de hepatócito” e “HGF” referem-se a um fator de crescimento tipicamente tendo uma estrutura com seis domínios (domínios de dedo, Kringle 1, Kringle 2, Kringle 3, Kringle 4 e serina protease). Os fragmentos de HGF que constituem HGF com menos domínios e variantes de HGF podem ter alguns dos domínios de HGF repetidos; ambos são incluídos se eles ainda retêm a sua respectiva capacidade para ligar um receptor de HGF. Os termos “fator de crescimento de hepatócito” e “HGF” incluem fator de crescimento de hepatócito de humano (“huHGF”) e qualquer espécie mamífera não humana e em particular HGF de rato. Os termos como aqui usados incluem formas maduras, pre, pre-pro e pro, purificadas a partir de um fonte natural, quimicamente sintetizada ou recombinantemente produzida. HGF humano é codificado pela seqüência de DNA publicada por Miyazawa *et al.* (1989), acima ou Nakamura *et al.* (1989), acima. As seqüências relatadas por Miyazawa *et al.* e Nakamura *et al.* difere em 14 aminoácidos. A razão para as

diferenças não é totalmente clara; polimorfismo ou artefatos de clonagem estão entre as possibilidades. Ambas as seqüências são especificamente abrangidas pelos termos precedentes. Será entendido que variações alélicas naturais existem e podem ocorrer entre indivíduos, como demonstrado por uma ou mais diferenças de aminoácido na seqüência de aminoácido de cada indivíduo. Os termos “fator de crescimento de hepatócito” e “HGF” especificamente incluem o huHGF delta 5 como divulgados por Seki *et al.*, acima.

Os termos “receptor de HGF” e “c-Met” quando aqui usados referem-se a um receptor celular para HGF, que tipicamente inclui um domínio extracelular, um domínio de transmembrana e um domínio intracelular, assim como variantes e fragmentos destes que retém a habilidade para ligar o HGF. Os termos “receptor de HGF” e “c-Met” incluem a molécula de polipeptídeo que compreende a seqüência de aminoácido nativa de tamanho natural codificada pelo gene variadamente conhecido como p190.sup.MET. A presente definição especificamente abrange formas solúveis de receptor de HGF e receptor de HGF de fontes naturais, sinteticamente produzidos *in vitro* ou pela manipulação genética incluindo métodos da tecnologia de DNA recombinante. As variantes ou fragmentos do receptor de HGF preferivelmente compartilham pelo menos cerca de 65 % de homologia de seqüência e mais preferivelmente pelo menos cerca de 75 % de homologia de seqüência com qualquer domínio da seqüência de aminoácido de C-Met humana publicada em Rodrigues *et al.*, Mol. Cell. Biol., 11: 2962 - 2970 (1991); Park *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 84: 6379-6383 (1987); ou Ponzetto *et al.*, Oncogeno, 6: 553-559 (1991).

Os termos “agonista” e “agonístico” quando aqui usados referem-se a ou descrevem uma molécula que é capaz de, direta ou indiretamente, induzir, promover ou realçar substancialmente a atividade biológica do HGF ou ativação do receptor de HGF.

Os termos “câncer” e “canceroso” quando aqui usados referem-se a ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos isto é tipicamente caracterizado pelo crescimento de célula desregulado. Os exemplos de câncer incluem mas não são limitados a, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma e leucemia. Os exemplos mais particulares de tais cânceres incluem carcinoma de célula escamosa, câncer pulmonar, câncer pancreático, câncer cervical, câncer da bexiga, hepatoma, câncer de mama, carcinoma de cólon e câncer de cabeça e pescoço. Embora o termo “câncer” como aqui usado não seja limitado a nenhuma forma específica de doença, acredita-se que os métodos da invenção serão particularmente eficazes para cânceres que são descobertos serem acompanhados por níveis aumentados de HGF ou expressão de c-Met no mamífero.

Os termos “tratar,” “tratamento,” e “terapia” como aqui usados referem-se a terapia curativa, terapia profilática e terapia preventiva.

O termo “mamífero” como aqui usado refere-se a qualquer mamífero classificado como um mamífero, incluindo seres humanos, vacas, cavalos, cães e gatos. Em uma forma de realização preferida da invenção, o mamífero é um ser humano.

Dados que níveis elevados de c-Met e HGF são observados na hipertensão, arteriosclerose, infartação miocárdica e artrite reumatóide, ligandos de ácido nucléico servirá como agentes terapêuticos úteis para estas doenças.

O termo “tratamento” inclui tratamento terapêutico assim como tratamento profilático (prevenção do início de distúrbios de modo geral ou retardo do início de um estágio pré clinicamente evidente de distúrbios nos indivíduos).

Um derivado farmacêuticamente aceitável “denota qualquer sal, éster de um composto desta invenção ou qualquer outro composto que na administração a um paciente é capaz de fornecer (direta ou indiretamente) um

composto desta invenção ou um metabólito ou resíduo destes, caracterizado pela capacidade para inibir angiogênese.

A frase “terapeuticamente eficaz” é intencionada qualificar a quantidade de cada agente, que alcançará a meta de melhora na severidade do distúrbio e na frequência de incidência em tratamento de cada agente por si só, embora evitando efeitos colaterais adversos tipicamente associados com terapias alternativas. Por exemplo, agentes terapêuticos neoplásticos eficazes prolongam a sobrevivência do paciente, inibem o crescimento de célula que prolifera rapidamente associados com o neoplasma ou efeito de uma regressão do neoplasma.

O termo “H” denota um único átomo de hidrogênio. Este radical pode ser ligado, por exemplo, a um átomo de oxigênio para formar um radical de hidroxila.

Onde o termo “alquila” é usado, sozinho ou dentro outros termos tais como “haloalquila” e “alquilamino”, o mesmo abrange radicais lineares ou ramificados tendo um a doze átomos de carbono. Os radicais alquila mais preferidos são radicais “alquila inferior” tendo um a cerca de seis átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isoamila, hexila e outros. Ainda mais preferidos são radicais de alquila inferior tendo um a dois átomos de carbono. O termo “alquilenila” abrange radicais de alquila bivalentes ligados em ponte tais como metilenila e etilenila. O termo “alquila inferior substituído com R²” não inclui uma porção de acetal.

O termo “alquenila” abrange radicais lineares ou ramificados tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono de dois a cerca de doze átomos de carbono. Os radicais de alquenila mais preferidos são radicais de “alquenila inferior” tendo dois a cerca de seis átomos de carbono. Os radicais de alquila inferior mais preferidos são radicais tendo de dois a quatro átomos de carbono. Os exemplos radicais de alquenila incluem etenila, propenila,

alia, propenila, butenila e 4-metilbutenila. Os termos “alquenila” e “alquenila inferior”, abrangem radicais tendo orientações “cis” e “trans” ou alternativamente, orientações “E” e “Z”.

5 O termo “alquinila” denota radicais lineares ou ramificados tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e tendo de dois a cerca de doze átomos de carbono. Os radicais alquinila mais preferidos são radicais de “alquinila inferior” tendo dois a cerca de seis átomos de carbono. Os radicais de alquila inferior são os mais preferidos tendo de dois a quatro átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem propargila, butinila
10 e outros.

Os radicais de alquila, alquilenila, alquenila e alquinila podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais tais como halo, hidróxi, nitro, amino, ciano, haloalquila, arila, heteroarila, heterociclo e outros.

15 O termo “halo” significa halogênios tais como átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo “haloalquila” abrange radicais em que qualquer um ou mais dos átomos de carbono do alquila são substituídos com halo como definido acima. Especificamente abrangidos são radicais monoaloalquila,
20 dialoalquila e polialoalquila incluindo peraloalquila. Um radical monoaloalquila, para um Exemplo, pode ter um átomo de iodo, bromo, cloro ou flúor dentro do radical. Os radicais dialo e polialoalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos halo ou uma combinação de radicais de halo diferentes. “Haloalquila inferior” abrange radicais tendo de 1 a 6 átomos de
25 carbono. Ainda mais preferidos são radicais de haloalquila inferior tendo de um a três átomos de carbono. Os exemplos de radicais de haloalquila incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila e dicloro-

propila. “Perfluoroalquila” significa radicais de alquila tendo todos os átomos de hidrogênio substituídos com átomos de flúor. Os exemplos incluem trifluorometila e pentafluoroetila.

O termo “hidroxialquila” abrange radicais de alquila lineares ou ramificados tendo de um a cerca de dez átomos de carbono qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais radicais de hidroxila. Os radicais de hidroxialquila mais preferidos são radicais de “hidroxialquila inferior” tendo de um a seis átomos de carbono e um ou mais radicais de hidroxila. Os exemplos de tais radicais incluem hidroximetila, hidroxietila, hidroxipropila, hidroxibutila e hidroxiexila. Ainda mais preferidos são radicais de hidroxialquila inferior tendo de um a três átomos de carbono.

O termo “alcóxi” abrange radicais contendo óxi lineares ou ramificados cada um tendo porções de alquila de um a cerca de dez átomos de carbono. Os radicais alcóxi mais preferidos são radicais “alcóxi inferior” tendo de um a seis átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem metóxi, etóxi, propóxi, butóxi e terc-butóxi. Ainda mais preferidos são radicais de alcóxi inferior tendo de um a três átomos de carbono. Os radicais alcóxi podem ser ainda substituídos com um ou mais átomos de halo, tais como flúor, cloro ou bromo, para fornecer radicais “haloalcóxi”. Ainda mais preferidos são radicais haloalcóxi inferior tendo de um a três átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem fluorometóxi, clorometóxi, trifluorometóxi, trifluoro-etóxi, fluoroetóxi e fluoropropóxi.

O termo “arila”, sozinho ou em combinação, significa um sistema carbocíclico aromático contendo um a dois anéis em que tais anéis podem ser ligados juntos de uma maneira fundida. O termo “arila” abrange radicais aromáticos tais como fenila, naftila, indenila, tetraidronaftila e indanila. O arila mais preferido é fenila. O dito grupo “arila” pode ter 1 ou mais substituintes tais como alquila inferior, hidroxila, halo, haloalquila, nitro, ciano, alcóxi, alquila inferior amino e outros. Fenila substituído com -O-CH₂-

O- forma o substituinte aril benzodioxolila.

O termo “heterociclila” (ou “heterociclo”) abrange radicais de
anel saturado e parcialmente saturado e contendo heteroátomo, onde os
heteroátomos podem ser selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Os
5 mesmos não incluem anéis contendo porções -O-O-, -O-S- ou -S-S-. O dito
grupo “heterociclila” pode ter de 1 a 3 substituintes tais como hidroxila, Boc,
halo, haloalquila, ciano, alquila inferior, aralquila inferior, oxo, alcóxi
inferior, amino, alquila inferior amino e outros.

Os exemplos de radicais heterocíclicos saturados incluem
10 grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 membros contendo de 1 a 4
átomos de nitrogênio [por exemplo, pirrolidinila, imidazolidinila, piperidinila,
pirrolinila, piperazinila]; grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6
membros contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e de 1 a 3 átomos de
nitrogênio [por exemplo, morfolinila]; grupos heteromonocíclicos saturados
15 de 3 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de
nitrogênio [por exemplo, tiazolidinila]. Os exemplos de radicais de heteroarila
parcialmente saturados incluem diidrotienila, diidropiranila, diidrofurila,
diidrotiazolila e outros.

Os exemplos particulares de heterociclila parcialmente
20 saturado e saturado incluem pirrolidinila, imidazolidinila, piperidinila,
pirrolinila, pirazolidinila, piperazinila, morfolinila, tetraidropiranila,
tiazolidinila, diidrotienila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxanila, indolinila, iso-
indolinila, diidrobenzotienila, diidrobenzofurila, isocromanila, cromanila, 1,2-
diidroquinolila, 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolila, 1,2,3,4-tetraidro-quinolila,
25 2,3,4,4a,9,9a-hexaidro-1H-3-aza-fluorenila, 5,6,7-triidro-1,2,4-triazolo[3,4-
a]isoquinolila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]-oxazinila, benzo[1,4]dioxanila, 2,3-
diidro-1H-1λ'-benzo[d]isotiazol-6-ila, diidropiranila, diidrofurila e
diidrotiazolila e outros.

O termo heterociclila, (ou heterociclo) também abrange

radicais onde radicais heterociclos são radicais fundidos/condensados com arila: grupo heterociclo insaturado condensado contendo de 1 a 5 átomos de nitrogênio, por exemplo, indolila, isoindolila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, indazolila, benzotriazolila, tetrazolopiridazinila [por exemplo, tetrazolo [1,5-b]piridazinila]; grupo heterociclo insaturado condensado contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e de 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, benzoxazolila, benzoxa-diazolila]; grupo heterociclo insaturado condensado contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, benzo-tiazolila, benzotiadiazolila]; e grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado e insaturado condensado contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio ou de enxofre [por exemplo, benzofurila, benzotienila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila e diidrobenzofurila].

O termo “heteroarila” denota sistemas de anel arila que contém um ou mais heteroátomos selecionados de o grupo O, N e S, em que os átomos de nitrogênio e enxofre do anel são opcionalmente oxidados e átomos de nitrogênio são opcionalmente quarternizados. Os exemplos incluem grupo heteromonociclila insaturado de 5 a 6 membros contendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio, por exemplo, pirrolila, imidazolila, pirazolila, 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, triazolila [por exemplo, 4H-1,2,4-triazolila, 1H-1,2,3-triazolila, 2H-1,2,3-triazolila]; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 membros contendo um átomo de oxigênio, por exemplo, piranila, 2-furila, 3-furila, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 membros contendo um átomo de enxofre, por exemplo, 2-tienila, 3-tienila, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e de 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila [por exemplo, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila]; grupo heteromono-cíclico insaturado de 5 a 6 membros contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, tiazolila, tiadiazolila

[por exemplo, 1,2,4-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila].

O termo “sulfonila”, se usado sozinho ou ligado a outros termos tais como alquilsulfonila, denota respectivamente radicais bivalentes -SO₂-.

5 Os termos “sulfamila,” “aminosulfonila” e “sulfonamidila,” denotam um radical sulfonila substituído com um radical amino, formando um sulfonamida (-SO₂NH₂).

O termo “alquilaminossulfonila” inclui “N-alquilamino-sulfonila” onde radicais sulfamila são independentemente substituídos com um a dois radicais alquila. Os radicais alquilaminossulfonila mais preferidos são radicais “alquila inferior aminossulfonila” tendo de um a seis átomos de carbono. Ainda mais preferidos são os radicais alquila inferior aminossulfonila tendo de um a três átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais alquila inferior aminossulfonila incluem N-metilaminossulfonila e N-etilaminossulfonila.

10

15

Os termos “carbóxi” ou “carboxila”, se usados sozinho ou com outros termos, tais como “carboxialquila”, denota -CO₂H.

O termo “carbonila”, se usado sozinho ou com outros termos, tais como “aminocarbonila”, denota -(C=O)-.

20 O termo “aminocarbonila” denota um grupo amino da fórmula -C(=O)NH₂.

Os termos “N-alquilaminocarbonila” e “N,N-dialquilaminocarbonila” denotam radicais aminocarbonila independentemente substituídos com um a dois radicais de alquila, respectivamente. Mais preferidos são “alquila inferior aminocarbonila” tendo radicais de alquila inferior como descrito acima ligados a um radical aminocarbonila.

25

Os termos “N-arilaminocarbonila” e “N-alquil-N-arilaminocarbonila” denotam radicais aminocarbonila substituídos, respectivamente, com um radical arila ou um radical alquila e um arila.

Os termos “heterociclilalquilenila” e “heterociclilalquila” abrangem radicais de alquila substituídos por heterocíclico. Os radicais heterociclilalquila mais preferidos são radicais “heteroarilalquila de 5 ou 6 membros” tendo porções alquila de um a seis átomos de carbono e um radical de heteroarila de 5 ou 6 membros. Ainda mais preferidos são radicais de heteroarilalquilenila inferior tendo porções alquila de um a três átomos de carbono. Os exemplos incluem tais radicais como piridilmetila e tienilmetila.

O termo “aralquila” abrange radicais de alquila substituídos por arila. Os radicais de aralquila preferidos são radicais de “aralquila inferior” tendo radicais arila ligados a radicais de alquila tendo de um a seis átomos de carbono. Ainda mais preferidos são “fenilalquilenila” ligado a porções alquila tendo de um a três átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem benzila, difenilmetila e feniletila. O arila no dito aralquila pode ser adicionalmente substituído com halo, alquila, alcóxi, haloalquila e haloalcóxi.

O termo “alquiltio” abrange radicais contendo um radical alquila linear ou ramificado, de um a dez átomos de carbono, ligado a um átomo de enxofre bivalente. Ainda mais preferidos são radicais de Alquiltio inferior tendo de um a três átomos de carbono. Um exemplo de “alquiltio” é metiltio, ($\text{CH}_3\text{S}-$).

O termo “haloalquiltio” abrange radicais contendo um radical haloalquila, de um a dez átomos de carbono, ligado a um átomo de enxofre bivalente. Ainda mais preferidos são radicais de haloalquiltio inferior tendo de um a três átomos de carbono. Um exemplo de “haloalquiltio” é trifluorometiltio.

O termo “alquilamino” abrange “N-alquilamino” e “N,N-dialquilamino” onde grupos amino são independentemente substituídos com um radical alquila e com dois radicais de alquila, respectivamente. Os radicais alquilamino mais preferidos são radicais “alquila inferior amino” tendo de um

a dois radicais de alquila de um a seis átomos de carbono, ligados à um átomo de nitrogênio. Ainda mais preferidos são radicais de alquila inferior amino tendo de um a três átomos de carbono. Radicais de alquilamino adequados podem ser mono ou dialquilamino tais como N-metilamino, N-etilamino, 5 N,N-dimetilamino, N,N-dietil-amino e outros.

O termo “arilamino” denota grupos amino, que foram substituídos com um a dois radicais arila, tais como N-fenilamino. Os radicais arilamino podem ser ainda substituídos na porção do anel arila do radical.

10 O termo “heteroarilamino” denota grupos amino, que foram substituídos com um a dois radicais heteroarila, tais como N-tienilamino. Os radicais de “heteroarilamino” podem ser ainda substituídos na porção do anel heteroarila do radical.

O termo “aralquilamino” denota grupos amino, que foram substituídos com um a dois radicais de aralquila. Mais preferidos são radicais 15 fenilalquila C_1-C_3 amino, tais como N-benzilamino. Os radicais aralquilamino podem ser ainda substituídos na porção do anel arila.

Os termos “N-alquil-N-arilamino” e “N-aralquil-N-alquilamino” denotam grupos amino, que foram independentemente substituídos com um radical aralquila e um alquila ou um radical arila e um 20 alquila, respectivamente, a um grupo amino.

O termo “aminoalquila” abrange radicais de alquila lineares ou ramificados tendo de um a cerca de dez átomos de carbono qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais radicais amino. Os radicais de aminoalquila mais preferidos são radicais de “aminoalquila inferior” tendo de 25 um a seis átomos de carbono e um ou mais radicais amino. Os exemplos de tais radicais incluem aminometila, aminoetila, aminopropila, aminobutila e aminoexila. Ainda mais preferidos são radicais de aminoalquila inferior tendo de um a três átomos de carbono.

O termo “alquilaminoalquila” abrange radicais de alquila

substituídos com radicais de alquilamino. Os radicais de alquilaminoalquila são radicais “alquila inferior aminoalquila” tendo radicais de alquila de um a seis átomos de carbono. Ainda mais preferidos são radicais de alquila inferior aminoalquila tendo radicais de alquila de um a três átomos de carbono.

- 5 Radicais de alquilaminoalquila adequados podem ser mono ou dialquila substituídos, tais como N-metilaminometila, N,N-dimetil-aminoetila, N,N-dietilaminometila e outros.

- 10 O termo “alquilaminoalcóxi” abrange radicais alcóxi substituídos com radicais de alquilamino. Os radicais alquilaminoalcóxi mais preferidos são radicais “alquila inferior aminoalcóxi” tendo radicais alcóxi de um a seis átomos de carbono. Ainda mais preferidos são radicais de alquila inferior aminoalcóxi tendo radicais de alquila de um a três átomos de carbono. Os radicais de alquilaminoalcóxi adequados podem ser mono ou dialquila substituídos, tais como N-metilamino-etóxi, N,N-dimetilaminoetóxi, N,N-
- 15 dietilaminoetóxi e outros.

- 20 O termo “alquilaminoalcoxialcóxi” abrange radicais alcóxi substituídos com radicais de alquilaminoalcóxi. Os radicais de alquilaminoalcoxialcóxi mais preferidos são radicais “alquila inferior aminoalcoxialcóxi” tendo radicais alcóxi de um a seis átomos de carbono. Ainda mais preferidos são os radicais alquila inferior aminoalcoxialcóxi tendo radicais de alquila de um a três átomos de carbono. Os radicais de alquilaminoalcoxialcóxi adequados podem ser mono ou dialquila substituídos, tais como N-metilaminometoxietóxi, N-metilaminoetoxietóxi, N,N-
- 25 dimetilaminoetoxietóxi, N,N-dietilamino-metoximetóxi e outros.

- 25 O termo “carboxialquila” abrange radicais de alquila lineares ou ramificados tendo de um a cerca de dez átomos de carbono qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais radicais carbóxi. Os radicais de carboxialquila mais preferidos são radicais de “carboxialquila inferior” tendo de um a seis átomos de carbono e um radical carbóxi. Os exemplos de

tais radicais incluem carboximetila, carboxipropila e outros. Ainda mais preferidos são radicais de carboxialquila inferior tendo de um a três grupos CH_2 .

5 O termo “halossulfonila” abrange radicais sulfonila substituídos com um radical halogênio. Os exemplos de tais radical halossulfonila incluem clorossulfonila e fluorossulfonila.

O termo “ariltio” abrange radicais arila de seis a dez átomos de carbono, ligados a um átomo de enxofre bivalente. Um exemplo de “ariltio” é feniltio.

10 O termo “aralquiltio” abrange radicais de aralquila como descrito acima, ligados a um átomo de enxofre bivalente. Os radicais mais preferidos são fenilalquila $\text{C}_1\text{-C}_3$ tio. Um exemplo de “aralquiltio” é benziltio.

15 O termo “arilóxi” abrange opcionalmente radicais arila substituídos, como definido acima, ligados a um átomo de oxigênio. Os exemplos de tais radicais incluem fenóxi.

O termo “aralcóxi” abrange radicais de aralquila contendo óxi ligados através de um átomo de oxigênio a outros radicais. Os radicais alcóxi mais preferidos são radicais “aralcóxi inferior” tendo opcionalmente radicais fenila substituídos ligados ao radical alcóxi inferior como descrito acima.

20 O termo “heteroarilóxi” abrange opcionalmente radicais heteroarila substituído, como definidos acima, ligados a um átomo de oxigênio.

O termo “heteroarilalcóxi” abrange radicais heteroarilalquila contendo óxi ligados através de um átomo de oxigênio a outros radicais.
25 Radicais heteroarilalcóxi mais preferidos são radicais “heteroarilalcóxi inferior” tendo opcionalmente radicais heteroarila substituídos ligados ao radical alcóxi inferior como descrito acima.

O termo “cicloalquila” inclui grupos carbocíclicos saturados. Os grupos cicloalquila preferidos incluem anéis $\text{C}_3\text{-C}_6$. Os compostos mais

preferidos incluem, ciclopentila, ciclopropila e cicloexila.

O termo “cicloalquilalquila” abrange radicais de alquila substituídos com cicloalquila. Os radicais cicloalquilalquila preferidos são radicais “cicloalquilalquila inferior” tendo radicais de cicloalquila ligados à radicais de alquila tendo de um a seis átomos de carbono. Ainda mais preferidos são “cicloalquilalquila de 5 a 6 membros” ligados à porções alquila tendo de um a três átomos de carbono. Os exemplos de tais radicais incluem cicloexilmetila. O cicloalquila nos ditos radicais pode ser adicionalmente substituído com halo, alquila, alcóxi e hidróxi.

O termo “cicloalquenila” inclui grupos carbocíclicos tendo uma ou mais ligações duplas de carbono-carbono incluindo composto de “cicloalquildienila”. Os grupos cicloalquenila preferidos incluem anéis C₃-C₆. Os compostos mais preferidos incluem, por exemplo, ciclopentenila, ciclopentadienila, cicloexenila e cicloeptadienila.

O termo “compreendendo” é intencionado a ser terminado aberto, incluindo o componente indicado mas não excluindo outros elementos.

O(s) termo(s) “Fórmulas I, II, III, IV, V, VI e VII” sozinhos ou em combinação inclui quaisquer sub fórmulas.

Os compostos da invenção são dotados com atividade inibidora de c-Met.

A presente invenção também compreende o uso de um composto da invenção ou sal deste farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento agudo ou cronicamente de um estado de doença mediado pela angiogênese, incluindo aqueles descritos preferivelmente. Os compostos da presente invenção úteis na fabricação de um anticâncer medicamento. Os compostos da presente invenção também são úteis na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir distúrbios através da inibição de c-Met.

A presente invenção compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção corrente em associação com pelo menos um carreador, adjuvante ou diluente farmacêuticamente aceitáveis.

5 A presente invenção também compreende um método de tratar distúrbios relacionados com a angiogênese em um paciente tendo ou suscetível a tal distúrbio, o método que compreende tratar o paciente com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção corrente.

10 COMBINAÇÕES

Embora os compostos da invenção possam ser administrados como o único agente farmacêutico ativo, eles também podem ser usados em combinação com um ou mais dos compostos da invenção ou outros agentes. Quando administrados como uma combinação, os agentes terapêuticos podem
15 ser formulados como composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou seqüencialmente em tempos diferentes ou os agentes terapêuticos podem ser administrados como uma composição única.

A frase “co-terapia” (ou “terapia de combinação”), na definição do uso de um composto da presente invenção e um outro agente
20 farmacêutico, é intencionado a abranger a administração de cada agente em uma maneira seqüencial em um regime que fornecerá efeitos benéficos da combinação medicamentosa e é intencionado também abranger a co-administração destes agentes em uma maneira substancialmente simultânea, tal como em uma cápsula única tendo uma razão fixa destes agentes ativos ou
25 em cápsulas múltiplas separadas para cada agente.

Especificamente, a administração dos compostos da presente invenção pode ser em conjunção com terapias adicionais conhecidas por aqueles habilitados na técnica na prevenção ou tratamento de neoplasia, tal como com terapia de radiação ou com agentes citostáticos ou citotóxicos.

Se formulados como uma dose fixa, tais produtos de combinação utilizam os compostos desta invenção dentro das faixas de dosagem aceitas. Os compostos da invenção corrente também podem ser administrados seqüencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos quando uma formulação de combinação é inadequada. A invenção não é limitada na seqüência de administração; os compostos da invenção podem ser administrados antes, simultaneamente com ou depois da administração dos agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos.

Correntemente, o tratamento padrão de tumores primários consiste da excisão cirúrgica seguida pela radiação ou quimioterapia administrada IV. O regime de quimioterapia típico consiste de agentes alquilantes de DNA, agentes intercalantes de DNA, inibidores de CDK ou venenos de microtúbulo. As doses de quimioterapia usadas são exatamente abaixo da dose máxima tolerada e portanto as toxicidades limitantes da dose tipicamente incluem, náusea, vômito, diarreia, perda de cabelo, neutropenia e outros.

Existem grandes números de agentes antineoplásticos disponíveis em uso comercial, na avaliação clínica e no desenvolvimento pré clínico, que podem ser selecionados para o tratamento da neoplasia pela quimioterapia medicamentosa de combinação. Tais agentes antineoplásticos caem em diversas categorias principais, a saber, agentes do tipo antibiótico, agentes de alquilação, agentes antimetabólitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes do tipo interferon e uma categoria de agentes mistos.

Uma primeira família de agentes antineoplásticos, que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção, consiste de agentes antineoplásticos tipo antimetabólito/inibidores da timidilato sintase. Os agentes antineoplásticos antimetabólitos adequados podem ser selecionados de mas não limitados ao grupo que consiste de 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur,

Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, citarabina fosfato estearato, conjugados de citarabina, DATHF da Lilly, DDFC da Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC da Yoshitomi, doxifluridina, EHNA da Wellcome, EX-015 da Merck & Co.,
 5 fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracila, N-(2'-furanoidil)-5-fluorouracila, FO-152 da Daiichi Seiyaku, isopropil pirrolizina, LY-188011 da Lilly, LY-264618 da Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES da Wellcome, norspermidina, NSC-127716 da NCI, NSC-264880 da NCI, NSC-39661 da NCI, NSC-612567 da NCI, PALA da Warner-Lambert,
 10 pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC da Asahi Chemical, TAC-788 da Takeda, tioguanina, tiazofurin, TIF da Erbamont, trimetrexato, inibidores da tirosina quinase, UFT da Taiho e uricitina.

Uma segunda família de agentes antineoplástico, que pode ser usada em combinação com os compostos da presente invenção, consiste de
 15 agentes antineoplásticos do tipo alquilantes. Os agentes antineoplásticos do tipo alquilantes adequados podem ser selecionados de mas não limitados ao grupo que consiste de 254-S da Shionogi, análogos da aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 da Boehringer Mannheim, bestrabucila, budotitane, CA-102 da Wakunaga, carboplatina, carmustina, Chinoin-139,
 20 Chinoin-153, clorambucila, cisplatina, ciclofosfamida, CL-286558 da American Cyanamid, CY-233 da Sanofi, ciplatato, D-19 - 384 da Degussa, DACHP(Myrr)2 da Sumimoto, difenilespiromustina, diplatina citostática, derivados de distamicina da Erba, DWA-2114R da Chugai, E09 da ITI, elmustina, FCE-24517 da Erbamont, fosfato sódico de estramustina,
 25 fotemustina, G-6-M da Unimed, GYKI-17230 da Chinoin, hepsul-fam, ifosfamida, iproplatina, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 da Nippon Kayaku, NSC-264395 da NCI, NSC-342215 da NCI, oxaliplatina, PCNU da Upjohn, prednimustina, PTT-119 da Proter, ranimustina, semustina, SK&F-101772 da SmithKline, SN-22 da Yakult Honsha, espiromustina, TA-

077 Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatina e trimelamol.

Uma terceira família de agentes antineoplásticos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção consiste

5 de agentes antineoplástico do tipo antibiótico. Os agentes antineoplástico do tipo antibiótico adequados podem ser selecionados de mas não limitados ao grupo que consiste de 4181-A da Taiho, aclarrubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 da Erbamont, derivado de aeroplisinina, A-201-II da Ajinomoto, A-3 da Ajinomoto, anisomicinas da Nippon Soda, antraciclina,

10 azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 da Bristol-Myers, BMY-25067 da Bristol-Myers, BMY-25551 da Bristol-Myers, BMY-26605 da Bristol-Myers, BMY-27557 da Bristol-Myers, BMY-28438 da Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 da Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicin, DC-102 da Kyowa Hakko, DC-79 da Kyowa

15 Hakko, DC-88A da Kyowa Hakko, DC89-A1 da Kyowa Hakko, DC92-B da Kyowa Hakko, ditrissarrubicina B, DOB-41 da Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinogênio, elsamicina-A, epirrubicina, erbstatina, esorrubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 da Erbamont, FK-973 da Fujisawa, fostriecina, FR-900482 da Fujisawa, glidobactina,

20 gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, cazusamicina, cesarirrodinas, KM-5539 da Kyowa Hakko, KRN-8602 da Kirin Brewery, KT-5432 da Kyowa Hakko, KT-5594 da Kyowa Hakko, KT-6149 da Kyowa Hakko, LL-D49194 da American Cyanamid, 2303 da Meiji Seika ME, menogarila, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG da SmithKline, neoenactina,

25 NK-313 Nippon Kayaku, NKT-01 Nippon Kayaku, NSC-357704 SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarrubicina, porotramicina, pirindanicina A, RA-I da Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, sivenmicina, SM-5887 da Sumitomo, SN-706 da Snow Brand, SN-07 da Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020

da SS Pharmaceutic, SS-7313B da SS Pharmaceutic, SS-9816B da SS Pharmaceutic, estefimicina B, 4181-2 da Taiho, talisomicina, TAN-868^A da Takeda, terpentecina, trazina, tricrozarina A, U-73975 da Upjohn, UCN-10028A da Kyowa Hakko, WF-3405 da Fujisawa, Y-25024 da Yoshitomi e zorrubicina.

Uma quarta família de agentes antineoplásticos que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção consiste de uma família mista de agentes antineoplásticos, incluindo agentes que interagem com a tubulina, inibidores da topoisomerase II, inibidores da topoisomerase I e agentes hormonais, selecionados de mas não limitados ao grupo que consiste de α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 da Biotec, AHC-52 da Kyorin, alstonina, amonafide, anfetinila, ansacrina, Angiostat, ancinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD da Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginase, Avarol, bacarina, batracilina, benfluron, benzotript, BIM-23015 da Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 da Bristol-Myers, boro-10 da Vestar, bromofosfamida, BW-502 da Wellcome, BW-773 da Wellcome, caracemida, cloridreto de carmetizol, CDAF da Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 da Chemes, CHX-100 da Chemex, CI-921 da Warner-Lambert, CI-937 da Warner-Lambert, CI-941 da Warner-Lambert, CI-958 da Warner-Lambert, clanfenur, claviridenona, composto 1259 da ICN, composto 4711 da ICN, Contracan, CPT-11 da Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citochalasina B, citarabina, citocitina, D-609 da Merz, DABIS maleato, dacarbazina, dateliptínio, didemnin-B, éter diematoporfirínico, diidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 da Toyo Pharmar, DM-75 da Toyo Pharmar, DN-9693 da Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabin, acetato de eliptínio, EPMTTC Tsumura, as epotilonas, ergotamina, etoposida, etretinato, fenretinida, FR-57704 da Fujisawa, nitrato de gálio, genkwadaphnin, GLA-43 da Chugai, GR-63178 da Glaxo, grifolan NMF-5N,

hexadecilfosfocolina, HO-221 da Green Cross, homoarringtonina, hidroxiuréia, ICRF-187 da BTG, ilmofofina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 da Otsuka, K-477 da Ramot, K-76COONa da Otsuak, K-AM da Kureha Chemical, KI-8110 da MECT Corp, L-623 da American Cyanamid, leucorregulina, lonidamina, LU-23-112 da Lundbeck, LY-186641 da Lilly, MAP da NCI (US), maricin, MDL-27048 da Merrel Dow, MEDR-340 da Medco, merbarona, derivados de merocianlne, metilanilinoacridina, MGI-136 da Molecular Genotics, minactivina, mitonafida, mitoquidona mopidamol, motretinida, MST-16 da Zenyaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 da Nisshin Flour Milling, desidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, NCU-190 da Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 da NCI, NSC-361456 da NCI, NSC-604782 da NCI, NSC-95580 da NCI, ocreotide, ONO-112 da Ono, oquizanocina, Org-10172 da Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 da Warner-Lambert, PD-115934 da Warner-Lambert, PD-131141 da Warner-Lambert, PE-1001 da Pierre Fabre, peptídeo D da ICRT, piroxantrona, poliematoporfirina, ácido polipréico, porfirina da Efamol, probimane, procarbazina, proglumida, protease nexin I da Invitron, RA-700 da Tobishi, razoxane, RBS da Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinóico, RP-49532 da Rhone-Poulenc, RP-56976 da Rhone-Poulenc, SK&F-104864 SmithKline, SM-108 da Sumitomo, SMANCS da Kuraray, SP-10094 da SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermânio, Unimed, SS-554 da SS Pharmaceutic, estripoldinona, Estipoldiona, SUN 0237 da Suntory, SUN 2071 da Suntory, superóxido dismutase, T-506 da Toyama, T-680 da Toyama, taxol, TEI-0303 da Teijin, teniposida, taliblastina, TJB-29 da Eastman Kodak, tocotrienol, topotecano, Topostin, TT-82 da Teijin, UCN-01 da Kyowa Hakko, UCN-1028 da Kyowa Hakko, ucráina, USB-006 da Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorrelbina, vintriptol, vinzolidina, vitanolides e YM-534 da Yamanouchi.

Alternativamente, os presentes compostos também podem ser usados em co-terapias com outros agentes anti-neoplásticos, tais como acemanana, aclarrubicina, aldesleucina, alentuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, anrubicina, ansacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsênico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, deslorelina, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracila, HIT diclofenaco, interferon alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etoposida, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de gálio, gencitabina, gentuzumab zogamicina, combinação de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatina, gonadotropina coriônica humana, fetoproteína alfa fetal humana, ácido ibandrônico, idarrubicina, (imiquimod, interferon alfa, interferon alfa, natural, interferon alfa-2, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-N1, interferon alfa-n3, interferon alfacon-1, interferon alfa, natural, interferon beta, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gama, interferon gama-1a natural, interferon gama-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreotide, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, leucócito alfa interferon, leuprorelina, levamisol + fluorouracila, liarozol, lobaplatina, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, RNA de filamento duplo desemparelhado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelin, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatina, nilutamida, noscapina, nova proteína estimuladora de eritropoiese, NSC 631570

octreotide, oprelvecina, osaterona, oxaliplatina, paclitaxel, ácido pamidrônico,
 pegaspargase, peginterferon alfa-2b, polissulfato de pentosan sódico,
 pentostatina, picibanila, pirarrubicina, anticorpo policlonal antitimócito de
 coelho, polietileno glicol interferon alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno,
 5 raltitrexed, rasburicase, rênio Re 186 etidronato, RII retinamida, rituximab,
 romurtide, samário (^{153}Sm) lexicidronam, sargramostim, sizofiran,
 sobuzoxano, sonermin, cloreto de estrôncio 89, suramina, tasonermina,
 tazaroteno, tegafur, temoporfina, temozolomida, teniposida, tetraclo-
 decaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecano, toremifeno,
 10 tositumomab-iodo 131, trastuzumab, treossulfan, tretinoína, trilostano,
 trimetrexato, triptorrelina, fator alfa de necrose de tumor, natural, ubenimex,
 vacina contra o câncer da bexiga, vacina Maruiama, vacina de lisato de
 melanoma, valrubicina, verteporfín, vinorrelbina, VIRULIZIN, zinostatina
 estimalamer ou ácido zoledrônico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina,
 15 oligonucleotídeo anti-sentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon),
 cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM
 800 (Endorecherche), eniluracila, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01
 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, imunógeno 17 de gastrina, terapia de gene
 HLA-B7 (Vical), fator estimulador de colônia de granulócito macrófago,
 20 dicloridreto de histamina, ibritumomab tiuxetan, ilomastat, IM 862 (Cytran),
 interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, CA
 125 MAb (Biomira), câncer MAb (Japan Pharmaceutic Development), HER-2
 e Fc MAb (Medarex), MAb 105AD7 idiotípico (CRC Technology), MAb
 CEA idiotípico (Trilex), MAb LYM-1-iodo 131 (Techniclone), MAb mucina-
 25 ítrio 90 epitelial polimórfico (Antisoma), marimastat, menogarila,
 mitumomab, motexafin gadolínio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed,
 proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903
 (Shire), rubitecan, satraplatina, fenilacetato de sódio, ácido esparfósico, SRL
 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato,

taliblastina, trombopoietina, etil etiopurpurina de estanho, tirapazamina, vacina contra o câncer (Biomira), vacina contra melanoma (New York University), vacina contra melanoma (Sloan Kettering Institute), vacina oncolisato de melanoma (New York Medical College), vacina de lisados de célula de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital) ou valspodar.

Alternativamente, os presentes compostos também podem ser usados em co-terapias com inibidores de VEGFR incluindo

N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;

4-[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]

10 fenóxi]-N-metil-2-piridinocarboxamida;

N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-diidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno) metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metóxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil) butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;

15 N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metóxi-7-[(1-metil-4-piperidinil) metóxi]-4-quinazolinamina;

N,N-dimetil-glicina do éster 3-[5,6,7,13-tetraidro-9-[(1-metiletóxi)metil]-5-oxo-12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il] propílico;

20 N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletil)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidino-carboxamida;

N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metóxi]fenil]-6-[5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino] metil]-2-furanoil]-4-quinazolinamina

25 4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]fenil]benzamida

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-[3-(4-morfolinil) propóxi]-4-quinazolinamina

N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)-4-quinazolinamina

N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)óxi)-5-

(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridinocarboxamida;

2-(((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)óxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridinocarboxamida;

5 N-[3-(Azetidin-3-ilmetóxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluorobenzilamino)-nicotinamida.

6-fluoro-N-(4-(1-metiletil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

10 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)óxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridinocarboxamida;

N-(3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-diidro-1-benzofurano-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

15 N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)óxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)óxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridinocarboxamida;

20 N-(3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)óxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

N-(3-((3-azetidinilmetil)óxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridinocarboxamida;

25 N-(3-(4-piperidinilóxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridinocarboxamida;

N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetóxi)-

5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

5 2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetóxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

10 N-[4-(terc-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

N-[5-(terc-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)] carboxamida; e

15 N-[4-(terc-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)] carboxamida.

Outros compostos descritos nas seguintes patentes e pedidos de patente podem ser usados em terapia de combinação: US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, 20 WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 e WO 00/02871.

25 Em algumas formas de realização, a combinação compreende uma composição da presente invenção em combinação com pelo menos um agente anti-angiogênico. Os agentes são inclusivos de, mas não limitados a, composições químicas sinteticamente preparadas *in vitro*, anticorpos, regiões de ligação de antígeno, radionuclídeos e combinações e conjugados destes. Um agente pode ser um agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina ou, mais no geral, pode atuar para inibir ou estimular o seu alvo (por exemplo,

ativação ou inibição por receptor ou enzima) e por meio deste promover a morte celular ou parada do crescimento celular.

Os agentes antitumor exemplares incluem HERCEPTIN[®] (trastuzumab), que podem ser usados para tratar câncer de mama e outras formas de câncer e RITUXAN[®] (rituximab), ZEVALIN[®] (ibritumomab tiuxetan) e LYMPHOCIDE[®] (epratuzumab), que podem ser usados para tratar linfoma de não Hodgkin e outras formas de câncer, GLEEVAC[®] que podem ser usados para tratar a leucemia mielóide crônica e tumores estrômicos gastrointestinais e BEXXAR[®] (iodo 131 tositumomab) que podem ser usados para o tratamento de linfoma de não Hodgkins.

Os agentes anti-angiogênicos exemplares incluem ERBITUX[®] (IMC-C225), agentes inibidores de KDR (receptor do domínio da quinase) (por exemplo, anticorpos e regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam ao receptor do domínio da quinase), agentes anti-VEGF (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente ligam VEGF ou receptores de VEGF solúveis ou uma região de ligação de ligando destes) tais como AVASTIN[®] ou VEGF-TRAP[®] e agentes receptores anti-VEGF (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a estas), agentes inibidores de EGFR (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a esta) tal como ABX-EGF (panitumumab), IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib), agentes anti-Ang1 e anti-Ang2 (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente a estas ou aos seus receptores, por exemplo, Tie2/Tek) e agentes inibidores da anti-Tie2 quinase (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente a estas). As composições farmacêuticas da presente invenção também podem incluir um ou mais agentes (por exemplo, anticorpos, regiões de ligação de antígeno ou receptores solúveis) que especificamente se ligam e inibem a atividade de

fatores de crescimento, tais como antagonistas de fator de crescimento de hepatócito (HGF, também conhecido como Fator de dispersão) e anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente ligam seu receptor “c-met”.

5 Outros agentes anti-angiogênicos incluem Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas Tek (Ceretti *et al.*, Publicação US Nº 2003/0162712; Patente US Nº 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente ou antagonistas do receptor de TWEAK solúveis; ver, Wiley, Patente US Nº 6.727.225),
10 domínio da ADAM distintegrina para antagonizar a ligação de integrina aos seus ligandos (Fanslow *et al.*, Publicação US Nº 2002/0042368), receptor anti-eph que se ligam especificamente e/ou anticorpos anti-efrina ou regiões de ligação de antígeno (Patentes US Nºs 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 e membros da família de patente destas) e
15 antagonistas anti-PDGF-BB (por exemplo, anticorpos que se ligam especificamente ou regiões de ligação de antígeno) assim como anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que se ligam especificamente aos ligandos de PDGF-BB e agentes inibidores da PDGFR quinase (por exemplo, anticorpos ou regiões de ligação de antígeno que especificamente se ligam a estes).

20 Os agentes anti-angiogênicos/antitumor adicionais incluem: SD-7784 (Pfizer, USA); cilengitide (Merck KGaA, Alemanha, EPO 770622); pegaptanib octassódico, (Gilead Sciences, USA); Alfastatina, (BioActa, UK); M-PGA, (Celgeno, USA, US 5712291); ilomastat, (Arriva, USA, US 5892112); emaxanib, (Pfizer, USA, US 5792783); vatalanib, (Novartis,
25 Suíça); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, USA); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortave, (Alcon, USA); alfa-D148 Mab, (Amgen, USA); CEP-7055, (Cephalon, USA); anti-Vn Mab, (Crucell, Países Baixos) DAC: antiangiogênico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidin, (InKina Pharmaceutic, USA); KM-2550, (Kyowa Hakko, Japão); SU-0879, (Pfizer, USA); CGP-

79787, (Novartis, Suíça, EP 970070); ARGENT technology, (Ariad, USA); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, USA); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, UK); inibidor da angiogênese, (Trigen, UK); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, USA); SC-236, (Pfizer, USA); ABT-567, (Abbott, USA);

5 Metastatina, (EntreMed, USA); inibidor de angiogênese, (Tripep, Suécia); maspin, (Sosei, Japão); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, USA); ER-68203-00, (IVAX, USA); Benofin, (Lane Labs, USA); Tz-93, (Tsumura, Japão); TAN-1120, (Takeda, Japão); FR-111142, (Fujisawa, Japão, JP 02233610); fator de plaqueta 4, (RepliGen, USA, EP 407122); antagonista

10 do fator de crescimento endotelial vascular, (Borean, Dinamarca); terapia contra o câncer, (University of South Carolina, USA); bevacizumab (pINN), (Genontech, USA); inibidores de angiogênese, (SUGEN, USA); XL 784, (Exelixis, USA); XL 647, (Exelixis, USA); MAb, alfa5beta3 integrina, geração secundária, (Applied Molecular Evolution, USA e MedImmune,

15 USA); terapia de gene, retinopatia, (Oxford BioMedica, UK); cloridreto de enzastaurina (USAN), (Lilly, USA); CEP 7055, (Cephalon, USA e Sanofi-Synthelabo, França); BC1, (Genoa Institute of Cancer Research, Itália); inibidor de angiogênese, (Alchemia, Austrália); antagonista de VEGF, (Regenoron, USA); antiangiogênico derivado de rBPI21 e BPI, (XOMA,

20 USA); PI 88, (Progen, Austrália); cilengitide (pINN), (Merck KGaA, Alemanha; Munich Technical University, Alemanha, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); cetuximab (INN), (Aventis, França); AVE 8062, (Ajinomoto, Japão); AS 1404, (Cancer Research Laboratory, Nova Zelândia); SG 292, (Telios, USA); Endostatina, (Boston Childrens Hospital, USA); ATN

25 161, (Attenuon, USA); ANGIOSTATIN, (Boston Childrens Hospital, USA); 2-metoxiestradiol, (Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474, (AstraZeneca, UK); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458, (Praecis, USA); AZD 9935, (AstraZeneca, UK); AZD 2171, (AstraZeneca, UK); vatalanib (pINN), (Novartis, Suíça e Schering AG, Alemanha);

inibidores do caminho de fator de tecido, (EntreMed, USA); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, USA); xantorrizol, (Yonsei University, Coréia do Sul); vacina, com base me gene, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5,2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (University of California at San Diego, USA); PX 478, (ProlX, USA); METASTATIN, (EntreMed, USA); troponina I, (Harvard University, USA); SU 6668, (SUGEN, USA); OXI 4503, (OXiGENE, USA); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, USA); motuporamina C, (British Columbia University, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, UK); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Japão); CYC 381, (Harvard University, USA); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacina, angiogênese, (EntreMed, USA); inibidor do ativador da uroquinase de plasminogênio, (Dendreon, USA); oglufanida (pINN), (Melmotte, USA); inibidores de HIF-1alfa, (Xenova, UK); CEP 5214, (Cephalon, USA); BAY RES 2622, (Bayer, Alemanha); Angiocidin, (InKina, USA); A6, (Angstrom, USA); KR 31372, (Korea Research Institute of Chemical Technology, Coréia do Sul); GW 2286, (GlaxoSmithKlina, UK); EHT 0101, (ExonHit, França); CP 868596, (Pfizer, USA); CP 564959, (OSI, USA); CP 547632, (Pfizer, USA); 786034, (GlaxoSmithKlina, UK); KRN 633, (Kirin Brewery, Japão); sistema de liberação de medicamento, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, USA); anginex, (Maastricht University, Países Baixos e Minnesota University, USA); ABT 510, (Abbott, USA); AAL 993, (Novartis, Suíça); VEGI, (ProteomTech, USA); inibidores alfa do fator de necrose de tumor, (National Institute on Aging, USA); SU 11248, (Pfizer, USA e SUGEN USA); ABT 518, (Abbott, USA); YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG , (Boston Childrens Hospital, USA e EntreMed, USA); MAb, KDR, (ImClone Systems, USA); MAb, alfa5 beta1, (Proteína Design, USA); inibidor da KDR quinase, (Celltech Group, UK e Johnson & Johnson, USA); GFB 116, (South Florida University, USA e Yale University, USA); CS 706, (Sankyo, Japão); pró-

droga de combretastatina A4, (Arizona State University, USA); condroitinase
 AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemanha); AGM 1470,
 (Harvard University, USA, Takeda, Japão e TAP, USA); AG 13925,
 (Agouron, USA); Tetratiomolibdato, (University of Michigan, USA); GCS
 5 100, (Wayne State University, USA) CV 247, (Ivy Medical, UK); CKD 732,
 (Chong Kun Dang, Coréia do Sul); MAb, fator de crescimento do endotélio
 vascular, (Xenova, UK); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japão); RG
 13577, (Aventis, França); WX 360, (Wilex, Alemanha); esqualamina (pINN),
 (Genaera, USA); RPI 4610, (Sirna, USA); terapia contra o câncer, (Marinova,
 10 Austrália); inibidores de heparanase, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon,
 Coréia do Sul); Honokiol, (Emory University, USA); ZK CDK, (Schering
 AG, Alemanha); ZK Angio, (Schering AG, Alemanha); ZK 229561,
 (Novartis, Suíça e Schering AG, Alemanha); XMP 300, (XOMA, USA);
 VGA 1102, (Taisho, Japão); moduladores do receptor de VEGF,
 15 (Pharmacopeia, USA); antagonistas de VE-caderina-2, (ImClone Systems,
 USA); Vasostatina, (National Institutes of Health, USA); vacina, Flk-1,
 (ImClone Systems, USA); TZ 93, (Tsumura, Japão); TumStatin, (Bet Israel
 Hospital, USA); FLT 1 solúvel truncado (receptor 1 do fator de crescimento
 endotelial vascular), (Merck & Co, USA); ligandos Tie-2, (Regenoron, USA);
 20 e, inibidor de trombospondina 1, (Allegheny Health, Education and Research
 Foundation, USA).

Alternativamente, os presentes compostos também podem ser
 usados em co-terapias com outros agentes anti-neoplásticos, tais como
 antagonistas de VEGF, outros inibidores de quinase incluindo inibidores p38,
 25 inibidores de KDR, inibidores de EGF e inibidores de CDK, inibidores de
 TNF, inibidores de proteases de metalomatríz (MMP), inibidores de COX-2
 incluindo celecoxib, NSAID's ou inibidores $\alpha_v\beta_3$.

A presente invenção compreende processos para a preparação
 de um composto da fórmula I, II, III, IV, V, VI e VII.

Também incluídos na família dos compostos da corrente são os seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis. O termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” abrange sais habitualmente usados para formar sais de metal alcalino e para formar sais de adição de ácidos livres ou bases livres. A natureza do sal não é crítica, contanto que o mesmo seja farmacêuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente adequados dos compostos da invenção corrente podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou de um ácido orgânico. Os exemplos de tais ácidos inorgânicos são o ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Os ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados das classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas e sulfônicas de ácidos orgânicos. Os exemplos dos quais são ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiônico, succínico, glicólico, glicônico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glicurônico, maléico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzóico, fenilacético, mandélico, embônico (pamóico), metanossulfônico, etanossulfônico, etanodissulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, 2-hidroxietanossulfônico, toluenossulfônico, sulfanílico, cicloexilaminossulfônico, canfórico, canforsulfônico, diglicônico, ciclopentanopropiônico, dodecilsulfônico, glicoeptanóico, glicerofosfônico, heptanóico, hexanóico, 2-hidróxi-etanossulfônico, nicotínico, 2-naftalenossulfônico, oxálico, palmóico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiônico, pícrico, piválico, propiônico, succínico, tartárico, tiociânico, mesílico, undecanóico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico e galacturônico. Os sais de adição de base farmacêuticamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção corrente incluem sais metálicos, tais como sais fabricados a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais fabricados a partir de bases orgânicas incluindo aminas primárias, secundárias e terciárias,

aminas substituídas incluindo aminas cíclicas, tais como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil piperidina, aistidina, glicamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais a partir do composto correspondente da invenção pela reação, por exemplo, do ácido ou base apropriados com o composto da invenção corrente. Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, um composto da invenção corrente também pode formar sais internos.

10 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

Os compostos da invenção podem ser sintetizados com os seguintes procedimentos.

As seguintes abreviações são usadas por todo o relatório descritivo:

15	HOAc	-	ácido acético
	MeCN, CH ₃ CN	-	acetonitrila
	NH ₃	-	amônia
	NH ₄ Cl	-	cloreto de amônio
	Ar	-	argônio
20	HBTA	-	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio
	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metilurônio
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tripirrolidino-fosfônio
25	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibenzilidenoacetona) paládio
	BINAP	-	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
	TEAC	-	bis(tetra-etilamônia)carbonato
	BBr ₃	-	tribrometo de boro

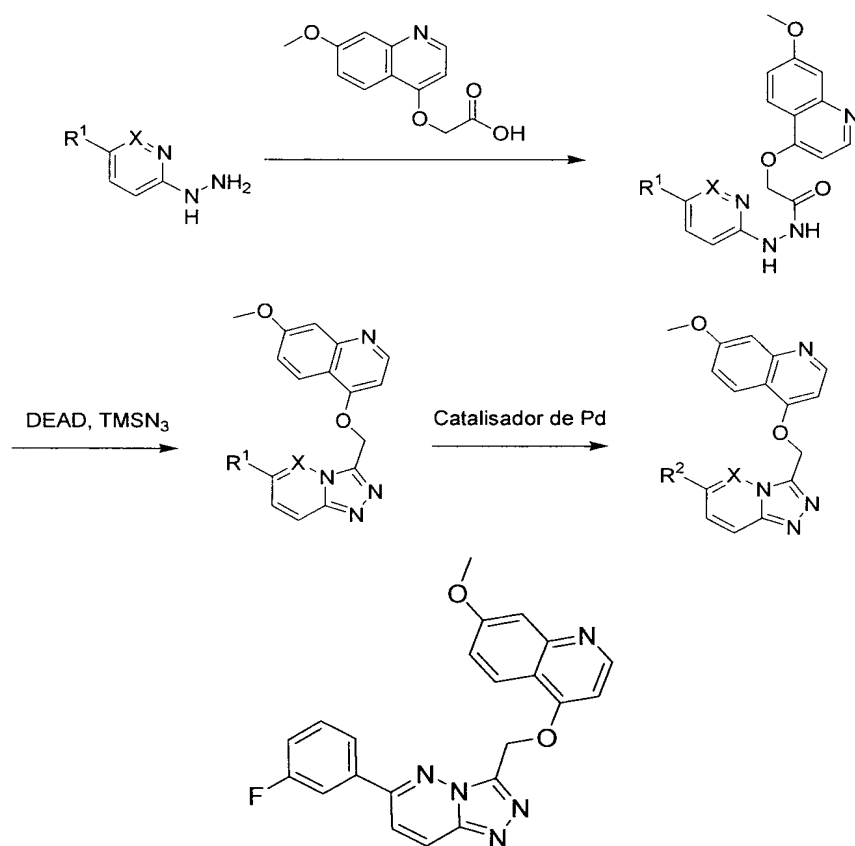
	BSA	-	albumina sérica bovina
	Br ₂	-	bromo
	BOC	-	butiloxicarbonila
	Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cézio
5	CHCl ₃	-	clorofórmio
	CDCl ₃	-	clorofórmio deuterado
	Cu	-	cobre
	CuI	-	iodeto de cobre(I)
	Et ₂ O	-	éter dietílico
10	DBU	-	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DIBAL	-	hidreto de diisobutilalumínio
	DIAD	-	azodicarboxilato de diisopropila
	DIEA	-	diisopropiletilamina
	DMF	-	dimetilformamida
15	DMAP	-	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	-	sulfóxido de dimetila
	EDC, EDCI	-	cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	dppa	-	difenilfosforil azida
20	EtOAc	-	acetato de etila
	FBS	-	soro fetal bovino
	g	-	grama
	h	-	hora
	HBr	-	ácido bromídrico
25	HCl	-	ácido clorídrico
	HOBt	-	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	H ₂	-	hidrogênio
	H ₂ O ₂	-	peróxido de hidrogênio
	Fe	-	ferro

	LiHMDS	- bis(trimetilsilil)-amida de lítio
	LDA	- Diisopropilamida de lítio
	MCPBA	- ácido meta-cloroperbenzóico
	MgSO ₄	- sulfato de magnésio
5	MeOH, CH ₃ OH	- metanol
	MeI	- iodeto de metila
	CH ₂ Cl ₂ , DCM	- cloreto de metila
	NMP	- N-metilpirrolidinona
	ML, ml	- mililitro
10	N ₂	- nitrogênio
	Pd/C	- paládio em carbono
	Pd(OAc) ₂	- acetato de paládio
	Pd(OH) ₂	- hidróxido de paládio
	Pd(PPh ₃) ₄	- paládio tetrakis trifenilfosfina
15	Pd(dppf)Cl ₂	- cloreto de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio
	PBS	- solução salina tamponada com fosfato
	POCl ₃	- oxicloreto de fósforo
	K ₂ CO ₃	- carbonato de potássio
	KOH	- hidróxido de potássio
20	RT	- temperatura ambiente
	NaHCO ₃	- bicarbonato de sódio
	NaBH ₄	- boroidreto de sódio
	NaBH ₃ CN	- cianoboroidreto de sódio
	NaOtBu	- terc-butóxido de sódio
25	NaOH	- hidróxido de sódio
	NaClO ₂	- clorito de sódio
	NaCl	- cloreto de sódio
	NaHPO ₄	- bifosfato de sódio
	NaH	- hidreto de sódio

NaI	-	iodeto de sódio
Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sódio
TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio
THF	-	tetraidrofurano
Et ₃ N, TEA	-	trietilamina
TFA	-	ácido trifluoroacético
P(t-bu) ₃	-	tri(terc-butil)fosfina
H ₂ O	-	água

10

Método Geral A

Exemplo 1

4-((6-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolína.

Etapa 1.

Ácido 2-(7-metoxiquinolín-4-ilóxi) acético.

15

A um frasco de fundo redondo, de 3 bocas, de 250 ml equipado com uma barra de agitação magnética, um condensador de refluxo e um funil de pó foi carregado com hidróxido de potássio (6,0 g, 90 mmol) depois ácido 2-hidroxiacético (5,0 g, 65 mmol) com agitação. Os reagentes sólidos gradualmente reagiram e liqüefizeram-se conforme calor significativo foi gerado. Na dissolução de todos os reagentes, o frasco contendo líquido xaroposo quente foi imerso em um banho de óleo a 170 °C, depois uma solução de 4-cloro-7-metoxiquinolina (5,0 g, 26 mmol) em DMSO anidro (20 ml, 4 vol *wrt* de quinolina) foi adicionada às gotas em 20 a 30 minutos por intermédio de funil de adição. A solução marrom resultante foi mantida no banho de óleo com agitação. Depois de 2,5 horas, o frasco foi removido do banho de óleo, depois extinto pela adição de água (100 ml, 5 vol *wrt* de DMSO). A solução marrom resultante foi imersa em um banho de gelo e a mistura foi neutralizada pela adição às gotas de HCl 6 N (15 ml, 1 equiv para KOH), que resultou na formação de um precipitado amarelo espesso e levou a mistura até o pH 3. A mistura foi filtrada e lavada com água e ACN. Os produtos sólidos foram secados sob vácuo para produzir ácido 2-(7-metoxiquinolin-4-ilóxi)acético (2,16 g, 36 % de rendimento) como um sólido amarelo. (ESI, íon pos.) m/z: 234,1 (M+H).

20

Etapa 2.

N'-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(7-metoxiquinolin-4-ilóxi)acetoidrazida.

25

Uma mistura de 1-(6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (0,372 g, 2,57 mmol), 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol (0,350 g, 2,57 mmol), EDC (0,641 g, 3,34 mmol), ácido 2-(7-metoxiquinolin-4-ilóxi)acético (0,600 g, 2,57 mmol) e diisopropiletilamina (1,34 ml, 7,72 mmol) em DMF (20 ml) foi deixada agitar a 50 °C por 2 horas. Concentrada. Reconstituída em MeCN (30 ml). Concentrada com esfriamento. O produto fragmentado da solução e foi isolado por filtração. Usado sem outra purificação. (ESI, íon pos.) m/z: 234,1

(M+H).

Etapa 3.

4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metóxi-quinolina.

5 N'-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(7-metoxiquinolin-4-ilóxi)-acetoidrazida (2,53 g, 7,0 mmol) foi colocada em suspensão em tetra-idrofurano (50 ml) depois adicionadas trifenilfosfina (2,8 g, 11 mmol) e trimetilsilil azida (1,4 ml, 11 mmol). A esta suspensão, foi adicionado
10 azodicarboxilato de dietila (2,0 ml, 13 mmol) em gotas rápidas com uma seringa. A mistura tornou-se clara e quente ao toque. A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada a vácuo. O óleo remanescente foi triturado com éter dietílico. Um sólido como gel formou-se que foi coletado em uma frita de vidro, lavado com éter dietílico. O sólido foi depois triturado com acetato de etila e finalmente
15 acetonitrila. Um sólido amorfo formou-se que foi coletado em uma frita de vidro, lavado com acetonitrila. O sólido foi ainda secado sob alto vácuo. Além disso, o acetato de etila filtrado foi concentrado a vácuo. O óleo remanescente foi depois triturado com acetonitrila. Um sólido amorfo formou-se e foi coletado em uma frita de vidro, lavado com acetonitrila. O
20 sólido foi ainda secado sob alto vácuo produzindo 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina como um sólido castanho. MS (ESI, íon pos.) m/z: 342,1 (M+1).

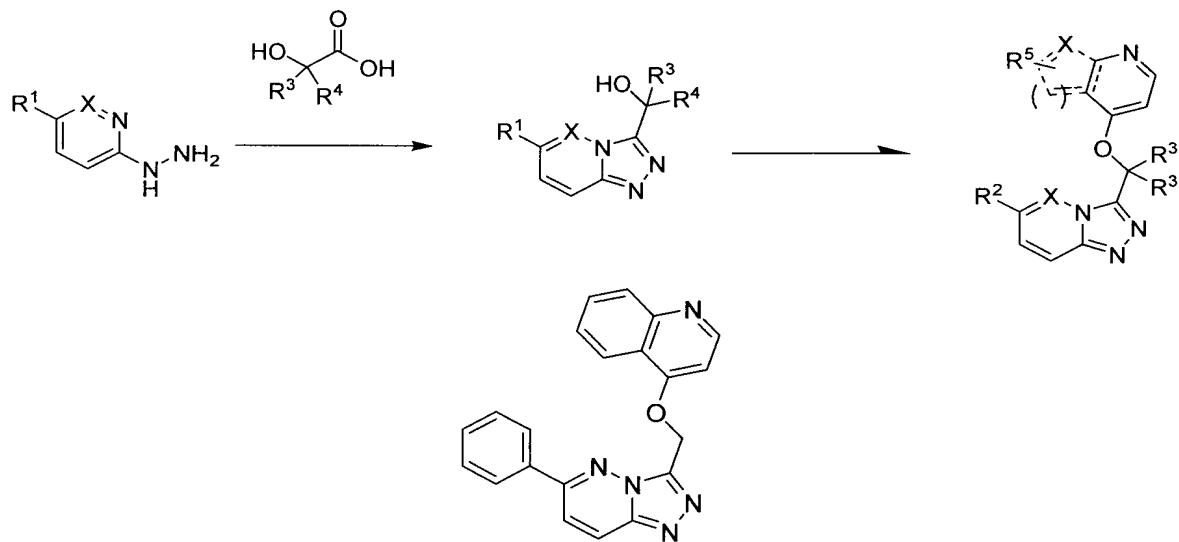
Etapa 4.

25 4-((6-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina.

Ácido 3-fluorofenilborônico (0,092 g, 0,66 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (0,150 g, 0,44 mmol) em 2,5 ml de dimetilformamida, seguida pela adição de carbonato de potássio (0,18 g, 1,3

mmol) em 0,6 ml de água. Aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,018 g, 0,022 mmol) foi adicionado e o frasco foi purgado com argônio, selado e aquecido a 80°C por quatro horas. A purificação pela MPLC (eluída com 5 depois 10 % de MeOH em CH_2Cl_2) produziu o produto como um sólido branco amarelado (78 mg, 44 %). (ESI, íon pos.) m/z: 402,1 (M+H).

Método Geral B.



Exemplo 2

4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina.

10 Etapa 1.

(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol.

Uma mistura de 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (2,00 g, 10,7 mmol), ácido glicólico (0,825 g, 10,8 mmol), p-TsOH $\cdot$ H₂O (2,55 g, 13,4 mmol) em PhMe (50 ml) foi refluxada por 14 horas. PhMe foi removido a vácuo. Os sólidos resultantes foram diluídos com água (30 ml). A mistura foi levada até o pH~10 com NaOH 2 N. Os sólidos foram isolados pela filtração, lavados com água e secados sob vácuo para dar um sólido branco amarelado que foi usado sem outra purificação. (ESI, íon pos.) m/z: 227,0 (M+H).

Etapa 2.

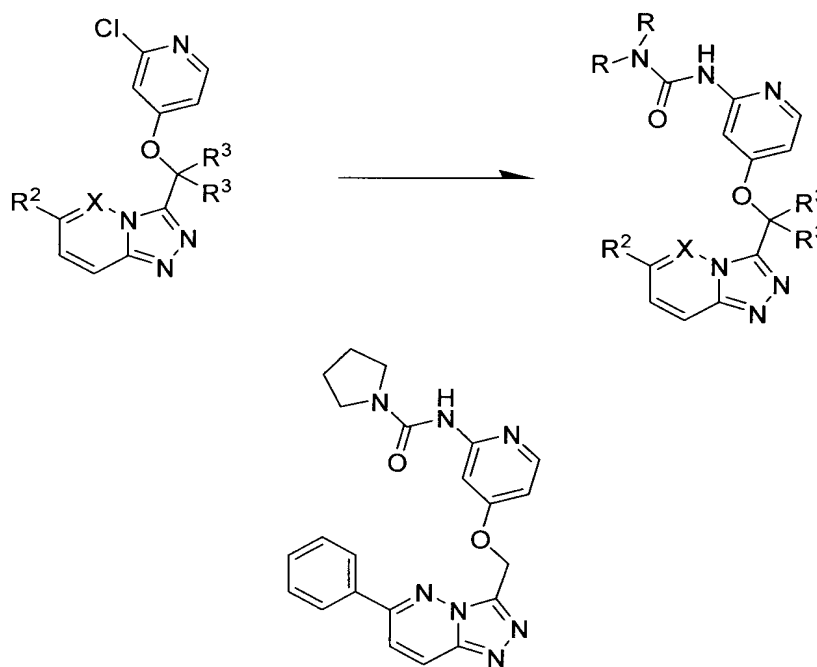
20 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-

il)metóxi)quinolina.

Carbonato de césio (335 mg, 1027 μmol) foi adicionado a uma mistura de 4-cloroquinolina (465 mg, 2054 μmol) e álcool acima (112 mg, 685 μmol) em DMSO (1,8 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 120 °C sob irradiação de microonda por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. A purificação pela MPLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}+1\%$ de NH_4OH : 100/0 a 95/5) produziu o composto do título. (ESI, íon pos.) m/z: 354,1 (M+H).

Além disso à reação acima, hidreto de potássio em DME também pode ser utilizada de uma maneira similar.

Método Geral C.

Exemplo 3

N-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)piridin-2-il)-pirrolidino-1-carboxamida.

Etapa 1.

4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)piridin-

2-amina.

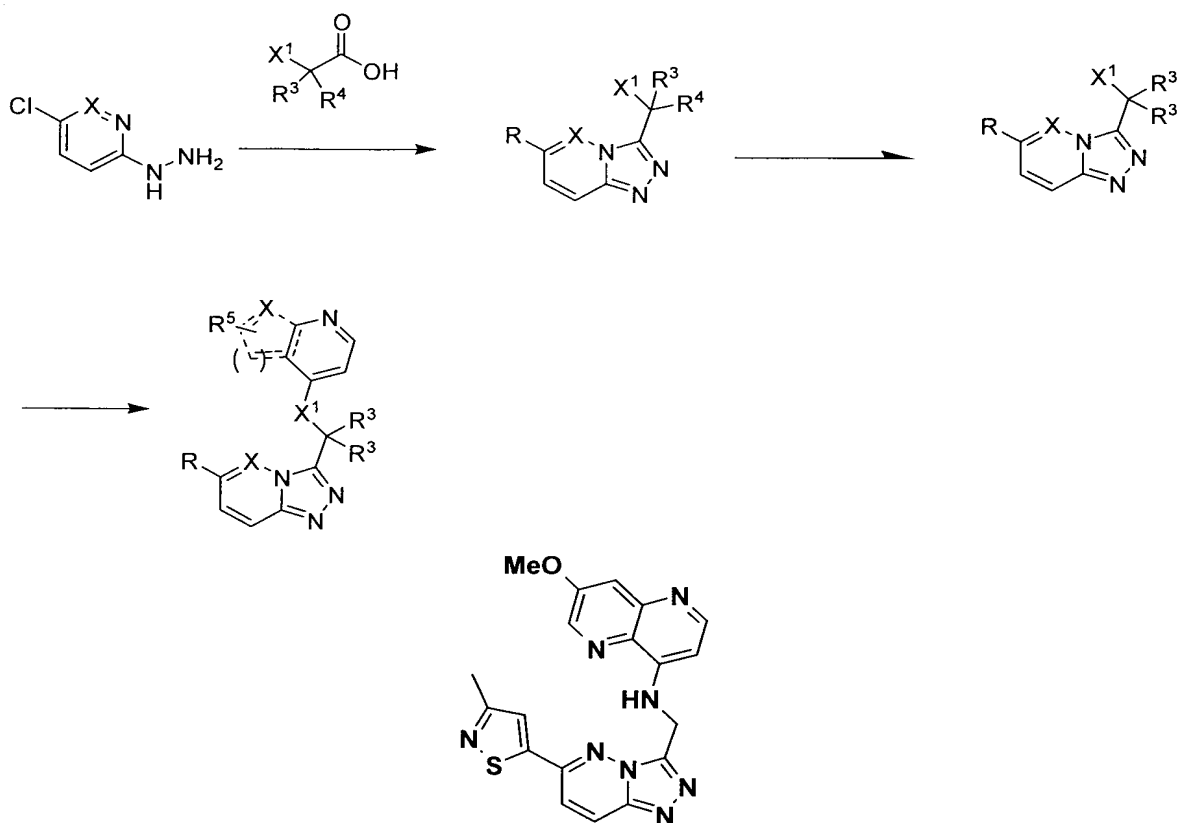
A um frasco purgado com argônio foi adicionado carbonato de cézio (0,24 g, 0,73 mmol), 3-((2-cloropiridin-4-ilóxi)metil)-5-fenil-3aH-pirazolo[4,3-b]piridina (0,0820 g, 0,24 mmol), tris(dibenzilideno-
 5 acetona)dipaládio (o) (0,0056 g, 0,0061 mmol), rac-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftila (0,0091 g, 0,015 mmol). A mistura foi absorvida em dioxano (8 ml) seguida pela adição de benzofenona imina (0,049 ml, 0,29 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo por 6 horas. A mistura foi esfriada na temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de gel de sílica que foi
 10 lavado com um uma quantidade grande 10 % de MeOH em CH₂Cl₂. A mistura resultante foi concentradas. A mistura foi reconstituída em THF (5 ml) e HCl 1 M (5 ml) e deixada agitar por 3 horas depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi triturado com éter (3 x 20 ml) e colocado em suspensão em 9 % de bicarbonato de sódio. O sólido foi isolado
 15 por filtração e utilizado sem outra purificação. (ESI, íon pos.) m/z: 319,1 (M+H).

Etapa 2.

N-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)piridin-2-il)pirrolidino-1-carboxamida.

20 Ao sólido resultante em THF (5 ml) foi adicionada trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) seguida por cloroformiato de fenila (0,15 ml, 1,2 mmol). A mistura foi deixada agitar por 2 horas. Pirrolidina adicionada (0,14 ml, 1,7 mmol) e agitada por um adicional de 2 horas. A mistura de reação foi concentrada, reconstituída em DMSO e purificada por intermédio de HPLC.
 25 (ESI, íon pos.) m/z: 416,2(M+H).

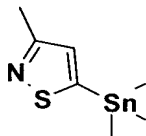
Método Geral D.



Exemplo 4

7-metóxi-N-(((6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina

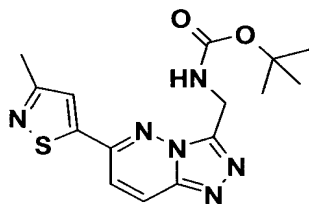
1) Preparação de 3-metil-5-trimetilestanil)isotiazol



5 Butillítio (1,6 M em hexanos, 18,9 ml, 30,3 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 3-metilisotiazol (2,73 g, 27,5 mmol) em THF (80 ml) a -78 °C. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 30 minutos e clorotrimetilestanano (1 M em THF, 27,5 ml, 27,5 mmol) foi adicionado às gotas. Depois de 1 hora a -78 °C por 1 hora, a mistura de reação
10 foi extinta com solução saturada aquosa de NaHCO₃. A camada aquosa foi extraída com Et₂O. Os extratos orgânicos foram combinados, secados em MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O material (6,97 g) foi levado adiante sem outra purificação MS m/z = 264,1 . Calculado para C₇H₁₃NSSn:

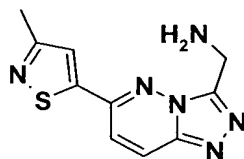
261,94

2) Preparação de (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila



Um vaso de pressão foi purgado com Ar e carregado com (6-
 5 cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (5,00
 g, 17,6 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,807 g, 0,881 mmol),
 2-dicicloexilfosfinobifenila (0,618 g, 1,76 mmol). DMF (50 ml) foi
 adicionado, imediatamente seguido por 3-metil-5-(trimetilestanil)isotiazol
 (6,46 g, 24,7 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 1 hora.
 10 Mais duas porções de tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (0) (0,807 g, 0,881
 mmol) e 2-dicicloexilfosfino-bifenila (0,618 g, 1,76 mmol) foram adicionados
 a cada hora durante as primeiras horas de agitação. A reação foi depois
 agitada foi a 100 °C durante a noite, esfriada na temperatura ambiente e
 concentrada a vácuo. A purificação pela MPLC (EtOAc/MeOH: 100/0 a
 15 90/10) produziu o composto do título (1,80 g, 30 % de rendimento). MS m/z
 = 347,1 [M+H]⁺. Calculado para C₁₅H₁₈N₆O₂S: 346,41

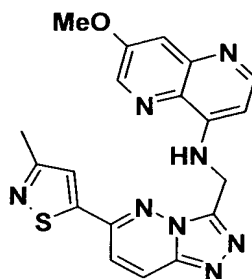
3) Preparação de (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-3-il)metanamina



Ácido trifluoroacético (2889 µl, 37505 µmol) foi adicionado a
 20 uma suspensão agitada de (6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (464 mg, 1339 µmol) em DCM
 (10 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada na

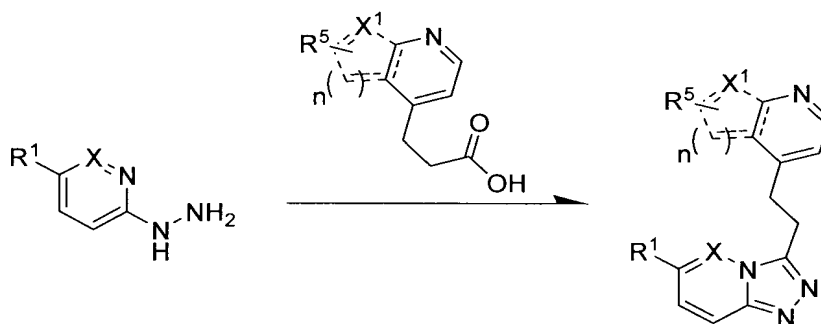
temperatura ambiente por 45 minutos e depois concentrada a vácuo. NH_3 2 M em MeOH foi adicionado. A purificação pela MPLC (DCM/MeOH+1 % de NH_4OH) produziu o composto do título (226 mg, 69 % de rendimento). MS $m/z = 247,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}$: 246,30.

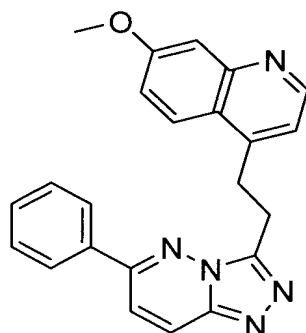
5 4) 7-metóxi-N-((6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina



(6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina (548 mg, 2225 μmol) e 8-cloro-3-metóxi-1,5-naftiridina (576 mg, 2959 μmol) foram carregados em um frasco de microonda. 2-butanol (7 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 120 °C sob irradiação de microonda por 8 horas. NH_3 2 M em MeOH foi adicionado. A purificação pela MPLC (DCM/MeOH+1 % de NH_4OH : 100/0 a 90/10) produziu o composto do título (720 mg, 80 % de rendimento). MS $m/z = 405,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{OS}$: 404,46

15 Método Geral E.





Exemplo 5

7-metóxi-4-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

Etapa 1.

5 3-(7-metoxiquinolin-4-il)propanoato de etila.

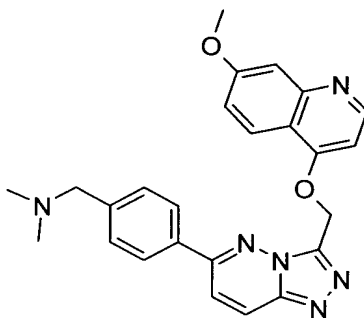
4-cloro-7-metoxiquinolina (0,35 g, 2 mmol), tetrafluoro-borato de tri-t-butilfosfônio (0,05 g, 0,2 mmol) e tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (0) (0,08 g, 0,09 mmol) foram combinados. O vaso de reação foi purgado e fluxado com nitrogênio três vezes, seguido pela adição de brometo de 3-etóxi-
10 3-oxopropilzínco em THF (10 ml, 5 mmol, 0,5 M). A mistura de reação foi submetida a microonda a 150°C por 60 minutos. Na conclusão, hidróxido de amônio (10 ml) foi adicionado. Depois de 30 minutos a mistura foi filtrada e o filtrado foi particionado entre água e acetato de etila. Extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com
15 salmoura, secadas em sulfato de magnésio e concentradas. A purificação pela MPLC com um gradiente de 20 a 50 % de EtOAc em CH₂Cl₂. (ESI, íon pos.) m/z: 354,1 (M+H).

Etapa 2.

20 7-metóxi-4-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

3-(7-metoxiquinolin-4-il)propanoato de etila (156 mg, 0,60 mmol) foi combinado com 1-(6-fenilpiridazin-3-il) hidrazina (115 mg, 0,62 mmol) e pTsOH·H₂O (140 mg, 0,72 mmol). A mistura foi submetida a microonda a 150°C por 60 minutos. O resíduo foi absorvido em DMSO e

purificado por HPLC e neutralizado para produzir o produto desejado como um sólido branco amarelado. (ESI, íon pos.) m/z: 382,1 (M+H).



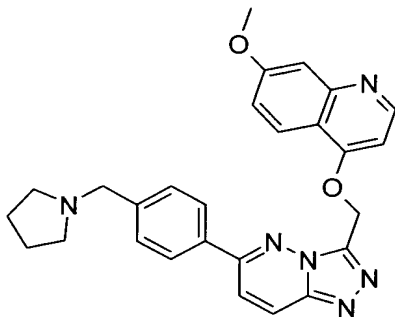
Exemplo 6

5 (4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina.

Uma mistura de 4-(3-((7-metóxi-quinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzaldeído (preparado de acordo com o Método Geral A) (0,150 g, 0,36 mmol) e dimetilamina, 2,0 m de solução em THF (0,36 ml, 0,73 mmol) em THF (5 ml) foi deixada agitar por 20 minutos.

10 Triacetoxiboroidrito de sódio adicionado (0,15 g, 0,73 mmol) e agitado por 4 horas. Concentrado. Colocado em suspensão em DMSO, filtrado através de um acrodisc de 0,45 µm. Purificado na RPHPLC. As frações coletadas que contiveram o produto e feito básico com 9 % de bicarbonato de sódio. Os voláteis removidos a vácuo. O produto fragmentado e foi isolado por

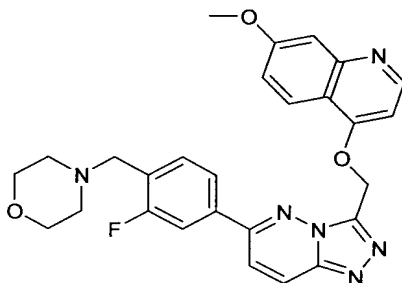
15 filtração. MS m/z = 441,2 [M+1]⁺. Calculado para C₂₅H₂₄N₆O₂: 440,2.



Exemplo 7

7-metóxi-4-((6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina.

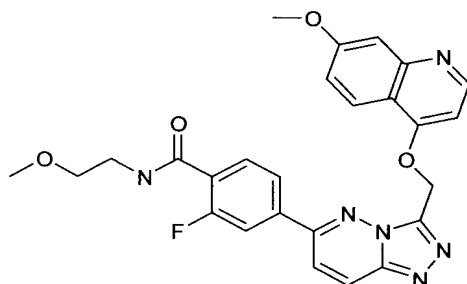
Preparada de uma maneira similar como (4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina.



Exemplo 8

5 4-((6-(3-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolína.

Preparada de uma maneira similar como acima (4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)-N,N-dimetilmetanamina.



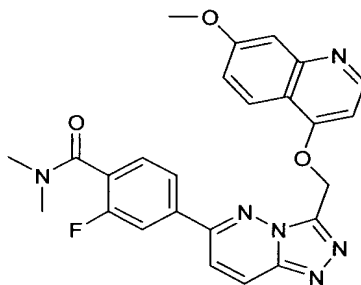
Exemplo 9

10 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

15 Uma mistura de 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-benzoato de metila (,488 g, 1,06 mmol) (preparada de acordo com o Método Geral A) e hidróxido de hidrato de lítio (0,223 g, 5,31 mmol) em THF (20 ml), água (5 ml) e MeOH (5 ml) foram adicionados a 40 °C por 3 horas. Levada até quase o pH neutro com HCl 1 M. Concentrada. Submetida a azeotropia com MeCN (20 ml) e PhMe (20 ml). Usada sem outra purificação. Uma mistura de 2-

metoxietilamina (0,033 ml, 0,38 mmol), HATU (0,24 g, 0,62 mmol), Base de Hung (0,24 ml, 1,4 mmol),

ácido 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzóico (0,153 g, 0,34 mmol) em DMF foi deixada agitar na temperatura ambiente por 1 hora. Concentrada. Purificada na RPHPLC. As frações coletadas contendo produto e feita básica com 9 % de bicarbonato de sódio. Os voláteis foram removidos a vácuo e o produto foi isolado por filtração. Secado sob vácuo. MS $m/z = 503,2 [M+1]^+$. Calculado para $C_{26}H_{23}FN_6O_4$: 502,5.



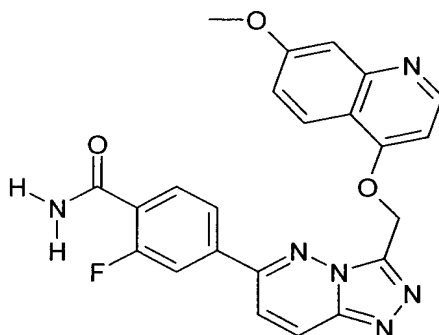
10

Exemplo 10

2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)-N,N-dimetilbenzamida.

Preparada de uma maneira similar como 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.

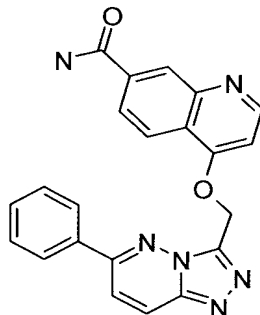
15



Exemplo 11

2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)benzamida.

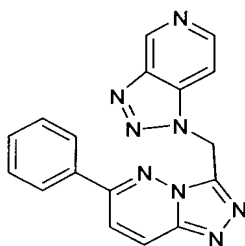
Preparada de uma maneira similar como 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida.



Exemplo 12

5 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)
quinoline-7-carboxamida.

Uma mistura de 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolino-7-carbonitrila (0,300 g, 0,793 mmol) e ácido sulfúrico (3,00 ml, 56,3 mmol) foi aquecida a 90 °C por 30 minutos. Extinta em gelo e bicarbonato de sódio. Sólido isolado por filtração e purificado na RPHPLC. As frações contendo produto foram tratadas com 9 % de bicarbonato de sódio. Os voláteis removidos. O produto fragmentado e foi isolado pela filtração. MS m/z = 397,1 [M+1]⁺. Calculado para C₂₂H₁₆N₆O₂: 396,4.



Exemplo 13

15 1-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1H-
[1,2,3]triazolo-[4,5-c]piridina.

Etapa 1. A uma solução de 2-(3-nitropiridin-4-ilamino)acetato de etila (1,41 g, 6,26 mmol) (preparada de acordo com o J. Med. Chem. (1991), 34, 2993.) em THF (10 ml), MeOH (10 ml) e água (5 ml) a 0 °C foi

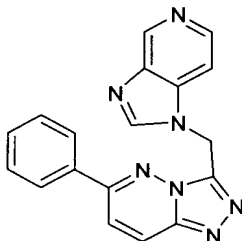
adicionado hidróxido de lítio, monoidrato (0,522 ml, 18,8 mmol). Agitada a 0 °C por 30 minutos. Acidificada até o pH~4 com. HCl conc. Concentrada. Submetida a azeotropia com MeCN (40 ml) seguida por PhMe (30 ml). Coletada em DMF (30 ml). Adicionada 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (1,17 g, 6,26 mmol), diisopropiletil-amina (3,27 ml, 18,8 mmol) seguida por HATU (3,57 g, 9,39 mmol). Agitada por 30 minutos. Concentrada. Particionada entre DCM (30 ml) e água (30 ml). Filtrada e material sólido isolado. Lavada com água (10 ml) e DCM (10 ml). Secsfs do vácuo. MS m/z = 366,1 [M+1]⁺. Calculado para C₁₇H₁₅N₇O₃: 365,4.

10 Etapa 2. A uma mistura de 2-(3-nitropiridin-4-ilamino)-N'-(6-fenilpiridazin-3-il)acetoidrazida (0,663 g, 1,81 mmol), trifenilfosfina (0,952 g, 3,63 mmol) e trimetilsilil azida (0,482 ml, 3,63 mmol) em THF (10 ml) na temperatura ambiente foi adicionada azodicarboxilato de diisopropila (0,715 ml, 3,63 mmol). Aquecida a ~70 °C por 30 minutos. A reação é completada. 15 Concentrada. Purificada em gel de sílica. De 0 a 7 % de MeOH em CH₂Cl₂ com 1 % de NH₄OH. MS m/z = 348,1[M+1]⁺. Calculado para C₁₇H₁₃N₇O₂: 347,3.

20 Etapa 3. A uma mistura de 3-nitro-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridin-4-amina (0,373 g, 1,07 mmol) em THF (10 ml), MeOH (5 ml), EtOH (10 ml) foi adicionado Níquel de Raney (úmido, lavado, ~1 g úmido). Agitado por 20 minutos. A reação é completada. Filtrada através de um acrodisc de 0,45 µm. Concentrada. Usada sem outra purificação. MS m/z = 318,1 [M+1]⁺. Calculado para C₁₇H₁₅N₇: 317,4.

25 Etapa 3. A uma solução de N4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridine-3,4-diamina (0,0640 g, 0,202 mmol) em HOAc (5 ml) foi adicionado nitrito de sódio (0,0153 g, 0,222 mmol) em água (2 ml). Agitado por 1 hora. Concentrado. Coletado em DMSO e purificado na RPHPLC. As frações coletadas contendo produto e feitas básicas com 9 % de

bicarbonato de sódio e os voláteis removidos a vácuo. O produto fragmentado e foi isolado por filtração. MS $m/z = 329,2[M+1]^+$. Calculado para $C_{17}H_{12}N_8$: 328,3.

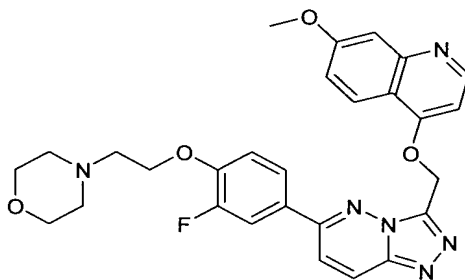


Exemplo 14

5

3-((1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)-6-fenil-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina. Uma mistura de N4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridine-3,4-diamina (0,0650 g, 0,20 mmol), ortoformiato de trietila (5,0 ml, 30 mmol) e p-TsOH (0,0039 g, 0,020 mmol) foi aquecida a 60 °C. Depois de 2 horas a reação é completada. A
10 reação foi concentrada. Coletada em DMSO e purificada na RPHPLC. As frações contendo produto foram tratadas com 9 % de bicarbonato de sódio e os voláteis removidos. O produto coletado por filtração. MS $m/z = 328,1[M+1]^+$. Calculado para $C_{18}H_{13}N_7$: 327,3.



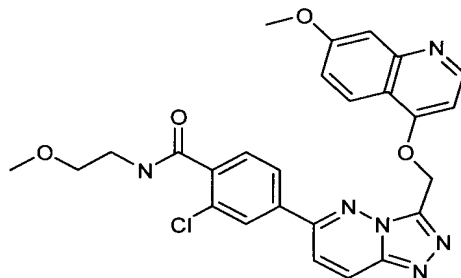
Exemplo 15

15

4-((6-(3-fluoro-4-(2-morfolinoetóxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina.

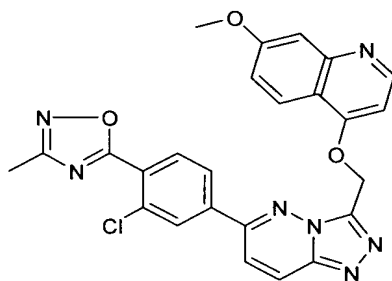
A uma mistura de 4-(2-hidroxietil)morfolina (0,0964 ml, 0,788 mmol), trifetilfosfina (0,238 g, 0,909 mmol), 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenol (,253 g, 0,606 mmol)(preparado de acordo com o
20 Método Geral A) em THF (10 ml) foi adicionado DEAD (0,144 ml, 0,909

mmol). Agitado na temperatura ambiente por 1 hora. Concentrado. Purificado na RPHPLC. As frações contendo produto foram tratadas com 9 % de bicarbonato de sódio. Os voláteis removidos a vácuo. O produto fragmentado e foi isolado por filtração. MS $m/z = 531,2 [M+1]^+$. Calculado para $C_{28}H_{27}FN_6O_4$: 530,5.



Exemplo 16

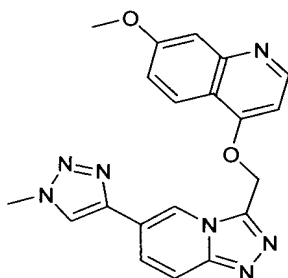
2-cloro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida. Preparada de uma maneira similar como 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzamida. MS $m/z = 519,1 [M+1]^+$. Calculado para $C_{26}H_{23}ClN_6O_4$: 518,9.



Exemplo 17

4-((6-(3-cloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolona. HATU (0,370 g, 0,974 mmol) e ácido 2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)benzóico (0,300 g, 0,650 mmol) foram absorvidos em DMF (5 ml). Adicionada Base de Hung (0,339 ml, 1,95 mmol). Agitada por 10 minutos. Adicionada (Z)-N'-hidroxiacetamida (0,289 g, 3,90 mmol). Agitada por um adicional de 30 minutos. Removido

DMF a vácuo. Colocado em suspensão em água. O produto isolado por filtração. O sólido resultante foi deixado secar sob vácuo. Dividido em 3 porções e separadamente coletado em dioxano (4 ml) em um tubo de microonda e aquecido por 12 minutos a 150 °C. Combinadas todas as 3 reações. Concentradas. Purificadas na RPHPLC. As frações coletadas contendo produto e feitas básicas com 9 % de bicarbonato de sódio. Os voláteis removidos a vácuo. O produto fragmentado e foi isolado por filtração. MS $m/z = 500,0$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{25}H_{18}ClN_7O_3$: 499,1.



Exemplo 18

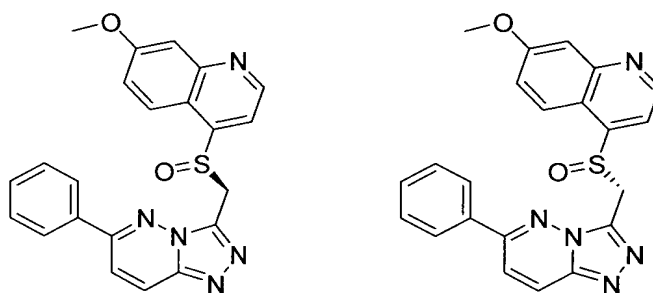
10 7-metóxi-4-((6-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo
[4,3-a]-piridin-3-il)metóxi)quinolina.

Etapa 1. Tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (0,0377 g, 0,130 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0,0594 g, 0,0649 mmol), trimetilsilil acetileno (1,82 ml, 13,0 mmol), 4-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metóxi-quinolina (0,500 g, 1,30 mmol) foram absorvidos em dioxano (10 ml) e trietilamina (3 ml). Adicionado CuI. Selado em um tubo e aquecido a 80 °C por 3 horas. Concentrado. Coletado em MeOH e adicionado carbonato de potássio sólido (excesso grande). Deixado agitar por 30 minutos. Filtrado através de um tampão de Celite e concentrado.

20 Coletado em 10 % de MeOH em DCM e filtrado através de um tampão de gel de sílica para produzir 4-((6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina. MS $m/z = 331,0$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{19}H_{14}N_4O_2$: 330,3.

Etapa 2. A uma mistura de 4-((6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (,200 g, 0,605 mmol),

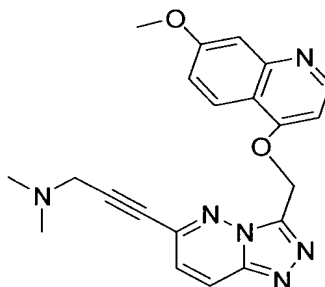
trimetilsililmetil azida (0,156 g, 1,21 mmol), ascorbato de sódio (0,240 g, 1,21 mmol) em THF (4 ml) e água (1 ml) foi adicionada 1 gota de uma solução de sulfato de cobre (0,00966 g, 0,0605 mmol). Agitada por 1 hora. Concentrada. Colocada em suspensão em água e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Secada em sulfato de sódio e concentrada. A mistura bruta coletada em DMF (4 ml). Adicionado fluoreto de cézio (0,368 g, 2,42 mmol) e aquecido a 60° por 1 hora. Concentrado. Purificado na RPHPLC. As frações contendo produto foram tratadas com 9 % de bicarbonato de sódio e os voláteis foram removidos a vácuo. O produto fragmentado da solução e foi isolado por filtração. MS m/z = 388,1 [M+1]⁺. Calculado para C₂₀H₁₇N₇O₂: 387,4.



Exemplo 19

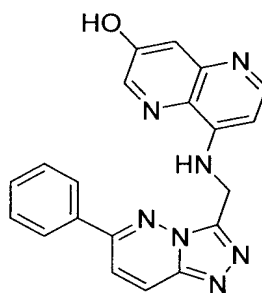
(R/S)-7-metóxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-sulfinil)quinolina. Em um frasco de fundo redondo de 50 ml sob N₂ foi dissolvido 7-metóxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-
tio)quinolina (preparado de acordo com o Método Geral B) (220 mg, 551
15 μ mol) em 5,5 ml de DCM depois esfriado a -78° C e tratado com m-CPBA sólido (77 %) (124 mg, 716 μ mol) depois aquecido lentamente na temperatura ambiente em 3 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM depois neutralizada com NaHCO₃ (sat.). A fase aquosa foi extraída 3 X com DCM
20 depois a camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada pela MPLC (ISCO) com DCM / DCM: MeOH: NH₄OH (90: 10: 1)100: 0 a 90: 10 para produzir 7-metóxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilsulfinil)quinolina (109 mg, 47,6 % de rendimento) como um sólido branco. MS m/z = 415,1

$[M+1]^+$. Calculado para $C_{22}H_{17}N_5O_2S$: 416,0.



Exemplo 20

3-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina. Em um tubo selado de 10 ml sob N_2 foram dissolvidos diclorobis(trifenilfosfino)paládio (41 mg, 59 μ mol), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (97 mg, 1170 μ mol), 4-((6-cloro-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (preparados de acordo com o Método Geral A) (200 mg, 585 μ mol), trietilamina (1631 μ l, 11704 μ mol) e iodeto de cobre (I) (11 mg, 59 μ mol) em 3 ml de MeCN depois agitados e aquecidos a 80 °C por 10 horas. A mistura de reação bruta foi diretamente purificada pela MPLC (ISCO) com DCM / DCM: MeOH: NH_4OH (90: 10: 1) 95: 5 para produzir 3-(3-((7-metóxi-quinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetil-prop-2-in-1-amina (26 mg, 11 % de rendimento) como um sólido amarelo. MS m/z = 388,2 $[M+1]^+$. Calculado para $C_{21}H_{20}N_6O_2$: 389,2.

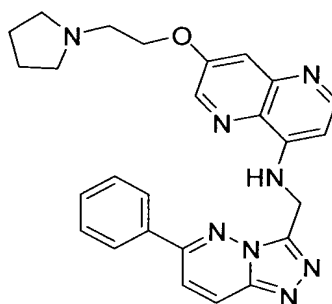


Exemplo 21

8-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol.

Em um tubo selado de 25 ml foi dissolvido 7-metóxi-N-((6-

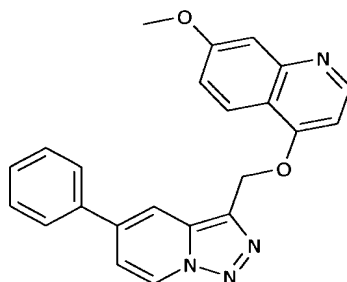
fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina
(preparado de acordo com o Método Geral D) (300 mg, 782 μmol) em 5 ml
de HBr concentrado depois agitado e aquecido a 100 °C for 48 horas. A
mistura de reação foi diluída com DCM e H₂O depois neutralizada com
5 NaOH (1 N) até o pH neutro. A fase aquosa foi extraída 3 X com DCM
depois a camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob
pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada pela MPLC (ISCO) com
DCM: MeOH: NH₄OH (90: 10: 1) e depois triturada com EtOH quente para
produzir 8-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-
10 naftiridin-3-ol (230 mg, 79,6 % de rendimento) como um sólido castanho. MS
m/z = 369,1 [M+1]⁺. Calculado para C₂₀H₁₅N₇O: 370,0.



Exemplo 22

N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-(2-
(pirrolidin-1-il)etóxi)-1,5-naftiridin-4-amina. Em um tubo selado de 10 ml sob
15 N₂ foram dissolvidos carbonato de cézio (221 mg, 677 μmol), 8-((6-fenil-
[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol (50 mg,
135 μmol), cloridreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (46 mg, 271 μmol) e iodeto
de sódio (41 mg, 271 μmol) em 1 ml de DMSO depois agitados e aquecidos a
75 °C por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com H₂O e a fase aquosa
20 foi extraída 3 X com DCM depois a camada orgânica foi secada em Na₂SO₄,
filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada
pela MPLC (ISCO) com DCM / DCM: MeOH: NH₄OH (90: 10: 1)100: 0 a
90: 10 para produzir N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-
(2-(pirrolidin-1-il)etóxi)-1,5-naftiridin-4-amina (7 mg, 11 % de rendimento)

como um sólido amarelo. MS $m/z = 466,2$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{26}H_{26}N_8O$: 467,0.



Exemplo 23

7-Metóxi-4-((5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metóxi)-

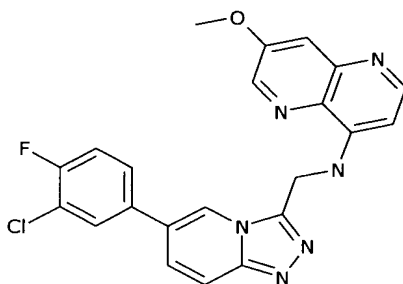
5 quinolina

a) 5-Fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridine-3-carboxilato. A uma solução de 2-(4-fenilpiridin-2-il)acetato de metila (ver Lohse, O.; Thevenin, P.; Waldvogel, E. Synlett 1999, 1, 45 - 48) (0,504 g, 2,22 mmol) em 12 ml de CH_3CN foi adicionado DBU (0,501 ml, 3,33 mmol) e a mistura esfriada em um banho de gelo. À solução, 4-acetamidobenzenossulfonil azida (0,533 g, 2,22 mmol) foi adicionada e a mistura deixada aquecer na temperatura ambiente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 5 horas depois evaporada. O resíduo foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com água, salmoura, secado em Na_2SO_4 e filtrado. O composto do título foi obtido depois da purificação por intermédio de cromatografia cintilante.

b) (5-Fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol. A uma suspensão esfriada (banho de gelo) tetraidroaluminato de lítio (0,0929 g, 2,45 mmol) em 2 ml THF (*anhy*) foi adicionada lentamente uma solução de 5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridine-3-carboxilato de metila (0,310 g, 1,22 mmol) em 20 ml THF (a temperatura interna permaneceu < 20 C). A mistura foi deixada agitar no banho de gelo 10 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água, $NaHCO_3$ sat., a camada orgânica secada em Na_2SO_4 e filtrada. A camada aquosa ainda teve atividade uv assim uma solução de Sal de Rochelle e EA foram adicionados e a mistura agitada 30 minutos. A

camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 sat, secada em Na_2SO_4 , filtrada, combinada com a porção principal e evaporada. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo.

c) 7-Metóxi-4-((5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metóxi)quinolina. Um tubo selável foi carregado com Pd_2dba_3 (0,219 g, 0,239 mmol), di-terc-butil(1-(naftalen-1-il)naftalen-2-il)fosfina (0,190 g, 0,477 mmol), (5-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)metanol (0,215 g, 0,955 mmol), 4-cloro-7-metoxiquinolina (0,222 g, 1,15 mmol), Cs_2CO_3 (0,622 g, 1,91 mmol) e dioxano (3 ml). O tubo foi coberto com N_2 , selado e aquecido a 100 C por 45 minutos. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente e evaporada. O resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante usando um 1 % de NH_4OH em MeOH em gradiente de CH_2Cl_2 . O composto do título foi coletado como um sólido castanho. $M/Z = 405,1$ [$M + \text{Na}$], calc 382,415 para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$.



15

Exemplo 24

N-((6-(3-Cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina.

a) N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-acetoidrazida. Uma suspensão de 1-(5-bromopiridin-2-il)hidrazina (4,00 g, 21 mmol), ácido 2-(terc-butoxicarbonila)acético (3,7 g, 21 mmol) e HATU (12 g, 32 mmol) em 50 ml CH_3CN foi esfriada a -78 (o sólido precipita impedindo a agitação). O frasco foi removido do banho e gradualmente deixado aquecer. Quando reiniciada a agitação, trietilamina (8,9 ml, 64 mmoles) foi adicionada e a mistura agitada por 1 hora, depois evaporada. O resíduo foi dissolvido

com CH_2Cl_2 , lavado com água, salmoura e a camada orgânica secada em Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. A mistura foi purificada por intermédio de cromatografia cintilante usando um gradiente de EtOAc em hexanos. O composto do título foi coletado como um óleo amarelo.

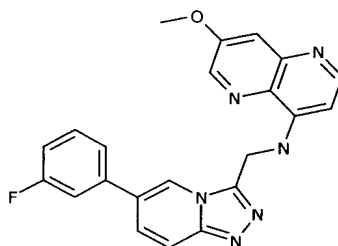
5 b) (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butila. A uma solução de N'-(5-bromopiridin-2-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino) acetoidrazida (2,2 g, 6,4 mmoles) em THF (30 ml) foi adicionada trifenilfosfina (2,5 g, 9,6 mmoles) e TMS azida (1,3 ml, 9,6 mmoles). DEAD (1,8 ml, 11 mmol) foi adicionada às gotas rapidamente e a
10 mistura aquecida a 55°C 1 h. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com água, salmoura, secado em Na_2SO_4 e filtrado. A mistura foi purificada por intermédio de cromatografia cintilante usando um gradiente de EtOAc em CH_2Cl_2 . O composto do título obtido como um sólido castanho (664 mg, 32 %).

15 c) N-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina. A uma suspensão de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (0,900 g, 2,75 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado TFA (0,848 ml, 11,0 mmoles) e a
20 mistura agitada na temperatura ambiente. Depois de 30 minutos TFA adicional (0,848 ml, 11,0 mmoles) foi adicionado e a mistura agitada na temperatura ambiente 2 h mais depois concentrada. O resíduo foi absorvido em 2-butanol (5 ml) e combinado com 8-cloro-3-metóxi-1,5-naftiridina (0,535 g, 2,75 mmoles) em um vaso de microonda de 5 ml. O vaso foi selado e a
25 mistura aquecida em microonda por 10 min a 120°C com uma pré agitação de 60 segundos. A mistura foi concentrada, diluída com DCM e agitada com NaOH 2 N (pH 14) por 30 minutos. O sólido foi filtrado para produzir o composto do título como um sólido bege.

d) N-((6-(3-Cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina. Um tubo selável foi carregado

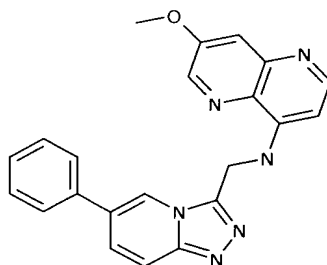
com aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,064 g, 0,078 mmol), N-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina (0,120 g, 0,31 mmol), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborônico (0,057 g, 0,33 mmol), NaHCO_3 sat (0,75 ml, >0,69 mmol) e dioxano (2 ml). O vaso foi selado e a mistura aquecida a 80 por 2,5 h. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente e diluída com água, fazendo com que um sólido castanho precipitasse. CH_2Cl_2 (1 ml) foi adicionado e o sólido filtrado. O composto do título foi obtido depois da purificação por intermédio de cromatografia cintilante (usando um gradiente de MeOH em CH_2Cl_2) como um sólido castanho. $M/Z = 435,1$ $[\text{M}+\text{H}]$, calc 434,8604 para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClFN}_6\text{O}$.

Os seguintes compostos foram preparados usando o mesmo método como descrito para N-((6-(3-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina:



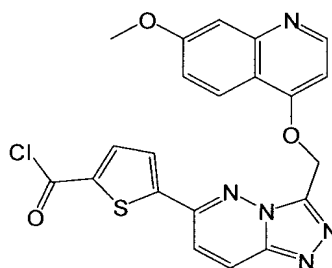
Exemplo 25

N-((6-(3-Fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina. $M/Z = 401,2$ $[\text{M}+\text{H}]$, calc 401,4153 para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$.



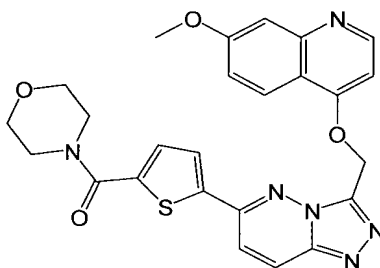
Exemplo 26

7-Metóxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. $M/Z = 383,2$ $[\text{M}+\text{H}]$, calc 382,4252 para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$.



Cloreto de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)tiofeno-2-carbonila: A uma suspensão do ácido 5-(3-((7-metóxi-quinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carboxílico (preparado de acordo com o Método Geral A) 5 (0,500 g, 1,15 mmol) em diclorometano a 0 °C foi adicionado cloreto de tionila (1,26 ml, 17,3 mmoles) às gotas. Três gotas de DMF foram adicionadas e a solução foi agitada na temperatura ambiente por três horas. A solução foi concentrada até um resíduo marrom e levada adiante sem outra purificação.



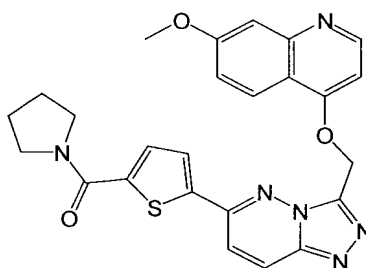
10

Exemplo 27

(5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

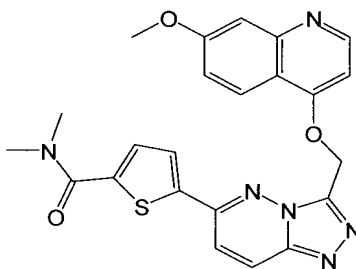
b]piridazin-6-il) tiofen-2-il)(morfolino)metanona: A uma solução de cloreto de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carbonila (0,260 g, 0,58 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionada N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,15 ml, 0,86 mmol) e morfolina (0,15 ml, 1,7 mmol). A solução foi agitada na temperatura ambiente por duas horas depois foi concentrada a vácuo. O resíduo marrom foi purificado por intermédio de cromatografia MPLC (eluída com 0 a 5 % de metanol em diclorometano) para produzir o produto como um sólido 15 castanho. MS m/z = 503,0 [M+1]⁺. Calculado para C₂₅H₂₂N₆O₄S: 502,1.

20



Exemplo 28

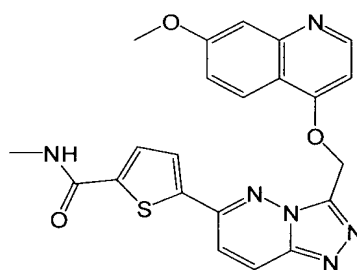
5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona: Preparada por um método similar à 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il) tiofen-2-il)(morfolino)metanona. MS $m/z = 487,1$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{25}H_{22}N_6O_3S$: 486,2



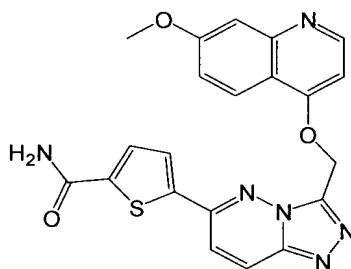
Exemplo 29

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetiltiofeno-2-carboxamida: A uma solução de cloreto de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofeno-2-carbonila (0,260 g, 0,58 mmol) em diclorometano foi adicionada N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,20 ml, 1,2 mmol) e dimetilamina (1,4 ml, 2,9 mmoles). A solução foi agitada na temperatura ambiente por uma hora depois foi concentrada a vácuo. O resíduo foi triturado com água e filtrado; o precipitado resultante foi triturado com acetonitrila e filtrado para produzir o produto como um sólido branco amarelado. MS $m/z = 461,0$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{23}H_{20}N_6O_3S$: 460,1.

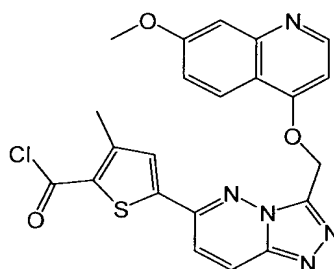
92

Exemplo 30

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N-metiltiofeno-2-carboxamida: Preparada por um método similar à (5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino)metanona. MS $m/z = 447,0$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{22}H_{18}N_6O_3S$: 446,1

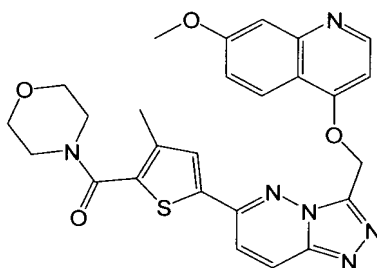
Exemplo 31

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il) tiofeno-2-carboxamida: Preparada por um método similar à (5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)tiofen-2-il)(morfolino) metanona. MS $m/z = 433,0$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{21}H_{16}N_6O_3S$: 432,1.



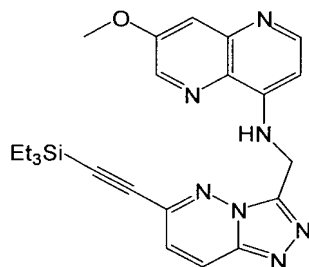
Cloreto de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)-3-metiltiofeno-2-carbonila: A uma suspensão do ácido 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

b]piridazin-6-il)-3-metil-tiofeno-2-carboxílico (preparado pelo Método Geral A) (0,150 g, 0,335 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado cloreto de tionila (0,734 ml, 10,1 mmoles e DMF (1 gota). A solução foi agitada na temperatura ambiente por três horas depois concentrada e levada adiante sem outra purificação.



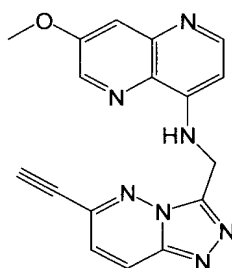
Exemplo 32

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metiltiofen-2-il)(morfolino)metanona: A uma solução de cloreto de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-3-metil-tiofeno-2-carbonila (0,100 g, 0,21 mmol) em diclorometano (2 ml) a 0 °C foi adicionada morfolina (0,19 g, 2,1 mmoles). A solução foi agitada na temperatura ambiente vinte minutos, depois foi concentrada e a purificação pela cromatografia MPLC (eluída com 3 % de metanol em diclorometano) para produzir um sólido amarelo. A trituração em acetonitrila e filtração produziram o produto como um sólido branco. MS m/z = 517,2 [M+1]⁺. Calculado para C₂₆H₂₄N₆O₄S: 516,2.



7-metóxi-N-((6-(2-(triethylsilyl)etynil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina: A um frasco de pressão fluxado com argônio (15 ml) foram adicionados iodeto de cobre (I) (0,0070 g, 0,037 mmol), aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,015 mmoles), N-((6-cloro-

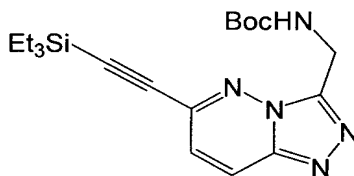
[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina (0,050 g, 0,15 mmol) e trietil(etinil)silano (0,13 ml, 0,73 mmol) em acetonitrila (2 ml) seguido por trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmoles). O frasco foi selado e agitada na temperatura ambiente durante a noite A solução foi concentrada e a purificação pela MPLC (eluída com 0 a 10 % (90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH)) para produzir o produto como um sólido amarelo claro. MS m/z = 446,1 [M+1]⁺. Calculado para C₂₃H₂₇N₇OSi: 445,2.



Exemplo 33

N-(((6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-

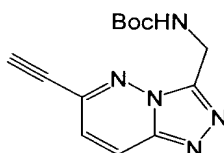
10 metóxi-1,5-naftiridin-4-amina: A uma solução de 7-metóxi-N-(((6-(2-(triethylsilyl)ethynyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina (0,360 g, 0,808 mmol) em ácido acético (8 ml) foi adicionado TBAF (1,21 ml, 1,21 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, TBAF adicional (1,21 ml, 1,21 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 50 °C por cinco horas. A mistura foi concentrada e purificada por intermédio de MPLC (eluída com 0 a 10 % (1:10:90 de NH₄OH:MeOH:DCM) em diclorometano) para produzir o produto como um sólido branco amarelado. MS m/z = 332,0 [M+1]⁺. Calculado para C₁₇H₁₃N₇O: 331,1.



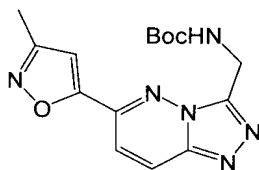
20 (6-(2-(triethylsilyl)ethynyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-

il)metilcarbamato de terc-butila: Um frasco de fundo redondo de 1 L fluxado

com argônio foi carregado com (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (12,00 g, 42,3 mmoles), aduto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (3,45 g, 4,23 mmoles), iodeto de cobre (2,01 g, 10,6 mmoles) na temperatura ambiente. Acetonitrila (400 ml) foi adicionada
 5 seguida por trietil(etinil)silano (37,9 ml, 211 mmoles). Na agitação a mistura de reação virou para vermelho escuro. Trietilamina (177 ml, 1269 mmoles) foi adicionada por intermédio de cânula em cinco minutos. As primeiras gotas resultaram em uma mudança de cor para amarelo claro/laranja. No final da adição, a mistura de reação foi novamente vermelho escuro. Depois de agitar
 10 a 50 °C por uma hora, a mistura foi esfriada na temperatura ambiente e concentrada a vácuo. A purificação pela MPLC (ISCO, EtOAc/MeOH: 100/0 a 90/10) produziu o produto desejado. O material foi levado adiante sem outra purificação. MS m/z = 388,3 [M+1]⁺. Calculado para C₁₉H₂₉N₅O₂Si: 387,2.

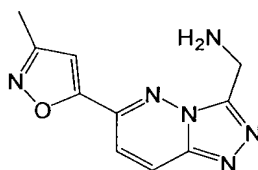


(6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de
 15 terc-butila: Fluoreto de potássio (2 M em água, 27,6 ml, 55,3 mmoles) foi adicionado a uma suspensão agitada de 6-(2-(trietilsilil)etinil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (3,57 g, 9,21 mmoles) em acetonitrila (56 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação virou para escura imediatamente e foi agitada na temperatura ambiente
 20 por vinte minutos até completa. A mistura foi concentrada a vácuo, triturada com água e filtrada para produzir o produto como um sólido marrom (2,46 g). MS m/z = 274,1 [M+1]⁺. Calculado para C₁₃H₁₅N₅O₂: 273,1.

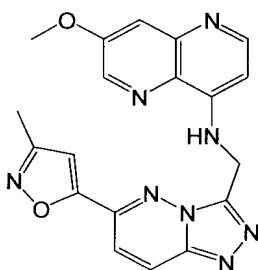


(6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-

il)metilcarbamato de terc-butila: A uma solução de nitroetano (1,02 ml, 14,3 mmoles) em benzeno (50 ml) foi adicionado isocianato de fenila (3,12 ml, 28,5 mmoles). A mistura foi agitada a 50 °C por vinte minutos seguido pela
 5 adição de (6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (3,00 g, 11,0 mmoles) e trietilamina (0,0765 ml, 0,549 mmoles). A mistura foi agitada a 50 °C por seis horas depois na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi esfriada na temperatura ambiente, filtrada e o precipitado marrom resultante foi lavado com benzeno adicional. O filtrado foi concentrado para produzir o produto como um sólido preto. MS m/z =
 10 331,1 [M+1]⁺. Calculado para C₁₅H₁₈N₆O₃: 330,1.

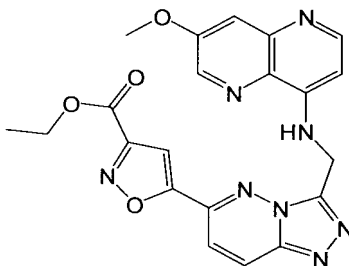


(6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina: A uma solução de (6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) metilcarbamato de terc-butila (3,63 g, 11,0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético
 15 (16,9 ml, 220 mmoles) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi concentrada, absorvida em uma solução de amônia em metanol (2,0 M) e a purificação pela cromatografia MPLC (eluída com 0 a 10 % (1:10:90 NH₄OH:MeOH:DCM) em DCM) para produzir o produto como um sólido marrom. MS m/z = 230,8 [M+1]⁺. Calculado para
 20 C₁₀H₁₀N₆O: 230,1.



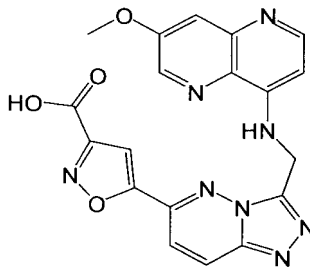
Exemplo 34

7-metóxi-N-((6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) metil)-1,5-naftiridin-4-amina: A um frasco de microonda (10 a 20 ml) foi adicionada (6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il) metanamina (1,00 g, 4,34 mmoles) e 8-cloro-3-metóxi-1,5-naftiridina (1,10 g, 5,65 mmoles) em 2-butanol (12 ml). a suspensão foi agitada a 120 °C sob irradiação de microonda por quatro horas. A mistura foi concentrada e absorvida em amônia em metanol (2,0 M) depois a purificação pela cromatografia MPLC (eluída com 0 a 10 % de metanol em diclorometano) para produzir o produto como um sólido castanho. MS m/z = 389,0 [M+1]⁺. Calculado para C₁₉H₁₆N₈O₂: 388,1



Exemplo 35

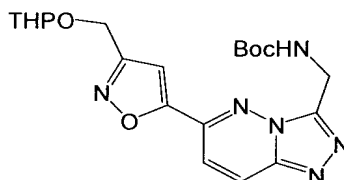
5-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-carboxilato de etila: Preparado por um método similar à 7-metóxi-N-((6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. MS m/z = 446,6 [M+1]⁺. Calculado para C₂₁H₁₈N₈O₄: 446,2.



Exemplo 36

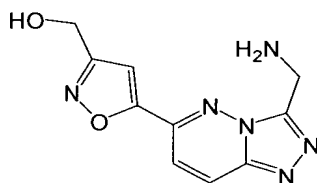
Ácido 5-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-carboxílico: A uma solução de 5-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)

isoxazol-3-carboxilato de etila (0,045 g, 0,10 mmol) em metanol (1 ml) e água (0,5 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (6 M, 0,050 ml, 0,30 mmol). A mistura foi agitada a 50 °C por duas horas, depois foi concentrada e diluída com água (2 ml). HCl 2 M foi adicionado às gotas até que a precipitação foi observada, o sólido castanho foi coletado por filtração. O sólido foi absorvido em isopropanol e aquecido a 100 °C. E a suspensão resultante foi esfriada na temperatura ambiente e filtrada para produzir o produto como um sólido castanho. MS $m/z = 418,6 [M+1]^+$. Calculado para $C_{19}H_{14}N_8O_4$: 418,1.



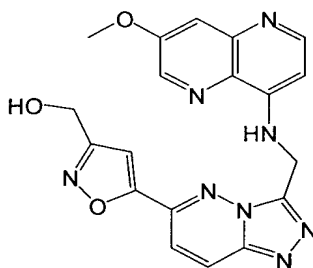
(6-(3-((tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)metil)isoxazol-5-il)-

- 10 [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila: preparado por um método similar ao (6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-carbamato de terc-butila. MS $m/z = 430,7 [M+1]^+$. Calculado para $C_{20}H_{26}N_6O_5$: 430,2.



(5-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-

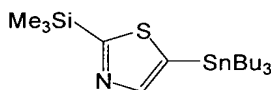
- 15 il)isoxazol-3-il)metanol: A uma solução de (6-(3-((tetraidro-2H-piran-2-ilóxi)metil)isoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (4,73 g, 11,0 mmoles) em diclorometano (50 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (16,9 ml, 220 mmoles). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por uma hora, depois foi concentrada, absorvida em amônia 2,0 M em metanol e a purificação pela cromatografia MPLC (eluída com 0 a 10 % (1:10:90 $NH_4OH:MeOH:DCM$) em DCM) para produzir o produto como um sólido castanho. MS $m/z = 246,9 [M+1]^+$. Calculado para $C_{10}H_{10}N_6O_2$: 246,1.
- 20



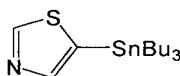
Exemplo 37

(5-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-

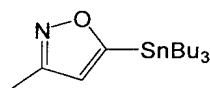
[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)isoxazol-3-il)metanol: preparado por um método similar à 7-metóxi-N-((6-(3-metilisoxazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. MS $m/z = 404,6$ $[M+1]^+$. Calculado para $C_{19}H_{16}N_8O_3$: 404,1.



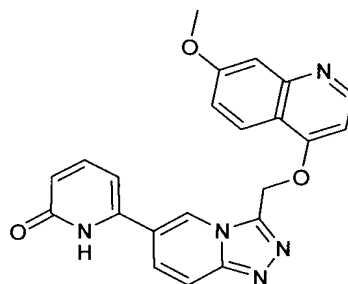
5-(tributilestanil)-2-(trimetilsilil)thiazol: A uma solução agitada de butillítio (0,763 ml, 1,91 mmoles) em éter dietílico (10 ml) a -78°C foi adicionada às gotas em 30 minutos uma solução de 2-(trimetilsilil)thiazol (0,300 ml, 1,91 mmol) em éter (5 ml). A solução foi agitada a -78°C por uma hora, seguida pela adição de clorotrimetilestanano (1,59 ml, 1,59 mmol) em THF em 15 minutos. Depois de um adicional de uma hora a -78°C , a solução foi lavada com bicarbonato saturado e extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio e filtrados depois concentrados a vácuo para produzir o produto como um óleo incolor.



5-(tributilestanil)thiazol: A uma solução de 2-(trimetilsilil)-5-(trimetilestanil)thiazol (0,509 g, 1,6 mmol) em 5 ml de THF foi adicionado HCl 2 N (1,0 ml). A solução foi agitada na temperatura ambiente por uma hora. A solução foi diluída com éter dietílico e lavada com bicarbonato de sódio. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio e filtrados depois concentrados para produzir o produto como um óleo incolor.



3-metil-5-(tributilestanil)isoxazol: A uma solução de nitroetano (0,0952 ml, 1,33 mmol) em benzeno (2 ml) foi adicionado isocianato de fenila (0,291 ml, 2,66 mmoles). A solução foi agitada a 50 °C por dez minutos seguido pela adição de trietilamina (0,00925 ml, 0,0666 mmol) e tributil(etinil)estanano (0,365 ml, 1,27 mmol). A mistura foi deixada agitar a 50 °C durante a noite. A solução foi diluída com água e filtrada através de um tampão de celite, o filtrado resultante foi extraído com tolueno. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio e filtrados depois concentrados para produzir o produto como um óleo amarelo.

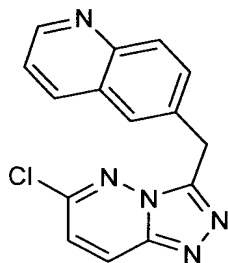


Exemplo 38

Em um vaso de pressão, HCl 3 N (1,2 ml, 3,5 mmoles) foi adicionado à 4-((6-(6-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metóxi)-7-metoxiquinolona (0,071 g, 0,18 mmol) em dioxano (0,60 ml). A mistura de reação foi depois aquecida a 100 °C por 3,5 h. HCl concentrado (0,300 ml, 9,9 mmoles) foi adicionado e a reação foi aquecida a 100 °C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e depois secada em alto vácuo. Trietilamina (0,74 ml, 5,3 mmoles) foi adicionada ao composto e o mesmo foi deixado agitar por uma hora até que a base livre precipitou da solução.

O composto foi dissolvido parcialmente em DCM/MeOH, entretanto, totalmente dissolvido depois da adição de DMSO quente. O composto foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante, eluindo com 0 a 10 % de MeOH/NH₄OH em DCM. O composto foi sonificado em

DCM e filtrado para remover o sal de trietilamina-cloridreto e produziu 6-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)piridin-2(1H)-ona.

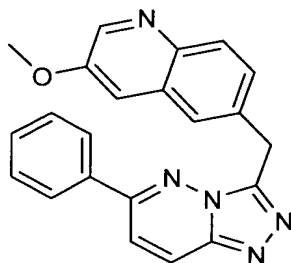


Exemplo 39

5 6-(((6-Cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)
quinolina.

Uma mistura de 1-(6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (1,67 g, 12 mmoles), ácido 2-(quinolin-6-il) acético (1,65 g, 8,8 mmoles) e HCl (2000 µl, 24 mmoles) foi aquecida em um banho de óleo a 110 °C por 20 min antes a
10 mesma fosse aquecida em um microonda (Personal Chemistry) a 180 °C & 15 min. A mistura foi extinta com uma solução de NaOH (1,2 g, 5 ml) lentamente até que a suspensão fosse ~neutra no pH. A mistura foi filtrada e lavada com H₂O (2x 5 ml). Um sólido marrom foi obtido (2,2 g). O sólido foi tratado com Na₂CO₃ aquoso (3 g, 20 ml, pH ~11) e aquecido a 50 °C por 30
15 minutos. A mistura azul foi esfriada na temperatura ambiente e filtrada. O sólido preto foi lavado com H₂O e liofilizado para dar o produto.

LCMS: Calculado para C₁₅H₁₀ClN₅: 295,1; encontrado 296,1 (M+1).



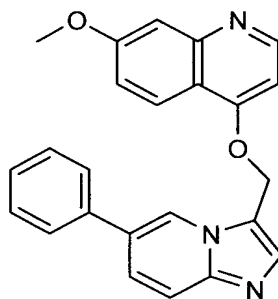
Exemplo 40

20 3-Metóxi-6-(((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)

metil)quinolina.

Uma mistura de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila (148 mg) e 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (126 mg) em HCl (conc., 0,3 ml) foi aquecida a 100 °C por 5 min e foi submetida ao aquecimento por microonda (180 °C, 15 min). A lama amarela foi extinta com NaOH (5 N, 1 ml). A mistura rosa foi filtrada e lavada com NaOH (1 N, 1 ml), H₂O (2 ml). O sólido foi colocado em suspensão em DMF (2 ml)-DCM (2 ml). MeI (0,2 ml) foi adicionado seguido pela adição de NaOH (2 N, 1 ml). Depois de 2 h, a mistura foi particionada entre DCM (10 ml) e Na₂SO₃ aquoso (5 ml). O orgânico foi secado em MgSO₄, concentrado e purificado em sílica (1 a 15 % de MeOH em DCM) para dar o produto como um pó amarelo.

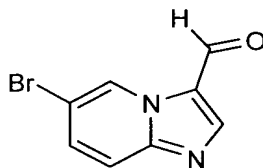
LCMS: Calculado para C₂₂H₁₇N₅O: 367,1; encontrado 368,2 (M+1).



Exemplo 41

15 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol.

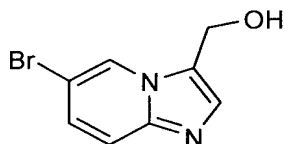
1) 6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridino-3-carbaldeído



Um frasco de fundo redondo de 250 ml foi carregado com DMF (21,3 ml, 274 mmoles) e esfriado a 0 °C; oxicloreto de fósforo (2,46 ml, 26,4 mmoles) foi adicionado às gotas. Este foi agitado por 1 hora, depois 6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridina (2,00 g, 10,2 mmoles) foi adicionada em uma

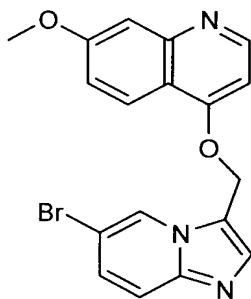
porção. Este foi agitado a 100 °C por 5 horas e na temperatura ambiente por 16 horas. O frasco foi esfriado a 0 °C e lentamente neutralizado com NaOH 6 N aq. e NaHCO₃ sat. aq., que resulta na formação de um precipitado que foi coletado por filtração para dar 6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridino-3-carbaldeído como um sólido amarelo-laranja.

2) (6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol



Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com boroidreto de sódio (0,074 g, 2,0 mmoles) e água (0,84 ml, 47 mmoles), depois esfriado a 0 °C. Uma solução de 6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridino-3-carbaldeído (0,8792 g, 3,9 mmoles), metanol (6,3 ml, 156 mmoles) e DCM foi adicionada lentamente. Esta foi deixada aquecer na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, depois o resíduo amarelo foi triturado com água e filtrado para dar (6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol como um sólido amarelo.

3) 4-((6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina



Um frasco de microonda de 10 a 20 ml foi carregado com (6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metanol (0,756 g, 3,3 mmoles), 4-cloro-7-metoxiquinolina (0,81 g, 4,2 mmoles), carbonato de cério (2,2 g, 6,7 mmoles) e DMSO (8,00 ml, 113 mmoles), selado e colocado em um microonda Personal Chemistry a 100 °C por 2 horas. A mistura de reação foi

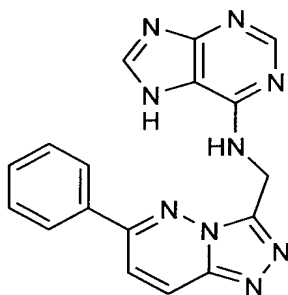
adicionada às gotas a um frasco contendo água, que resulta na formação de um precipitado que foi coletado por filtração. O sólido foi dissolvido em uma combinação de MeOH/DCM e filtrado. O filtrado foi concentrado e triturado com EtOAc/DCM. O sólido foi dissolvido em uma pequena quantidade de MeOH e DCM quentes e a purificação pela cromatografia usando uma coluna ISCO de 40 g, eluindo com um gradiente de 1 a 7 % de MeOH (com 10 % de NH₄OH)/DCM em 40 minutos.

4) 4-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol.

Um tubo de teste de 16 mm foi carregado com 4-((6-bromoH-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolína (0,0607 g, 0,16 mmol), ácido fenilborônico (0,039 g, 0,32 mmol), SPhos (0,0065 g, 0,016 mmol), fosfato de potássio (0,10 g, 0,47 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,0036 g, 0,0039 mmol) e 1-butanol (0,014 ml, 0,16 mmol), depois agitada a 100 °C por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio (15 ml) e lavada com água (15 ml), NaHCO₃ sat. aq. (15 ml) e salmoura (15 ml); a camada orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e concentrada. Esta foi purificada usando a máquina de HPLC prep usando um gradiente de 10 % de MeCN/água a 95 % de MeCN/água em 20 min. As frações foram combinadas e o produto de base livre diluindo com 10 % de MeOH/HCCl₃ (30 ml) e lavando com NaHCO₃ sat. aq. (30 ml). A camada orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e concentrada, então o sólido amarelo resultante foi submetido ao grupo Analytical Chemistry para purificação. Este foi retornado como o sal de ácido fórmico em água, que foi concentrado, feito base livre com NaHCO₃ sat. (5 ml), diluído com água (15 ml) e extraído com 10 % de MeOH/HCCl₃ (3 x 25 ml). Os orgânicos combinados foram secados com MgSO₄, filtrados e concentrados para produzir 7-metóxi-4-((6-fenilH-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metóxi)quinolína.

MS (ESI íon pos.) m/z: 382 (MH⁺). Massa exata calculada

para $C_{24}H_{19}N_3O_2$: 381.

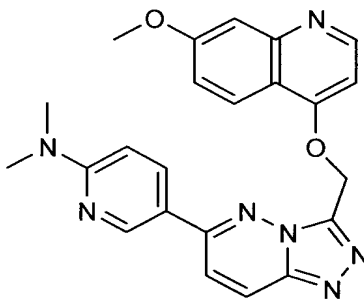


Exemplo 42

N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7H-purin-6-amina.

5 Um tubo de 15 ml foi carregado com (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina (0,100 g, 0,444 mmol), 6-cloropurina (0,103 g, 0,666 mmol) e sec-butanol (3,00 ml, 32,4 mmoles), selado, depois aquecido em um banho de óleo a 100 °C por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo amarelo foi purificado pela MPLC
10 usando uma coluna RediSep de 40 g, eluindo com um gradiente de 3 a 8 % de MeOH/DCM em 80 minutos. N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7H-purin-6-amina (0,0500 g, 32,8 % de rendimento) foi isolada como o sal de cloridreto.

15 MS (ESI íon pos.) m/z: 344 (MH⁺). Massa exata calculada para $C_{23}H_{18}FN_5O_2$: 343.



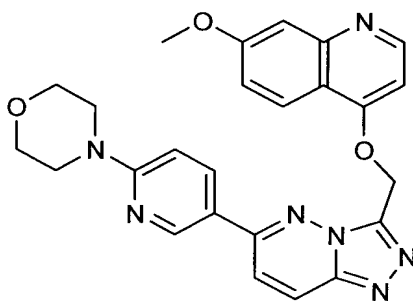
Exemplo 43

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina.

Um tubo de 48 ml foi carregado com ácido 6-(dimetilamino)

piridin-3-ilborônico (0,109 g, 0,658 mmol), 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]-
 piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (0,150 g, 0,439 mmol) e DMF (3,00
 ml, 38,6 mmoles) e agitados por 10 minutos. Uma solução de carbonato de
 potássio (0,182 g, 1,32 mmol) e água (0,696 ml, 38,6 mmoles) foi adicionada,
 5 seguido por aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0358 g, 0,0439 mmol). O tubo
 foi fluxado com argônio, selado e aquecido em um banho de óleo a 80 °C por
 5 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi triturado com água para dar
 um sólido marrom que foi purificado pela MPLC usando uma coluna de 40 g,
 eluindo com 1 a 5 % de MeOH/DCM em 40 minutos para dar 5-(3-((7-
 10 metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-
 dimetilpiridin-2-amina como um sólido verde escuro.

MS (ESI íon pos.) m/z: 428 (MH⁺). Massa exata calculada
 para C₂₃H₁₈FN₅O₂: 427.

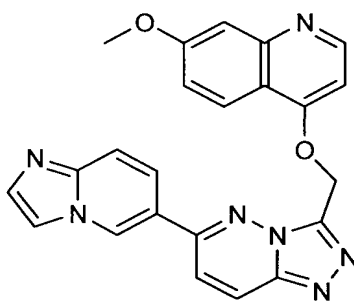


Exemplo 44

15 7-metóxi-4-((6-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 b]piridazin-3-il)metóxi)quinolína.

Preparada de uma maneira similar como 5-(3-((7-
 metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-
 dimetilpiridin-2-amina.

20 MS (ESI íon pos.) m/z: 470 (MH⁺). Massa exata calculada
 para C₂₃H₁₈FN₅O₂: 469.

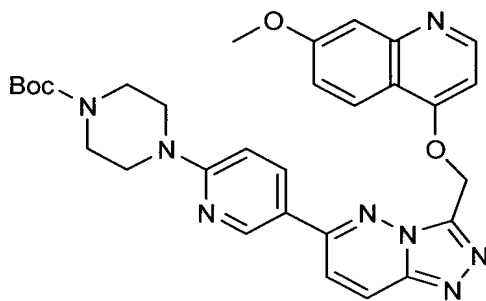


Exemplo 45

4-((6-((H-imidazo[1,2-um]piridin-6-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolína.

Preparada de uma maneira similar como 5-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina.

MS (ESI íon pos.) m/z: 424 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₃H₁₇N₇O₂: 423.

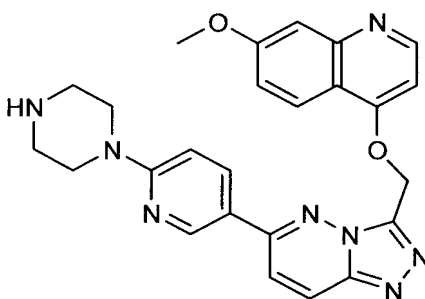


Exemplo 46

10 4-(5-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila.

Preparado de uma maneira similar como 5-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N,N-dimetilpiridin-2-amina.

15 MS (ESI íon pos.) m/z: 569 (MH⁺). Massa exata calculada para C₃₀H₃₂N₈O₄: 568.

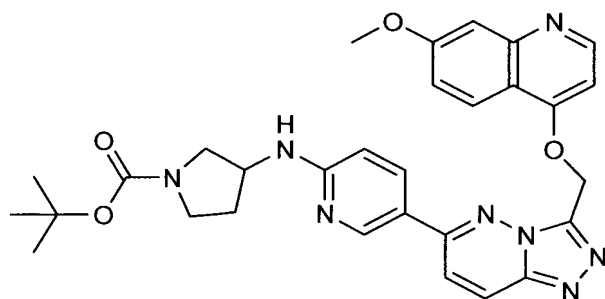


Exemplo 47

7-metóxi-4-(((6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina.

Um frasco de recuperação de 50 ml foi carregado com 4-(5-(3-
 5 ((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-
 2-il)piperazino-1-carboxilato de terc-butila (0,250 g, 0,44 mmol), TFA (0,75
 ml, 9,6 mmoles) e DCM (1,50 ml, 23 mmoles), depois agitados na
 temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada,
 depois extinta com NaHCO₃ sat. aq. A mistura foi diluída com DCM (60 ml),
 10 resultando em uma emulsão. A emulsão foi filtrada para dar um sólido
 marrom. O sólido foi triturado com uma combinação de DCM/MeOH/MeCN
 e filtrado para dar 7-metóxi-4-(((6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]
 triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina.

MS (ESI íon pos.) m/z: 469 (MH⁺). Massa exata calculada
 15 para C₂₅H₂₄N₈O₂: 468.



Exemplo 48

3-(5-(3-(((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2-ilamino)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila.

1) 4-(((6-(6-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-

Y

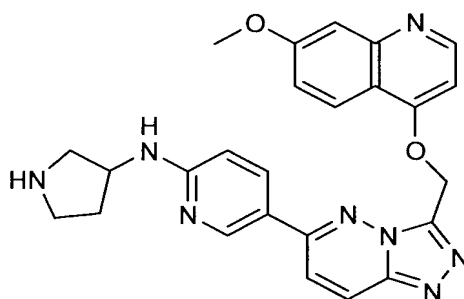


•

•

•

•

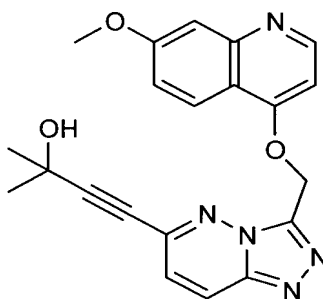


Exemplo 49

5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-N-(pirrolidin-3-il)piridin-2-amina.

Preparados de uma maneira similar como 7-metóxi-4-((6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina.

MS (ESI íon pos.) m/z: 469 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₅H₂₄N₈O₂: 468.



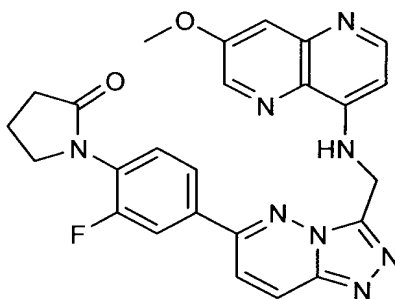
Exemplo 50

4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol.

Um tubo de teste de 25 x 200 mm foi carregado com 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (0,150 g, 0,439 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (0,213 ml, 2,19 mmoles), iodeto de cobre (I) (0,0209 g, 0,110 mmol), trietilamina (1,83 ml, 13,2 mmoles) e acetonitrila (5,00 ml, 96,2 mmoles), fluxado com argônio, selado e colocado em um banho de óleo a 90 °C por 30 minutos. Aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0358 g, 0,0439 mmol) foi adicionado em uma porção, o tubo fluxado com argônio, selado, depois aquecido em um banho de óleo a 90 °C por 4 horas. A

mistura de reação filtrada através de uma almofada de gel de sílica (eluindo com EtOAc/DCM/MeOH), depois concentrada para produzir um óleo marrom escuro. Este foi purificado pela MPLC, usando uma coluna RediSep de 40 g, eluindo com 1 a 7 % de MeOH/DCM em 40 minutos. As frações apropriadas foram coletadas para dar 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilbut-3-in-2-ol (0,0877 g, 51,3 % de rendimento).

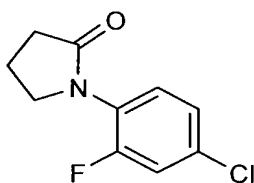
MS (ESI íon pos.) m/z: 390 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₁H₁₉N₅O₃: 389.



Exemplo 51

1-(2-fluoro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona

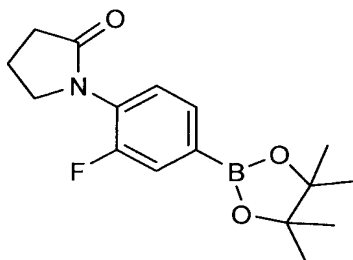
1) 1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona



Um tubo selado de 100 ml foi carregado com 4-cloro-2-fluoro-1-iodobenzeno (0,498 ml, 3,90 mmoles), pirrolidin-2-ona (0,598 ml, 7,80 mmoles), (1R,2R)-cicloexano-1,2-diamina (0,0703 ml, 0,585 mmoles), fosfato de potássio (1,66 g, 7,80 mmoles), iodeto de cobre (I) (0,0223 g, 0,117 mmol) e 1,4-dioxano (4,00 ml, 46,8 mmoles), depois fluxado com argônio, selado e colocado em um banho de óleo a 110 °C por 17 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de gel de sílica, eluindo com EtOAc e DCM, depois o filtrado foi concentrado para produzir um óleo

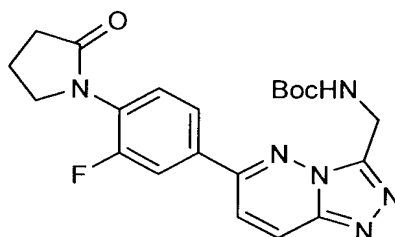
marrom. Este foi purificado pela cromatografia em coluna usando uma coluna ISCO de 40 g, eluindo com um gradiente de 3 a 5 % de MeOH/DCM em 30 minutos para dar 1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (0,903 g, 108 % de rendimento) como um sólido amarelo.

5 2) 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona



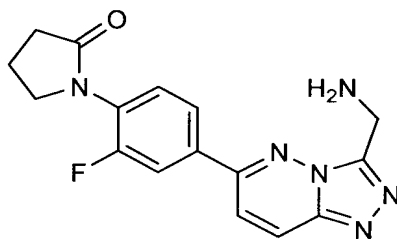
Um tubo selado de 48 ml foi carregado com 1-(4-cloro-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (0,444 g, 2,08 mmoles), pinacol diborano (1,06 g, 4,16 mmoles), X-Phos (0,0991 g, 0,208 mmol), Pd2dba3 (0,0571 g, 0,0623 mmol), acetato de potássio (0,408 g, 4,16 mmoles) e 1,4-dioxano (4,62 ml, 54,0 mmoles), fluxado com argônio, selado, depois colocado em um banho de óleo a 90 °C por 5 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 ml) e lavada com água (100 ml), NaHCO₃ sat. (100 ml) e salmoura (100 ml), secada com MgSO₄, filtrada e concentrada. Esta foi purificada pela MPLC usando uma coluna RediSep de 40 g, eluindo com 1 a 5 % de MeOH/DCM em 40 minutos. As frações foram concentradas para dar 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona, ~85 % pura, como um óleo laranja que solidificou no repouso.

3) (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo
20 [4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila



Um tubo selado de 48 ml foi carregado com (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (0,150 g, 0,529 mmol), 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona (0,242 g, 0,793 mmol), Aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0432 g, 0,0529 mmol), carbonato de césio (0,689 g, 2,11 mmoles), 1,4-dioxano (3,62 ml, 42,3 mmoles) e água (0,905 ml, 50,2 mmoles), fluxado com argônio, selado, depois colocado em um banho de óleo a 80 °C por 5 horas. Os conteúdos foram transferidos a um frasco e concentrado. O sólido foi triturado com água para dar um resíduo vermelho, que foi purificado pela MPLC usando uma coluna RediSep de 40 g, eluindo com 2 a 6 % de MeOH/DCM em 40 minutos. (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (0,117 g, 51,9 % de rendimento) foi isolado como um sólido castanho.

4) 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil) pirrolidin-2-ona

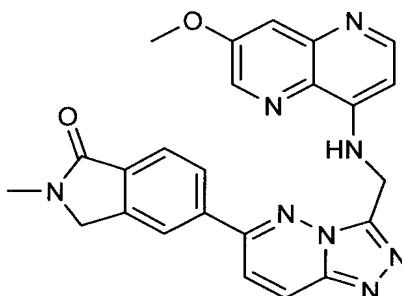


Um frasco de recuperação de 50 ml foi carregado com (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila (0,117 g, 0,274 mmol), TFA (0,0211 ml, 0,274 mmol) e DCM (0,0177 ml, 0,274 mmol), depois agitado aberto para o ar na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada, depois absorvida em MeOH. K₂CO₃ foi adicionado e isto foi agitado por 1 hora. A mistura foi concentrada, depois o resíduo foi absorvido em MeOH/CHCl₃ depois filtrado. O filtrado foi evaporado, absorvido em água, depois passado através de uma coluna C₁₈ de fase reversa, eluindo com MeOH/DCM, depois concentrado.

5) 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona

Um frasco de microonda de 0,5 a 2 ml foi carregado com 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (0,0792 g, 0,243 mmol), 8-cloro-3-metóxi-1,5-naftiridina (0,0590 g, 0,303 mmol) e butan-2-ol (1,00 ml, 0,243 mmol), selado, depois colocado em um Microonda Personal Chemistry por 4 horas a 120 °C. A mistura foi concentrada, depois triturada com MeOH para dar 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona como o sal clorídrico.

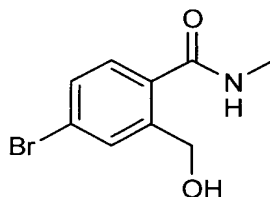
MS (ESI íon pos.) m/z: 485 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₅H₂₁FN₈O₂: 484.



Exemplo 52

15 5-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilisoindolin-1-ona

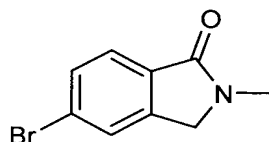
1) 4-bromo-2-(hidroximetil)-N-metilbenzamida



Um frasco de fundo redondo de 500 ml foi carregado com cloreto de alumínio (III) (4,1 g, 31 mmoles) e 10 ml de 1,2-dicloroetano (90 ml, 1142 mmoles), depois esfriado a 0 °C. Um frasco de 250 ml separado foi carregado com 90 ml de 1,2-dicloroetano (90 ml, 1142 mmoles) e esfriado a 0

°C; metilamina (gás) (1,8 g, 59 mmoles) foi borbulhada através da solução por 10 minutos. A solução de dicloroetano foi lentamente vertida na solução de cloreto de alumínio, que resulta na formação de uma lama branca espessa. Esta foi aquecida na temperatura ambiente. 5-bromoisobenzofurano-1(3H)-
 5 ona (5,00 g, 23 mmoles) foi adicionada em uma porção e a mistura de reação foi agitada por 2,5 horas e extinta com água. A mistura foi filtrada para remover as impurezas sólidas, depois o filtrado foi lavado com HCl aquoso 0,5 N (100 ml) e salmoura (200 ml). A camada orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e concentrada para dar um sólido branco. Esta foi triturada
 10 com EtOAc e filtrada para dar 4-bromo-2-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (3,34 g, 58 % de rendimento) como um sólido branco.

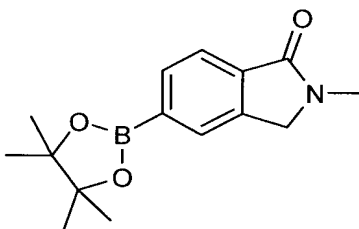
2) 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona



Um tubo selado de 150 ml foi carregado com 4-bromo-2-(hidroximetil)-N-metilbenzamida (3,34 g, 13,7 mmoles) e 1,3-
 15 dimetilimidazolidin-2-ona (40,4 ml, 369 mmoles). A solução foi esfriada a 0 °C e cloreto de isopropilmagnésio (15,3 ml, 30,5 mmoles) foi adicionada lentamente. O tubo foi tampado e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Esta foi resfriada a 0 °C e cloreto de N,N,N,N-tetrametilfosforodiamidoíla (2,64 ml, 17,8 mmoles) foi adicionada
 20 em uma porção; esta mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. O tubo foi colocado em um banho de óleo a 150 °C por 1 hora. A mistura foi depois diluída com EtOAc (100 ml), depois lavada com HCl 1 M aquoso. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e depois os orgânicos combinados foram lavados com água (100 ml) e salmoura (100 ml),
 25 secados com MgSO₄, filtrados, depois concentrados para dar um óleo amarelo. Este foi purificado pela cromatografia em coluna, eluindo com 1 a 4

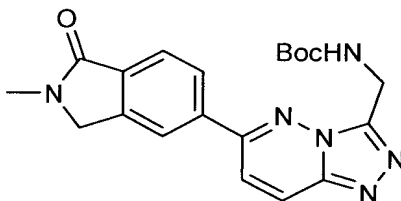
% de MeOH/DCM para dar 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (1,774 g, 57,3 % de rendimento) como um sólido amarelo.

3) 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona



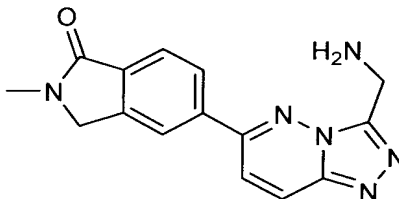
5 Preparado de uma maneira similar como 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-ona.

4) (6-(2-metil-1-oxoisoindolin-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-carbamato de terc-butila



10 Preparado de uma maneira similar como (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila.

5) 5-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilisoindolin-1-ona



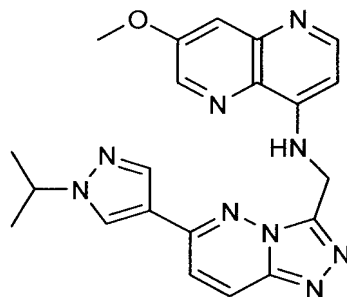
15 Preparada de uma maneira similar como 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona.

6) 5-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-metilisoindolin-1-ona

Preparada de uma maneira similar como 1-(2-fluoro-4-(3-((7-

metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona.

MS (ESI íon pos.) m/z: 453 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₄H₂₀N₈O₂: 452.

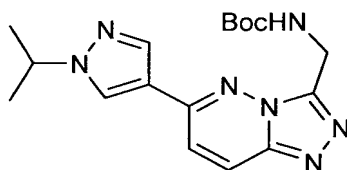


5

Exemplo 53

N-(((6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina

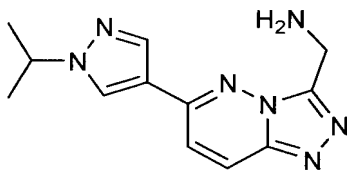
1) (6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila



10

Preparado de uma maneira similar como (6-(3-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila.

2) Cloridreto de (6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanamina

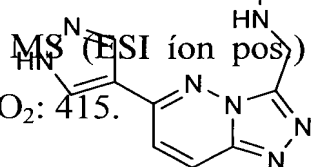


15

Preparada de uma maneira similar como 1-(4-(3-(aminometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona.

3) N-(((6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina

Preparada de uma maneira similar como 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona.



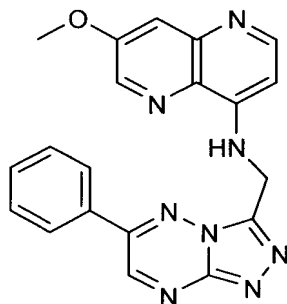
MS (ESI íon pos.) m/z: 416 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₁H₂₁N₉O₂: 415.

Exemplo 54

N-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina

Um tubo selado de 48 ml foi carregado com N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina (0,150 g, 0,439 mmol), ácido 1H-pirazol-4-ilborônico (0,0737 g, 0,658 mmol) e DMF (3,00 ml, 38,6 mmoles). Uma solução de carbonato de potássio (0,182 g, 1,32 mmol) e água (0,696 ml, 38,6 mmoles) foi adicionada, seguido por aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0358 g, 0,0439 mmoles). O tubo foi fluxado com argônio, selado, depois colocado em um banho de óleo a 90 °C por 5 horas. A mistura foi concentrada e o sólido preto foi triturado com água para remover o K₂CO₃, depois purificada pela cromatografia em coluna usando uma coluna RediSep de 40 g, eluindo com 30 a 70 % (solução 90:10:1 DCM:MeOH:NH₄OH) em DCM em 40 minutos. As frações puras foram coletadas para dar N-((6-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina como um sólido branco.

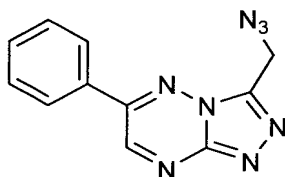
MS (ESI íon pos.) m/z: 374 (MH⁺). Massa exata calculada para C₁₈H₁₅N₉O: 373.



Exemplo 55

7-metóxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina.

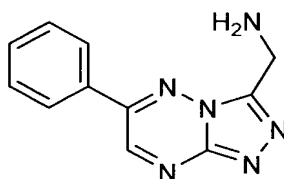
1) 3-(azidometil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina



5 Um tubo de teste de 16 mm foi carregado com (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metanol (0,500 g, 2,20 mmoles), Reagente 2 (0,951 ml, 4,40 mmoles), DBU (0,663 ml, 4,40 mmoles) e tolueno (8,16 ml, 77,0 mmoles), fluxado com argônio, selado, depois agitado na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura marrom escura foi concentrada e o óleo

10 púrpura escuro/preto resultante foi purificado pela cromatografia em coluna usando um gradiente de 3 a 5 % de MeOH/DCM em 20 minutos. 3-(azidometil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina foi isolado como um sólido marrom.

2) (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metanamina



15 Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi carregado com 3-(azidometil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazina (0,3492 g, 1,38 mmol) e THF (14,0 ml, 171 mmoles), resultando em uma solução marrom escura. Trifenilfosfina (0,545 g, 2,08 mmoles) e água (0,0998 ml, 5,54 mmoles) foram adicionados e o frasco foi colocado em um banho de óleo a 65

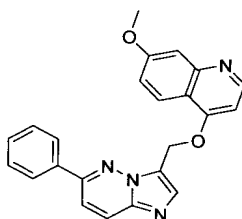
20 °C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada para dar um óleo marrom espesso, que foi purificado pela cromatografia em coluna usando uma coluna ISCO de 80 g, eluindo com um gradiente de 5 % de MeOH (contendo NH₄OH)/DCM a 10 % de MeOH (contendo NH₄OH)/DCM em 40 minutos.

(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metanamina foi isolada como um sólido amarelo.

3) 7-metóxi-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina

5 Preparada de uma maneira similar como 1-(2-fluoro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)pirrolidin-2-ona.

MS (ESI íon pos.) m/z: 385 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₀H₁₆N₈O: 384.



10 Exemplo 56

(6-Fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol

A uma mistura de (6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol (ver Galtier, C. *et al*, Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 2003, 14, 177 - 182) (0,200 g, 1,09 mmol), ácido fenilborônico (0,133 g, 1,09 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0445 g, 0,0545 mmol) em dioxano foi adicionado NaHCO₃ sat (1,20 ml, >2,40 mmoles). A mistura foi coberta com N₂, o vaso selado e aquecido a 80 °C por 1 hora. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água, depois NaHCO₃ sat., secada em Na₂SO₄, filtrada e evaporada. A 20 mistura foi purificada por intermédio da cromatografia cintilante usando um gradiente de 0 % a 10 % de MeOH em EtOAc. O composto do título foi coletado como um sólido branco.

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método descrito para (6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol:

25 (6-(3-Fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol

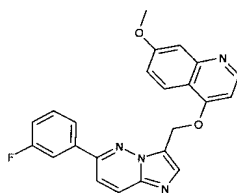
(6-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol

(6-(3,4,5-Trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol

7-Metóxi-4-((6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-

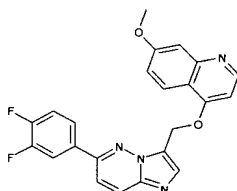
il)metóxi)quinolina. Em um vaso de microonda, (6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol (0,075 g, 0,33 mmol), 4-cloro-7-metoxiquinolina (0,19 g, 1,00 mmol), Cs_2CO_3 (0,22 g, 0,67 mmol) e 0,7 ml de DMSO foram combinados e o vaso selado. A mistura foi pré-agitada por 2 min, seguido por aquecimento em microonda por 2 h a 120 °C, depois 1 h a 130 °C. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente, diluída com água para precipitar um sólido creme. O sólido foi coletado e enxaguado com água. O sólido foi purificado por intermédio da cromatografia cintilante usando um gradiente de 0 % a 5 % de MeOH em EtOAc para produzir o composto do título como um sólido amarelo. $M/Z = 383,2$ $[M+H]$, calc 382,4212 para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$.

Os seguintes compostos foram preparados usando o método descrito para a 7-metóxi-4-((6-fenilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina:



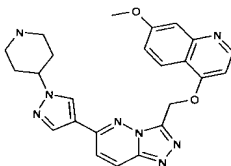
Exemplo 57

4-((6-(3-Fluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina. $M/Z = 401,2$ $[M+H]$, calc 400,4113 para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$.



Exemplo 58

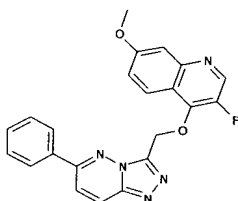
4-((6-(3,4-Difluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina. $M/Z = 419,2$ $[M+H]$, calc 418,4014 para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$.



Exemplo 59

7-Metóxi-4-((6-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)quinolina. Em um frasco selável de 50 ml foi carregado com aduto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,011 g, 0,013 mmol), 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (0,150 g, 0,44 mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butila (0,18 g, 0,48 mmol), NaHCO_3 sat (0,75 ml, >0,97 mmoles) e 4 ml de dioxano. O vaso foi selado e a mistura aquecida a 80 °C por 22 h. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente e diluída com EtOAc, a camada orgânica lavada com água, NaHCO_3 sat., secada em Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em 5 ml de CH_2Cl_2 e TFA (1,20 ml, 16 mmoles) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 10 min e evaporada. O resíduo foi absorvido em CH_2Cl_2 e agitada com mínimo de NaOH 2 N por 1 hora (pH básico). A mistura foi evaporada e a purificação pela hplc prep. O composto do título foi obtido como um sólido branco amarelado. $M/Z = 457,3$ $[M+H]$, calc 456,5076 para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$.

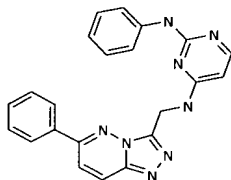


Exemplo 60

3-Fluoro-7-metóxi-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi) quinolina.

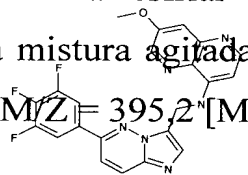
Um tubo selável foi carregado com Pd_2dba_3 (0,20 g, 0,22 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftila racêmico (0,18 g, 0,44 mmol), (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (0,100 g, 0,44 mmol), 4-

cloro-3-fluoro-7-metoxiquinolina (0,14 g, 0,66 mmol), carbonato de cério (0,29 g, 0,88 mmol) e tolueno e selado. A mistura foi aquecida a 100 °C por 12 h. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente e o sólido filtrado e enxaguado com tolueno. O sólido foi agitado com uma mistura de EA, MeOH, CH₂Cl₂ e filtrado. O filtrado foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante usando um gradiente de MeOH em CH₂Cl₂. O sólido resultante foi triturado com CH₂Cl₂/Hexanos depois a purificação pela hplc prep. O composto do título foi coletado como um sólido branco. M/Z = 402,1 [M+H], calc 401,3994 para C₂₂H₁₆FN₅O₂.



Exemplo 61

Cloridreto de N-2-Fenil-N-4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)pirimidino-2,4-diamina. 2-Cloro-N-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b] piridazin-3-il)metil)pirimidin-4-amina (0,036 g, 0,11 mmol) foi combinada com 500 ml de anilina e aquecidos a 70 °C por 2 h, ponto no qual mais 300 ml de anilina foram adicionados e agitados mais 30 minutos. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente. Éter (5 ml) foi adicionado e a mistura agitada. O composto do título foi coletado como um sólido branco. M/Z = 395,2ⁿ [M+H], calc 394,4402 para C₂₂H₁₈N₈.



Exemplo 62

7-Metóxi-N-((6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina.

a) (6-(3,4,5-Trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanamina. A uma suspensão de (6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)metanol (0,442 g, 1,6 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi adicionado Mesil-Cl (0,37 ml, 4,7 mmoles) e trietilamina (0,66 ml, 4,7 mmoles) -

exoterma leve, colocar o frasco em banho de água - e a mistura agitada na temperatura ambiente 1 h. A mistura foi concentrada a vácuo (sem aquecer o frasco) e o resíduo dissolvido em DMF (2 ml) e azidossódio (0,23 g, 3,5 mmoles) foi adicionado em uma porção. Depois de 45 minutos, mais 5 azidossódio (0,40 g, 6,0 mmoles) foi adicionado e a mistura agitada mais 1 h. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, (retro extrair a camada aquosa) e secar a camada orgânica em Na₂SO₄, filtrar e evaporar. O intermediário de azida foi dissolvido em THF (4 ml) e trimetilfosfina 1 M em THF (2,4 ml, 2,4 mmoles) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada na 10 temperatura ambiente até que o borbulhamento cessou, mais um adicional de 2 minutos, depois água (1 ml) foi adicionada. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com solução de NaHCO₃, NaHCO₃ sat., (retro extrair a camada aquosa), depois secar a camada orgânica em Na₂SO₄, filtrar e evaporar. O resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante 15 usando 1 % de NH₄OH em gradiente de MeOH em CH₂Cl₂ para produzir o composto do título como um sólido castanho.

b) 7-Metóxi-N-((6-(3,4,5-trifluorofenil)imidazo[1,2-b] 20 piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina. O composto do título foi preparado de acordo com o Método D, com a adição de 1 equivalente TFA. M/Z = 437,1 [M+H], calc 436,3955 para C₂₂H₁₅F₃N₆O.

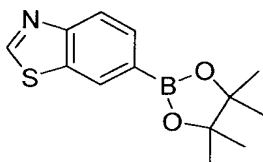
2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona. Em um tubo selável foi combinado Pd₂dba₃ (0,0270 g, 0,0295 mmoles), 2-(dícicloexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenila (0,0563 g, 0,118 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- 25 dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,450 g, 1,77 mmol), 5-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (ver Tsuritani, T., *et al* Synlett 2006, 5 801 - 803) (0,267 g, 1,18 mmol), acetato de potássio (0,232 g, 2,36 mmoles) e 2 ml de dioxano. A mistura foi coberta com N₂, selada e aquecida a 80 °C por 22 h. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente depois diluída com

EtOAc e a camada orgânica lavada com água, NaHCO_3 sat., depois secada em Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante usando um EtOAc em gradiente de CH_2Cl_2 . O composto do título foi coletado como um sólido castanho.

5 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butila. O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento conhecido na técnica.

10 1-Etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. Um tubo selável de 150 ml foi carregado com Pd_2dba_3 (0,216 g, 0,235 mmol), 2-(dicicloexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenila (0,224 g, 0,471 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (7,47 g, 29,4 mmoles), 4-bromo-1-etil-1H-pirazol (ver Ivachtchenko, A. V., *et al* J. Het. Chem. 2004, 41, 931-939) (4,12 g, 23,5 mmoles), acetato de potássio (4,62 g, 47,1 mmoles) e dioxano (10 ml). A
15 mistura foi coberta com N_2 , o vaso selado e aquecido a 85 °C por 22 h. Deixar a mistura esfriar na temperatura ambiente e diluir com EtOAc, lavar com água, NaHCO_3 sat., depois secar a camada orgânica em Na_2SO_4 , filtrar e evaporar. A mistura foi purificada por intermédio da cromatografia cintilante usando um gradiente de EtOAc em CH_2Cl_2 . Usar tingimento de I_2 para
20 desenvolver a tlc (composto não ativo em uv a 254). O composto do título foi coletado como uma mistura com pinacol diborano.

25 1-(2-Metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. O composto do título foi preparado da mesma maneira como 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, usando 1-(2-metoxietil)-4-bromo-1H-pirazol (ver Ivachtchenko, A. V., *et al* J. Het. Chem. 2004, 41, 931-939).



6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol.

Preparado a partir do 6-bromobenzo[d]tiazol de acordo com os procedimentos acima.

1-Ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-

5 pirazol

a) 4-Bromo-1-ciclobutil-1H-pirazol. A uma solução agitada esfriada (0 °C) de 4-bromo-1H-pirazol (5,360 g, 36,47 mmoles) em DMF (50 ml) foi adicionado hidreto de sódio (1,925 g, 80,23 mmoles) lentamente. A mistura foi deixada agitar no banho de gelo 30 min e bromociclobutano
10 (3,433 ml, 36,47 mmoles) foi adicionada. O vaso foi selado e a mistura de reação aquecida a 95 °C por 23 h. A mistura foi deixada esfriar na temperatura ambiente e diluída com 200 ml de EtOAc, lavada com 500 ml de água, depois 2x 100 ml de água, NaHCO₃ sat, depois a camada orgânica secada em Na₂SO₄, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada por
15 intermédio de cromatografia cintilante usando um gradiente de CH₂Cl₂ em hexanos. (mancha de I₂ para visualização). O composto do título foi coletado como um líquido incolor.

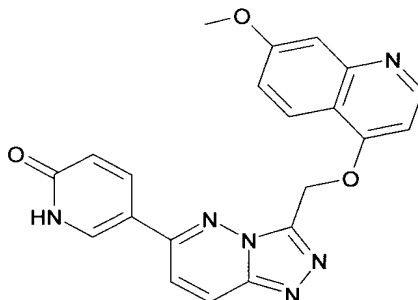
b) 1-Ciclobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. O composto do título foi preparado da mesma maneira como
20 descrito para 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

1-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-
pirazol

a) 4-bromo-1-isopropil-1H-pirazol. Um vaso selável foi carregado com carbonato de potássio (3,76 g, 27,2 mmoles), 4-bromo-1H-
25 pirazol (4,00 g, 27,2 mmoles) e 10 ml de DMF. A esta mistura, 2-iodopropano (3,27 ml, 32,7 mmoles) foi adicionado e o vaso selado. A mistura foi aquecida a 80 °C por 16 horas e deixada esfriar na temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc, extraída com água, água, NaHCO₃ sat e a camada orgânica secada em Na₂SO₄, filtrada e evaporada. A mistura foi purificada por

intermédio de cromatografia cintilante usando um gradiente de EtOAc em CH₂Cl₂. O composto desejado (como determinado pela TLC, mancha de I₂) foi coletado como um líquido incolor.

b) 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. O composto do título foi preparado da mesma maneira como descrita para 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

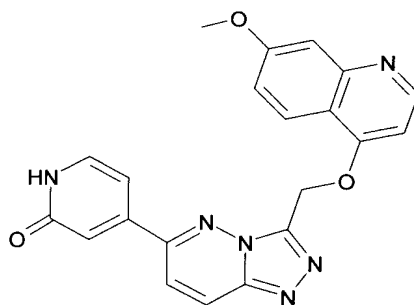


Exemplo 63

O Intermediário 4-((6-(6-fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina foi preparado como descrito no Método Geral A.

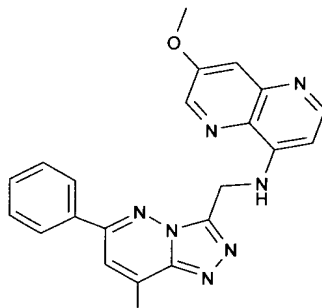
5-(3-((7-Metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona.

4-((6-(6-Fluoropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolína (0,121 g, 0,30 mmoles) foi colocada em suspensão em dioxano (1 ml) depois adicionado ácido clorídrico 3 M aquoso (2,0 ml, 6,0 mmoles). A mistura de reação foi depois aquecida a 100 °C por 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo e o sólido remanescente foi dissolvido em metanol (4 ml) depois adicionado trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmoles). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora depois concentrada sob vácuo. A amostra foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com 15 % de NH₃ 7 N em metanol/diclorometano para produzir 5-(3-((7-metoxiquinolín-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona como um sólido laranja claro.



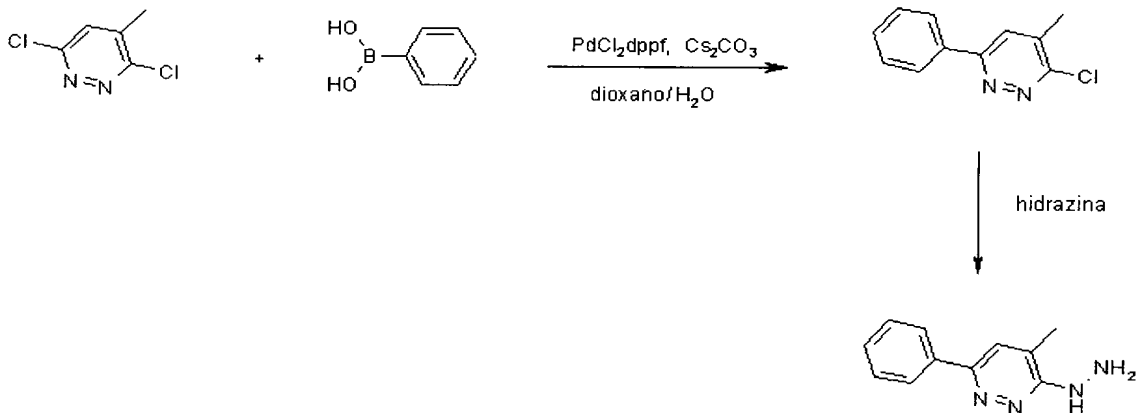
Exemplo 64

4-(3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona foi preparada como preferivelmente descrito para 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)piridin-2(1H)-ona.



Exemplo 65

Síntese do Intermediário de Hidrazina



Etapa 1. 3,6-Dicloro-4-metilpiridazina (1,00 g, 6,1 mmoles) foi na maior parte dissolvido em dioxano (22,5 ml) depois adicionado ácido fenilborônico (0,82 g, 6,7 mmoles), Aduto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,25 g, 0,31 mmol) e uma solução de carbonato de cézio (6,0 g, 18 mmoles) em água

(7,5 ml). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o sólido remanescente foi triturado com água. O sólido foi coletado em uma frita de vidro, bem lavado com água. A amostra foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com acetato de etila/ hexano 1:4 para produzir 3-cloro-4-metil-6-fenilpiridazina como um sólido branco amarelado.

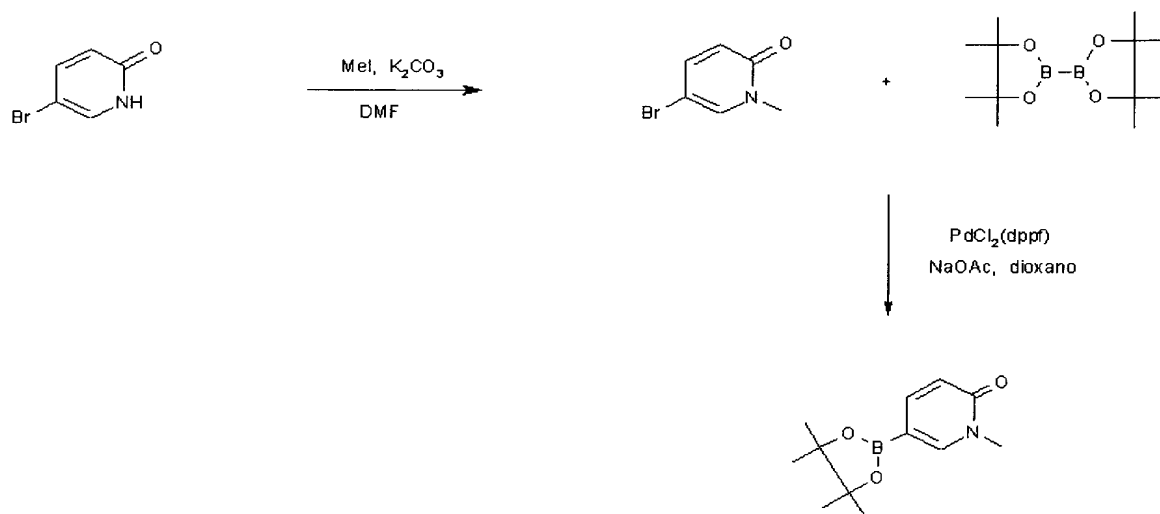
MS (ESI íon pos.) m/z: 205,2 (MH^+).

Etapa 2. 3-Cloro-4-metil-6-fenilpiridazina (0,510 g, 2,49 mmoles) foi dissolvida em hidrazina (1,56 ml, 49,8 mmoles) depois a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 1,5 hora. O precipitado que formou na mistura foi coletado e lavado com i PrOH. O sólido foi secado sob alto vácuo para produzir 1-(4-metil-6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina como um sólido amarelo claro.

MS (ESI íon pos.) m/z: 201,1 (MH^+).

A síntese remanescente de 7-metóxi-N-((8-metil-6-fenil-[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina foi conduzida como descrito no Método Geral B.

Síntese do Intermediário 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona.



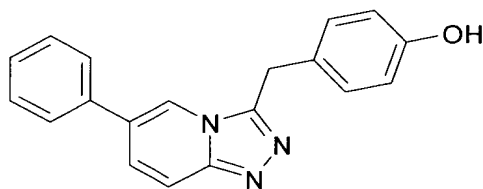
Etapa 1. 5-Bromopiridin-2(1H)-ona (0,250 g, 1,44 mmol) foi dissolvida em DMF (3 ml) depois adicionado iodometano (0,0943 ml, 1,51

mmol) e carbonato de potássio (0,218 g, 1,58 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo remanescente foi dissolvido em acetato de etila depois lavado com água e salmoura. A camada aquosa foi retro-extraída com acetato de etila (3x). As camadas orgânicas foram combinadas e secadas em sulfato de sódio depois concentradas sob vácuo para produzir 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona como um sólido ceroso laranja.

MS (ESI íon pos.) m/z: 188,0 e 190,0 (MH^+).

Etapa 2. 5-Bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,100 g, 0,532 mmol) foi colocada em suspensão em dioxano (2 ml) depois adicionado 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,203 g, 0,798 mmol), Aduto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,0217 g, 0,0266 mmol) e acetato de sódio (0,109 g, 1,33 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 5,5 horas depois a 130 °C por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite, lavando com MeOH. O filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo preto remanescente foi depois dissolvido em diclorometano e filtrado através de uma outra almofada de Celite, lavando bem com diclorometano. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo preto remanescente foi ainda secado sob alto vácuo para produzir 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona como um sólido preto.

MS (ESI íon pos.) m/z: 236,1 (MH^+).



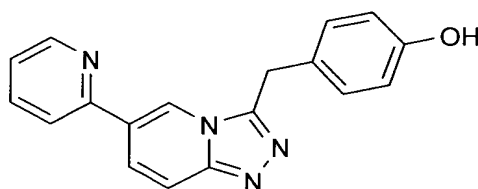
Exemplo 66

O Intermediário 3-(4-metoxibenzil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina foi preparado como descrito no Método Geral A.

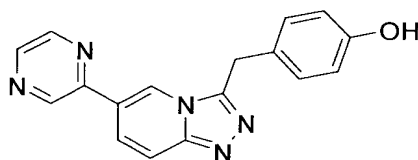
4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol.

3-(4-Metoxibenzil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

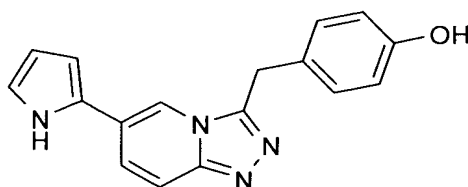
(0,057 g, 0,18 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,5 ml) depois esfriado a 0 °C. Uma solução 1 M de tribrometo de boro (0,72 ml, 0,72 mmol) em diclorometano foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 horas. Um precipitado foi presente na mistura de reação. A reação foi extinta com lascas de gelo e agitada durante a noite na temperatura ambiente. Um sólido permaneceu na mistura. A mistura de reação foi diluída com diclorometano/metanol para dar uma mistura clara depois lavada com saturado bicarbonato de sódio aquoso e salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada sob vácuo. A amostra foi purificada pela TLC preparativa eluindo com 7 % de metanol em diclorometano que produziu 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol como um sólido branco amarelado

Exemplo 67

4-((6-(Piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol foi preparado como preferivelmente descrito para 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol.

Exemplo 68

4-((6-(Pirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol foi preparado como preferivelmente descrito para 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol.



Exemplo 69

4-((6-(1H-Pirrol-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol foi preparado como preferivelmente descrito para 4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)fenol.

5

6-bromoquinoxalina.

A uma solução de 4-bromobenzeno-1,2-diamina (4,0 g, 21 mmoles) em 60 ml de EtOH foi adicionado solução a 40 % de glioxal aldeído (4,1 ml, 32 mmoles) em água. A mistura resultante foi refluxada por 10 horas. A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi diluído em 100 ml de EtOAc. A solução orgânica foi lavada com 40 ml de NaHCO₃ saturado e 40 ml de salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (5 % de EtOAc/hex a EtOAc) para dar sólido amarelo claro de 6-bromoquinoxalina. MS (ESI, íon pos.) m/z: 208,9 (M+1).

15

2-(quinoxalin-6-il)acetato de terc-butila.

A uma solução de 6-bromoquinoxalina (1,40 g, 7 mmoles), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,6 g, 0,7 mmoles) e Q-phos (1,0 g) em 25 ml de THF foi adicionado o Reagente 2 (27 ml, 27 mmoles) três vezes em 3 horas. A reação foi aquecida a 50 °C por 16 horas e foi extinta com 50 ml de NH₄cloreto saturada. A mistura foi diluída com 60 ml de EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para dar óleo vermelho. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (5 % de EtOAc/hex a EtOAc) duas vezes para dar sólido vermelho de 2-(quinoxalin-6-il)acetato de terc-butila. MS (ESI, íon pos.) m/z: 245,1 (M+1).

25

2-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)

quinoxalina.

Uma mistura de 2-(quinoxalin-6-il)acetato de terc-butila (0,15 g, 0,6 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,1 g, 0,7 mmol) e ácido p-toluenossulfônico monoidratado (0,1 g, 0,6 mmoles) em 3 ml de dioxano foi aquecida com microonda a 150 °C por 1 hora em um tubo de microonda. A mistura foi diluída com 70 ml de EtOAc e 40 ml de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi separada e foi lavada com 40 ml de salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 15 % de MeOH/EtOAc) para dar sólido amarelo leve como o produto desejado 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinoxalina.

6-bromoquinazolin-4(3H)-ona.

Uma solução de anidrido 5-bromoisotérico (5,0 g, 21 mmoles) e acetato de formamidínio (2,2 g, 21 mmoles) em 60 ml de i-PrOH foi aquecida ao refluxo por 10 horas. A mistura de reação foi esfriada na temperatura ambiente e o sólido branco foi coletado por filtração. O sólido branco foi lavado com quantidade pequena de i-PrOH e secado ao ar para dar o produto desejado 6-bromoquinazolin-4(3H)-ona. MS (ESI, íon pos.) m/z: 224,9 (M+1).

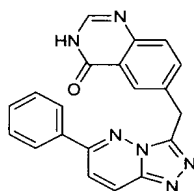
2-(4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il)acetato de terc-butila.

A uma solução de 6-bromoquinazolin-4(3H)-ona (1,00 g, 4 mmoles), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,4 g, 0,4 mmol) e Q-phos (0,8 g) em 25 ml de THF foi adicionado o Reagente 2 (27 ml, 13 mmoles) três vezes em 5 horas. A reação foi aquecida a 50 °C por 16 horas e foi extinta com 50 ml de NH₄cloreto saturado. A mistura foi diluída com 60 ml de EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para dar óleo vermelho. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (5 % de EtOAc/hex a EtOAc) duas vezes para dar o sólido laranja de 2-(4-oxo-3,4-

diidroquinazolin-6-il)acetato de terc-butila. MS (ESI, íon pos.) m/z: 261,1 (M+1).

Ácido 2-(4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il) acético.

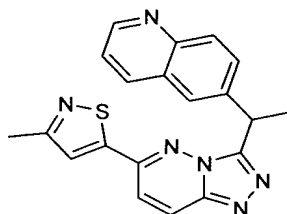
5 Uma solução de 2-(4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il)acetato de terc-butila (0,25 g, 0,96 mmol) em 10 ml de HCl saturado em EtOAc foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi concentrada a vácuo na temperatura ambiente e o resíduo foi usado na reação seguinte sem outra purificação. MS (ESI, íon pos.) m/z: 205,1 (M+1).



Exemplo 70

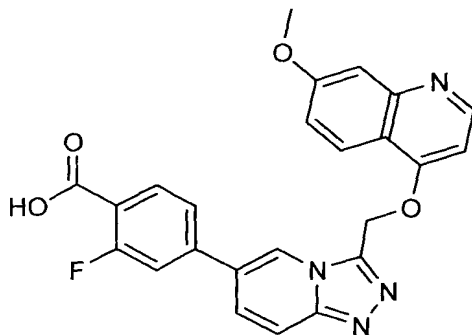
10 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona.

Uma mistura de ácido 2-(4-oxo-3,4-diidroquinazolin-6-il) acético (0,10 g, 0,5 mmol), 1-(6-fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,1 g, 0,6 mmol) e ácido p-toluenossulfônico monoidratado (0,09 g, 0,5 mmol) em 3 ml
15 de dioxano foi aquecida com microonda a 150 °C por 1 hora em um tubo de microonda. A mistura foi diluída com 70 ml de EtOAc e 40 ml de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi separada e foi lavada com 40 ml de salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 15 % de
20 MeOH/EtOAc) para dar sólido amarelo claro como o produto desejado 6-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4(3H)-ona. MS (ESI, íon pos.) m/z: 355,1 (M+1).



Exemplo 716-(1-(6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

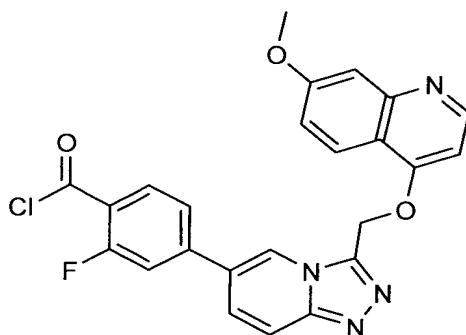
A uma solução de 5-bromo-3-metilisotiazol (1,00 g, 5,6 mmoles) em 10 ml de THF a -45 °C (CH₃CN/gelo seco) foi adicionado o complexo de cloreto de isopropil magnésio-LiCl (7,9 ml, 7,9 mmoles) (complexo LiCl, 1 M em THF). A mistura foi agitada a -45 °C por 20 minutos e foi adicionado cloreto de zinco, 0,5m em THF (17 ml, 8,4 mmoles) lentamente por intermédio de uma seringa. A mistura foi depois aquecida até a temperatura ambiente e continuada agitar por mais 30 minutos. 6-(1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina (0,5787 g, 1,9 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,51 g, 0,56 mmol) e Q-Phos (0,65 g) em 15 ml de N,N-dimetil acetamida foram adicionados à mistura de reação. A reação foi aquecida até 50 °C por 6 h e foi extinta com 50 ml de solução saturada aquosa de NH₄Cl. A mistura foi extraída com 150 ml de EtOAc e a fase orgânica foi lavada com 60 ml de salmoura. As fases aquosas foram extraídas mais uma vez com 100 ml de EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 15 % de MeOH em EtOAc) para dar sólido vermelho como o produto desejado 6-(1-(6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. MS (ESI, íon pos.) m/z: 373,2 (M+1).



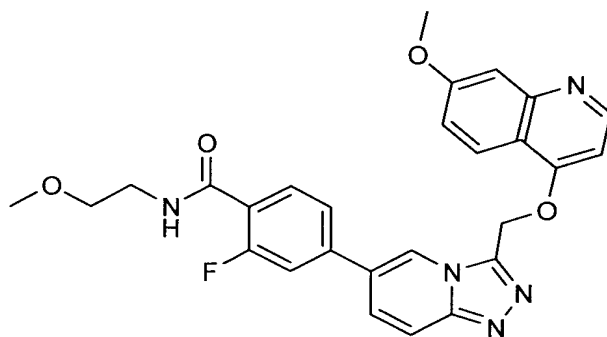
2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzoato de metila (0,368 g, 0,803 mmol) foi diluído com dioxano (17 ml) e à solução foi adicionado hidróxido de lítio (0,0384 g, 1,61 mmol) em água (8 ml). A mistura de reação foi aquecida a 40 °C por 4,5 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para remover a maior parte do dioxano e água (não concentrada até a secura).

À mistura bruta, água (8 ml) foi adicionada. Às gotas, HCl 1 N foi adicionado até o pH = 7. A solução neutra foi depois filtrada através de uma fritta e o produto sólido bruto foi lavado com MeCN e uma quantidade pequena de MeOH. O produto ácido final foi concentrado e levado ao cloreto ácido.



A uma suspensão do ácido 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzóico (0,150 g, 0,338 mmol) em DCM (1,5 ml) a 0 °C foi adicionado às gotas cloreto de tionila (0,370 ml, 5,06 mmoles). DMF (1 gota) foi adicionado e a solução foi deixada agitar na temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo até um sólido marrom claro. O material foi coletado bruto para a síntese da amida seguinte.

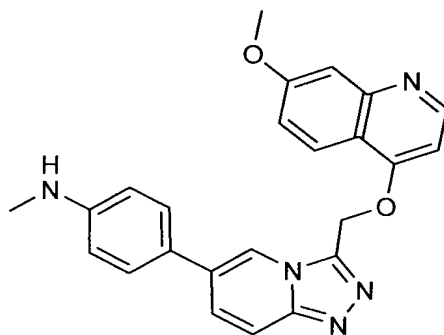


Exemplo 72

2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzamida.

A uma solução de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,077 ml, 0,44 mmoles) e cloreto de 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzoíla-HCl (0,088 g, 0,18 mmol) em DCM (1,25 ml) foi adicionada 2-metoxietanamina (0,023 ml, 0,26 mmol) às gotas. A solução foi agitada na temperatura ambiente por 5 horas. O material bruto foi concentrado e depois triturado com bicarbonato de sódio e lavado com água. O sólido resultante foi dissolvido em DCM/MeOH e concentrado.

O material bruto foi dissolvido em DCM/MeOH e foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante, eluindo com 0 a 10 % de MeOH/ NH₄OH em DCM para produzir 2-fluoro-N-(2-metoxietil)-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzamida.



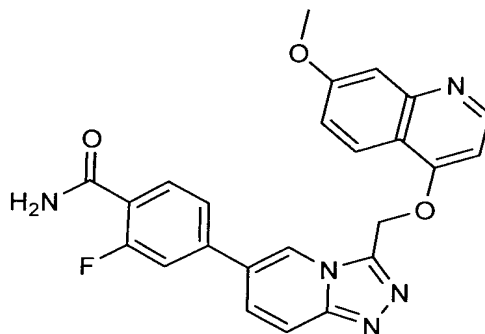
15 Exemplo 73

4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)fenil(metil)carbamato de terc-butila (0,067 g, 0,13 mmol) foi dissolvido em MeOH (1,7 ml) e à solução foi adicionado HCl concentrado (0,50 ml, 6,0 mmoles). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Na conclusão, a mistura bruta foi concentrada a vácuo.

O sólido que permaneceu depois da concentração foi dissolvido em MeOH e à solução foi adicionada trietilamina (0,23 ml, 1,6

mmol). A reação foi deixada agitar por 1 hora. A mistura bruta foi concentrada a vácuo.

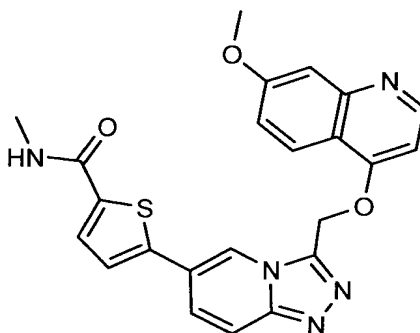
O composto foi purificado usando a cromatografia cintilante, eluindo com 5 a 8 % de MeOH/NH₄OH em DCM para produzir 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N-metil-benzenamina como um sólido amarelo.



Exemplo 74

Uma solução de ácido 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzóico (0,192 g, 0,43 mmol), HATU (0,26 g, 0,69 mmol), e Base de Hung (0,30 ml, 1,7 mmol) em DMF (10,75 ml) foi deixada agitar por 30 minutos. Amônia (0,0093 ml, 0,43 mmol) foi depois borbulhada através da mistura por mais 30 minutos.

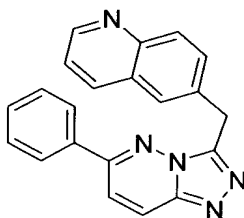
A solução foi concentrada a vácuo e purificada usando por intermédio de cromatografia cintilante, eluindo com 5 a 10 % de MeOH/NH₄OH em DCM. Permaneceu um pico não identificado na RMN, assim o sólido foi triturado em MeCN, filtrado, e rapidamente lavado com DCM para lavar completamente as impurezas. A concentração a vácuo produziu 2-fluoro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)benzamida como um sólido branco amarelado.



Exemplo 75

A uma solução de cloreto de 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)tiofeno-2-carbonoila (0,150 g, 0,33 mmol) e Base de Hunig (0,17 ml, 1,00 mmol) em DCM (2,5 ml) foi adicionada metanamina (0,17 ml, 0,33 mmol) em THF às gotas. A solução foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas, ponto no qual um adicional de 1,5 equivalente de amina foi adicionado.

A solução foi concentrada a vácuo e purificada por intermédio de cromatografia cintilante eluindo com 3 a 8 % de MeOH:NH₄OH em DCM. Permaneceu impureza, assim o produto foi triturado com MeCN, filtrado e lavado com DCM para produzir 5-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-N-metil-tiofeno-2-carboxamida (0,0276 g, 19 % de rendimento) como um sólido castanho amorfo.

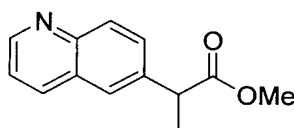


Exemplo 76

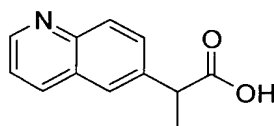
6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolina.

A um frasco de fundo redondo de 50 ml foram adicionados ácido 2-(quinolin-6-il)acético (0,60 g, 3,2 mmol), CH₂Cl₂ (20 ml) e cloreto de oxalila (4,0 ml, 8,0 mmol, 2 M em CH₂Cl₂) e DMF (0,2 ml de uma solução de 1 gota de DMF em 1 ml de CH₂Cl₂). Depois de 3 d, um adicional de 2,5 eq. de cloreto de oxalila foi adicionado. Depois de 4 horas, tolueno (1 ml) foi adicionado e a

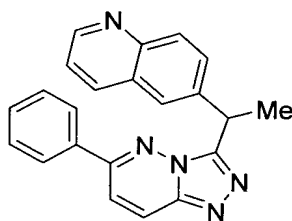
mistura foi concentrada. Tolueno (3 ml) foi adicionado e mais uma vez concentrado. O resíduo foi absorvido em CH_2Cl_2 (20 ml) e 1-(6-Fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,60 g, 3,2 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 17 horas e depois concentradas. A mistura foi depois absorvida em oxicloreto de fósforo (20 ml, 220 mmol) e aquecida a 100 °C por 15 horas. Tolueno (5 ml) foi adicionado e a solução foi concentrada. Mais 5 ml de tolueno foi adicionado ao resíduo e mais uma vez o mesmo foi concentrado. O resíduo marrom sólido foi absorvido em NaHCO_3 sat. e extraído com EtOAc (4 x 150 ml) e 25 % de iPrOH/ CHCl_3 (3 x 150 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na_2SO_4) e concentrados em sílica. A purificação pela cromatografia em gel de sílica (0 a 5 % de MeOH (2 M em NH_3)/ CH_2Cl_2) produziu o composto do título como um sólido castanho. MS (ESI, íon pos.) m/z: 338 (M+1).



2-(quinolin-6-il)propanoato de metila. A um frasco de fundo redondo de 250 ml foram adicionados bis(trimetilsilil)amida de lítio (2,0 g, 12 mmol) e tetraidrofurano (75 ml). A mistura foi esfriada a -78 °C e 2-(quinolin-6-il)acetato de metila (2,0 g, 9,9 mmol) foi adicionado como uma solução em 1 ml de THF. Esta foi agitada a -78 °C por 30 minutos e depois iodeto de metila (0,75 ml, 12 mmol) foi adicionado. Este foi agitado por 30 minutos a -78 °C e depois deixado aquecer na temperatura ambiente. A mistura foi extinta com NH_4Cl sat (40 ml) e diluída com água (200 ml). A mistura foi concentrada a vácuo para remover o THF e depois foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), secados (Na_2SO_4) e concentrados em sílica. A purificação pela cromatografia em gel de sílica (20 a 60 % de EtOAc/hexano) produziu o composto do título como um óleo marrom (1,8 g, 85 %). MS (ESI, íon pos.) m/z: 216 (M+1).



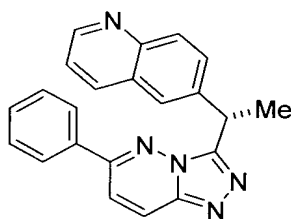
Ácido 2-(quinolin-6-il)propanóico. a um frasco de fundo redondo de 15 ml foi adicionado 2-(quinolin-6-il)propanoato de metila (1,0 g, 4,7 mmol), metanol (5,0 ml, 12 mmol) e hidróxido de sódio aq. (5 M, 2,3 ml, 12 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C por 24 horas. A mistura foi neutralizada com HCl aq. (5 M, 2,3 ml, 12 mmol). Depois de agitar durante a noite um precipitado branco formou-se. A mistura foi filtrada e a torta do filtro foi lavada com água e depois secada a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (0,72 g, 77 %). MS (ESI, íon pos.) m/z: 202 (M+1).



Exemplo 77

6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

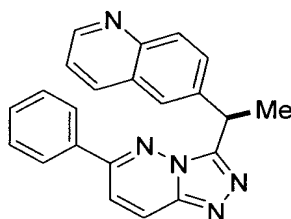
A um frasco de microonda Personal Chemistry de 2 a 5 ml foi adicionado ácido 2-(quinolin-6-il)propanóico (0,25 g, 1,2 mmol), 1-(6-fenil-piridazin-3-il)hidrazina (0,42 g, 2,2 mmol) e HCl conc. (2 ml). A mistura foi aquecida em microonda a 160 °C por 8 horas. Depois de esfriar na temperatura ambiente, a mistura foi vertida em NaHCO₃ sat. (100 ml) e depois extraída com EtOAc (4 x 75 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (Na₂SO₄) e concentrados em sílica. A purificação pela cromatografia em gel de sílica (1,0 a 4,5 % de MeOH (2 M em NH₃)/CH₂Cl₂) produziu o composto do título como um sólido branco amarelado (0,23 g, 53 % de rendimento). MS (ESI, íon pos.) m/z: 352 (M+1).



Exemplo 78

(S)-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-

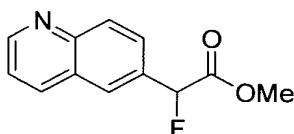
il)etil)quinolina. Isolado a partir de separação quiral de 6-(1-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Coluna: Chiralpak AS-H (250 x 21 mm). Fase Móvel: A: Líquido CO₂ . B: Metanol (0,1 % de DEA). Isocrático: 75:25 (A:B). Taxa de fluxo: 70,0 ml/min. Pressão de Saída: 100 bar. Tempo de retenção: 4,38 min. Pureza enantiomérica: > 99 % ee. MS (ESI, íon pos.) m/z: 352 (M+1).



Exemplo 79

(R)-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)

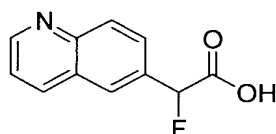
quinolina (AMG 2121451). Isolado a partir de separação quiral de 6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Coluna: Chiralpak COMO-H (250 x 21 mm). Fase Móvel: A: Líquido CO₂ . B: Metanol (0,1 % de DEA). Isocrático: 75:25 (A:B). Taxa de fluxo: 70,0 ml/min. Pressão de Saída: 100 bar. Tempo de retenção: 4,90 min. Pureza enantiomérica: 96,8 % ee. MS (ESI, íon pos.) m/z: 352 (M+1).



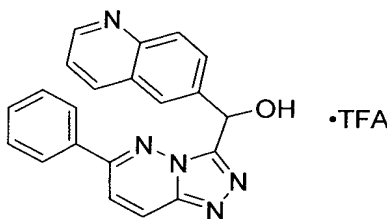
2-fluoro-2-(quinolin-6-il)acetato de metila. A um frasco de

fundo redondo de 250 ml foram adicionados bis(trimetilsilil)amida de lítio (2,0 g, 12 mmol) e tetraidrofurano (75 ml). A mistura foi esfriada a -78 °C e

2-(quinolin-6-il)acetato de metila (2,0 g, 9,9 mmol) foi adicionado como uma solução em 1 ml de THF. Depois de agitar a -78 °C por 30 minutos, n-fluorobenzenossulfonimida (3,8 g, 12 mmol) foi adicionada como uma solução 1 M em THF. Esta foi agitada por 30 minutos a -78 °C e depois
 5 deixado aquecer na temperatura ambiente. A mistura foi extinta com NH₄Cl sat (50 ml) e diluída com água (200 ml). A mistura foi concentrada a vácuo para remover o THF e depois foi extraída com EtOAc (2 x 100 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secados (Na₂SO₄) e concentrados em sílica. A purificação pela cromatografia em gel
 10 de sílica (20 a 60 % de EtOAc/hexano) produziu o composto do título como um sólido castanho. MS (ESI, íon pos.) m/z: 220 (M+1).



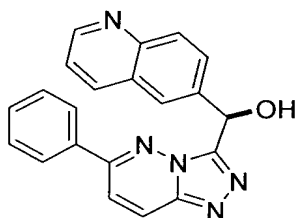
ácido 2-fluoro-2-(quinolin-6-il)acético. A uma solução contendo 2-fluoro-2-(quinolin-6-il)acetato de metil (0,49 g, 2,2 mmol) em metanol (3,0 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (5 M, 1,0 ml, 5,0 mmol).
 15 A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 48 horas e depois neutralizada com HCl 5 N (1,0 ml). A solução foi deixada sedimentar durante a noite tempo durante o qual um precipitado formou-se. A solução foi filtrada e a torta do filtro lavada com água fria depois secada sob vácuo para produzir o composto do título como um sólido castanho. MS (ESI, íon pos.) m/z: 206
 20 (M+1).



Exemplo 80

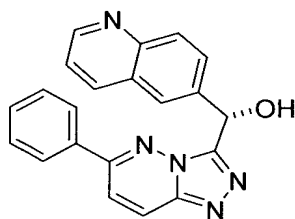
Sal de TFA (6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol. A um frasco de microonda Personal Chemistry de 2

a 5 ml foram adicionados ácido 2-fluoro-2-(quinolin-6-il)acético (0,20 g, 0,98 mmol), 1-(6-Fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,27 g, 1,5 mmol) e ácido clorídrico conc. (2,0 ml, 66 mmol). A mistura foi aquecida a 160 °C por 6 horas em microonda. Depois de esfriar na temperatura ambiente, a mistura foi
 5 vertida em NaHCO₃ sat. (100 ml) e extraída com 25 % de iPrOH/CHCl₃ (4 x 50 ml). Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados em sílica. A purificação pela cromatografia em gel de sílica (2,0 a 6,5 % de MeOH (2 M em NH₃)/CH₂Cl₂) seguida por outra purificação pela HPLC Prep (Fenomenox Synergi 4u MAX-RP 80A 150 x 21,20 mm, 10 a 65 % de
 10 CH₃CN (0,1 % de TFA)/H₂O (0,1 % de TFA) em 15 min depois 65 % de CH₃CN por 5 minutos a 20 ml/min) com as frações contendo produto concentrado para produzir o composto do título como um sólido castanho (0,10 g, 22 % de rendimento). MS (ESI, íon pos.) m/z: 354 (M+1).



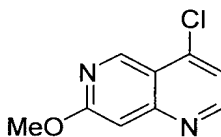
Exemplo 81

15 (R)-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol. Isolado a partir de separação quiral de sal de TFA (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol racêmico (AMG 2120533). Coluna: Chirotechnology COMO-H coluna, 4,6 mm x 15 cm. Fase móvel: 70/30 Dióxido de carbono/0,2 % de dietilamina em etanol. Taxa de
 20 fluxo: 4,0 ml/min. Temperatura: 40 °C. Retro pressão : 100 bar. Tempo de retenção: 1,65 min. Pureza enantiomérica: > 99 % ee. MS (ESI, íon pos.) m/z: 354 (M+1).



Exemplo 82

(S)-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol. Isolado a partir de separação quiral de sal TFA de (6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)(quinolin-6-il)metanol racêmico (AMG 2120533). Coluna: Chirotechnology COMO-H coluna, 4,6 mm x 15 cm. Fase móvel: 70/30 Dióxido de carbono/0,2 % de dietilamina em etanol. Taxa de fluxo: 4,0 ml/min. Temperatura: 40 °C. Retro pressão : 100 bar. Tempo de retenção: 2,22 min. Pureza enantiomérica: > 99 % ee. MS (ESI, íon pos.) m/z: 354 (M+1).



Etapa 1: 4-amino-3-bromo-2-cloropiridina. 4-amino-2-cloropiridina (50 g, 388 mmol) foi dissolvida em ácido acético glacial (500 ml). A esta solução foi adicionada N-bromossuccinamida (75 g, 426 mmol,) às porções na temperatura ambiente (esfriamento com banho de água foi fornecido para controlar a exotermicidade). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora ponto no qual a reação foi encontrada completa (como monitorada pela TLC). O solvente foi removido sob pressão reduzida seguido pela destilação azeotrópica com etanol. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (230 a 400 malhas) eluindo com mistura de acetato de etila - hexano.

Etapa 2: 4-amino-3-bromo-2-metoxipiridina. Metanol (350 ml) foi carregado em um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com um tubo de proteção e septo e esfriado a 0 °C. Sódio metálico (23 g) foi adicionado ao mesmo lentamente em pedaços. Depois que todo o sódio

metálico dissolveu, 4-amino-3-bromo-2-cloro piridina (23 g, 178 mmol) foi adicionada e a solução foi aquecida a 180 °C em um vaso de pressão por 5 a 6 horas. A mistura de reação foi depois esfriada a 0 °C e ajustada até o pH 8 pela adição de HCl conc.. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi colocado em suspensão em acetato de etila. As impurezas não dissolvidas foram removidas por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o produto puro.

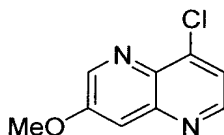
Etapa 3: 5-[(3-Bromo-2-metóxi-piridin-4-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona. Um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com um condensador de refluxo foi carregado com ácido de Meldrum (15,6 g, 108 mmol) e ortoformiato de trimetila (143 ml). A mistura de reação foi aquecida 100 °C por 2 horas. 4-amino-3-bromo-2-metoxipiridina (22 g, 108 mmol) foi adicionada e aquecimento foi continuado por um adicional de 4 horas a 100 °C. A mistura de reação foi deixada esfriar na temperatura ambiente, diluída com hexano e filtrada para obter o produto como um sólido amarelo.

Etapa 4: 8-Bromo-7-metóxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona. Um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com um condensador de ar foi carregado com 5-[(3-Bromo-2-metóxi-piridin-4-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (23g, 64 mmol) e éter dietílico (230 ml). A mistura de reação foi aquecida a 250 °C por 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio depois que depois que a mesma foi esfriada na temperatura ambiente, diluída com hexano e filtrada para obter um sólido escuro. O produto bruto foi refluxado em hexano por 30 minutos e filtrado para obter 8-Bromo-7-metóxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona como um sólido marrom.

Etapa 5: 7-Metóxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona. 8-Bromo-7-metóxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona (12 g, 33,5 mmol) foi dissolvido em metanol anidro (240 ml) e 10 % de Pd/C seco (2,4 g) foi adicionado cuidadosamente em porções. isto foi seguido pela adição às porções de formiato de amônio (24

g) que causou uma exoterma. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada na temperatura ambiente, filtrada através de Celite, e lavada com metanol quente. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado pela cromatografia em coluna em gel de sílica (230 a 400 malhas) eluindo com acetato de etila-metanol.

Etapa 6: 4-Cloro-7-metóxi-[1,6]naftiridina. Um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com CaCl_2 tubo de proteção foi carregado com 7-Metóxi-1H-[1,6]naftiridin-4-ona (28 g, 159 mmol) e POCl_3 (280 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada e o pH foi cuidadosamente ajustado a 8 com bicarbonato de sódio sólido (reação altamente isotérmica). O produto foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, secada em Na_2SO_4 e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia em coluna em gel de sílica (230 a 400 malhas) eluindo com mistura de acetato de etila - hexano.



Etapa 1: 3-Bromo-5-metoxipiridina. Sódio (12 g) foi dissolvido em metanol (150 ml) sob esfriamento, e excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida para obter NaOMe, que foi submetida a azeotropia com tolueno (2 x 100 ml). Uma solução de 3,5-dibromopiridina (100 g) em DMSO (500 ml) foi adicionada ao metóxido de sódio e a mistura foi agitada a 90 °C por 2 horas. Depois de esfriar na temperatura ambiente, solução aquosa de NaOH (3 M, 300 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com Et_2O . A camada etérea foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4 . Depois da concentração o produto bruto obtido foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante (Hexano:EtOAc 85:15) para produzir o produto puro 3-bromo-5-metóxi piridina.

Etapa 2: 3-amino-5-metoxipiridina. 3-Bromo-5-metoxipiridina

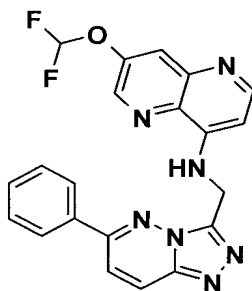
(15 g) foi adicionada a um vaso de pressão, e CuSO_4 (3,9 g) e 25 % de amônia aq. (150 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 4 horas a 135 °C, depois esfriada até a temperatura ambiente, basificada com solução aquosa de NaOH, e extraída com CH_2Cl_2 . Depois de evaporação dos voláteis, 3-amino-5-metoxipiridina foi obtida como sólido amarelo.

Etapa 3: 5-[(5-Metóxi-piridin-3-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3] dioxano-4,6-diona. Um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com um condensador de refluxo foi carregado com ácido de Meldrum (14,4 g, 100 mmol) e trimetilortoformiato (100 ml). A mistura de reação foi aquecida de 100 a 105 °C por 2 horas. 5-amino-3-metóxi piridina (12,5 g, 100 mmol) foi adicionada à mistura de reação e aquecimento foi continuado por um adicional de 4 horas na mesma temperatura. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, diluída com hexano e filtrada para obter o produto como sólido amarelo claro.

Etapa 4: -Metóxi-1H-[1,5]naftiridin-4-ona. Um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com um condensador de ar foi carregado com 5-[(5-Metóxi-piridin-3-ilamino)-metileno]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (18 g) e éter dietílico (180 ml). A mistura de reação foi aquecida de 240 a 250 °C por 5 min sob atmosfera de N_2 depois que a mesma foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com hexano e filtrada para obter um sólido escuro. O produto bruto foi refluxado em hexano por 30 minutos e filtrado para obter produto como um sólido marrom.

Etapa 5: 8-cloro-3-metóxi-1,5-naftiridina. Um frasco de fundo redondo de duas bocas equipado com um condensador de ar (com o tubo de proteção CaCl_2) foi carregado com 7-Metóxi-1H-[1,5]naftiridin-4-ona (13 g) e POCl_3 (65 ml). A mistura de reação foi deixada ao refluxo a 120 °C por 12 horas. O POCl_3 foi removido a vácuo e submetido a azeotropia duas vezes com tolueno. EtOAc (75 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada de 50 a 60 °C por 15 a 20 min. EtOAc removido separado pela decantação.

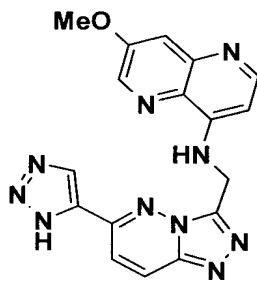
As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. O bruto obtido foi dissolvido em EtOAc (50 ml) e um lavado com bicarbonato de sódio saturado aquoso. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e concentrada. Os sólidos resultantes foram colocados em suspensão em hexano, agitados por 15 minutos, filtrados e secados sob vácuo.



Exemplo 83

7-(difluorometóxi)-N-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil)-1,5-naftiridin-4-amina

DMF (0,5 ml) e água (0,1 ml) foram adicionados a um vaso de pressão contendo 8-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol (50 mg, 135 µmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sódio (47 mg, 311 µmol), carbonato de cézio (62 mg, 190 µmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 18 horas, esfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. A purificação pela MPLC (DCM/MeOH+1 % de NH₄OH: 100/0 a 90/10) produziu o composto do título (10 mg, 17 % de rendimento). MS m/z = 420,1 [M+H]⁺. Calculado para C₂₁H₁₅F₂N₇O: 419,40.

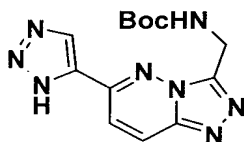


Exemplo 84

N-(((3H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil)-7-metoxi-1,5-naftiridin-4-amina

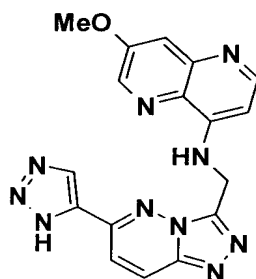
il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina

1) Preparação de (6-(3H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo [4,3-b]-piridazin-3-il)metilcarbamato de terc-butila

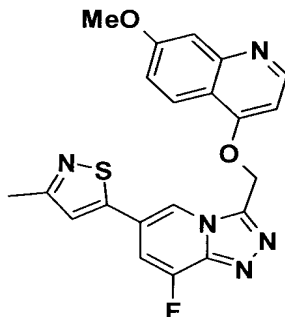


(6-etinil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilcarbamato de
 5 terc-butila (0,109 g, 0,399 mmol) e azida sódica (0,0285 g, 0,439 mmol)
 foram dissolvidos em DMF (2 ml) até a temperatura ambiente. A mistura de
 reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente depois a 70 °C por
 3 horas. Água foi adicionada na temperatura ambiente e a camada aquosa foi
 extraída com EtOAc e 1-butanol. Os extratos orgânicos foram lavado com
 10 salmoura, secados em MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Usado sem
 outra purificação.

2) Preparação de N-((6-(3H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo-
 [4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina

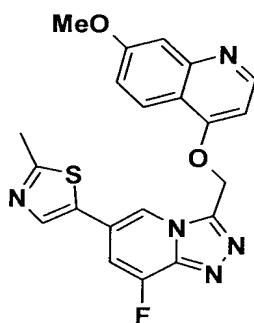


Preparado por um método similar a 7-metóxi-N-((6-(3-
 15 metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-
 amina. MS m/z = 375,1 [M+H]⁺. Calculado para C₁₇H₁₄N₁₀O: 374,37

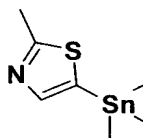


Exemplo 854-((8-fluoro-6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metóxi)-7-metoxiquinolina

Dioxano (3,6 ml) foi adicionado a 4-((6-cloro-8-fluoro-
 5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (175 mg, 488 μmol), X-Phos (32,6 mg, 68,3 μmol), 3-metil-5-(trimetilestanil)-isotiazol (153 mg, 585 μmol), acetato de paládio (7,67 mg, 34,1 μmol). O frasco foi purgado com argônio e selado. A mistura de reação foi agitada a 80 °C por 2 d.. Mais X-Phos (32,6 mg, 68,3 μmol), acetato de paládio (7,67 mg, 34,1 μmol) e 3-
 10 metil-5-(trimetilestanil)isotiazol (153 mg, 585 μmol) foram adicionados e agitação foi continuada a 80 °C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, concentrada a vácuo e purificada pela MPLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 a 90/10). Outra purificação pela MPLC (ISCO, EtOAc/MeOH: 9/1, isocrático) produziu o composto do título (105 mg, 51 %
 15 de rendimento). MS m/z = 422,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: 421,46

Exemplo 864-((8-fluoro-6-(2-metiltiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-metóxi)-7-metoxiquinolina

20 1) Preparação de 2-metil-5-(trimetilestanil)tiazol

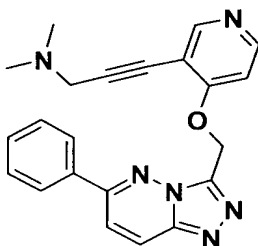


Butillítio (1,6 M em THF, 3,5 ml, 5,5 mmol) foi adicionado a

uma solução agitada de 2-metiltiazol (0,45 ml, 5,0 mmol) em THF (15 ml) a -78 °C. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 40 min. Clorotrimetilestanano (1 M em THF, 5,0 ml, 5,0 mmol) foi adicionado. A agitação foi continuada a -78 °C por 45 min. A mistura de reação foi extinta com uma solução saturada aquosa de NaHCO₃. A camada aquosa foi extraída com Et₂O. Os extratos orgânicos foram secados em MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Usados na etapa seguinte sem purificação (obtido 1,29 g). MS m/z = 264,1. Calculado para C₇H₁₃NSSn: 261,94.

2) Preparação de 4-((8-fluoro-6-(2-metiltiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina

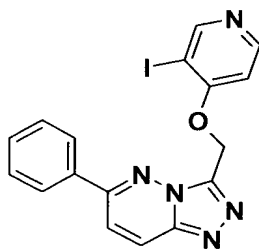
Preparado por um método similar a 4-((8-fluoro-6-(3-metilisotiazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metóxi-quinolina. MS m/z = 422,1 [M+H]⁺. Calculado para C₂₁H₁₆FN₅O₂S: 421,46



Exemplo 87

N,N-dimetil-3-(4-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-piridin-3-il)prop-2-in-1-amina

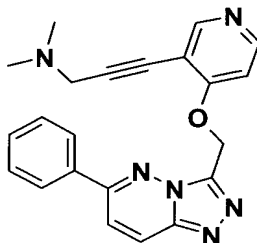
1) Preparação de 3-((3-iodopiridin-4-ilóxi)metil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina



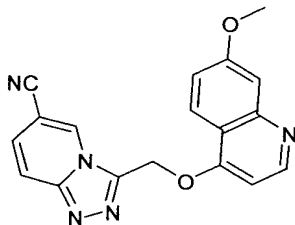
Carbonato de césio (354 mg, 1087 μmol) foi adicionado a uma mistura de (6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (123 mg, 544

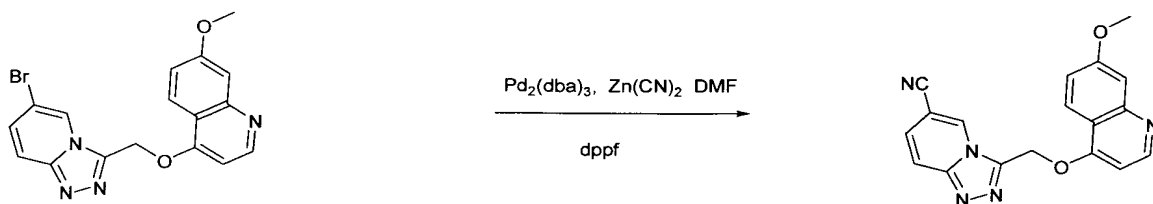
μmol) (chamado 77289-19-99) e (6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (123 mg, 544 μmol) em DMSO (1,8 ml). A mistura de reação foi agitada a 120 °C por 2 horas sob irradiação de microonda. A mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água. A
 5 camada aquosa extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação pela MPLC produziu o composto do título (161 mg, 69 % de rendimento).

2) Preparação de N,N-dimetil-3-(4-((6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)piridin-3-il)prop-2-in-1-amina



10 Tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (14,4 mg, 12,5 μmol) foi adicionado a uma suspensão de 3-((3-iodopiridin-4-ilóxi)metil)-6-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (107 mg, 249 μmol) e 1-dimetilamino-2-propina (80,4 μl, 748 μmol) em THF (0,6 ml) e trietilamina (591 μl, 4238 μmol) na temperatura ambiente. Iodeto de cobre (I), 99,999 % (4,75 mg, 24,9
 15 μmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 75°C (banho de óleo) por ~75 min. A mistura de reação foi esfriada na temperatura ambiente, concentradas a vácuo. A purificação pela MPLC (ISCO, CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 a 90/10) produziu o composto do título. MS m/z = 385,1 [M+H]⁺. Calculado para C₂₂H₂₀N₆O: 384,44



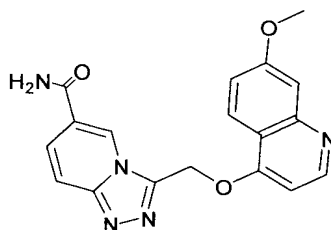


Preparação de 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carbonitrila.

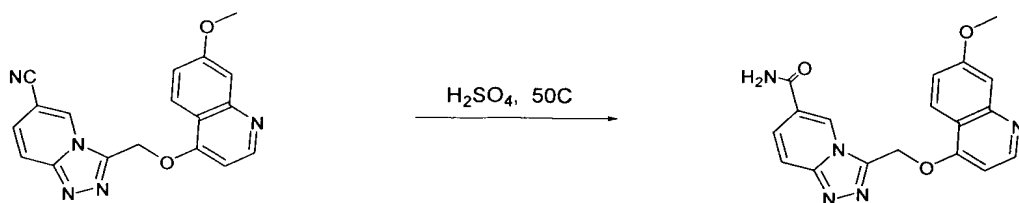
4-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina foi preparada como preferivelmente descrito no Método Geral A.

4-((6-Bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (0,050 g, 0,13 mmol) foi dissolvida em DMF (1 ml) depois adicionado cianeto de zinco (0,023 g, 0,19 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,0072 g, 0,013 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,0059 g, 0,0065 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 8 horas. Cianeto de zinco adicional (0,012 g, 0,095 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,004 g, 0,0065 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,003 g, 0,0032 mmol) foram adicionados e aquecimento foi continuado a 100 °C por 6 horas. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo. A amostra foi purificada pela TLC preparativa eluindo com 10 % de amônia 7 N em metanol/ diclorometano para produzir 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carbonitrila (23 mg, 53 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI íon pos.) m/z: 332,1 (MH^+).



Exemplo 89

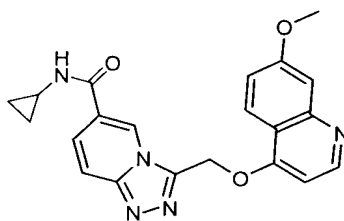


Preparação de 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.

3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridino-6-carbonitrila foi preparada como preferivelmente descrito.

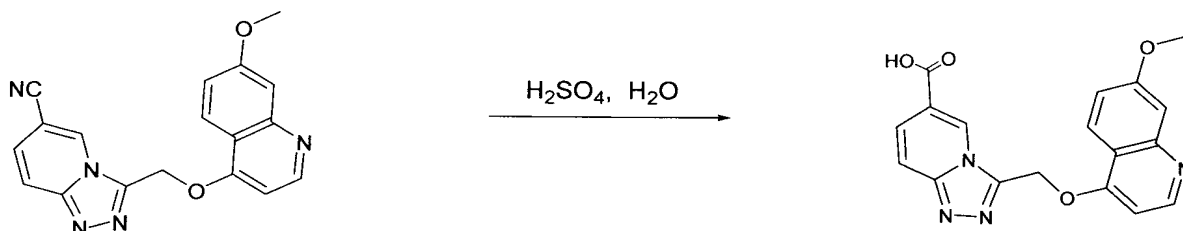
5 3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridino-6-carbonitrila (0,050 g, 0,15 mmol) foi dissolvida em ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 30 minutos. A mistura de reação foi lentamente vertida bicarbonato de sódio saturado aquoso frio. Um precipitado formou-se que foi coletado em uma frita
10 de vidro, lavada com água. O sólido foi transferido com diclorometano/metanol a um frasco e secado sob alto vácuo para produzir 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]-piridino-6-carboxamida (0,050 g, 95 % de rendimento) como um sólido castanho.

MS (ESI íon pos.) m/z: 350,2 (MH⁺).



15

Exemplo 90



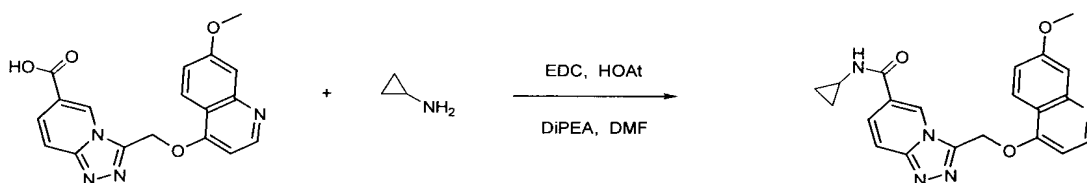
Preparação de ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxílico.

3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-

piridino-6-carbonitrila foi preparada como preferivelmente descrito.

3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
piridino-6-carbonitrila (0,050 g, 0,15 mmol) foi dissolvida em ácido sulfúrico
concentrado (0,375 ml) e água (0,125 ml). A mistura de reação foi aquecida a
100 °C por 3,5 horas depois lentamente vertida em gelo. A mistura foi
ajustada até aprox. pH 7 com bicarbonato de sódio saturado aquoso. Um
precipitado formou-se que foi coletado em uma frita de vidro, lavada com
água. O sólido foi secado sob alto vácuo para produzir ácido 3-((7-
metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxílico
(0,047 g, 89 % de rendimento) como um sólido castanho.

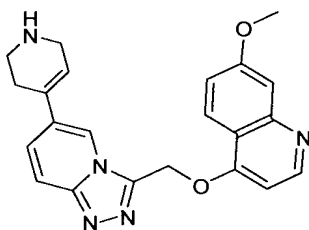
MS (ESI íon pos.) m/z: 351,1 (MH⁺).



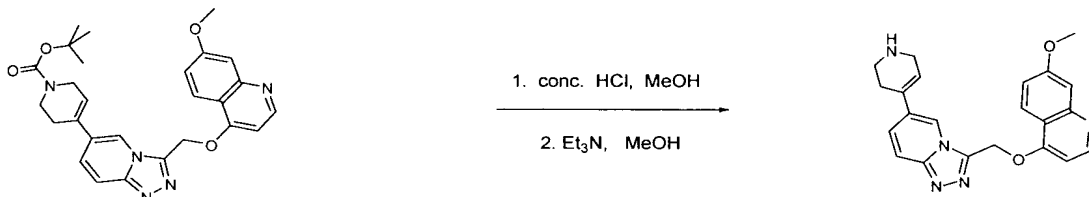
Preparação de N-ciclopropil-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida. Ácido 3-((7-

metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxílico
(0,047 g, 0,13 mmol), ciclopropanamina (0,011 ml, 0,16 mmol), 1-hidróxi-7-
azabenzotriazol (0,018 g, 0,13 mmol), e cloridreto de N-etil-N'-(3-
dimetilamino-propil)carbodiimida, (0,039 g, 0,20 mmol) foram adicionados a
um frasco de reação depois colocados em suspensão em DMF (1 ml). N-
etildiisopropilamina (0,070 ml, 0,40 mmol) foi adicionada à mistura de
reação. A mistura de reação clara foi agitada a 20 °C durante a noite. A
mistura de reação foi concentrada sob vácuo depois triturada com água. O
sólido foi coletado em uma frita de vidro, lavada com água. A amostra foi
purificada pela TLC preparativa eluindo com 8 % de amônia 7 N em
metanol/diclorometano para produzir N-ciclopropil-3-((7-metóxi-quinolin-4-
ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida (0,023 g, 44 % de
rendimento) como um sólido castanho.

MS (ESI íon pos.) m/z: 390,2 (MH⁺).



Exemplo 91



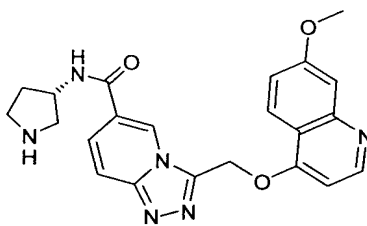
Preparação de 7-metóxi-4-((6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)quinolina.

5 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)-5,6-diidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butila foi preparado como descrito no Método Geral A.

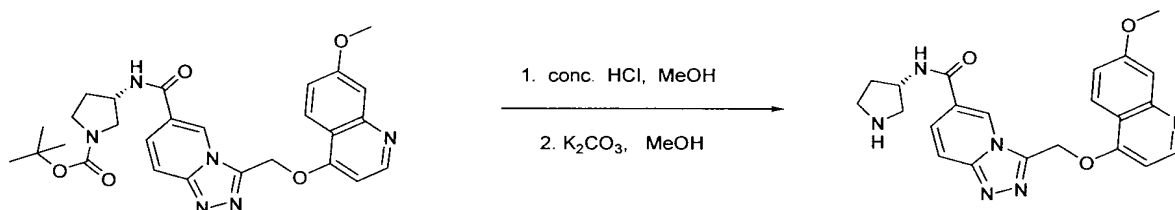
10 4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-5,6-diidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butila (0,113 g, 0,23 mmol) foi dissolvido em metanol (3 ml) depois adicionado ácido clorídrico concentrado (0,500 ml, 6,0 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite depois concentrada sob vácuo. o sólido remanescente foi colocado em suspensão em metanol (1 ml) depois adicionada trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol). a solução clara foi agitada na

15 temperatura ambiente por 2 horas depois concentradas sob vácuo. A amostra foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com 8 % de amônia 7 N em metanol/diclorometano para produzir 7-metóxi-4-((6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)quinolina (0,038 g, 42 % de rendimento) como um sólido castanho.

20 MS (ESI íon pos.) m/z: 388,1 (MH⁺).



Exemplo 92

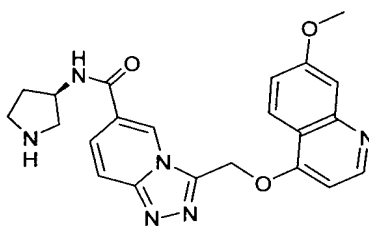


Preparação de (S)-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.

3-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamido)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butila foi preparado como preferivelmente descrito para N-ciclopropil-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.

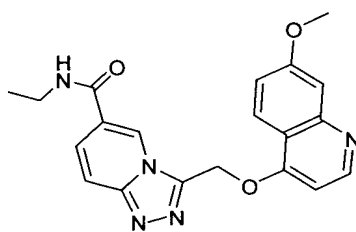
3-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamido)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-butila (0,050 g, 0,096 mmol) foi dissolvido em metanol (1,5 ml) depois adicionado ácido clorídrico concentrado (0,400 ml, 4,8 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 5 horas depois concentrada sob vácuo. O sólido remanescente foi dissolvido em metanol (1 ml) depois adicionado carbonato de potássio (0,062 g, 0,45 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora e concentrada sob vácuo. A amostra foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com 10 % a 15 % de amônia 7 N em metanol/ diclorometano para produzir (S)-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida (0,039 g, 97 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI íon pos.) m/z: 419,2 (MH⁺).



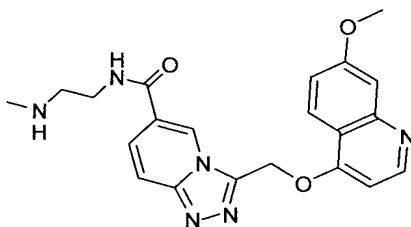
Exemplo 93

(R)-3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida foi preparada como preferivelmente descrito para (S)-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.

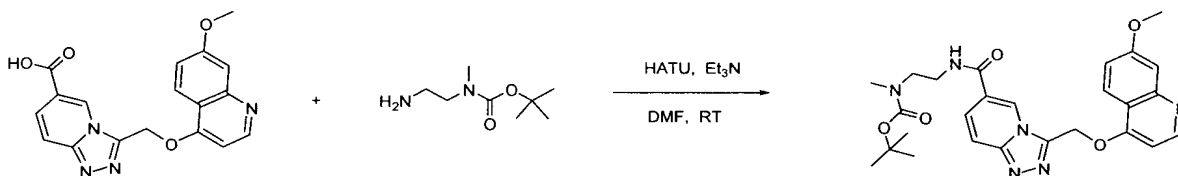


Exemplo 94

N-Etil-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridino-6-carboxamida foi preparada como preferivelmente descrito para N-ciclopropil-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.



Exemplo 95



Preparação de 2-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamido)etil(metil)carbamato de terc-butila.

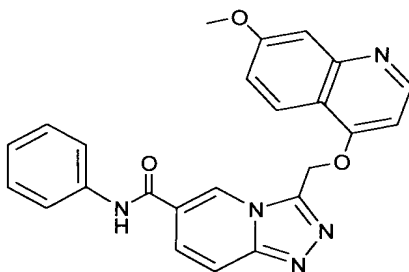
Ácido 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridino-6-carboxílico foi preparado como preferivelmente descrito.

Ácido 3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridino-6-carboxílico (0,072 g, 0,21 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 ml) depois adicionado éster terc-butílico do ácido N-(2-aminoetil)-N-metil carbâmico (0,054 ml, 0,31 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (0,12 g, 0,31 mmol) e trietilamina (0,043 ml, 0,31 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite depois concentrada sob vácuo. A amostra foi purificada pela cromatografia cintilante eluindo com 6 % de amônia 7 N em metanol/ diclorometano para produzir 2-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamido)etil(metil)carbamato de terc-butila (0,097 g, 93 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI íon pos.) m/z: 507,3 (MH⁺).

Preparação de 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(2-(metilamino)-etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.

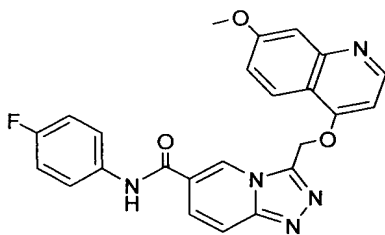
2-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamido)etil(metil)carbamato de terc-butila foi desprotegido como preferivelmente descrito para 7-metóxi-4-((6-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metóxi)-quinolina.



Exemplo 96

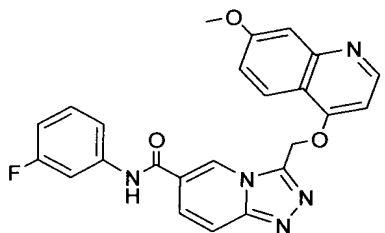
3-((7-Metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-fenil-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridino-6-carboxamida foi preparada como descrito por 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridino-6-carboxamida.



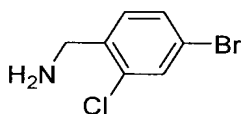
Exemplo 97

N-(4-Fluorofenil)-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida foi preparada como descrito por
5 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.



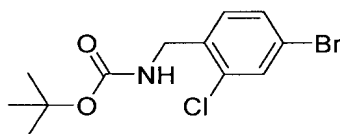
Exemplo 98

N-(3-Fluorofenil)-3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida foi preparada como descrito para
10 3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-N-(2-(metilamino)etil)-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]piridino-6-carboxamida.

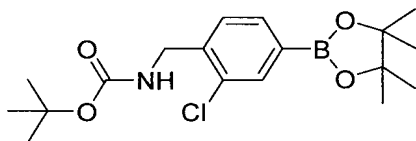


4-bromo-2-clorofenil)metanamina. A uma solução de 4-
bromo-2-clorobenzonitrila (2500 mg, 11549 μ mol) em THF (20 ml) a 0 °C
foi adicionada complexo de borano-sulfeto de metila, 2,0 m sol em THF
15 (28873 μ l, 57747 μ mol). O banho de gelo removido e a reação foi agitada
durante a noite aquecendo a 23 °C. À reação esfriada a 0 °C e extinta com
MeOH (15 ml). À reação foi depois particionada entre CHCl_3 (100 ml) e
NaOH 1 M (100 ml). O orgânico secado com salmoura e MgSO_4 . O orgânico

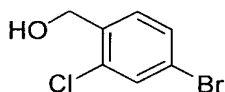
foi depois concentrado a um óleo sob pressão reduzida e purificado em sílica (80 g) eluindo com 0 > 6 % de NH₃ 2 M em MeOH/DCM e o produto foi isolado como um óleo incolor. MS (ESI íon pos.) m/z: 220/222 (MH⁺). Massa exata calculada para C₇H₇BrClN: 219/221



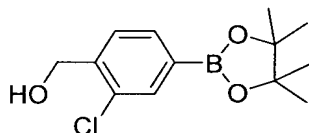
5 4-bromo-2-clorobenzilcarbamato de terc-butila. A uma solução agitada de (4-bromo-2-clorofenil)metanamina (2200 mg, 9978 µmol) em DCM (10 ml) foi adicionado BOC-Anidrido (9978 µl, 9978 µmol) [1 M em THF] e agitado por 1 hora a 23 °C depois que etilenodiamina (1 ml) adicionada. Os solventes removidos sob pressão reduzida e resíduo purificado em 80 g de sílica eluindo o produto com 0 > 50 % de Hex/EtOAc.



15 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamato de terc-butila. Uma suspensão de 4-bromo-2-clorobenzilcarbamato de terc-butila (1670 mg, 5209 µmol), bis(pinacolato)diboro (1455 mg, 5730 µmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)-diclorometano (190,6 mg, 260,4 µmol), e acetato de potássio (1022 mg, 10418 µmol) em dioxano (8 ml) foi pulverizada com argônio por 5 minutos depois aquecida a 120 °C em um frasco apropriadamente selado com agitação. Depois de 1 hora, a reação particionada entre DCM (50 ml) e 5 % de NaHCO₃ (25 ml). O orgânico secado em MgSO₄, concentrado, depois purificado em 80 g de sílica eluindo com 0 > 40 % de EtOAc/hexanos e o produto foi isolado como um óleo âmbar viscoso.

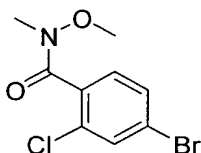


(4-bromo-2-clorofenil)metanol. A uma solução agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzóico (11,1 g, 47 mmol) em THF (100 ml) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado complexo de borano-sulfeto de metila (9,4 ml, 94 mmol) por intermédio de seringa em 10 minutos. Evolução de gás bastante evidente. O banho de gelo foi removido, e uma vez que a evolução de gás acalmou à reação foi suavemente aquecida a refluxo por 1 hora. À reação foi lentamente extinta com MeOH (50 ml) e HCl 2 M (20 ml). O aquoso foi extraído com 9:1 CHCl₃/IPA (150 ml). O orgânico secado com NH₄Cl sat, MgSO₄, depois concentrado até um óleo incolor sob pressão reduzida. O produto cristalizou depois de 1 semana sedimentando puro.

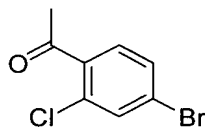


(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil).

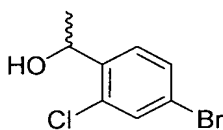
Uma suspensão de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (1000 mg, 4515 µmol), bis-(pinacolato)diboro (1261 mg, 4967 µmol), aduto de dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paládio (ii) diclorometano de (165,2 mg, 225,8 µmol), e acetato de potássio (886,2 mg, 9030 µmol) em dioxano (5 ml) foi pulverizada com argônio por 10 min depois aquecida a 120 °C com agitação em um frasco apropriadamente selado. Depois de 1 hora, à reação foi particionada entre DCM (50 ml) e 5 % de NaHCO₃ (20 ml). O orgânico secado em MgSO₄, concentrado, depois purificado em 80 g de sílica eluindo com 0 > 70 % de EtOAc/Hex. O produto foi isolado como um óleo amarelo âmbar.



A uma solução agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzóico (3,45 g, 15 mmol) e DIEA (7,7 ml, 44 mmol) em DMF (30 ml) foi adicionado HATU (6,1 g, 16 mmol) a 23 °C sob nitrogênio. A suspensão escurecida agitada por 1 hora, depois adicionado cloridreto de n,o-dimetilhidroxilamina (2,1 g, 22 mmol). A solução foi agitada durante a noite a 23 °C. À reação foi depois particionada entre 2,5 % de NaHCO₃ (250 ml) e éter dietílico (100 ml). O aquoso foi ainda extraído com éter (2 x 50 ml). Os extratos etéricos combinados secados em MgSO₄, depois concentrados em um óleo âmbar sob pressão reduzida. 4-bromo-2-cloro-N-metóxi-N-metilbenzamida isolado como um óleo amarelo âmbar.

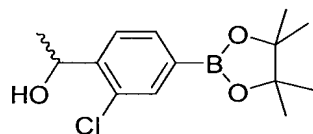


1-(4-bromo-2-clorofenil)etanona. A uma solução agitada de 4-bromo-2-cloro-N-metóxi-N-metilbenzamida (890 mg, 3195 μmol) em THF (10 ml) a -5 °C sob nitrogênio foi lentamente adicionado brometo de metilmagnésio 3,0 m em éter dietílico (1278 μl, 3834 μmol). Depois de 30 min um outro 1,3 ml (3,8 mmol; 1,2 eq) de MeMgBr foi adicionado a 23 °C. Depois de um adicional de hora, LCMS sugere 95 % de conversão. À reação foi extinta com NH₄Cl sat (10 ml) e a torta branca resultou lavada repetidamente com éter dietílico. Os orgânicos combinados lavados com água e NaCl sat depois empurrado através de um tampão de sílica (10 g). 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanona isolada como um óleo incolor.

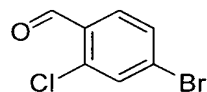


1-(4-bromo-2-clorofenil)etanol. A uma solução agitada de 1-

(4-bromo-2-clorofenil)etanona (700 mg, 2998 μmol) em THF (20 ml) foram adicionados boroidreto de sódio (340 mg, 8994 μmol) e metanol (5 ml). A suspensão de reação foi agitada durante a noite a 30 °C. À reação foi particionada entre EtOAc (50 ml) e NH_4Cl sat (25 ml). O aquoso foi ainda
 5 extraído com EtOAc (2 x 25 ml). Os orgânicos combinados secados em MgSO_4 , concentrados, depois purificados em sílica (40 g) eluindo com 10 > 40 % de EtOAc/hexanos. O produto foi isolado como um óleo incolor.

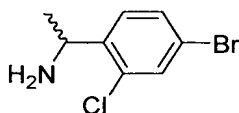


1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol. Uma suspensão de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanol (600 mg, 2548 μmol), bis(pinacolato)diboro (712 mg, 2802 μmol), aduto de dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paládio (ii) diclorometano de (93,2 mg, 127 μmol), acetato de potássio (319 μl , 5095 μmol) em dioxano (5 ml) foi pulverizada com argônio por 5 minutos depois aquecida a 120 °C em um frasco apropriadamente selado. À reação foi depois particionada entre EtOAc
 15 (25 ml) e 5 % de NaHCO_3 (25 ml). O aquoso ainda lavado com EtOAc (2 x 20 ml). Os orgânicos combinados secados com NH_4Cl sat, MgSO_4 , concentrados, depois purificados em sílica (80 g) eluindo com 10 > 35 % de EtOAc/Hex. O produto foi isolado como um óleo incolor.

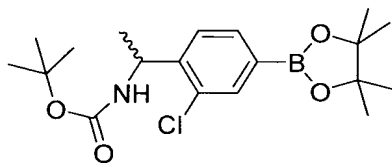


4-bromo-2-clorobenzaldeído. A uma solução agitada de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (4,5 g, 20 mmol) em DCM (50 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (9,3 g) a 23 °C. À reação refluxada depois da adição. Depois de 20 min, TLC (1:4 EtOAc/Hex) sugere conversão total do álcool. A suspensão depois lavada com 5 % de NaHCO_3 (100 ml mais 15 g de NaHCO_3 seco). O orgânico foi secado em MgSO_4 , concentrado em
 25 sílica seca (15 g), depois purificado em sílica (120 g) eluindo com 0 > 10 %

de EtOAc/hex. 4-bromo-2-clorobenzaldeído isolado como um sólido branco.

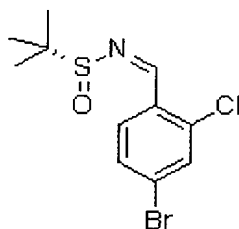


1-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina. Uma solução de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanona (2,430 g, 10 mmol), amônia, 2,0 m de solução em metanol (26 ml, 52 mmol) e isopropóxido de titânio (iv) (6 ml, 21 mmol) foi agitada por 16 horas em um vaso selado. À reação foi depois adicionada a uma suspensão recém feita de boroidreto de em pó, 98 % de (4 g, 104 mmol) MeOH (20 ml). À reação exotérmica começou às 9:45 am, depois continuou a agitar com um banho de aquecimento externo a 45 °C por 45 min. Água (10 ml) foi depois adicionada à reação e agitada por um adicional de 10 min. O sólido branco resultante foi removido por intermédio de filtração através de Celite, e o filtrado reduzido em volume sob pressão reduzida. Esta suspensão foi particionada entre 9:1 CHCl₃/IPA (30 ml) e NaOH 1 M (10 ml). O aquoso foi ainda extraído com 9:1 CHCl₃/IPA (2 x 10 ml). Os orgânicos combinados secados em MgSO₄, concentrados, depois purificados em sílica (80 g) eluindo com 0 > 5 % de NH₃ 2 M em MeOH/DCM. MS (ESI íon pos.) m/z: 234/236 (MH⁺). Massa exata calculada para C₈H₉BrClN: 233/235. 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina isolada como um óleo incolor.

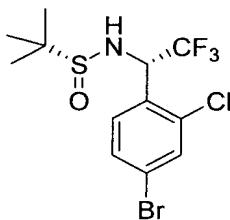


1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-etilcarbamato de terc-butila. A uma solução agitada de 1-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina (950 mg, 4051 µmol) em DCM (5 ml) foi adicionado BOC-Anidrido (4861 µl, 4861 µmol) [1 M em THF]. A reação foi agitada por 18 horas a 23 °C. Etanolamina (0,25 ml) adicionada e agitada por 5 min. A reação foi depois particionada entre éter dietílico (50 ml) e 5 % de NaHCO₃

(25 ml). O orgânico secado em MgSO_4 , concentrado, depois purificado em sílica (80 g) eluindo com 0 > 20 % de EtOAc/hexanos. BOC-1,10 g. Uma suspensão do intermediário bromo-BOC, bis(pinacolato)diboro (1132 mg, 4456 μmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii) diclorometano de (148 mg, 203 μmol), e acetato de potássio (795 mg, 8102 μmol) em dioxano (8 ml) foi pulverizada com argônio por 5 minutos depois aquecida a 120 °C em um vaso apropriadamente selado por 2 horas. A reação foi depois particionada entre 9:1 CHCl_3/IPA (50 ml) e NH_4Cl sat. (20 ml). O orgânico foi secado em MgSO_4 , concentrado, e produto purificado em sílica (80 g) eluindo com 10 > 15 % de EtOAc/Hex. 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butila isolado como uma espuma branca.

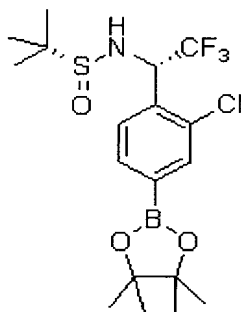


(R,Z)-N-(4-bromo-2-clorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfina. Uma suspensão de 4-bromo-2-clorobenzaldeído (1150 mg, 5240 μmol), (r)-(+)-2-metil-2-propanossulfina (1588 mg, 13100 μmol), sulfato de cobre (ii) (696,4 μl , 15720 μmol) em DCM (10 ml) foi agitada a 37 °C por 78 h. a reação foi filtrada através de Celite, e sólido lavado repetidamente com DCM. O filtrado concentrado depois purificado em sílica (80 g) eluindo o produto com 0 > 30 % de EtOAc/Hex. MS (ESI íon pos.) m/z: 322/324 (MH^+). Massa exata calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClINOS}$: 321/323.



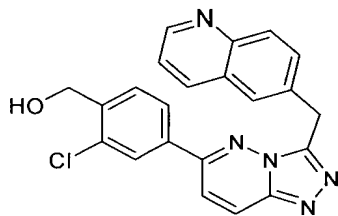
(R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-

metilpropano-2-sulfinamida. A uma solução agitada de (R,Z)-N-(4-bromo-2-clorobenzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1370 mg, 4246 μmol) e (trifluorometil)trimetilsilano (943 μl , 6369 μmol) em DMF (5 ml) foi adicionado 1,3-bis(1-adamantil)imidazol-2-ilideno (143 mg, 425 μmol). A reação foi agitada a 35 °C por 18 horas depois extinta com NH_4Cl sat (10 ml). A reação particionada entre EtOAc (40 ml) e 5 % de NaHCO_3 (10 ml). O orgânico secado em MgSO_4 , concentrado e o óleo de tolueno, depois purificado em sílica (80 g) eluindo com 20 > 30 % de EtOAc/Hex. O produto foi isolado como um sólido branco.



(R)-N-((S)-1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

Uma suspensão de (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (950 mg, 2419 μmol), bis(pinacolato)diboro (676 mg, 2661 μmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paládio(ii)diclorometano (88,5 mg, 121 μmol), e acetato de potássio (475 mg, 4839 μmol) em dioxano (6 ml) foi pulverizada com argônio por 5 minutos. A reação foi depois apropriadamente selada e aquecida a 120 °C com agitação por 1 hora. A reação foi depois particionada entre EtOAc (25 ml) e 5 % de NaHCO_3 (10 ml). O orgânico foi secado em MgSO_4 , concentrado, depois purificado em sílica (120 g) eluindo o produto com 10 > 20 % de EtOAc/hexanos. O produto foi isolado como um sólido branco ceroso. MS (ESI íon pos.) m/z: 440 (MH^+). Massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{BClF}_3\text{NO}_3\text{S}$: 439.



Exemplo 99

(2-cloro-4-(3-(quinolin-6-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

b]piridazin-6-il)-fenil)metanol. Uma suspensão de 6-((6-cloro-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-3-il)metil)quinolina (170 mg, 575 μ mol), (2-

cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (309 mg,

1150 μ mol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)

dicloro-metano (126 mg, 172 μ mol), carbonato de cézio (749 mg, 2299 μ mol)

em dioxano (0,3 ml) e água (0,3 ml) foi pulverizada com argônio por 5

minutos depois aquecida a 100 °C com agitação. 1:30 am. Depois de 90 min,

LCMS sugere 95 % de conversão. A reação foi depois particionada entre 9:1

CHCl₃/IPA (25 ml) e 5 % de NaHCO₃ (15 ml). O aquoso foi ainda extraído

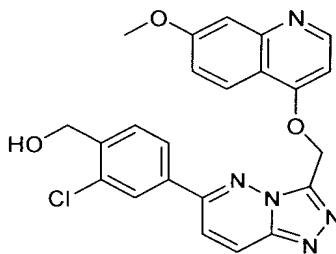
com 9:1 CHCl₃/IPA (2 x 10 ml). Os orgânicos combinados foram secados

com MgSO₄, concentrados em sílica seca (10 g), e depois purificados em

sílica (12 g) eluindo com 0 > 10 % de NH₃ 2M em MeOH/DCM. O sólido

resultante foi triturado com metanol (2 ml) e coletado por filtração. MS (ESI

íon pos.) m/z: 402 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₂H₁₆ClN₅O: 401.



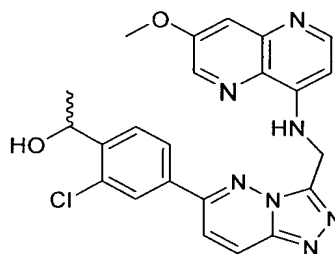
Exemplo 100

(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)metanol.

Uma suspensão de 4-((6-cloro-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]-

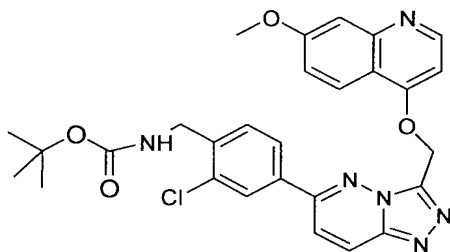
piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolina (200 mg, 585 μmol), (3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-metanol (173 mg, 644 μmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)diclorometano (21 mg, 29 μmol), e bicarbonato de sódio (2 M; 1170 μl , 2341 μmol) em DME (2 ml) foi pulverizada com argônio por 10 min depois aquecidos a 85 °C por 6 horas. A reação foi depois particionada entre 9:1 CHCl_3/IPA (25 ml) e 5 % de NaHCO_3 (10 ml) e o aquoso foi ainda extraído com 9:1 CHCl_3/IPA (2 x 10 ml). Os orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 depois concentrados em sílica seca sob pressão reduzida. O produto purificado em 40 g de sílica eluindo com 0 > 12 % de NH_3 2 M em MeOH/DCM e isolado como um pó branco amarelado. MS (ESI íon pos.) m/z: 448 (MH^+). Massa exata calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 447.



Exemplo 101

1-(2-cloro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)etanol. Uma suspensão de 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanol (228 mg, 807 μmol), N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina (197 mg, 576 μmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)diclorometano (127 mg, 173 μmol), carbonato de cézio (751 mg, 2306 μmol) em dioxano (3 ml) e água (0,6 ml) foi pulverizada com argônio por 5 minutos depois aquecida a 100 °C por 6 horas. A reação esfriada foi depois particionada entre 9:1 CHCl_3/IPA (20 ml) e NaOH 1 M (15 ml). O aquoso foi ainda extraído com 9:1 CHCl_3/IPA (2 x 10 ml). Os orgânicos combinados secados em MgSO_4 , concentrados, depois purificados em 40 g de sílica eluindo com um isocrático de NH_3 a 7 % de 2M

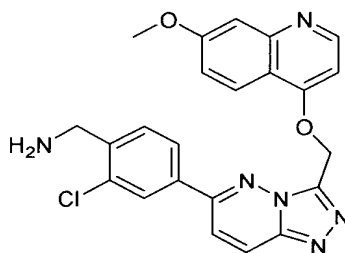
em MeOH/DCM. O produto ainda purificado pela HPLC prep eluindo com água/ACN (0,1 % de TFA). Depois frações coletadas foram reduzidas a um resíduo claro que foi dissolvido em 1:1 ACN/água e pH ajustado a 9 com NaOH 1 M (3 a 4 gotas). O sólido resultante coletado pela filtração e sólido lavada com água (2 ml). MS (ESI íon pos.) m/z: 462 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₃H₂₀ClN₇O₂: 461.



Exemplo 102

(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)metilcarbamato de terc-butila. Uma suspensão de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolona (200 mg, 585 µmol), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilcarbamato de terc-butila (323 mg, 878 µmol), aduto de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)diclorometano (86 mg, 117 µmol), carbonato de cério (763 mg, 2341 µmol) em dioxano (3 ml) e água (0,3 ml) foi pulverizada com argônio por 10 min depois aquecida a 100 °C por 18 horas. A reação foi depois particionada entre 9:1 CHCl₃/IPA (50 ml) e 5 % de NaHCO₃ (25 ml). O aquoso foi ainda extraído com 9:1 CHCl₃/IPA (2 x 10 ml). Os combinados depois foram secados em MgSO₄, concentrados, e purificados em sílica (40 g) eluindo com 0 > 6 % NH₃ 2 M em MeOH/DCM. O produto foi isolado como um sólido branco amarelado. 84024-19-2 MS (ESI íon pos.) m/z: 547 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₈H₂₇ClN₆O₄: 546.

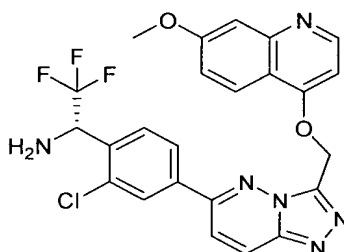


Exemplo 103

2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo

[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)metanamina. Uma solução de (2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-

- 5 metilcarbamato de terc-butila (85 mg, 155 μ mol) em DCM (2 ml) e TFA (2 ml) agitada por 30 min a 23 °C. Os solventes removidos sob pressão reduzida, depois resíduo foi particionado entre 9:1 DCM/IPA (10 ml) e NaOH 1 M (5 ml). O aquoso foi ainda extraído com DCM (2 x 5 ml). Os orgânicos combinados secados em $MgSO_4$, depois reduzido a um sólido branco
- 10 amarelado sob pressão reduzida. MS (ESI íon pos.) m/z: 447 (MH⁺). Massa exata calculada para $C_{23}H_{19}ClN_6O_2$: 446.



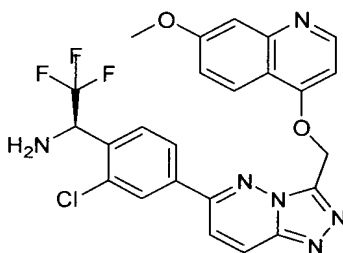
Exemplo 104

(S)-1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-

[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanamina.

- 15 Uma solução de (R)-N-((S)-1-(2-cloro-4-(3-((7-metóxi-quinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (135 mg, 218 μ mol) em MeOH (2 ml) e HCl 4 M (2 ml) foi agitada por 30 min a 35 °C. LCMS sugere conversão completa. Os solventes removidos sob pressão reduzida com azeotropia do tolueno. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 ml) e Si-
- 20

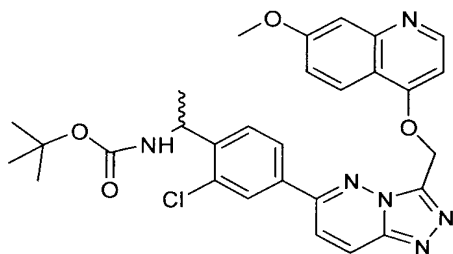
Carbonato (2g; 1,4 mmol) adicionado. A suspensão foi agitada por 30 min, depois filtrada coletada por filtração. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e resíduo purificado em sílica (12 g) eluindo o produto com 0 > 5 % de MeOH/DCM. MS (ESI íon pos.) m/z: 515 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₄H₁₈ClF₃N₆O₂: 514.



Exemplo 105

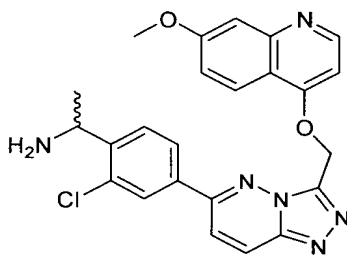
(R)-1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetanamina.

Uma solução de (S)-N-((R)-1-(2-cloro-4-(3-((7-metóxi-quinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfina-
 10 midamida (62 mg, 100 µmol) em MeOH (2 ml) e HCl 5 M (2 ml) foi agitada a 35 °C por 18 horas. LCMS sugere conversão completa. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e resíduo dissolvido em MeOH (20 ml). Si-Carbonato (1,3 g; 0,9 mmol)
 15 adicionado à solução e agitado por 2 horas. O filtrado isolado por filtração e reduzido a uma película sob pressão reduzida. O produto foi purificado em sílica (4 g) eluindo com 7 % de NH₃ 2 M em MeOH/DCM. MS (ESI íon pos.) m/z: 515 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₄H₁₈ClF₃N₆O₂: 514.



Exemplo 106

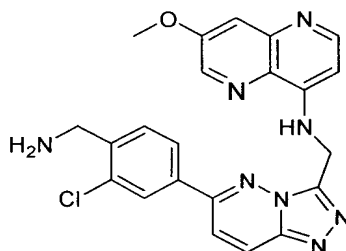
1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4] triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)etilcarbamato de terc-butila. Uma suspensão de 4-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metóxi)-7-metoxiquinolona (180 mg, 527 μmol), 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butila (302 mg, 790 μmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)diclorometano (77,1 mg, 105 μmol), carbonato de cézio (686 mg, 2107 μmol) em DMF (2 ml) e água (0,4 ml) foi primeiro espargida com argônio por 5 minutos depois aquecida a 100 °C com agitação. 2:20 pm. Depois 10 min, LCMS sugere > 95 % de conversão. A reação foi depois particionada entre 9:1 CHCl_3/IPA (20 ml) e NaOH 1 M (5 ml). O orgânico foi depois secado em MgSO_4 , concentrado, e purificado em sílica (40 g) eluindo com isocrático 4 % de NH_3 2 M em MeOH/DCM. MS (ESI íon pos.) m/z: 561 (MH^+). Massa exata calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 560.



Exemplo 107

1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4] triazolo[4,3-b]-piridazin-6-il)fenil)etanamina. Uma solução de 1-(2-cloro-4-(3-((7-metoxiquinolin-4-ilóxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)-etilcarbamato de terc-butila (100 mg, 178 μmol) em DCM (2 ml) e TFA (2 ml) foi agitada por 30 min a 23 °C. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida (a não azeotropia do tolueno é sugerida!) e o resíduo dissolvido em CHCl_3/IPA (10 ml). A solução foi agitada como uma suspensão com Si-Carbonato (1,3 g; 1 mmol) por 30 min. A suspensão foi filtrada e o filtrado reduzido a uma película âmbar (150 mg). O produto foi purificado em sílica (12 g) eluindo com 4 a 7 % de NH_3 2 M em MeOH/DCM. MS (ESI

íon pos.) m/z: 461 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₄H₂₁ClN₆O₂: 460.

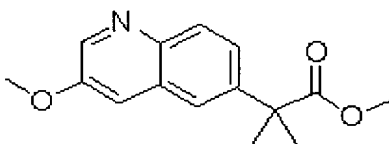


Exemplo 108

N-((6-(4-(aminometil)-3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

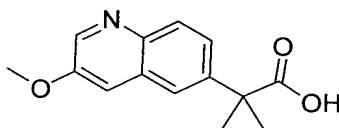
b]piridazin-3-il)-metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-4-amina.

5 agitada de (2-cloro-4-(3-((7-metóxi-1,5-naftiridin-4-ilamino)metil)-[1,2,4] triazolo[4,3-b]piridazin-6-il)fenil)metilcarbamato de terc-butila (70 mg, 128 µmol) em DCM (2 ml) foi adicionado TFA (2 ml). A solução de reação foi agitada por 30 min a 23 °C. Os solventes depois foram removidos sob pressão reduzida e resíduo purificado em HPLC prep usando um gradiente de
10 água/ACN (0,1 % de TFA). O sólido resultante foi dissolvido em 1:1 ACN/água (1 m) e o pH ajustado a 10 com NaOH 1 M (aprox 10 gotas). O sólido resultante foi coletado pela filtração e lavado com água (5 ml). MS (ESI íon pos.) m/z: 447 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₂H₁₉ClN₈O: 446.

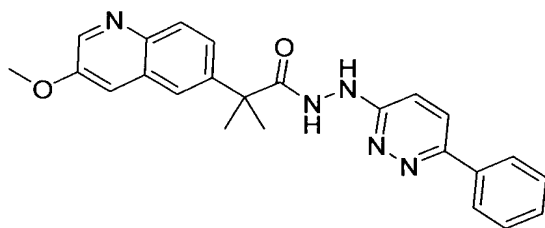


15 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanoato de metila. A uma solução agitada de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de metila (450 mg, 1946 µmol) em THF (5 ml) a -70 °C sob nitrogênio foi adicionada bis-(trimetilsilil)amida de lítio, 1,0 m solução em tetraidrofurano (5838 µl, 5838 µmol). A solução vermelho escura foi agitada por 10 min, depois adicionado
20 iodometano (364 µl, 5838 µmol) em THF (1 ml). A reação foi removida do banho de esfriamento, e monitorada pela LCMS depois de 45 min. LCMS sugere conversão muito clara. A reação foi extinta com NH₄Cl sat (5 ml) e

NaHCO₃ (5 ml). O aquoso foi extraído com EtOAc (3 x 40 ml). Os orgânicos combinados foram secados em MgSO₄, concentrados, depois purificados em sílica (40 g) eluindo com 10 > 30 % de EtOAc/Hex. MS (ESI íon pos.) m/z: 260 (MH⁺). Massa exata calculada para C₁₅H₁₇NO₃: 259.

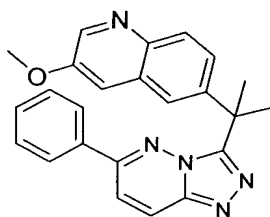


5 Ácido 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanóico. Uma solução de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metilpropanoato de metila (400 mg, 1543 μmol), LiOH (1928 μl, 7713 μmol) [4 M], MeOH (2 ml), e THF (2 ml) foi agitada a 50 °C durante a noite. LCMS sugere conversão completa. A solução esfriada, acidificada até o pH 1 com HCl 5 M, e precipitado coletado
10 pela filtração. A torta branca foi lavada com água (2 ml) e EtOH (1 ml). O produto secado ao ar por 3 horas e isolado como um sólido branco. MS (ESI íon pos.) m/z: 246 (MH⁺). Massa exata calculada para C₁₄H₁₅NO₃: 245.



2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metil-N'-(6-Fenilpiridazin-3-il)propano-hidrazida. Uma suspensão de ácido 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metil-propanóico (92 mg, 375 μmol), DIEA (66 μl, 375 μmol), e hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n-tetrametil urônio (143 mg, 375 μmol) em DMF foi agitada por 2 horas a 23 °C. À solução foi adicionada 1-(6-Fenilpiridazin-3-il)hidrazina (70 mg, 375 μmol) e agitada por 72 horas a 23 °C. A reação particionada entre 9:1 CHCl₃/IPA (25 ml) e NaOH 1 M (5
20 ml). O orgânico foi secado em MgSO₄ o concentrado a um sólido a partir do tolueno sob pressão reduzida. O sólido foi triturado com ACN (2 ml) e coletado por filtração. 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metil-N'-(6-fenilpiridazin-

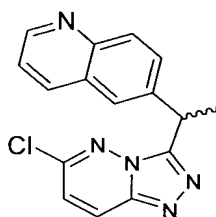
3-il)-propanoidrazida isolado como um sólido branco. MS (ESI íon pos.) m/z: 414 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₄H₂₃N₅O₂: 413.



Exemplo 109

3-metóxi-6-(2-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)propan-2-il)quinolina.

Uma solução de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)-2-metil-N'-(6-fenilpiridazin-3-il)propanoidrazida (270 mg, 653 µmol) em TFA (2 ml) foi aquecida a 150 °C em microonda (6 bar; 20W) por 2 horas. LCMS sugere conversão muito boa: 89425-17-1. A reação foi concentrada sob pressão reduzida depois particionada entre CHCl₃/IPA (50 ml) e NaOH 1 M (50 ml). O aquoso foi ainda extraído com CHCl₃/IPA (15 ml) e os orgânicos combinados secados em MgSO₄, concentrados, depois dissolvidos em ACN (2 ml). O sólido cristalizado lavado com ACN (1mL) e secado sob pressão reduzida. MS (ESI íon pos.) m/z: 396 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₄H₂₁N₅O: 395.

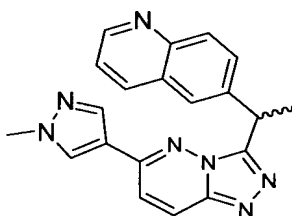


Exemplo 110

6-(1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina.

Uma solução de N'-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(quinolin-6-il)propanoidrazida (4300 mg, 13119 µmol) em TFA (40 ml) foi aquecida a 120 °C com microonda por 40 min. LCMS sugere conversão muito boa. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e resíduo foi particionado entre 9:1

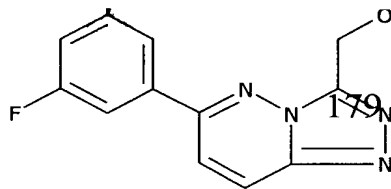
CHCl₃/IPA (75 ml) e NaOH 1 M (100 ml). O aquoso foi ainda extraído com 9:1 CHCl₃/IPA (2x25 ml). Os orgânicos combinados secados em MgSO₄, concentrados, e o resíduo oleoso dissolvido em ACN/MeOH (2 ml). O sólido resultante depois de 2 horas foi isolado por filtração e lavado com ACN (5 ml). 6-(1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina isolado como um sólido branco. MS (ESI íon pos.) m/z: 310 (MH⁺). Massa exata calculada para C₁₆H₁₂ClN₅: 309.



Exemplo 111

6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-

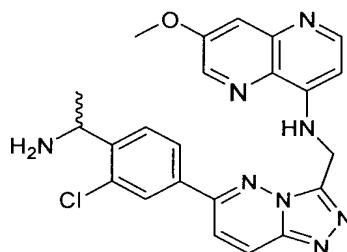
b]piridazin-3-il)etil)quinolina. Uma suspensão de 6-(1-(6-cloro-[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina (106 mg, 342 µmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (142 mg, 684 µmol), aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)dicloro-metano (25 mg, 34 µmol), e carbonato de cério (446 mg, 1369 µmol) em DMF (1 ml) e água (0,5 ml) foi pulverizada por 5 minutos com argônio depois aquecida a 100 °C em um frasco apropriadamente selado por 30 min. A reação foi depois particionada entre 9:1 CHCl₃/IPA (20 ml) e NaOH 1 M (5 ml). O aquoso foi ainda extraído com 9:1 CHCl₃/IPA (5 ml) e os orgânicos combinados secados em MgSO₄, concentrados a um sólido a partir do tolueno, depois purificado em sílica (12 g) eluindo com 30 > 50 % de 10 % de NH₃ 2 M em MeOH/DCM. 6-(1-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina isolada como cristais brancos amarelados de ACN (1 ml). MS (ESI íon pos.) m/z: 356 (MH⁺). Massa exata calculada para C₂₀H₁₇N₇: 355.



Exemplo 112

3-(6-(3,5-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-

il)metóxi)-quinolina. A uma mistura de quinolin-3-ol (0,058 g, 0,40 mmol),
 5 (6-(3,5-difluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metanol (0,104 g,
 0,4 mmol), e trifenilfosfina (0,11 g, 0,44 mmol) em tetraidrofurano seco (2
 ml) e diclorometano seco (2 ml) sob argônio, foi adicionada às gotas com
 agitação, azodicarboxilato de dietila (0,069 ml, 0,44 mmol). A mistura
 resultante foi agitada na temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi
 10 depois despojado na pressão reduzida, e o resíduo submetido a cromatografia
 em gel de sílica, eluente a 5 % de metanol em diclorometano para produzir o
 composto do título, que foi recristalizado a partir de tolueno quente para dar
 um sólido incolor. M/e 390(MH⁺)

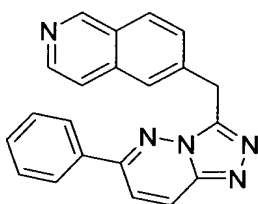


Exemplo 113

N-((6-(4-(1-aminoetil)-3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-

b]piridazin-3-il)-metil)-7-metóxi)-1,5-naftiridin-4-amina. Uma suspensão de
 N-((6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi-1,5-naftiridin-
 4-amina (300 mg, 878 μmol), 1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 dioxaborolan-2-il)fenil)etilcarbamato de terc-butila (419 mg, 1097 μmol),
 20 aduto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(ii)-diclorometano
 (193 mg, 263 μmol), carbonato de cério (1144 mg, 3511 μmol) em dioxano (6
 ml) e água (1 ml) foi pulverizada com argônio por 10 min depois aquecida a
 100 °C por 20 horas com agitação. A reação foi depois particionada entre 9:1
 CHCl₃/IPA (50 ml) e NaOH 1 M (25 ml). O aquoso foi ainda extraído com
 25 9:1 CHCl₃/IPA (20 ml). Os combinados depois foram secados em MgSO₄,

concentrados, e purificados em 40 g de sílica eluindo com 7 > 8 % de NH_3 2 M em MeOH/DCM. O produto depois purificado ainda na HPLC prep eluindo com água/ACN (0,1 % de TFA). Intermediário BOC depois de agitado como uma solução em DCM (1 ml) e TFA (3 ml) por 30 min. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em MeOH (8 ml) e DCM (8 ml). A solução depois de agitado com Si-Carbonato a partir de Silicicle (1 g/ com um carregamento rotulado de 0,77 mmol/g) por 1 hora a 23 °C. A suspensão foi filtrada e o filtrado reduzido a uma película sob pressão reduzida. O produto foi liofilizado a partir de 1:1 ACN/água (1,5 ml) para fornecer N-((6-(4-(1-aminoetil)-3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-7-metóxi)-1,5-naftiridin-4-amina como um sólido fofo branco amarelado. MS (ESI íon pos.) m/z: 461 (MH⁺). Massa exata calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}$: 460.



Exemplo 114

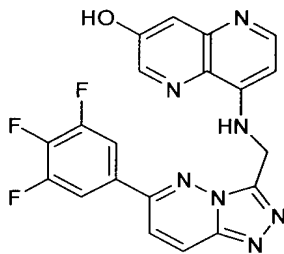
6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)isoquinolina.

Etapa 1. 2-(isoquinolin-6-il)acetato de terc-butila. Um frasco de fundo redondo de 1 boca de 25 ml foi carregado com uma solução de Et_2O 0,5 M de Zincato 2 (10,00 ml, 5,0 mmol, Reike Metals), e concentrado a vácuo. O vácuo foi liberado com nitrogênio, e o frasco foi carregado com uma barra agitadora, 5 ml THF seco, adaptado com um condensador de refluxo e uma entrada de Ar. Na dissolução dos sólidos, 6-bromoisoquinolina (0,516 g, 2,5 mmol) e tetrakis(trifenilfosfino)paládio (0,24 g, 0,21 mmol) foram adicionados. A solução foi aquecida com um banho de óleo a 80 °C por 5 horas, e esfriada. A solução foi tratada com 30 ml de EDTA aquoso a 10 % (pH ajustado a 6,1 com NaOH), e agitada por 1 hora. Um precipitado formou-

se quente que foi removido por filtração da solução bifásica através de um funil de vidro sinterizado e descartado. O filtrado foi concentrado a ~35 ml, e extraído com DCM (4 x 30 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (1 x 30 ml), e a água foi retro-extraída com DCM (1 x 10 ml). As camadas DCM foram secadas em MgSO_4 , e a pasta fluida resultante filtrada através de um funil de vidro sinterizado. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml DCM e tratado com Si-Carbonato (Silicicle, 5,5 g, 3,7 mmol). A pasta fluida foi agitada ocasionalmente por 1 hora, e filtrada através de uma membrana de PTFE de 0,22 μM . A sílica foi lavada com DCM (4 x 20 ml), e os filtrados combinados foram concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado três injeções usando uma coluna Waters Spherisorb S5 (PN PSS830195, 20 X 250 mm, 60 Å de poro, 5 μm tamanho da partícula); fluxo = 20 ml/min; A = DCE, B = EtOH; isocrático a 5 % de B. Uma faixa que eluiu de 3,9 a 5,9 minutos foi isolada. O solvente foi removido a vácuo para produzir 2-(isoquinolin-6-il)acetato de terc-butila.

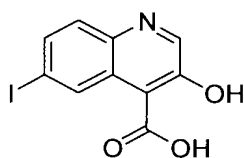
Etapa 2. Cloridreto de 6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)-metil)isoquinolina. Um vaso de microonda CEM de 10 ml foi carregado com 3 (0,1040 g, 0,427 mmol), 1-(5-Fenilpiridin-2-il)hidrazina (4, 0,119 g, 0,641 mmol), uma barra agitadora e 1 ml de HCl concentrado. O vaso foi selado, e adaptado com uma agulha de calibre 18 e uma entrada de argônio. A pasta fluida foi colocada em um em um bloco de aquecimento a 115 °C por 15 minutos com agitação. Uma substância volátil evoluiu durante este tempo. O vaso foi ligeiramente esfriado, e o selo foi recolocado. O vaso foi irradiado em um CEM Explorer usando os seguintes parâmetros: tempo de elevação 20 s, tempo de contenção 10 min, temperatura de contenção 150 °C, energia máxima = ligado, 75 W máx. A solução aquosa turbida resultante foi filtrada e concentrada a vácuo. Os sólidos foram colocados em suspensão em 3 ml de EtOH quente, e esfriados. O precipitado foi isolado por filtração e lavado com EtOH (3 x 3 ml). Os sólidos foram absorvidos em 2 ml de H_2O , e

filtrados através de um filtro centrífugo de Ultra-free-CL de PVDF de 0,1 µm (Millipore Corp, PN UFC40WO 0, 2000 g por 5 minutos). O filtrado aquoso foi liofilizado para produzir cloridreto de 6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)isoquinolina. Análise Calculada para $C_{21}H_{15}N_5 \cdot HCl$, 1,7 H_2O : C, 62,36; H, 4,83; N, 17,31. Encontrado: C, $62,39 \pm 0,08$; H, $4,48 \pm 0,02$; N, $17,28 \pm 0,03$.



Exemplo 115

8-((6-(3,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil-amino)-1,5-naftiridin-3-ol. Um tubo selado foi carregado com cloridreto de 7-metóxi-N-((6-(3,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)-1,5-naftiridin-4-amina (238 mg, 502 µmol) e HBr (5966 µl, 52740 µmol), selado, depois colocado em um banho de óleo a 120 °C por 48 horas. Esfriado na temperatura ambiente e levado até o pH~14 com NaOH (6N). O sólido isolado por filtração que foi purificado pela RPHPLC para produzir 8-((6-(3,4,5-trifluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metilamino)-1,5-naftiridin-3-ol como seu sal de formiato. MS (ESI íon pos.) m/z: 424 (MH⁺). Massa exata calculada para $C_{20}H_{12}F_3N_7O$: 423.

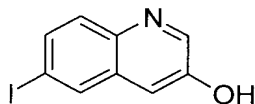


Ácido 3-hidróxi-6-iodoquinolino-4-carboxílico. 5-

iodoindolino-2,3-diona (50 g, 183 mmol) foi dissolvida em uma solução quente contendo hidróxido de potássio (82 g, 1465 mmol) e água (250 ml). A mistura de reação foi em solução homogênea por 5 min depois foi precipitada completamente. Etanol suficiente (30 ml) foi adicionado para redissolver a

mistura de reação. Depois esfriada na temperatura ambiente e mecanicamente agitada, hidrato do ácido 3-bromo-2-oxopropanóico (47 g, 256 mmol) foi adicionado às porções - calor tremendo foi gerado ($> 80\text{ }^{\circ}\text{C}$). Depois da adição, a mistura de reação foi esfriada na temperatura ambiente e continuou a agitar por 3 dias. A mistura de reação foi tratada com solução sat. de NaHSO_3 (Bissulfito de sódio, 12 g, 115,32 mmol) de modo a prevenir o crescimento do color no produto. A mistura resultante foi depois acidificada até o $\text{pH} = 2$ usando HCl concentrado. Depois de agitado por 1 hora, o precipitado amarelo que formou-se na mistura de solução foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água e colocado em suspensão em água com SO_2 borbulhando na solução. Depois de 30 minutos o sólido mais uma vez foi separado por filtração.

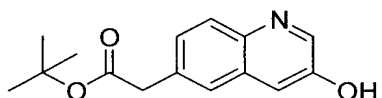
Este sólido úmido foi colocado em suspensão em água, agitado, e dissolvido pela adição gradual de Na_2CO_3 sólido. A solução foi tratada com um solução saturada de NaHSO_3 e filtrada. O filtrado foi acidificada até o $\text{pH} = 2$ usando HCl concentrado. O sólido que formou-se na mistura de solução foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com água, depois recolocado em suspensão em água, e mais uma vez filtrado. O sólido foi colocado em suspensão em EtOH , separado por filtração, e secado ao ar para produzir o produto desejado como um sólido marrom. MS m/z : 316,2 ($M+H$). Calculado. para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{INO}_3$ - 315,06.



6-iodoquinolin-3-ol. Ácido 3-hidróxi-6-iodoquinolino-4-carboxílico (22 g, 70 mmoles) foi colocado em suspensão em 1-nitrobenzeno (143 ml, 1397 mmoles) seguido pela adição de Base de Hunig (25 ml) - a suspensão foi completamente dissolvida. A mistura resultante foi aquecida a refluxo ($210\text{ }^{\circ}\text{C}$) sob N_2 . Depois de 3 h, a LC/MS não mostrou nenhum sinal de massa de material de partida. A mistura de reação foi esfriada na

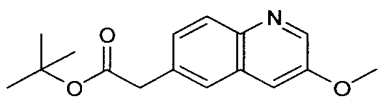
temperatura ambiente; o solvente foi removido tanto quanto possível a vácuo. O produto bruto foi redissolvido em DCM/MeOH e o sólido foi coletado por filtração. O sólido foi enxaguado com hexano e *either* e secado como sólido amarronzado. O filtrado foi removido excesso de solvente e purificado usando

5 cromatografia em SiO₂ (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-058, 330 g SiO₂, sistema de solvente: hexanos:acetona = 80 %:20 %, Fluxo = 100 ml/min) para produzir o produto desejado como sólido marrom. MS m/z: 272,3 (M+H). Calculado para C₉H₆INO - 271,05.



2-(3-hidroxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila. Uma solução

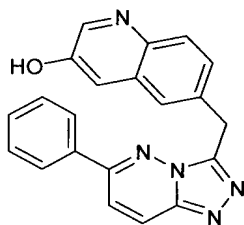
- 10 agitada de 6-iodoquinolin-3-ol (1,76 g, 6 mmoles) em THF (10 ml) foi tratada com cloreto de 2-terc-butóxi-2-oxoetilzinco (39 ml, 19 mmoles) seguido por tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,8 g, 0,6 mmol). Depois da adição, a mesma foi aquecida a refluxo (75 °C) sob N₂. Depois de 3 h, a TLC 89368-3-1 não mostrou nenhum sinal de material de partida. A reação foi interrompida.
- 15 A reação foi esfriada na temperatura ambiente. O solvente foi removido. O resíduo foi agitado em EtOAc/10 % de EDTA (50 ml/50 ml) mistura de solução. Depois de 1 h, a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com mais EtOAc (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas em MgSO₄, e removidas por
- 20 solvente. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em SiO₂ (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-026, 12 g SiO₂, hex:acetona = 80 %:20 %, Fluxo = 30 ml/min) para produzir o produto desejado como líquido amarronzado. MS m/z: 260,3 (M+H). Calculado para C₁₅H₁₇NO₃ - 259,2.



2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila. A uma

- 25 suspensão de 2-(3-hidroxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila (0,1 g, 0,4

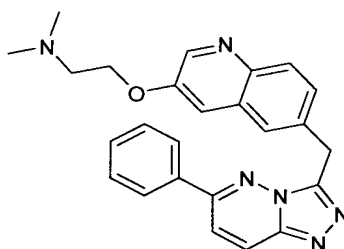
mmol) em benzeno (5 ml) foi adicionado metanol (0,05 ml, 1 mmol) e tributilfosfina (0,1 ml, 0,6 mmol). A mistura resultante foi esfriada a 0 °C seguido pela adição de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,1 g, 0,6 mmol). Depois de 10 min, o banho de gelo foi removido; a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi continuada a agitar por 20 horas. A TLC mostrou cerca de 80 % de conversão. Mais MeOH (1 ml), tributilfosfina (0,05 ml), e ADDP (50 mg) foram adicionados e deixados agitar por 3 horas. Hexano foi adicionado à mistura de reação e diidro-ADDP separado e foi separado por filtração. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado usando cromatografia de SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, P/N 68 - 2203-027, 40 g de SiO₂) para produzir o produto desejado como líquido incolor. MS m/z: 274,3 (M+H). Calculado para C₁₆H₁₉NO₃ - 273,2.



6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolin-

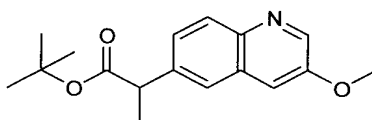
3-ol. A um tubo de microonda CEM de 5 ml foi adicionado 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila (0,3 g, 1 mmol), 1-(6-Fenilpiridazin-3-il) hidrazina (0,3 g, 2 mmoles), e ÁCIDO CLORÍDRICO (0,3 ml, 11 mmoles) como solvente. O frasco foi selado e primeiro aquecido a 100 °C por 20 min depois colocado em microonda CEM por 20 minutos a 180 °C, com 100 Watts de potência por intermédio da energia máxima. A mistura de reação foi ajustada no pH a 7 pela adição de NaOH 5 N. O precipitado foi coletado por filtração. O precipitado foi lavado com água e secado. O sólido foi purificado usando cromatografia em SiO₂ (Teledyne Isco RediSep®, P/N 68 - 2203-027, 40 g de SiO₂, DCM:MeOH = 95 %:5 %, Fluxo = 40 ml/min) para produzir o produto desejado como sólido cinza. MS m/z: 354,2 (M+H).

Calculado para $C_{21}H_{15}N_5O$ - 353,37.



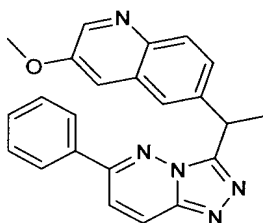
Exemplo 116

N,N-dimetil-2-(6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolin-3-ilóxi)etanamina. 6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinolin-3-ol (0,05 g, 0,1 mmol) foi dissolvido em DMF (8 ml). HIDRETO DE SÓDIO (0,01 g, 0,3 mmol) foi adicionado e deixado agitar por 1 hora na temperatura ambiente. Cloridreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (0,06 g, 0,4 mmol), que foi transformado em base livre usando NaOH 5 N depois extraído com éter, foi adicionada. A mistura resultante foi continuada a agitar por 20 h na temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo. O material bruto foi purificado usando cromatografia em SiO_2 (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-026, 12 g de SiO_2 , sistema de solvente: DCM:MeOH (2M NH_3) = 95 %:5 %, Fluxo = 30 ml/min) para produzir o composto do título MS m/z: 425,3 (M+H). Calculado para $C_{25}H_{24}N_6O$ - 424,49.



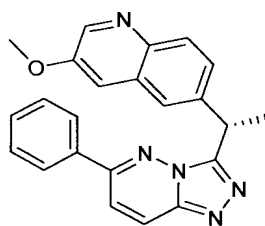
2-(3-metoxiquinolin-6-il)propanoato de terc-butila. A um frasco de fundo redondo de 3 bocas de 100 ml secado por chama foi adicionada bis(trimetilsilil)amida de lítio, solução 1,0m em tetraidrofurano (5 ml, 5 mmoles) e THF (20 ml). A mistura foi esfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguida pela adição de 2-(3-metoxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila (0,88 g, 3 mmoles) em THF (10 ml) às gotas por intermédio de funil de adição. Depois de agitar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 minutos, iodometano (0,4 ml, 6 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ depois deixada aquecer

na temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura foi depois extinta com NH_4Cl sat. (3 ml). O solvente foi removido. O resíduo foi particionado entre EtOAc/água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em MgSO_4 e o solvente removido. O material bruto foi purificado usando cromatografia em SiO_2 (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-027, 40 g de SiO_2 , sistema de solvente: hexano:acetona = 90 %:10 %, Fluxo = 30 ml/min) para produzir um produto final como líquido amarelado. MS m/z: 288,4 (M+H). Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ - 287,3.

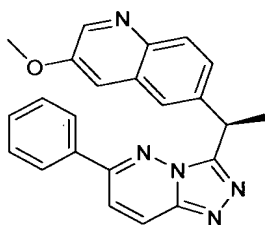


Exemplo 117

3-metóxi-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil)quinolina. A um tubo de microonda CEM de 5 ml foi adicionado 2-(3-metoxiquinolin-6-il)propanoato de terc-butila (0,130 g, 0,45 mmol), 1-(6-Fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,17 g, 0,90 mmol), ÁCIDO CLORÍDRICO (0,11 ml, 1,4 mmol), e água (0,2 ml) como solvente. O frasco foi selado e primeiro aquecido a 90 °C por 30 minutos depois colocado em microonda CEM por 15 minutos a 140 °C, com 100 Watts de potência por intermédio de energia máxima. A mistura de reação foi ajustada ao pH a 7 pela adição de NaOH 5 N e o sólido foi coletado por filtração. O precipitado marrom foi dissolvido em DCM. O orgânico foi lavado com água, secado em MgSO_4 e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em SiO_2 (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-027, 40 g SiO_2 , DCM:MeOH = 97 %:3 %, Fluxo = 40 ml/min) para produzir o produto desejado como sólido amarelado claro. MS m/z: 382,3 (M+H). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ - 381,43.

Exemplo 118

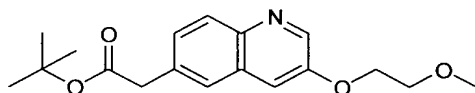
(S)-3-metóxi-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil) quinolina. Separação quiral. MS m/z: 382,3 (M+H). Calculado para C₂₃H₁₉N₅O - 381,43.



5

Exemplo 119

(R)-3-metóxi-6-(1-(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etil) quinolina. Separação quiral. MS m/z: 382,3 (M+H). Calculado para C₂₃H₁₉N₅O - 381,43.

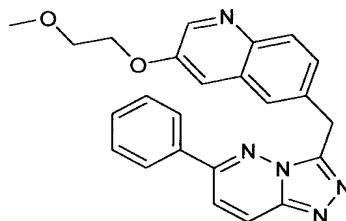
2-(3-(2-metoxietóxi)quinolin-6-il)acetato de terc-butila. A uma

10 suspensão de 2-(3-hidroxiquinolin-6-il)acetato de terc-butila (0,1 g, 0,4 mmol) em benzeno (5 ml) foi adicionado 2-metoxietanol (0,09 ml, 1 mmol) e tri-n-butilfosfina (0,1 ml, 0,6 mmol). A mistura resultante foi esfriada a 0 °C seguida pela adição de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,1 g, 0,6 mmol). Depois de 10 min, o banho de gelo foi removido; a mistura de reação foi

15 aquecida até a temperatura ambiente. Depois de 2 h, a TLC mostrou que ainda existia 50 % de material de partida. Mais metoximetanol (2 eq, 0,06 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi continuada a agitar por 20 horas. Hexano foi adicionado à mistura de reação e diidro-ADDP separado foi separado por filtração. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado usando

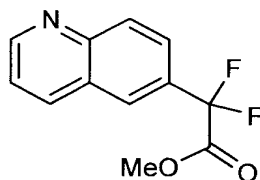
20 cromatografia em SiO₂ (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-027, 40 g de

SiO₂, hexano:acetona = 85 %:15 %, Fluxo = 40 ml/min) para produzir o produto desejado como líquido incolor. MS m/z: 318,4 (M+H). Calculado para C₁₈H₂₃NO₄ - 317,38.



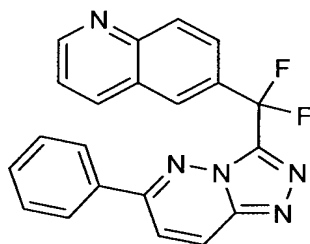
Exemplo 120

5 3-(2-metoxietóxi)-6-(((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil) quinolina. A um tubo de microonda CEM de 5 ml foi adicionado 2-(3-(2-metoxietóxi)quinolin-6-il)acetato de terc-butila (0,080 g, 0,25 mmol), 1-(6-Fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,094 g, 0,50 mmol), ÁCIDO CLORÍDRICO (0,063 ml, 0,76 mmol), e água (0,2 ml) como solvente. O frasco foi selado e
10 primeiro aquecido a 90 °C por 30 minutos depois colocado em microondas CEM por 15 minutos. a 140 °C, com 100 Watts de potência por intermédio de energia máxima. A mistura de reação foi ajustada ao pH 7 pela adição de NaOH 5 N e o precipitado foi coletado por intermédio de filtração. O precipitado marrom foi dissolvido em DCM. O orgânico foi lavado com água,
15 secado em MgSO₄, e o solvente removido a vácuo. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em SiO₂ (Teledyne Isco RediSep[®], P/N 68 - 2203-026, 12 g de SiO₂, DCM:EtOAc:MeOH = 60 %:37 %:3 %, Fluxo = 30 ml/min) para produzir o produto desejado como sólido amarelado claro. MS m/z: 412,3 (M+H). Calculado para C₂₄H₂₁N₅O₂ - 411,45.



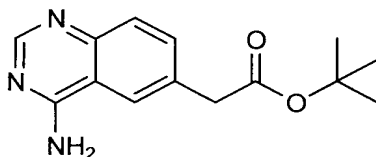
20 2,2-difluoro-2-(quinolin-6-il)acetato de metila. A uma solução agitada de 2-(quinolin-6-il)acetato de metila (450 mg, 2236 µmol) em THF (2 ml) a -70 °C sob nitrogênio foi adicionada bis(trimetilsilil)amida de lítio,

solução 1,0m em tetraidrofurano (5144 µl, 5144 µmoles) e agitada por 10 min. A esta solução foi adicionada n-fluorobis(Fenilsulfonil)amina (1481 mg, 4696 µmoles) em THF (5 ml) e lentamente aquecida a 0 °C no curso de 1 h. A reação foi agitada por um adicional de 1 h a 23 °C, e o sólido resultante (sulfonamida) removido por filtração. O filtrado foi concentrado a um sólido sob pressão reduzida. O sólido resultante foi depois particionado entre EtOAc (20 ml) e NH₄Cl sat (10 ml). A camada orgânica foi secada em MgSO₄ depois concentrada a um sólido sob pressão reduzida e usada sem outra purificação.



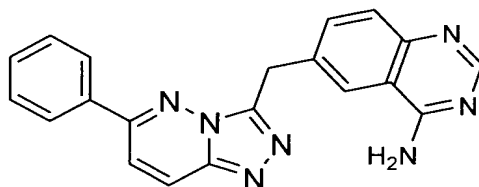
Exemplo 121

6-(difluoro(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil) quinolina. Uma mistura de 2,2-difluoro-2-(quinolin-6-il)acetato de metila (0,50 g, 2,1 mmoles), 1-(6-Fenilpiridazin-3-il)hidrazina (0,39 g, 2,1 mmoles) e ácido p-toluenossulfônico monoidratado (0,20 g, 1,1 mmol) em 5 ml de dioxano foi aquecida a 150 °C por 1 hora em um tubo de microonda em microonda. A mistura foi diluída com 70 ml de EtOAc e 40 ml de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi separada e lavada com 40 ml de salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (EtOAc a 15 % de MeOH/EtOAc) para dar sólido amarelo como o produto desejado 6-(difluoro(6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil) quinolina. MS (ESI íon pos.) m/z: 374,1 (M+H). Massa exata calculada para C₂₁H₁₃F₂N₅: 373,1.



2-(4-aminoquinazolin-6-il)acetato de terc-butila.

A uma solução de 6-bromoquinazolin-4-amina (0,400 g, 1,79 mmol, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,163 g, 0,179 mmole Q-phos (0,20 g) em 10 ml de THF foi adicionado cloreto de 2-terc-butóxi-2-oxoetilzinc 0,5 m em éter dietílico (10,7 ml, 5,36 mmoles. A reação foi aquecida a 50 °C por 16 horas e foi extinta com 50 ml de NH₄cloreto saturado. A mistura foi diluída com 60 ml de EtOAc. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em Na₂SO₄ e concentrada a vácuo para dar sólido vermelho. O resíduo foi purificado por uma cromatografia em coluna de gel de sílica (5 % de EtOAc/hex a EtOAc) para dar o sólido vermelho de 2-(4-aminoquinazolin-6-il)acetato de terc-butila que foi usado sem outra purificação. MS (ESI íon pos.) m/z: 260,1 (M+H). Massa exata calculada para C₁₄H₁₇N₃O₂: 259,1.

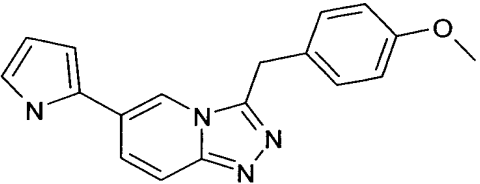
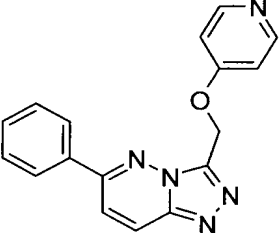
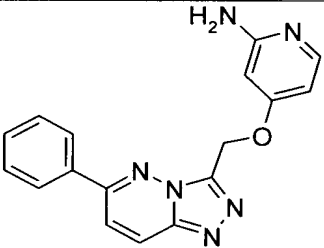
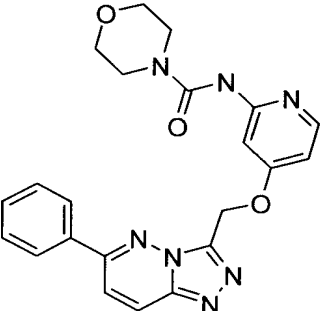
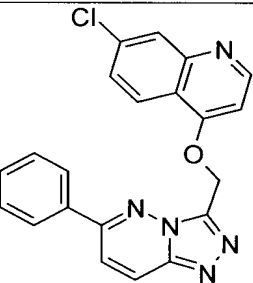
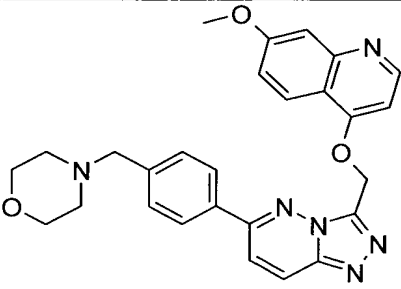


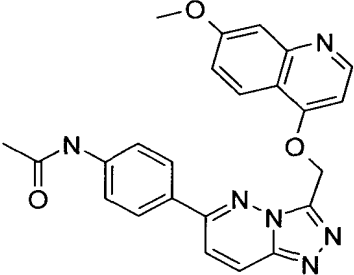
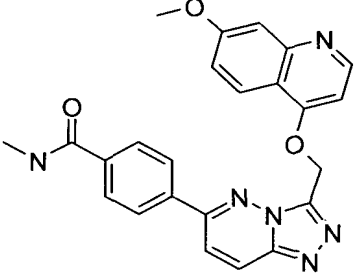
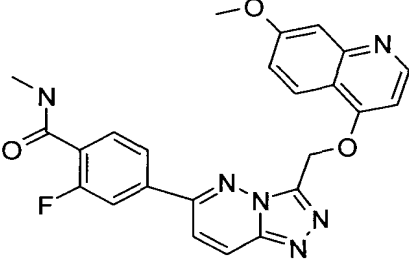
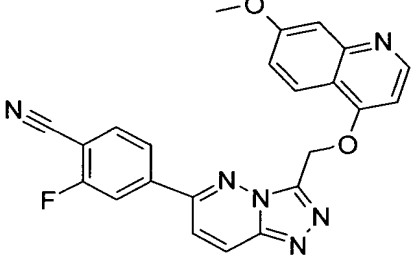
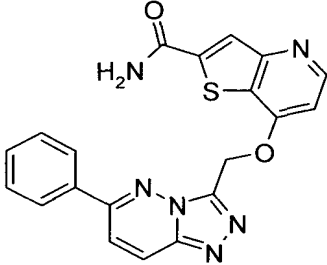
Exemplo 122

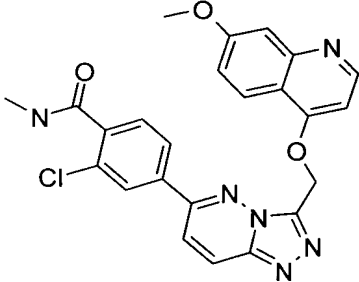
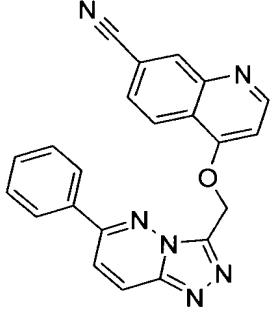
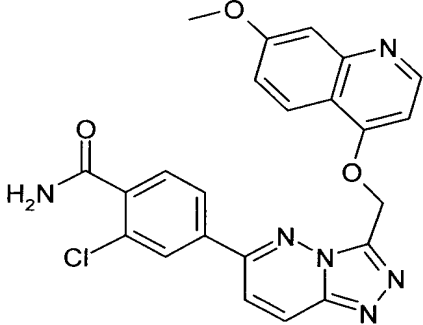
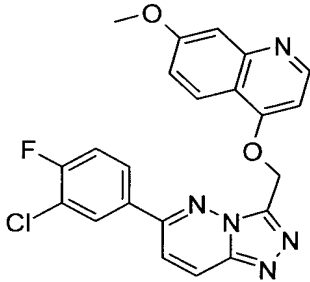
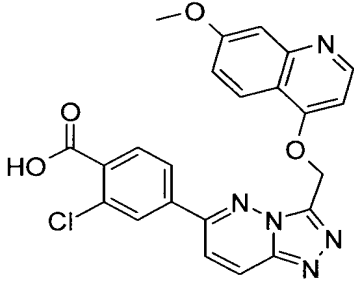
6-((6-Fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)quinazolin-4-amina.

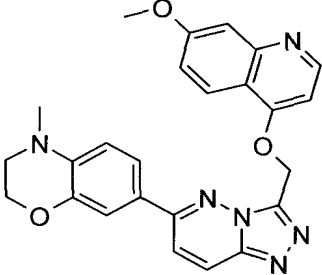
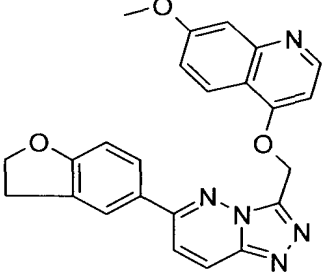
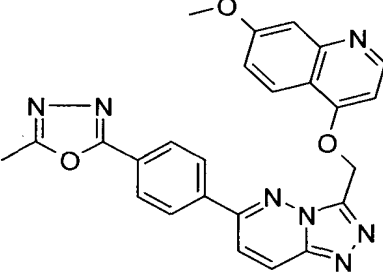
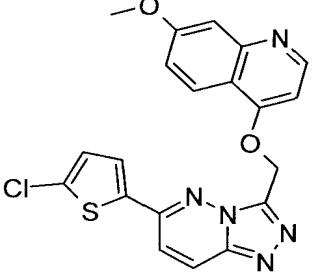
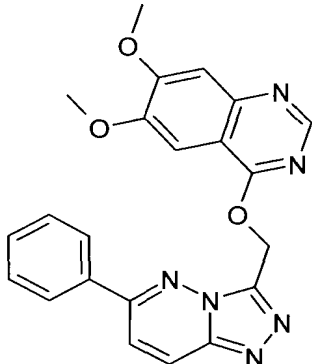
Preparada de acordo com o Exemplo 121 a partir de 2-(4-aminoquinazolin-6-il)acetato de terc-butila. MS (ESI íon pos.) m/z: 354 (M+H). Massa exata calculada para C₂₀H₁₅N₇: 353.

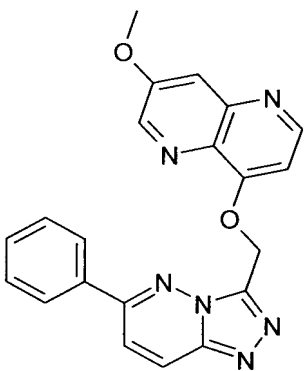
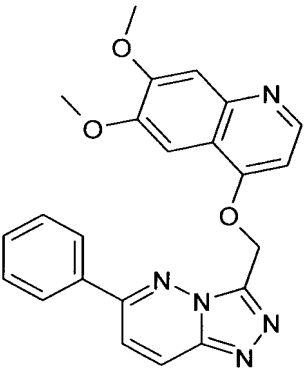
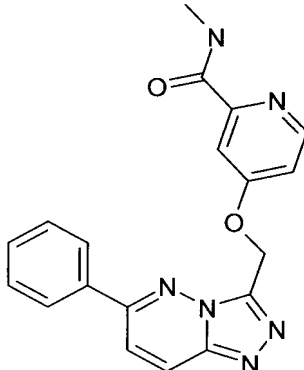
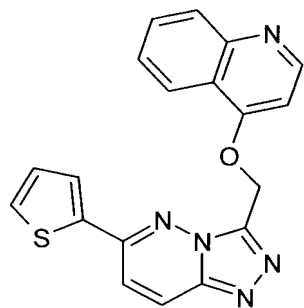
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
123		383	384	A

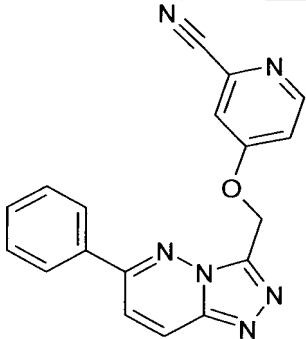
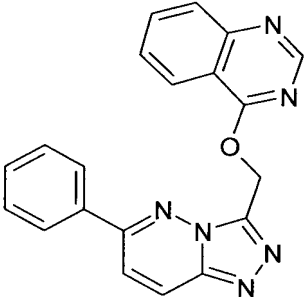
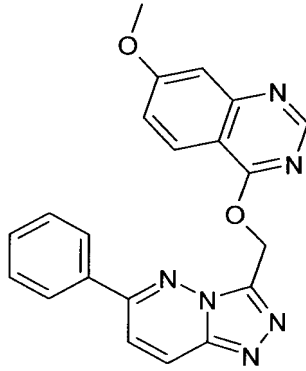
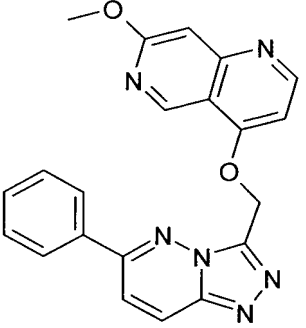
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
124		304	305	A
125		303	304	B
126		318	319	C
127		431	432	C
128		388	388	A
129		483	483	A

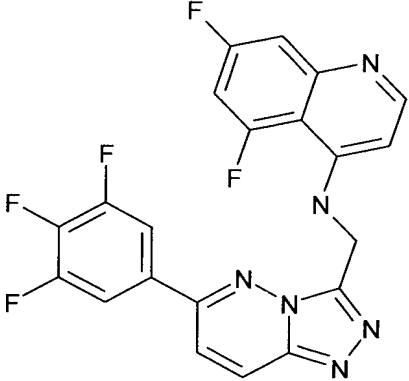
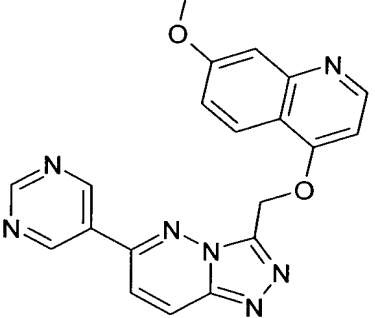
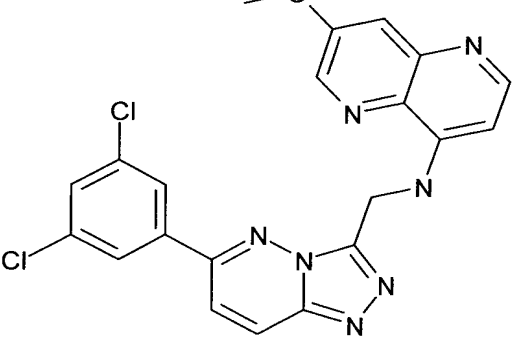
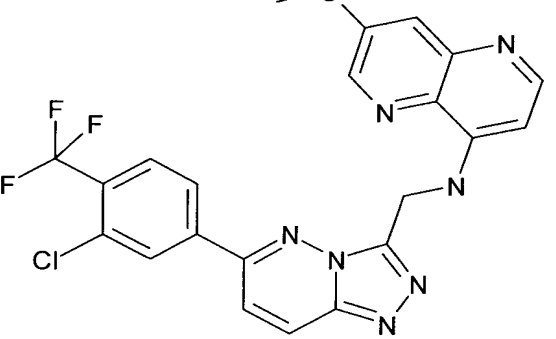
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
130		440	441	A
131		440	441	A
132		458	459	A
133		426	427	A
134		402	403	B

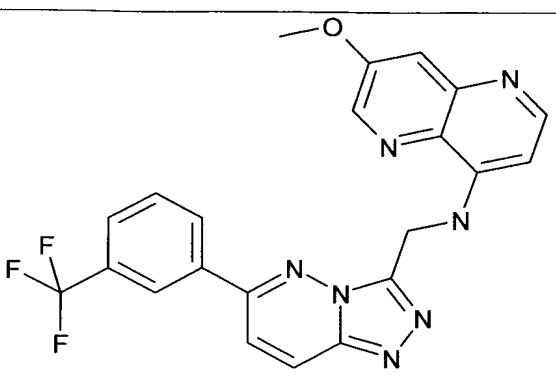
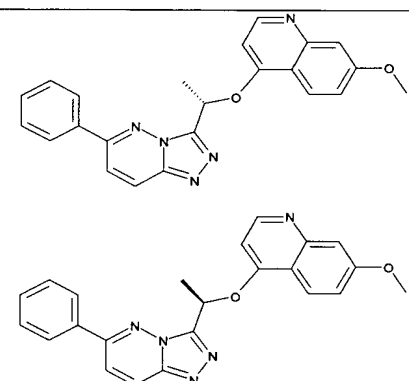
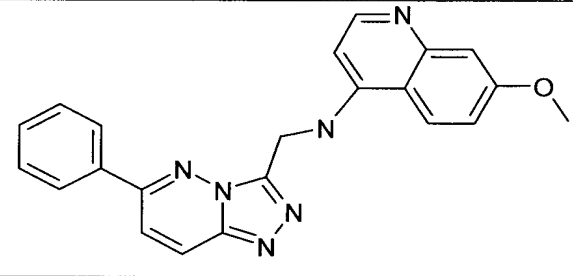
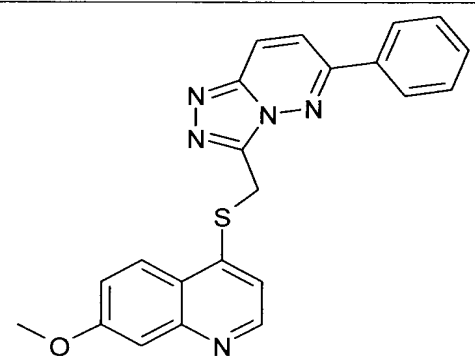
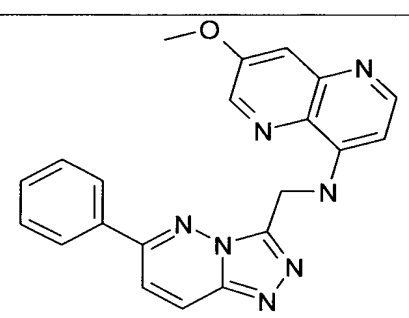
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
135		475	475	A
136		378	379	B
137		461	461	A
138		436	436	A
139		462	462	A

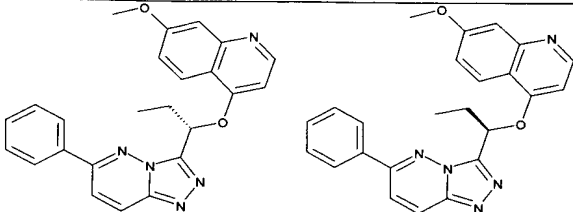
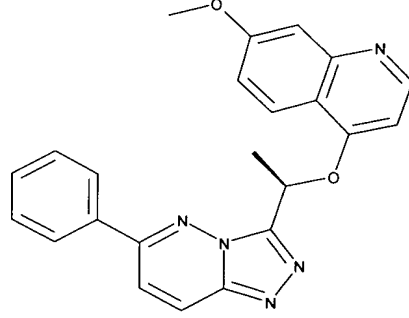
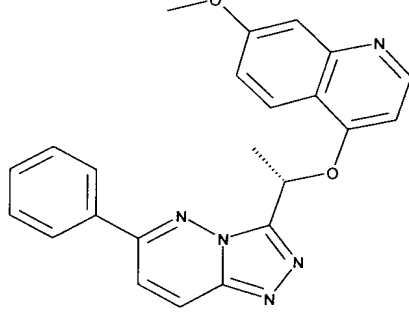
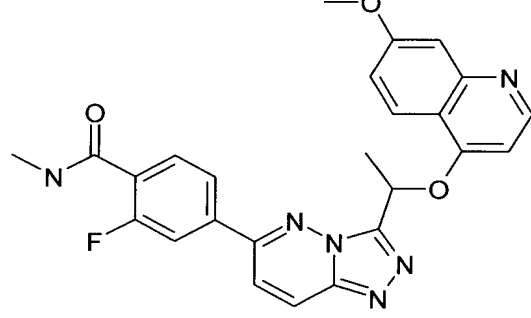
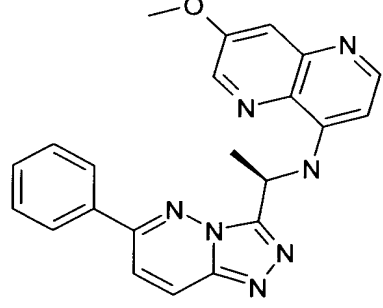
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
140		454	455	A
141		425	426	A
142		465	466	A
143		424	424	A
144		414	415	B

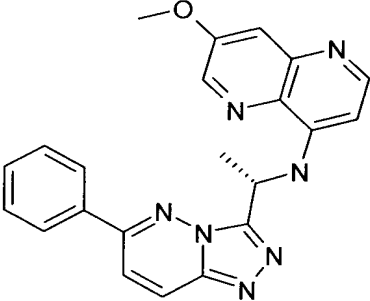
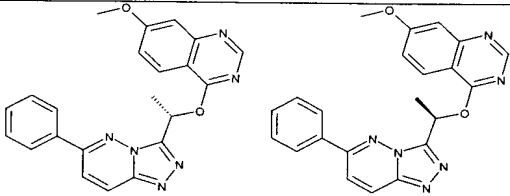
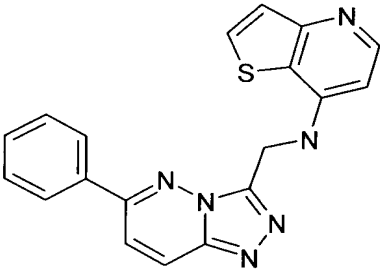
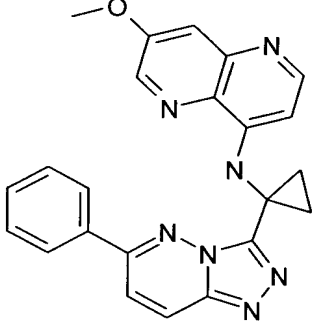
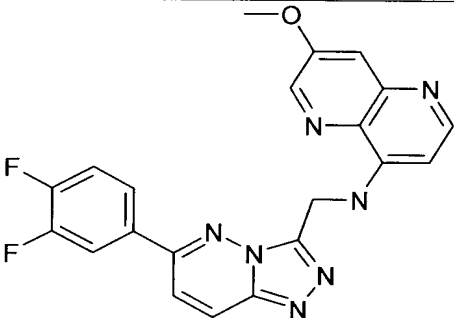
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
145		384	385	B
146		413	414	B
147		360	361	B
148		359	360	B

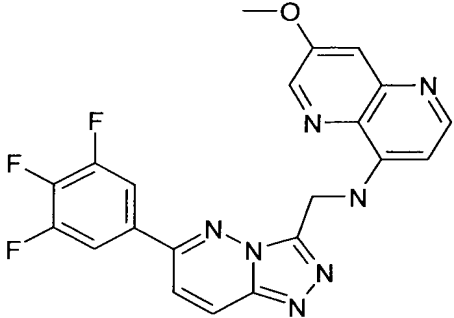
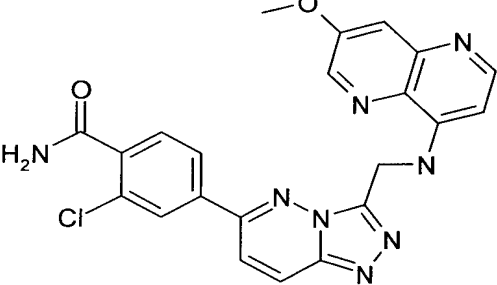
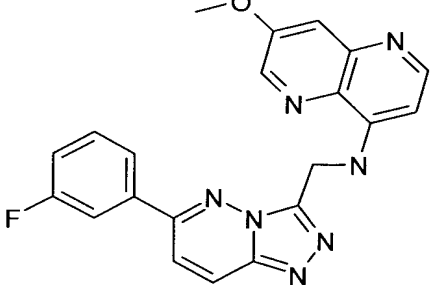
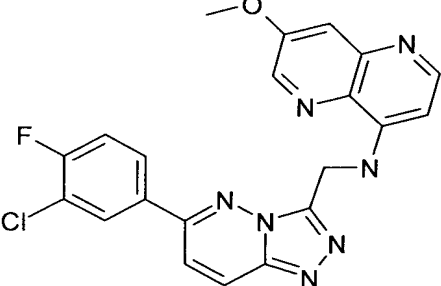
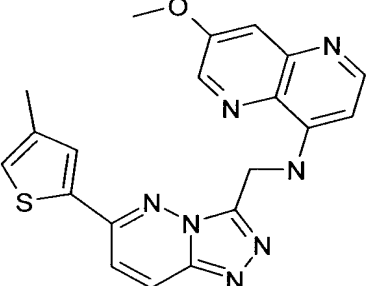
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
149		328	329	B
150		354	355	B
151		384	385	B
152		384	385	B

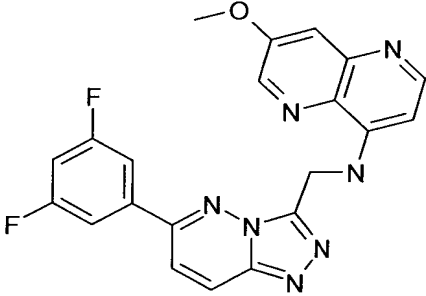
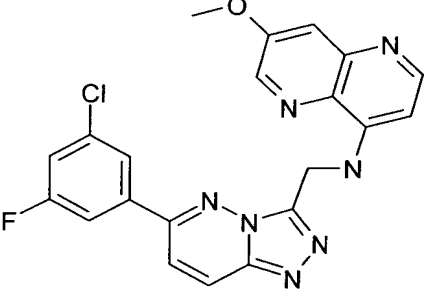
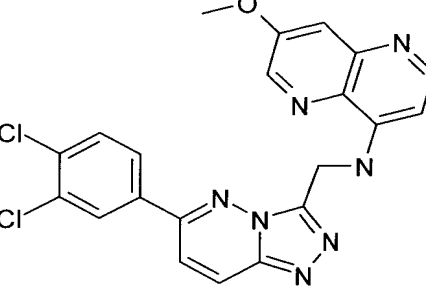
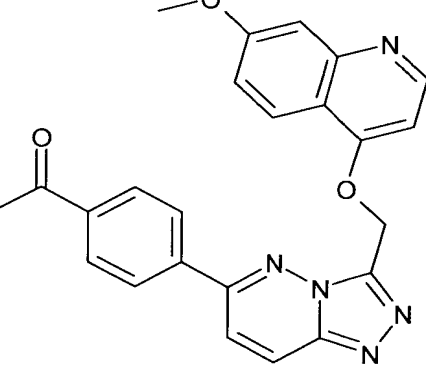
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
153		442	443	D
154		385	386	A
155		452	453	A
156		486	486	A

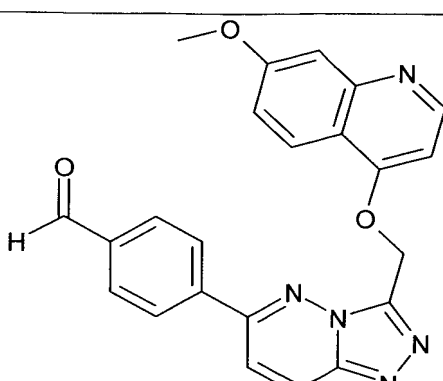
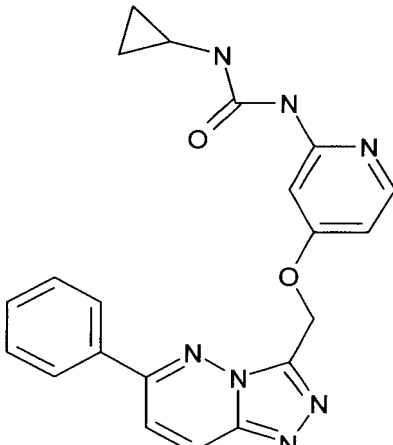
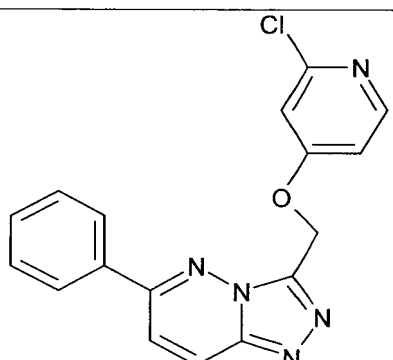
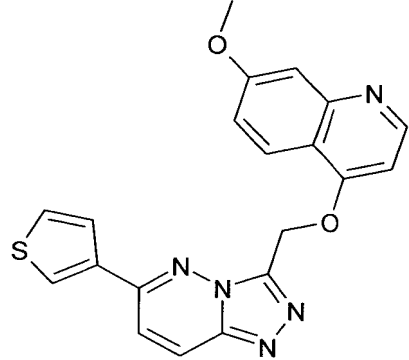
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
157		451	452	A
158		398	398	B
159		382	383	D
160		399	400	B
161		383	384	D

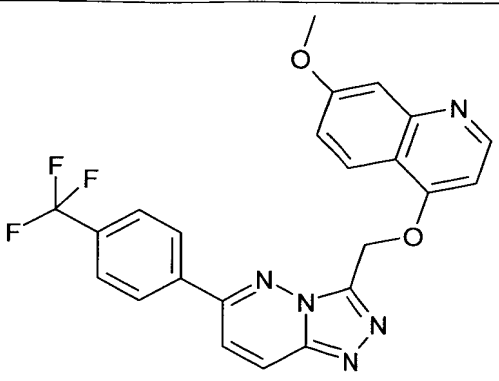
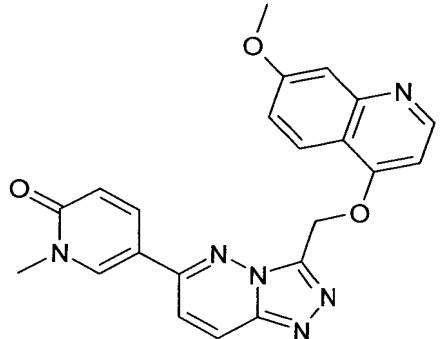
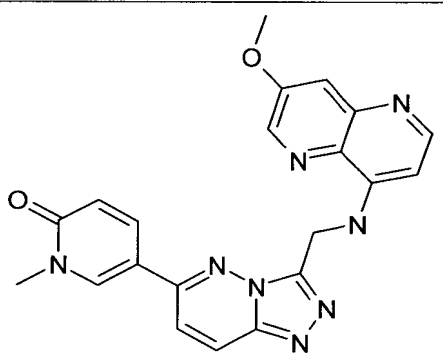
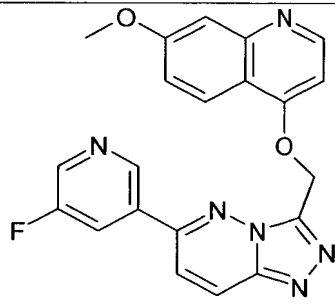
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
162		412	412	B
163		397	398	B
164		397	398	B
165		472	473	B
166		397	398	D

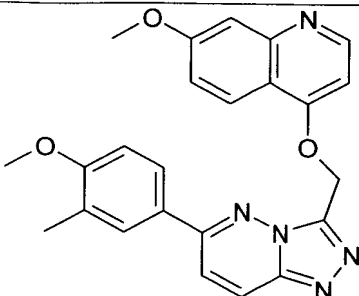
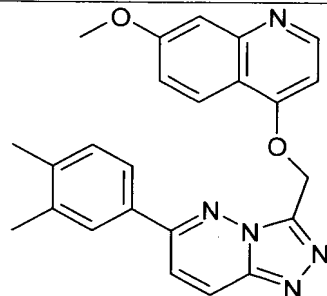
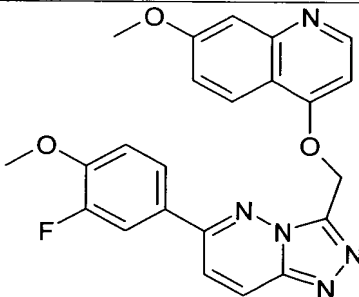
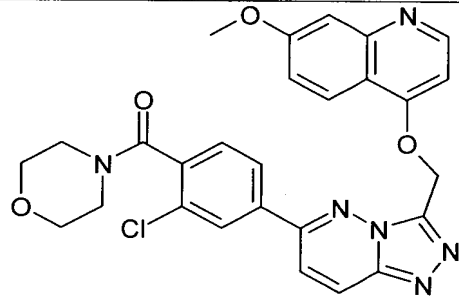
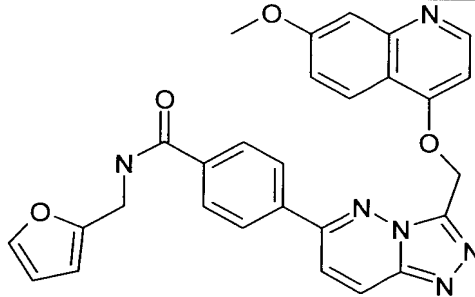
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
167		397	398	D
168		398	399	B
169		358	359	D
170		409	410	D
171		419	420	A

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
172		437	438	A
173		461	461	A
174		401	402	A
175		436	436	A
176		403	404	A

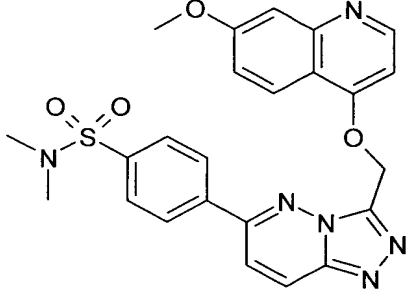
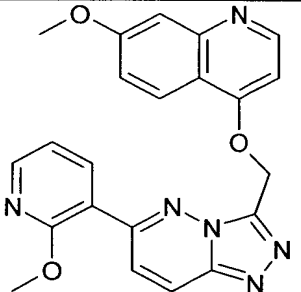
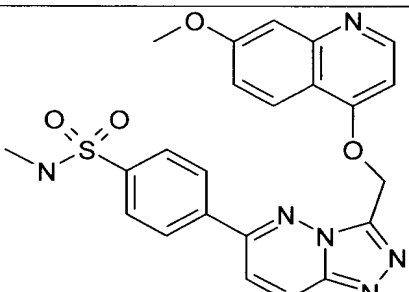
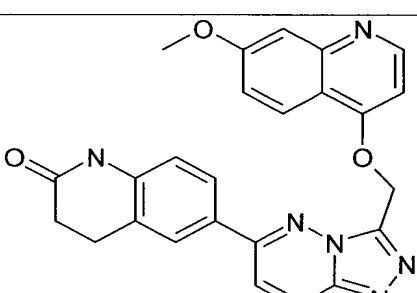
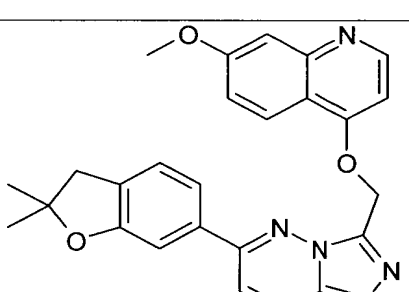
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
177		419	420	A
178		436	436	A
179		452	452	A
180		425	425	A

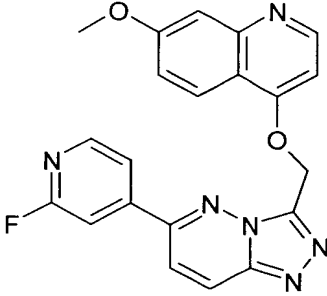
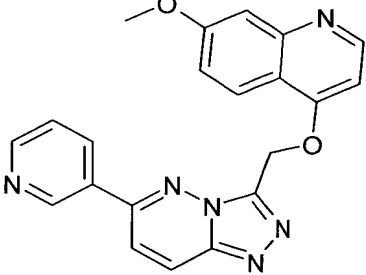
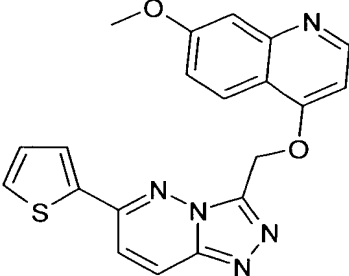
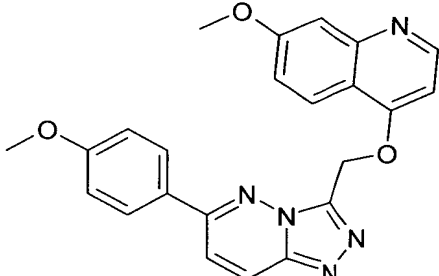
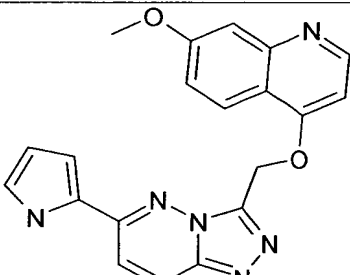
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
181		411	411	A
182		401	401	C
183		338	337	C
184		389	390	A

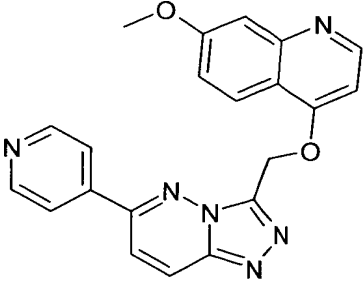
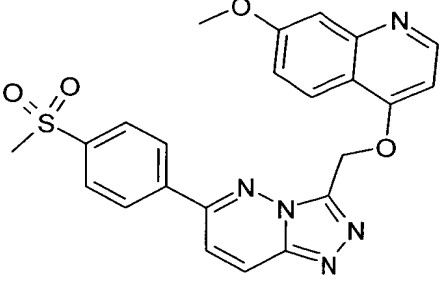
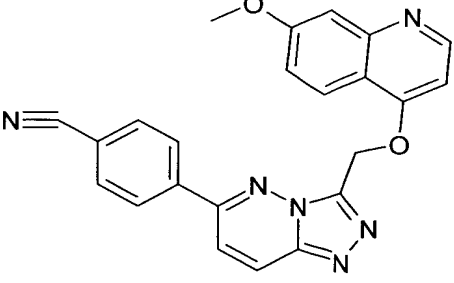
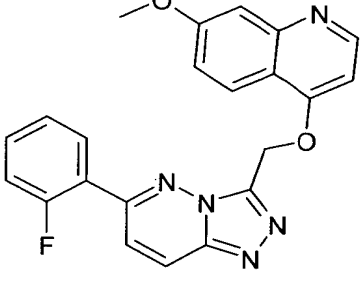
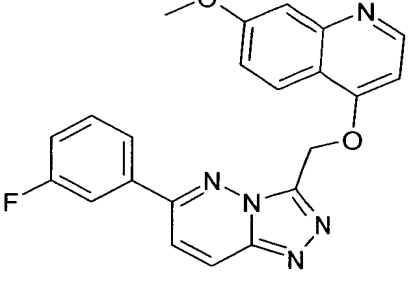
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
185		451	452	A
186		414	415	A
187		414	415	D
188		402	403	A

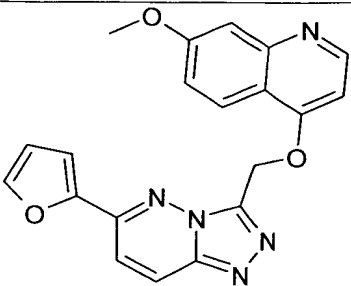
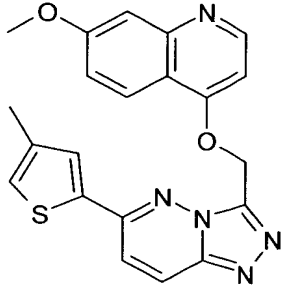
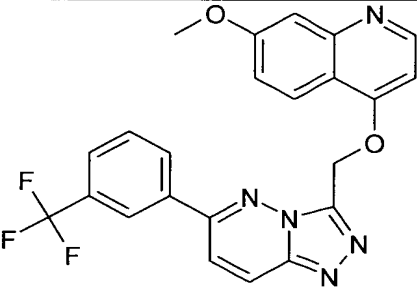
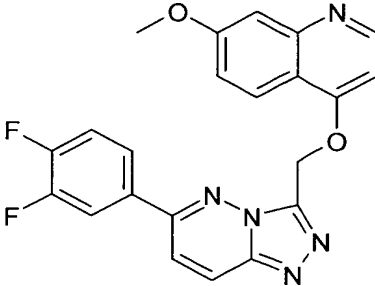
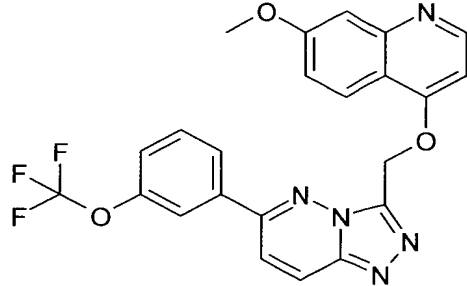
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
189		427	428	A
190		411	412	A
191		431	432	A
192		531	531	A
193		507	507	A

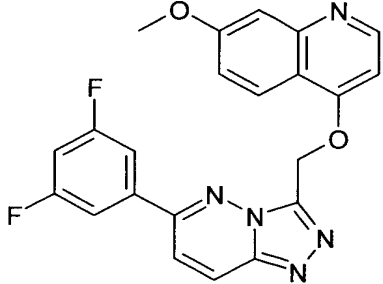
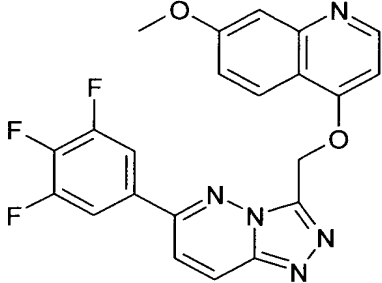
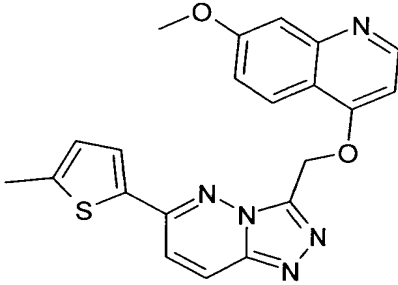
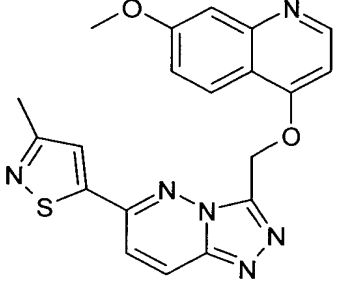
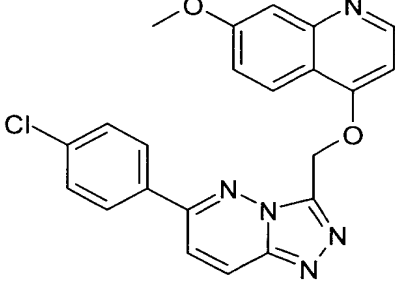
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
194		415	416	A
195		415	416	A
196		411	412	A
197		415	416	A
198		486	486	A

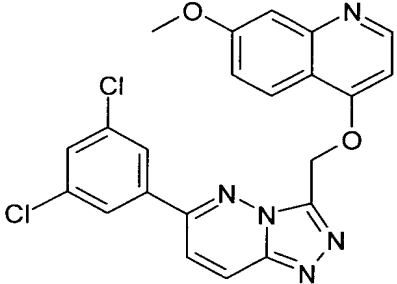
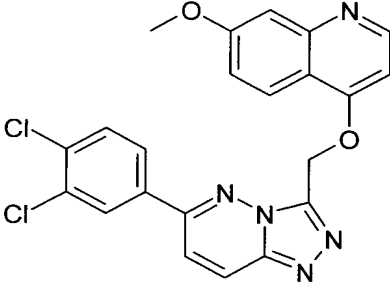
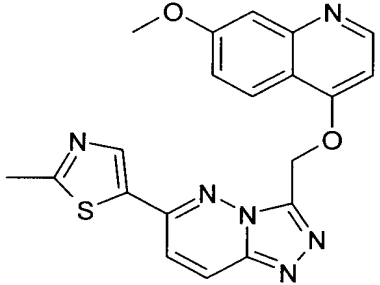
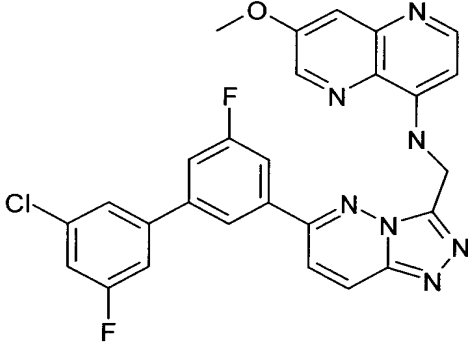
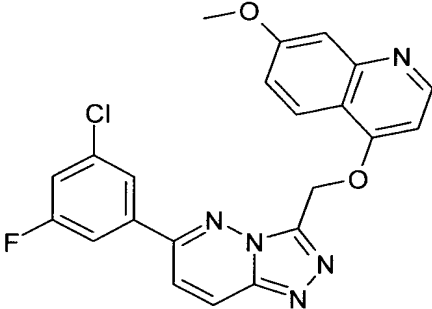
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
199		491	491	A
200		414	415	A
201		477	477	A
202		452	453	A
203		453	454	A

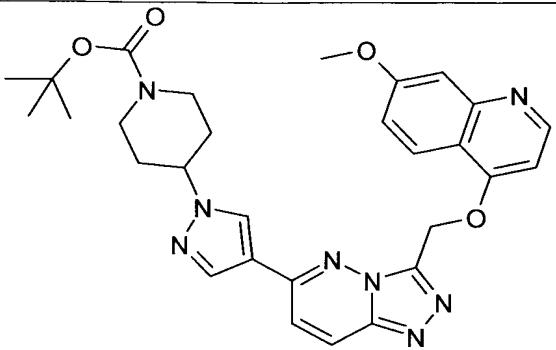
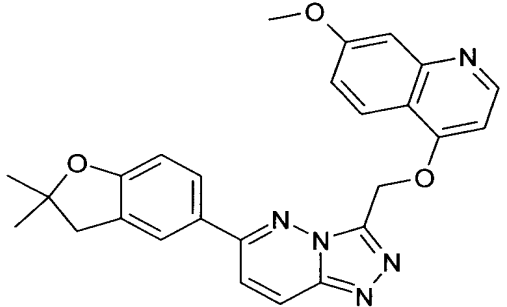
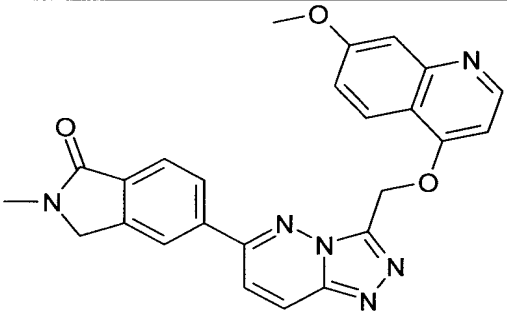
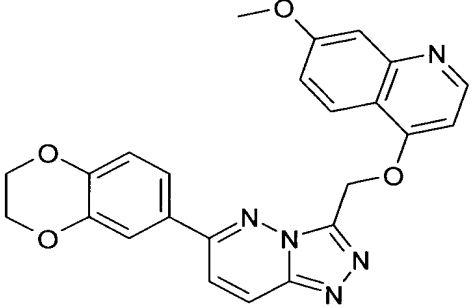
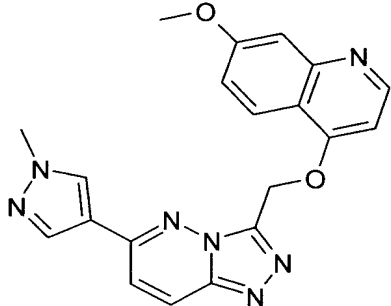
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
204		402	403	A
205		384	385	A
206		389	390	A
207		413	414	A
208		372	373	A

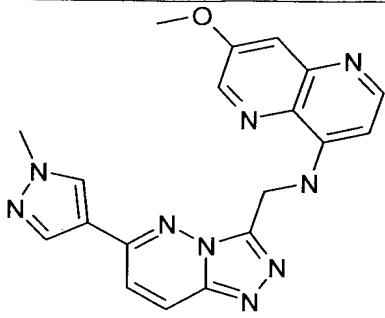
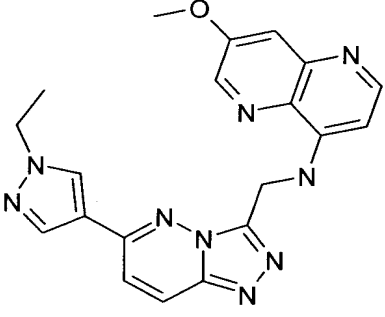
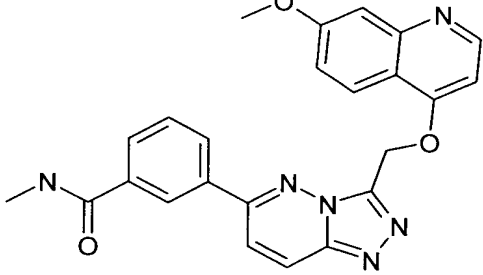
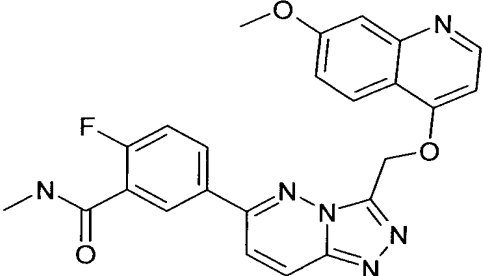
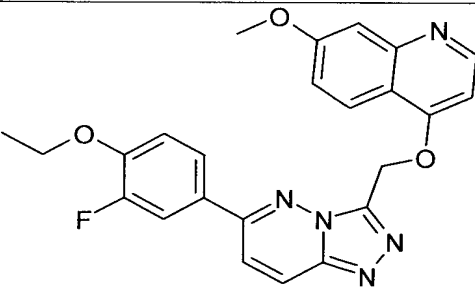
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
209		384	385	A
210		462	462	A
211		408	409	A
212		401	402	A
213		401	402	A

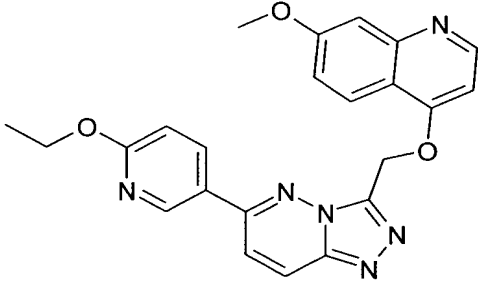
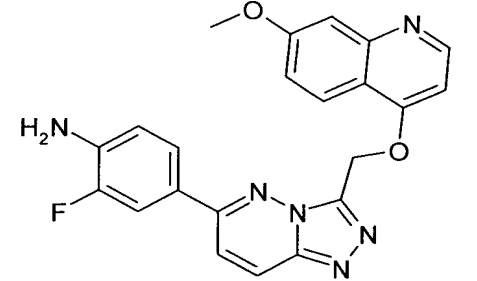
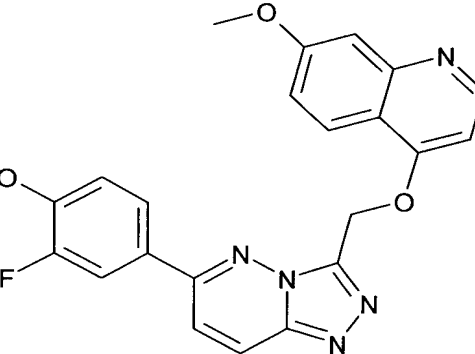
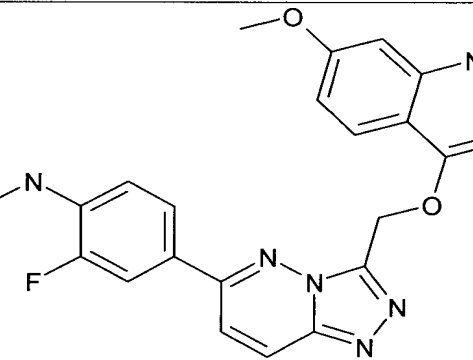
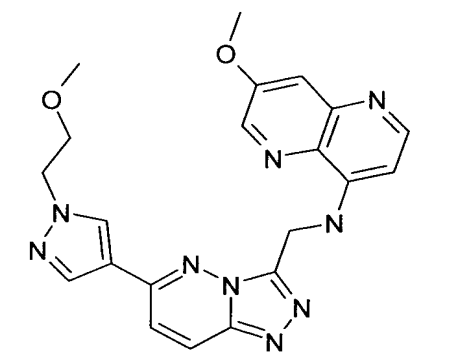
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
214		373	374	A
215		403	404	A
216		451	452	A
217		419	420	A
218		467	468	A

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
219		419	420	A
220		437	438	A
221		403	404	A
222		404	405	A
223		418	418	A

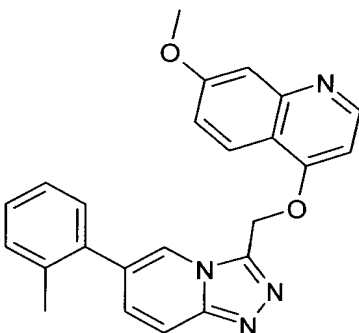
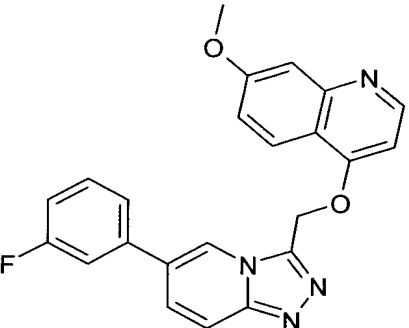
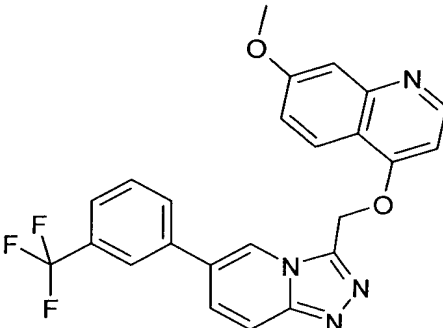
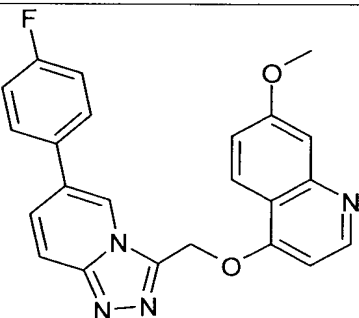
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
224		452	452	A
225		452	452	A
226		404	405	A
227		530	530	D
228		436	436	A

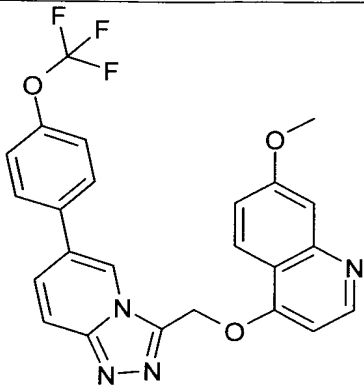
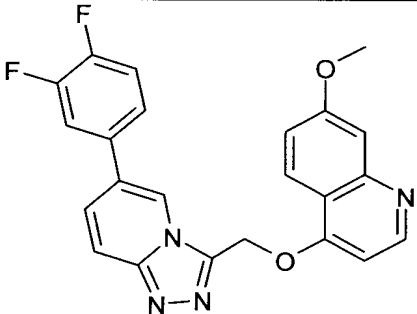
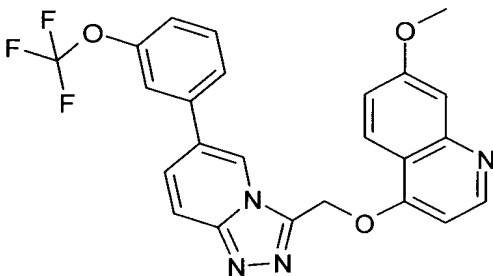
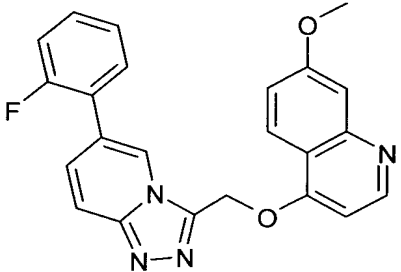
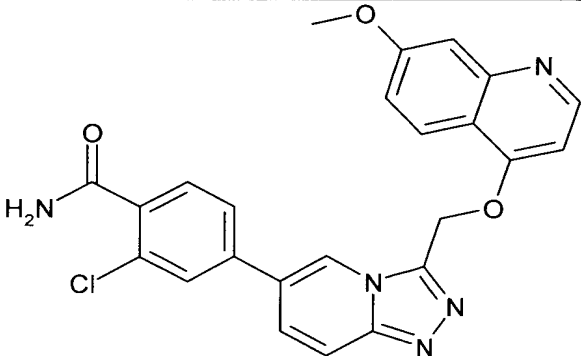
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
229		557	557	A
230		453	454	A
231		452	453	A
232		441	442	A
233		387	388	A

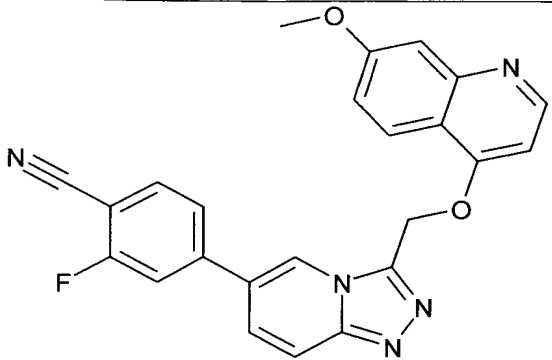
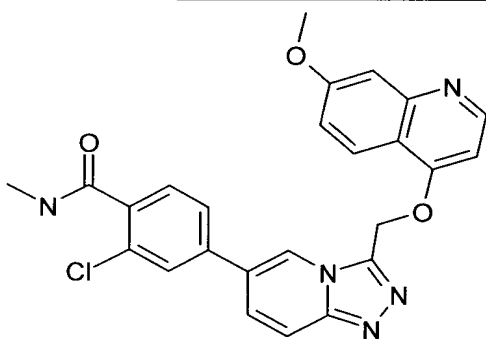
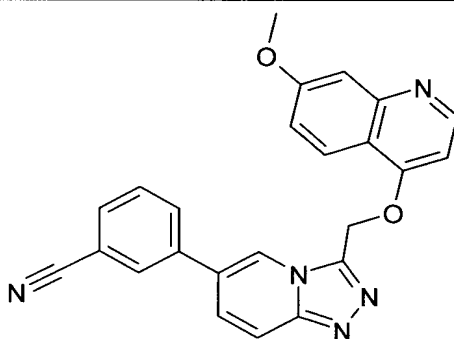
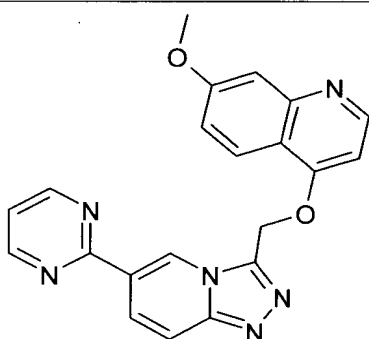
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
234		387	388	D
235		401	402	D
236		440	441	A
237		458	459	A
238		445	446	A

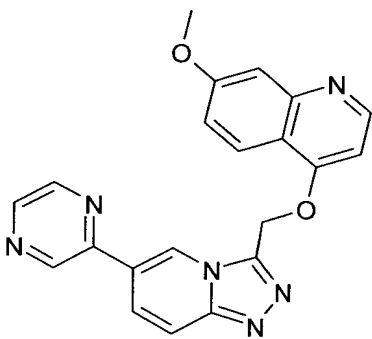
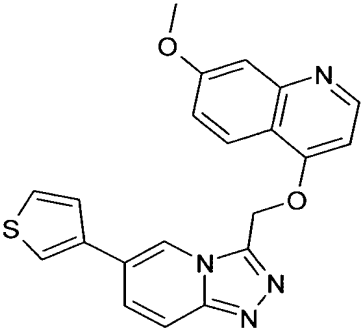
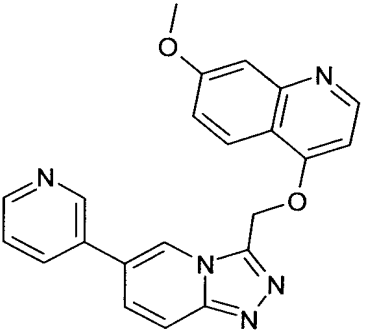
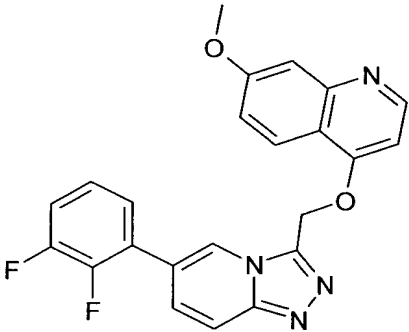
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
239		428	429	A
240		416	417	A
241		417	418	A
242		458	459	A
243		431	432	D

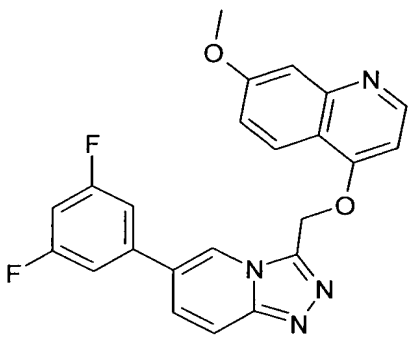
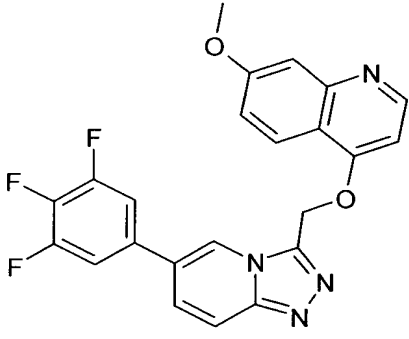
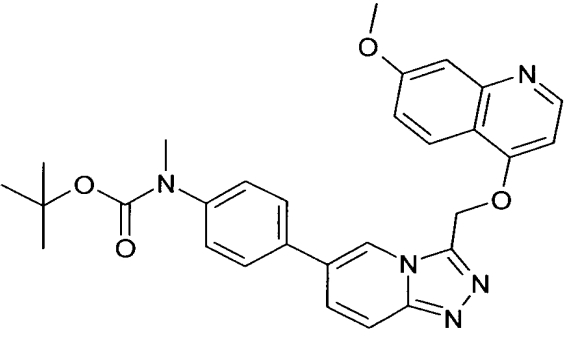
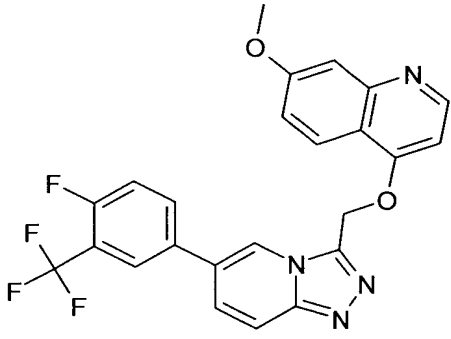
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
244		427	428	D
245		418	419	A
246		436	437	A
247		418	419	D
248		436	437	D

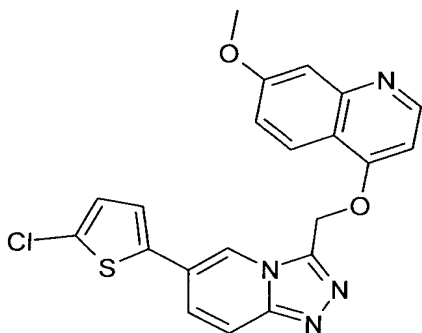
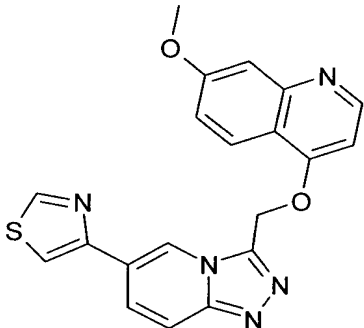
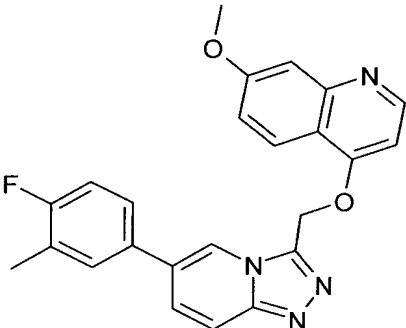
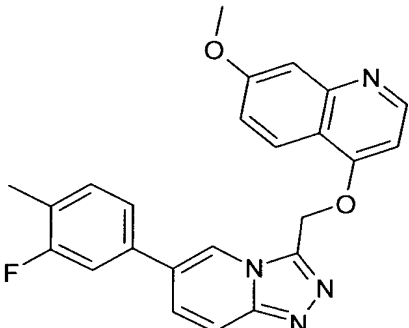
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
249		396	397	A
250		400	401	A
251		450	451	A
252		400	401	A

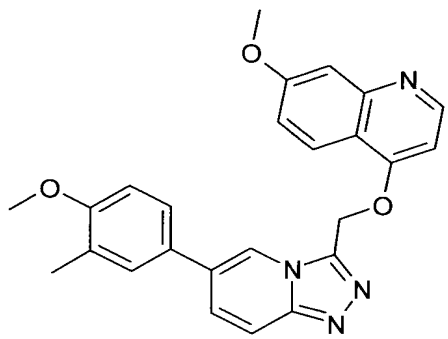
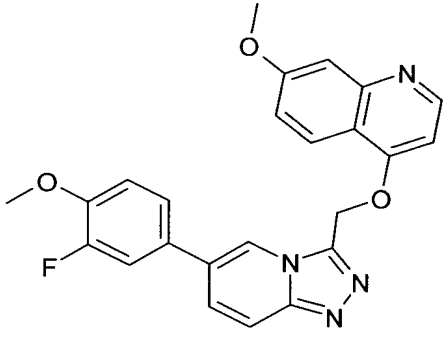
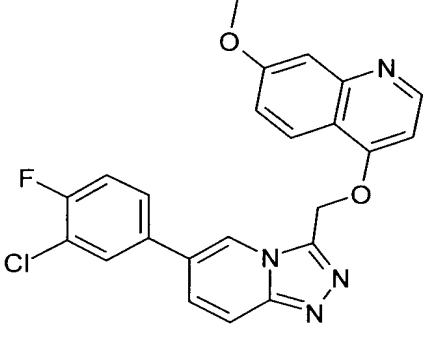
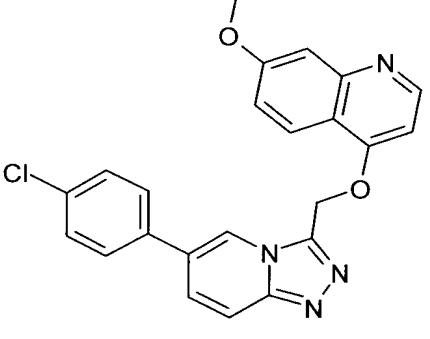
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
253		466	467	A
254		418	419	A
255		466	467	A
256		400	401	A
257		460	460	A

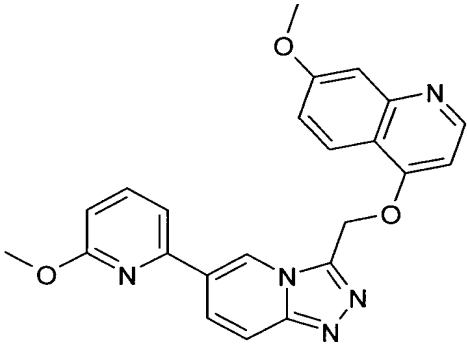
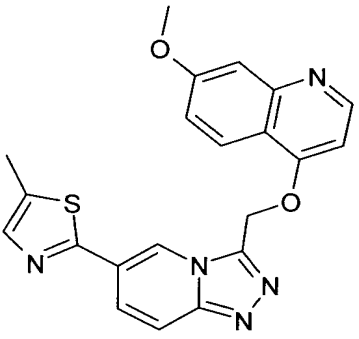
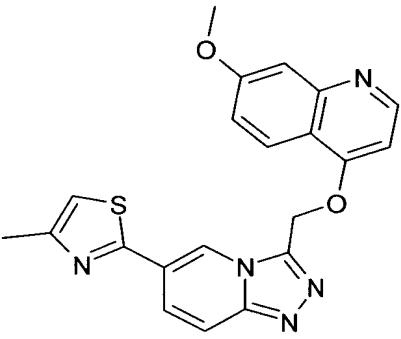
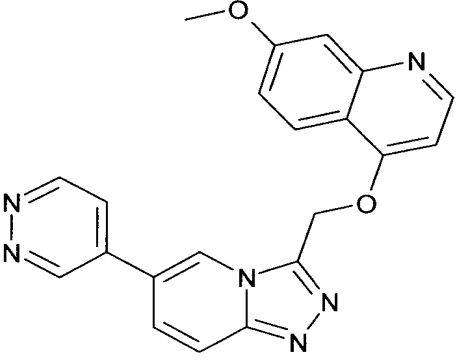
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
258		425	426	A
259		474	474	A
260		407	408	A
261		384	385	A

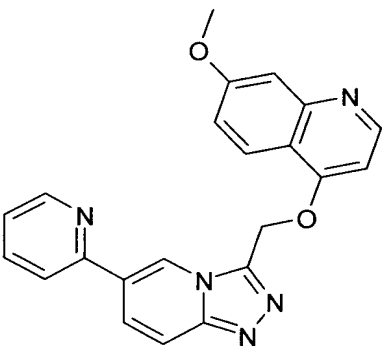
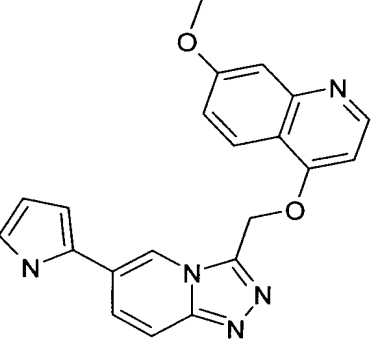
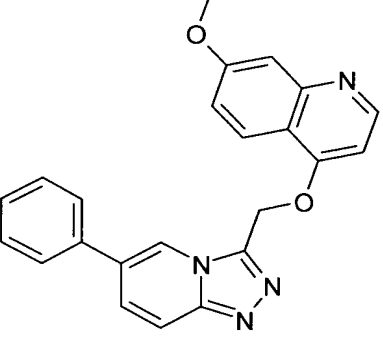
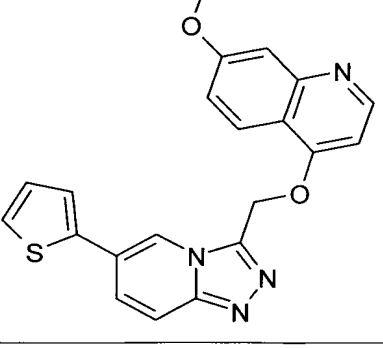
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
262		384	385	A
263		388	389	A
264		383	384	A
265		418	419	A

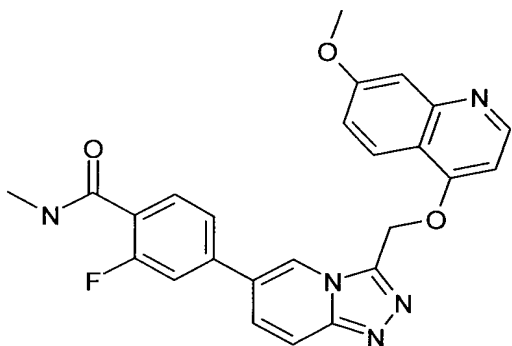
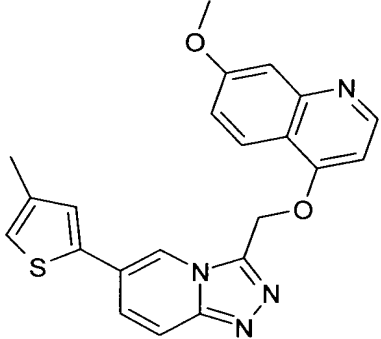
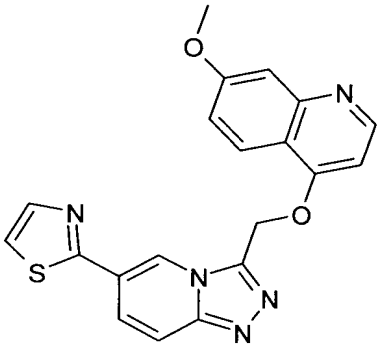
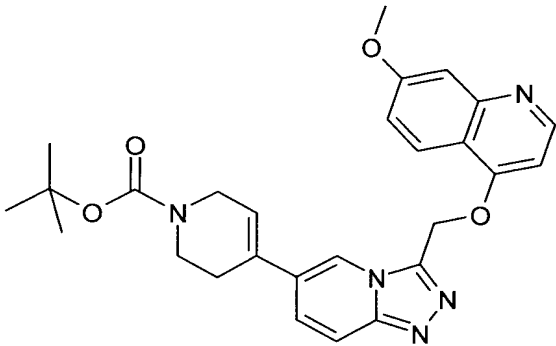
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
266		418	419	A
267		436	437	A
268		512	512	A
269		468	469	A

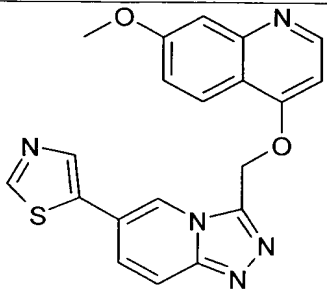
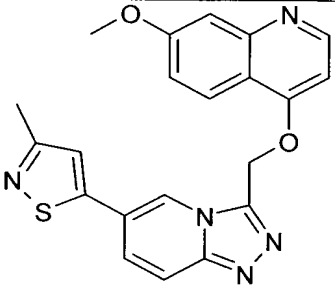
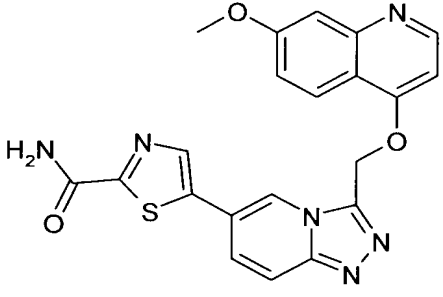
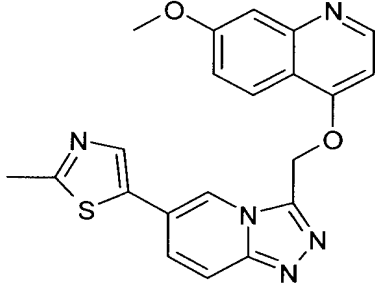
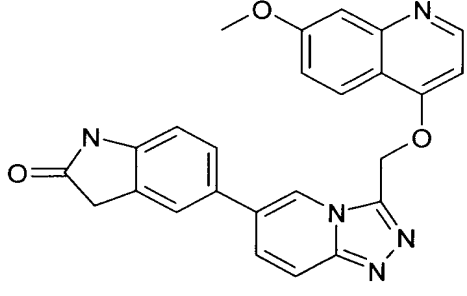
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
270		423	423	A
271		389	390	A
272		414	415	A
273		414	415	A

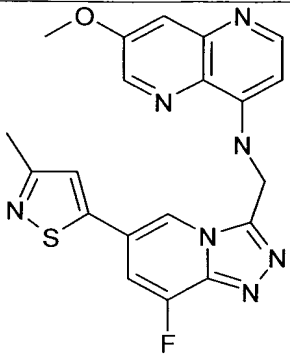
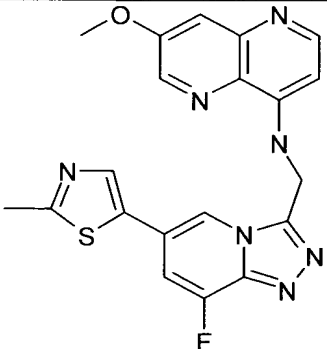
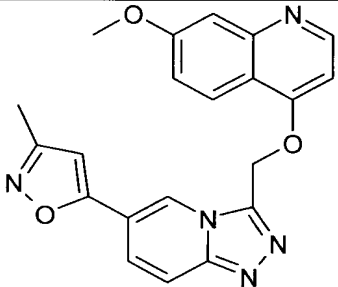
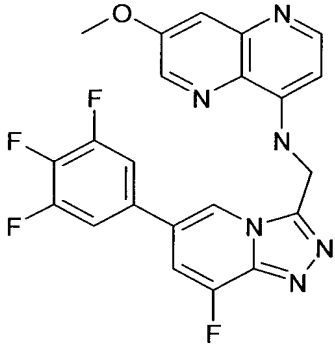
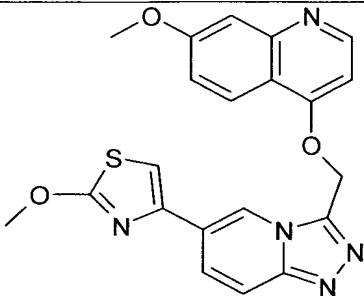
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
274		426	427	A
275		430	431	A
276		435	435	A
277		417	417	A

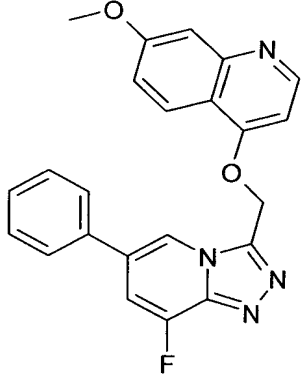
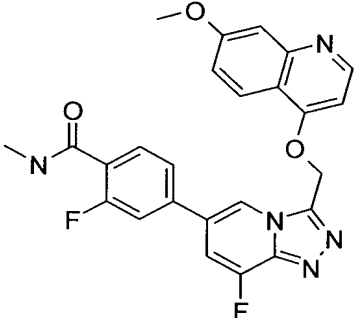
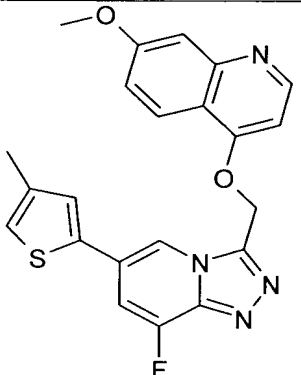
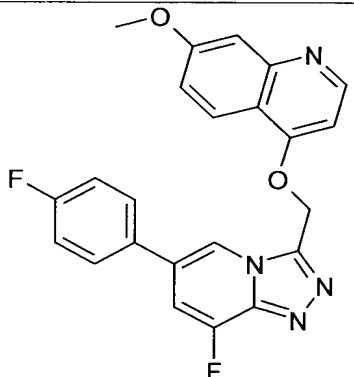
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
278		413	414	A
279		403	404	A
280		403	404	A
281		384	385	A

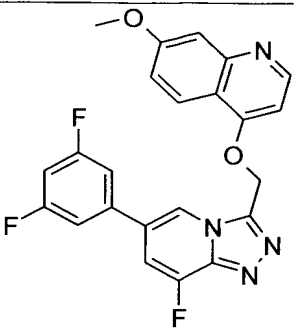
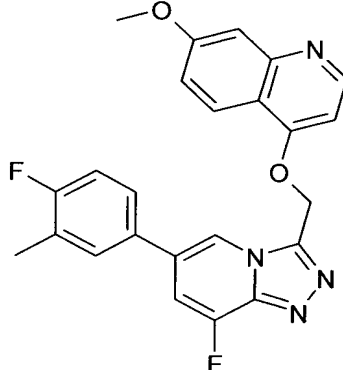
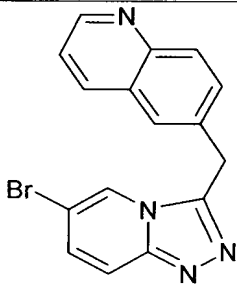
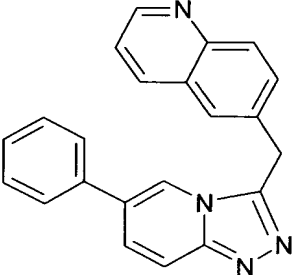
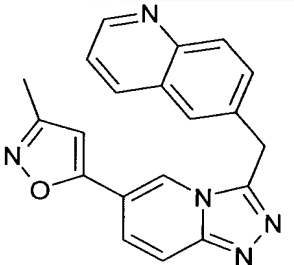
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
282		383	384	A
283		371	372	A
284		382	383	A
285		388	389	A

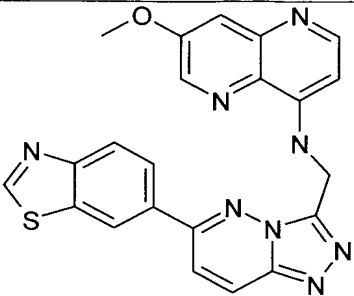
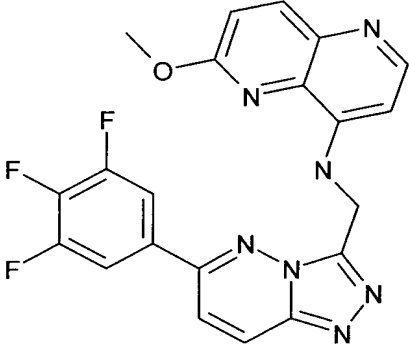
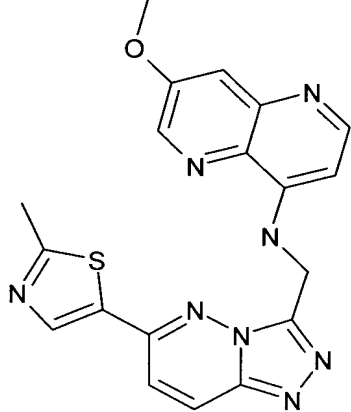
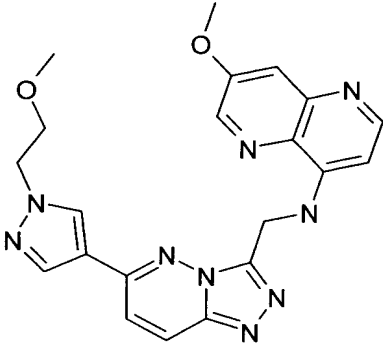
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
286		457	458	A
287		402	403	A
288		389	390	A
289		488	488	A

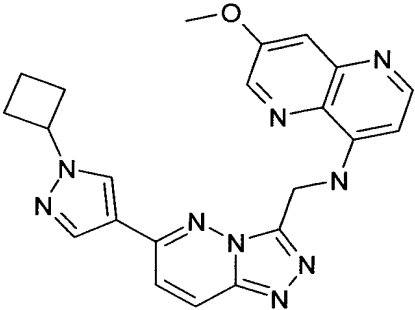
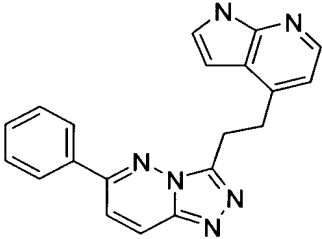
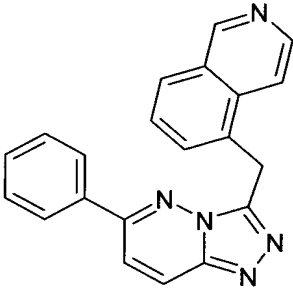
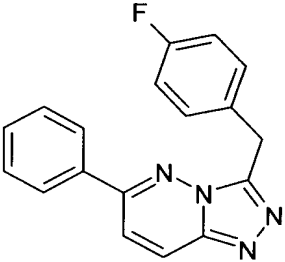
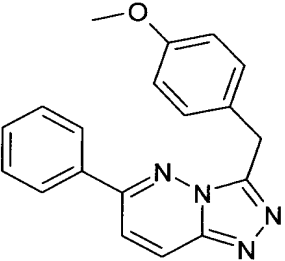
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
290		389	390	A
291		403	404	A
292		432	433	A
293		403	404	A
294		437	438	A

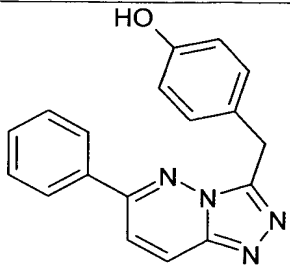
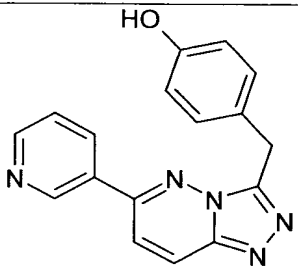
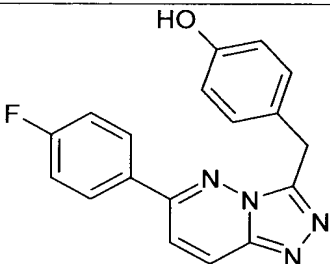
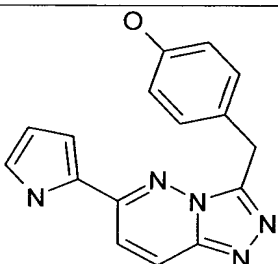
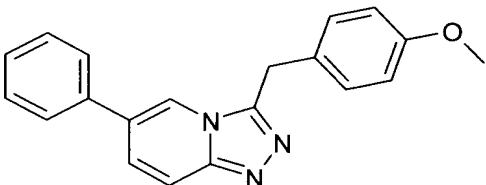
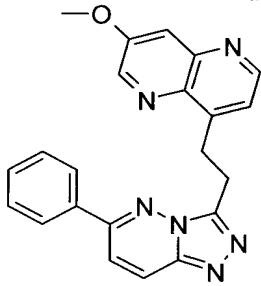
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
295		421	422	D
296		421	422	D
297		387	388	A
298		454	455	D
299		419	420	A

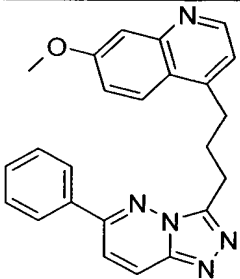
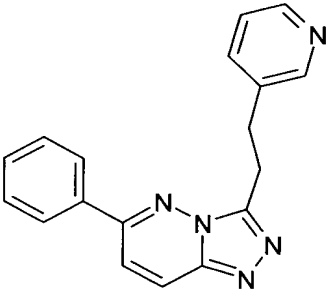
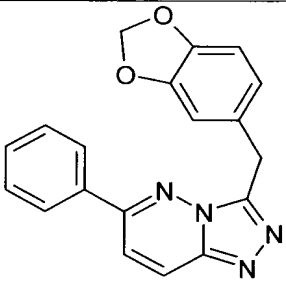
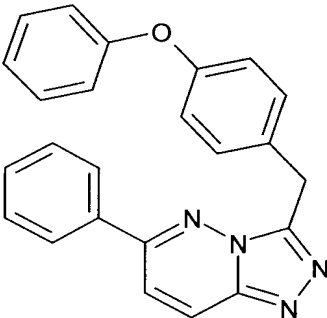
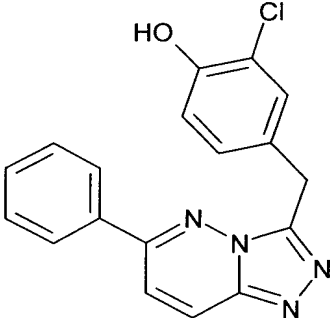
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
300		400	401	A
301		475	476	A
302		420	421	A
303		418	419	A

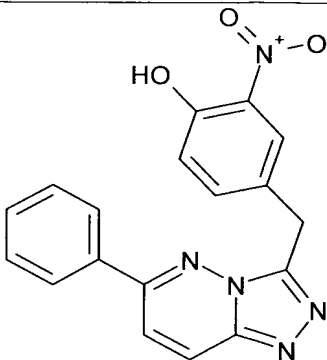
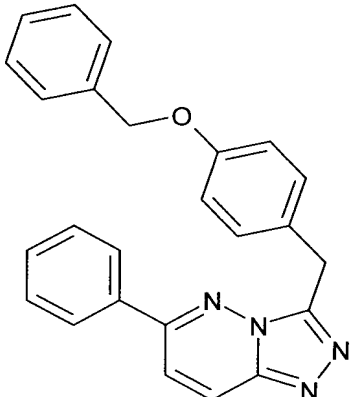
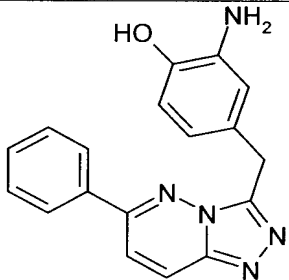
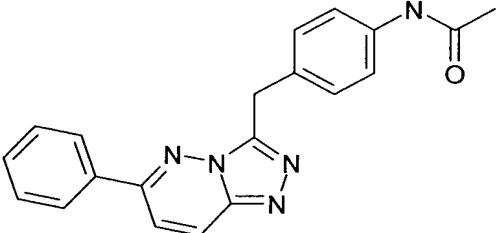
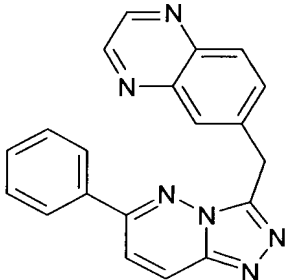
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
304		436	437	A
305		432	433	A
306		339	339,1,341,3	B
307		336	337	A
308		341	342	A

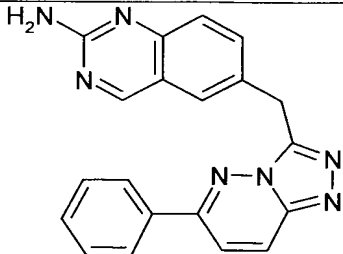
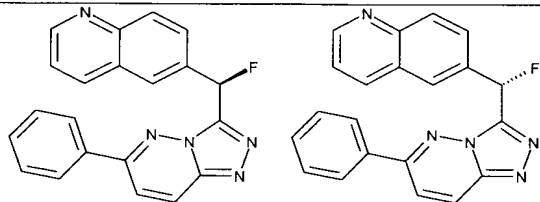
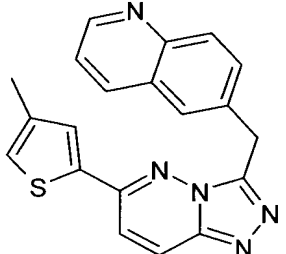
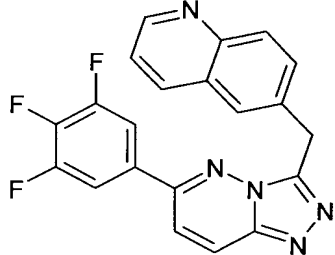
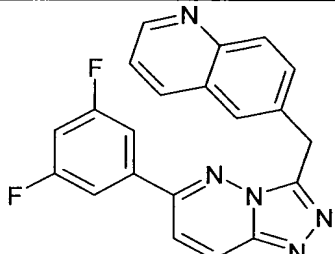
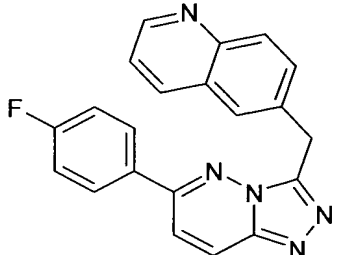
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
309		440	441	D
310		437	438	D
311		404	405	D
312		431	432	D

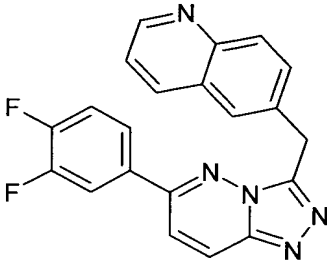
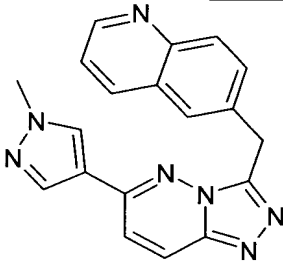
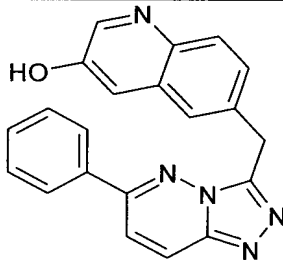
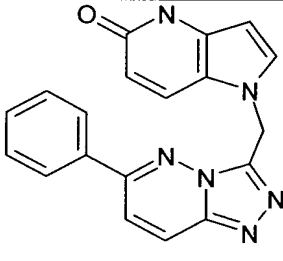
EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
313		427	428	D
314		340	341	E
315		337	338	E
316		304	305	A
317		316	317	A

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
318		302	303	B
319		303	304	A
320		320	321	A
321		291	292	A
322		315	316	A
323		382	383	E

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
324		395	396	E
325		301	459	E
326		330	331	A
327		378	379	A
328		337	337	A

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
329		347	348	A
330		392	393	A
331		317	318	A
332		343	344	A
333		338	339	A

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
334		353	354	A
335		355	356	A
336		357	358	A
337		391	393	A
338		373	374	A
339		355	356	A

EX.	Estrutura	PM	Massa Encontrada	Método Geral
340		373	375	A
341		341	343	A
342		353	354	E
343		342	343	E

Exemplo	Dados de ^1H RMN
4	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,54 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94 (d, $J=9,73$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 5,15 (d, $J=6,19$ Hz, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H)
14	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,26 (s, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 3 H), 7,73 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,07 - 8,13 (m, 2 H), 8,35 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H), 8,47 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H)
34	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 5,16 (d, $J=5,94$ Hz, 2 H) 6,82 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H) 7,95 (t, $J=5,87$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H)
38	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,00 (s, 2 H) 6,52 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,13 (dd, $J=2,46$ Hz, 2 H) 7,27 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H) 7,64 (t, $J=7,64$ Hz, 1 H) 7,80 - 8,11 (m, 3 H) 8,75 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN
39	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,71 (s, 2 H), 7,49 (d, $J=9,54$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, $J=8,35, 3,51$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=8,53, 1,51$ Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,98 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H), 8,46 (d, $J=10,04$ Hz, 1 H), 8,87 (d, $J=5,52$ Hz, 1 H)
40	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 3 H), 7,64 (dd, $J=8,61, 1,96$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H), 8,07 - 8,12 (m, 2 H), 8,45 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J=2,93$ Hz, 1 H)
41	(400 MHz, MeOH) δ ppm 8,73 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=4,3$ Hz, 2 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,66 (d, $J=9,0$ Hz, 3 H), 7,45 - 7,53 (m, 3 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,01 - 7,03 (m, 1 H), 6,91 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H).
42	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,01 (s, 1 H), 8,44 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,18 - 8,30 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 7,94 - 8,06 (m, 3 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 5,36 (s, 2 H).
45	(400 MHz, MeOH) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 8,70 (d, $J=5,30$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 7,90 - 7,99 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 2 H), 7,30 - 7,33 (m, 2 H), 7,10 - 7,14 (m, 1 H), 6,08 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H).
51	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,98 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,51 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=12,00$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=9,73$ Hz, 2 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 7,22 (d, $J=6,06$ Hz, 1 H), 5,43 (d, $J=5,68$ Hz, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,86 (t, $J=6,95$ Hz, 2 H), 2,50 - 2,47 (m, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 2 H).
53	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,59 (s, 1 H), 8,51 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 8,21 - 8,22 (m, 1 H), 7,95 - 7,98 (m, 1 H), 7,73 (d, $J=9,7$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J=6,3$ Hz, 2 H), 4,55 - 4,63 (m, 1 H), 3,93 (s, 3H), 1,49 (s, 3 H), 1,47 (s, 3H).
56	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,87 (s, 3 H), 5,84 (s, 2 H), 7,07 - 7,12 (m, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,53 (m, 3 H), 7,88 - 7,96 (m, 2 H), 8,01 - 8,06 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,30 (d, $J=9,47$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H).
58	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 5,86 (s, 2 H) 7,09 (dd, $J=9,09, 2,27$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 3 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,33 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H)
60	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,32 (s, 3 H) 6,09 (d, $J=0,88$ Hz, 2 H) 7,07 (dd, $J=9,28, 2,46$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 3 H) 8,04 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H).
61	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 5,07 (d, $J=6,19$ Hz, 2 H) 6,82 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,88 - 7,91 (m, 2 H) 8,00 (t, $J=6,20$ Hz, 1 H) 8,19 - 8,28 (m, 3 H) 8,38 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J=2,91$ Hz, 1 H).
65	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,40 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H), 8,00 (t, $J=6,00$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 4 H), 6,83 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 5,19 (d, $J=6,06$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H).
66	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,30 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,83 (d, $J=9,47$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 3 H), 7,51 (t, $J=7,58$ Hz, 2 H), 7,43 (t, $J=7,26$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 6,69 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 4,51 (s, 2 H).
69	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,44 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 2 H), 7,13 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,69 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,38 (s, 2 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN
70	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,76 (s, 2 H) 7,54 - 7,68 (m, 4 H) 7,85 (dd, $J=8,33$, 2,05 Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,09 - 8,17 (m, 2 H) 8,19 (d, $J=1,90$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H).
77	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,96 (d, $J=7,2$ Hz, 3 H), 5,15 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,4$, 4,1 Hz, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 3 H), 7,83 (dd, $J=8,7$, 1,9 Hz, 1 H), 7,92 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 4 H), 8,35 (d, $J=7,4$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 8,84 (dd, $J=4,1$, 1,6 Hz, 1 H).
89	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,74 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,86 - 7,97 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,24 (d, $J=5,05$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J=9,16$, 1,83 Hz, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H).
94	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,16 (t, $J=1,26$ Hz, 1 H), 8,68 - 8,75 (m, 2 H), 7,91 - 7,97 (m, 2 H), 7,85 - 7,88 (m, 1 H), 7,34 (d, $J=2,53$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J=9,16$, 2,59 Hz, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 1,11 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H).
117	(300 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 2,09 (d, $J=7,31$ Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 5,08 (q, $J=7,21$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 4 H) 7,72 (dd, $J=8,62$, 2,05 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,84 (dd, $J=7,45$, 2,19 Hz, 2 H) 8,01 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J=2,92$ Hz, 1 H).
118	(300 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 2,09 (d, $J=7,31$ Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 5,08 (q, $J=7,31$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 4 H) 7,72 (dd, $J=8,55$, 1,97 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,84 (dd, $J=7,45$, 2,19 Hz, 2 H) 8,01 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J=2,92$ Hz, 1 H).
119	(300 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 2,09 (d, $J=7,31$ Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 5,08 (q, $J=7,21$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 4 H) 7,72 (dd, $J=8,62$, 2,05 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,01 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J=2,92$ Hz, 1 H).
120	(300 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 3,48 (s, 3 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 4,18 - 4,27 (m, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 7,33 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 4 H) 7,71 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 2 H) 8,00 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 8,68 (d, $J=2,92$ Hz, 1 H).
123	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 6,02 (s, 2 H), 7,12 (dd, $J=9,16$, 2,46 Hz, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 2 H), 7,50 - 7,61 (m, 3 H), 7,97 (d, $J=9,22$ Hz, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 3 H), 8,55 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=5,30$ Hz, 1 H)
125	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,83 (s, 2 H), 7,21 (d, $J=5,94$ Hz, 2 H), 7,55 - 7,63 (m, 3 H), 8,06 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,45 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H), 8,53 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H)
126	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,66 (s, 2 H), 5,89 (s, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,31 (d, $J=3,92$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 3 H), 7,76 (d, $J=5,68$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 2 H), 8,53 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H)
131	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,81 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,03 (s, 2 H), 7,11 (d, $J=8,72$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,92 - 8,02 (m, 3 H), 8,10 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H), 8,52 - 8,64 (m, 2 H), 8,73 (d, $J=4,42$ Hz, 1 H)
132	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,79 (d, $J=4,42$ Hz, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 6,05 (s, 2 H), 7,12 (dd, $J=9,16$, 2,46 Hz, 1 H), 7,31 - 7,35 (m, 2 H), 7,76 (t, $J=7,64$ Hz, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 3 H), 8,12 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,39 (d, $J=4,80$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H)
135	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,77 (d, $J=4,55$ Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,05 (s, 2 H), 7,12 (dd, $J=9,16$, 2,34 Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,58 (d, $J=7,96$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,42 - 8,50 (m, 1 H), 8,58 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN
155	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 5,25 (d, J=6,19 Hz, 2 H) 6,89 (d, J=5,68 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,65 Hz, 1 H) 7,88 (t, J=1,83 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=1,77 Hz, 3 H) 8,43 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=9,85 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=2,78 Hz, 1 H)
155	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 5,25 (d, J=6,19 Hz, 2 H) 6,89 (d, J=5,68 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,65 Hz, 1 H) 7,88 (t, J=1,83 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=1,77 Hz, 3 H) 8,43 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=9,85 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=2,78 Hz, 1 H)
157	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 5,23 (d, J=6,19 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,65 Hz, 1 H) 7,85 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,93 - 8,04 (m, 2 H) 8,10 (d, J=9,85 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 8,45 - 8,54 (m, 4 H)
157	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 5,23 (d, J=6,19 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,65 Hz, 1 H) 7,85 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,93 - 8,04 (m, 2 H) 8,10 (d, J=9,85 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 8,45 - 8,54 (m, 4 H)
158	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,63 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=9,73 Hz, 1 H), 8,02 (t, J=9,54 Hz, 2 H), 7,93 (d, J=7,20 Hz, 2 H), 7,56 (t, J=7,20 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=7,39 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=2,40 Hz, 1 H), 7,16 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J=9,22, 2,53 Hz, 1 H), 6,61 (q, J=6,44 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,07 (d, J=6,57 Hz, 3 H)
159	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (d, J=9,73 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 2 H), 7,99 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,85 (t, J=5,49 Hz, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 3 H), 7,17 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J=9,16, 2,59 Hz, 1 H), 6,66 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=5,56 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H)
160	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,69 (d, J=4,67 Hz, 1 H), 8,46 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 2 H), 8,00 (d, J=9,73 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=4,80 Hz, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 3 H), 7,36 (d, J=2,40 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J=9,22, 2,40 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H)
161	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,52 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=5,30 Hz, 1 H), 8,14 - 8,21 (m, 2 H), 7,94 - 8,04 (m, 2 H), 7,54 - 7,63 (m, 4 H), 6,85 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 5,20 (d, J=6,06 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H)
171	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,52 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=9,73 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,34 - 8,40 (m, 1 H), 8,05 - 8,15 (m, 2 H), 8,02 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,63 - 7,77 (m, 1 H), 7,57 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=5,56 Hz, 1 H), 5,21 (d, J=6,19 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H)
172	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,51 (d, J=6,19 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,40 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 8,23 - 8,33 (m, 2 H), 8,12 (t, J=5,68 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 5,21 (d, J=6,06 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H)
176	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,51 (d, J=2,91 Hz, 1 H), 8,36 - 8,43 (m, 2 H), 7,85 - 7,95 (m, 3 H), 7,57 (d, J=2,78 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 6,83 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 5,11 (d, J=5,94 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)
182	(300 MHz, DMSO- d_6) ppm 2,56 (s, 4H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 6,87 (dd, J=5,92, 2,27 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,65 (d, J=1,75 Hz, 1H), 8,08-8,16 (m, 2H), 8,17 (d, J=1,75 Hz, 2H), 8,58 (d, J=9,79 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H)
184	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,73 (d, J=5,18 Hz, 1 H), 8,48 - 8,55 (m, 2 H), 8,03 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=9,09 Hz, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H), 7,12 (dd, J=9,22, 2,40 Hz, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H).
194	(400 MHz, MeOH) δ ppm 8,69 (d, J=4,93 Hz, 1 H), 8,35 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 8,08 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H), 7,29 - 7,33 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 6,05 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H).

Exemplo	Dados de ^1H RMN
198	(400 MHz, MeOH) δ ppm 8,68 (d, J=5,43 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=9,73 Hz, 2 H), 8,26 (d, J=6,82 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J=9,47, 2,78 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,72 Hz, 1 H), 7,28 - 7,31 (m, 2 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H).
215	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 6,00 (s, 2 H) 7,19 (dd, J=9,16, 2,46 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 2 H) 8,54 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=5,31 Hz, 1 H)
219	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,06 (s, 2 H) 7,12 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,51 (t, J=9,03 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=6,44 Hz, 2 H) 7,98 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=9,98 Hz, 1 H) 8,62 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=4,80 Hz, 1 H)
220	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,06 (s, 2 H) 7,13 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,99 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 3 H) 8,62 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,05 Hz, 1 H)
222	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,50 (s, 3H) 3,89 (s, 3 H) 5,98 (s, 2 H) 7,12 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=14,91 Hz, 2 H) 7,93 - 8,06 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,63 (d, J=8,97 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H)
224	(400 MHz, DMF) δ ppm 4,31 (s, 3 H) 6,49 (s, 2 H) 7,55 (dd, J=8,84, 2,02 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,41 (d, J=9,22 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=1,14 Hz, 2 H) 8,58 (s, 1 H) 9,02 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 9,16 (d, J=5,31 Hz, 1 H)
233	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 5,93 (s, 2H) 7,13 (dd, J=9,16, 2,59 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,40 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=9,22 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,44 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,73 (d, J=5,30 Hz, 1 H).
234	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 5,12 (d, J=6,19 Hz, 2 H) 6,82 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=9,73 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,19 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,34 (d, J=9,73 Hz, 1H) 8,41 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H).
238	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 (t, J=6,95 Hz, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,19 (q, J=6,95, 2 H), 6,01 (s, 2 H), 7,12 (dd, J=8,91, 2,46 Hz, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 3 H), 7,92 (d, J=7,71 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=9,09 Hz, 2 H), 8,06 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=9,85 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=5,18 Hz, 1 H)
245	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 6,03 (s, 2 H), 7,12 (dd, J=9,16, 2,46 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 7,27 - 7,31 (m, 1 H), 7,34 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 7,90 - 8,00 (m, 2 H), 8,74 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H)
245	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 6,04 (s, 2 H), 7,13 (d, J=10,86 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,45 (d, J=6,44 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=6,63 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=7,45 Hz, 2 H), 7,89 (d, J=12,25 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=9,22 Hz, 1 H), 8,74 (d, J=6,19 Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H)
247	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,91 (s, 3 H), 5,16 (d, J=5,94 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=5,31 Hz, 1 H), 7,32 (t, J=8,34 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 7,83 (d, J=12,51 Hz, 1 H), 8,34 - 8,45 (m, 2 H), 8,50 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 9,11 (s, 2 H)
252	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,02 (s, 2 H) 7,12 (dd, J=9,16 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 3 H) 7,73 - 7,89 (m, 3 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 8,73 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H)
252	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,02 (s, 2 H) 7,12 (dd, J=9,16 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 3 H) 7,73 - 7,89 (m, 3 H) 7,89 - 8,01 (m, 2 H) 8,73 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN
254	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,00 (s, 2 H) 7,12 (dd, J=9,09 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,40 Hz, 1 H) 7,51 - 7,71 (m, 2 H) 7,81 - 8,02 (m, 4 H) 8,74 (d, J=5,30 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H)
259	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,76 (d, J=4,29 Hz, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,03 (s, 2 H) 7,13 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,54 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,85 - 8,04 (m, 4 H) 8,39 (d, J=3,66 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H)
263	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,00 (s, 2 H) 7,12 (dd, J=9,09 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,65 - 7,69 (m, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,92 - 7,97 (m, 3 H) 8,08 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 9,07 (s, 1 H)
266	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 7,11 (dd, J=9,22 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,30 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,60 (d, J=6,95 Hz, 2 H) 7,89 - 8,01 (m, 3 H) 8,75 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,16 (s, 1 H)
267	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 5,99 (s, 2 H) 7,11 (dd, J=2,40 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,79 - 7,93 (m, 3 H) 7,93 - 8,04 (m, 2 H) 8,75 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H)
270	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 7,14 (dd, J=9,16 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,35 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=3,92 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=9,60 Hz, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 2 H) 8,74 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 8,97 (t, 1 H)
279	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,50 (s, 3H) 3,89 (s, 3 H) 6,06 (s, 2 H) 7,13 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=2,40 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,91 - 8,01 (m, 3 H) 8,74 (d, J=5,68 Hz, 1 H) 9,18 (s, 1 H)
283	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 5,92 (s, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,12 (dd, J=8,91, 1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 7,98 (d, J=9,22 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H).
284	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,03 (s, 2 H) 7,13 (dd, J=9,16, 2,34 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=5,30 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,14 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=7,45 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=7,45 Hz, 2 H) 7,85 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=9,22 Hz, 2 H) 8,74 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H).
285	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,03 (s, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 2 H) 7,24 (d, J=5,30 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,81 (dd, J=9,60, 1,14 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=16,55, 9,35 Hz, 2 H) 8,73 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H).
287	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,02 (s, 2 H) 7,14 (dd, J=9,16, 2,46 Hz, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,34 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,76 (dd, J=9,66, 1,45 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=18,88, 9,41 Hz, 2 H) 8,74 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 8,92 (s, 1 H).
290	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,02 (s, 2 H) 7,15 (dd, J=9,28, 2,34 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=10,36 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,74 (d, J=5,43 Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,17 (s, 1 H)
291	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 7,14 (dd, J=9,22, 2,53 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,40 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (dd, J=9,60, 1,52 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=9,22 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H)
295	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 5,14 (d, J=5,94 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=5,18 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,76 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,35 (t, J=6,00 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 9,17 (s, 1 H)

Exemplo	Dados de ^1H RMN
297	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,03 (s, 2 H) 7,07 (s, 1 H) 7,13 (dd, $J=9,09$, 2,53 Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=9,73$, 1,39 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=9,22$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 9,29 (s, 1 H)
298	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 5,16 (d, $J=5,94$ Hz, 2 H) 6,91 (d, $J=5,43$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,83 - 7,94 (m, 3 H) 8,34 (t, $J=5,75$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 9,14 (s, 1 H)
302	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,03 (s, 2 H), 7,04 - 7,42 (m, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=9,47$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=6,06$, 1 H), 8,76 (d, $J=18,95$, 2 H)
306	(400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,72 (s, 1 H) 7,27 (dd, $J=9,59$, 1,56 Hz, 1 H) 7,41 (dd, $J=8,31$, 4,21 Hz, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,69 (dd, $J=9,68$, 0,88 Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 2 H) 8,92 (dd, $J=4,21$, 1,66 Hz, 1 H)
307	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,03 (s, 2 H) 7,49 (t, $J=7,34$ Hz, 1 H) 7,57 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 7,84 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H) 7,93 - 8,02 (m, 1 H) 8,08 (d, $J=9,59$ Hz, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 9,00 (d, $J=6,46$ Hz, 1 H) 9,11 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,22 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H).
308	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 5,00 (s, 2 H) 7,92 (d, $J=9,54$ Hz, 1 H) 8,01 (t, $J=15,56$, 6,53 Hz, 2 H) 8,16 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=9,03$ Hz, 1 H) 9,04 (d, $J=8,03$ Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,23 (d, $J=4,52$ Hz, 1 H)
315	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,06 (s, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 3 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,83 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,01 - 8,11 (m, 3 H), 8,21 (d, $J=6,06$ Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H), 8,55 (d, $J=5,94$ Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H)
323	(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,84 (t, $J=7,33$ Hz, 2 H), 3,93 - 4,00 (m, 5 H), 7,33 (d, $J=4,42$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 4 H), 7,59 (s, 1 H), 7,85 (dd, $J=7,45$, 1,77 Hz, 2 H), 8,11 (d, $J=9,73$ Hz, 1 H), 8,69 (d, $J=4,42$ Hz, 1 H), 8,72 (d, $J=2,90$ Hz, 1 H)
328	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,48 (s, 2 H) 6,90 (d, $J=8,33$ Hz, 1 H) 7,14 (dd, $J=8,11$, 1,39 Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=1,46$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,71 (m, 3 H) 7,94 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,05 - 8,22 (m, 2 H) 8,42 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H), 10,2 (br, 1H).
332	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,01 (s, 3 H) 3,34 (s, 1 H) 4,53 (s, 2 H) 7,32 (d, $J=7,60$ Hz, 2 H) 7,51 (d, $J=7,45$ Hz, 2 H) 7,59 (s, 3 H) 7,94 (d, $J=9,50$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 2 H) 8,42 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H).
336	(300 MHz, MeOH) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 4,79 (s, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,51 (dd, $J=8,33$, 4,38 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,90 (m, 1 H) 7,95 - 8,01 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,14 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,79 (dd, $J=4,31$, 1,68 Hz, 1 H).
337	(300 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,85 (s, 2 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,57 (dd, $J=8,18$, 6,43 Hz, 2 H) 7,82 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,08 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=8,33$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,90 (d, $J=4,24$ Hz, 1 H).
338	(300 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,85 (s, 2 H) 6,97 - 7,06 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 3 H) 7,84 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 7,93 (t, $J=4,90$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=8,48$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=8,77$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 8,89 (dd, $J=4,17$, 1,68 Hz, 1 H).
339	(300 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,84 (s, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,39 (dd, $J=8,18$, 4,24 Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=8,70$, 1,97 Hz, 1 H) 7,88 - 7,96 (m, 3 H) 8,01 - 8,13 (m, 2 H) 8,16 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,89 (dd, $J=4,24$, 1,61 Hz, 1 H).

Exemplo	Dados de ^1H RMN
340	(300 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,84 (s, 2 H) 7,34 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 7,40 (dd, $J=8,18, 4,24$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=9,65$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,69 (m, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,83 (dd, $J=8,62, 2,05$ Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,08 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=9,06$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,89 (dd, $J=4,17, 1,68$ Hz, 1 H).
341	(300 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,01 (s, 3 H) 4,79 (s, 2 H) 7,25 (s, 1 H) 7,38 (dd, $J=8,33, 4,24$ Hz, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,88 (dd, $J=4,24, 1,61$ Hz, 1 H).
342	(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,74 (s, 2 H) 7,45 (d, $J=2,63$ Hz, 1 H) 7,53 (dd, $J=8,62, 1,90$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 7,84 (d, $J=8,62$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=6,65, 3,00$ Hz, 2 H) 8,42 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 8,51 (d, $J=2,78$ Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).
343	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,98 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H), 5,99 (s, 2 H), 6,05 (d, $J=9,39$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 3 H), 7,93 (d, $J=9,59$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H), 8,10 - 8,16 (m, 2 H), 8,46 (d, $J=9,78$ Hz, 1 H), 11,44 (br. s., 1 H)

Embora as propriedades farmacológicas dos compostos da invenção corrente variem com a mudança estrutural, no geral, a atividade possuída por estes compostos pode ser demonstrada *in vivo*. As propriedades farmacológicas dos compostos desta invenção podem ser confirmadas por vários ensaios farmacológicos *in vitro*. Os ensaios farmacológicos exemplificados, que seguem, foram realizados com os compostos de acordo com a invenção. Os compostos exemplificados da presente invenção demonstraram um K_i entre 20 μM e 0,3 nM. Os valores de atividade ilustrativos são fornecidos na tabela seguinte.

Ex.	cMet K_i (μM)
1	0,0070
3	0,4004
4	0,0032
12	20
13	6,6667
14	6,6667
17	0,0093
18	0,0066
19	1,9075
20	0,5562
21	0,8054
23	0,1329
24	0,0174
33	0,0732
34	0,0159
38	0,0370
39	0,0505
40	0,0075
41	4,2537

Ex.	cMet K _i (μM)
45	0,0121
50	0,0238
52	0,0050
53	0,0067
55	0,0009
58	2,0618
59	0,0845
61	0,3994
62	0,0017
66	1,2312
67	0,7584
68	0,5563
69	0,3749
70	0,0229
73	0,0128
75	0,0022
79	0,0834
82	0,2617
84	0,0261
85	0,0020
86	0,0024
87	20
88	0,1516
89	0,0079
91	0,0192
112	1,5765
118	0,0026
121	0,0054
122	0,0272
134	0,1161
140	0,0052
141	0,0029
144	0,1688
148	0,0092
152	0,4837
154	0,0502
164	0,1410
167	0,0733
170	0,0508
172	0,0027
176	0,0012
186	0,0062
187	0,0049
199	0,0345
202	0,0024
203	0,0075
208	0,0237
209	0,0089
214	0,0176
222	0,0016
226	0,0047
229	0,0402
231	0,0067

Ex.	cMet K _i (μM)
232	0,0026
279	0,0197
281	0,0631
282	0,0095
283	0,0048
289	0,0526
294	0,0028
295	0,0269
296	0,0089
297	0,0032
302	0,0003
306	0,0490
309	0,0020
311	0,0070
314	3,2855
315	0,2199
317	0,8465
319	0,8532
321	0,2408
324	1,6093
325	20
326	0,3936
333	0,1071
334	0,4160
336	0,0007
341	0,0091
343	0,7203

TESTE BIOLÓGICO

A eficácia dos compostos da invenção como inibidores da atividade relacionada com HGF é demonstrada como segue.

Ensaio de receptor c-Met

5 Clonagem, Expressão e Purificação de Domínio da Quinase de c-Met

Um produto de PCR que abrange os resíduos 1058 a 1365 de c-Met (domínio da quinase de c-Met) é gerado a partir de Fígado Humano QuickClone[®] cDNA (Invitrogen) usando iniciador avançado 5'-
10 ATTGACGGATCCATGCTAAATCCAGAGCTGGTCCAGGCA-3' (SEQ ID NO. 1) e iniciador reverso 5'-ACAACAGAATTCAATACG GAGCGACACATTTTACGTT-3' (SEQ ID NO. 2). O produto de PCR é clonado em um vetor de expressão pFastBac1 modificado (que abriga o gene para a glutathione S-transferase de *S. japonicum* imediatamente a montante do

sítio de clonagem múltiplo) usando técnicas biológicas moleculares padrão. A fusão do gene do domínio da quinase GST-c-Met (GST-Met) é transposto no DNA de *Baculovirus* de tamanho natural usando o sistema BacToBac® (Invitrogen). Células High5 são infectadas com o *Baculovirus* recombinante por 72 h a 27° C. As células infectadas são colhidas pela centrifugação e a pelota é armazenada a -80° C. A pelota é recolocada em suspensão em tampão A (50 mM de HEPES, pH 8,0, 0,25 M de NaCl, 10 mM de 2-mercaptoetanol, 10 % (p/v) de glicerol, 0,5 % (v/v) de coquetel inibidor de protease (Sigma P8340), agitada a 4° C até a homogeneidade, e as células são rompidas pela microfluidização (Microfluidics) a 10.000 psi (69 MPa). O lisado resultante é centrifugado a 50.000 x g por 90 min a 4° C, e o sobrenadante é absorvido em 10 ml de glutathiona sefarose® 4B (Amersham) pelo método de batelada. A pasta fluida é oscilada suavemente durante a noite a 4° C. A resina de glutathiona é colhida pela centrifugação e lavada três vezes com 40 ml de tampão A pelo método de batelada. A resina é lavada três vezes com tampão B (tampão A ajustado a 0,1 M de NaCl, menos inibidores de protease). A proteína é eluída com tampão B contendo 25 mM de glutathiona reduzida. As frações eluídas são analisadas pela SDS-PAGE e concentradas a <10 ml (~10 mg/ml de proteína total). A proteína concentrada é separada pela cromatografia de exclusão de tamanho Superdex® 200 (Amersham) em tampão C (25 mM de Tris, pH 7,5, 0,1 M de NaCl, 10 mM de 2-mercaptoetanol, 10 % de glicerol). As frações são analisadas pela SDS-PAGE e as frações apropriadas são reunidas e concentradas a ~1 mg/ml. A proteína é aliquoteada e armazenada a -80° C.

Purificação alternative de GST-cMET humano a partir de células de *Baculovirus*

As células de *Baculovirus* são quebradas em 5x (volume/peso) de Tampão de Lise (50 mM de HEPES, pH 8,0, 0,25 M de NaCl, 5 mM de mercaptoetanol, 10 % de glicerol mais Inibidores de Protease Completo

(Roche (#10019600), 1 tablete por 50 ml de tampão). A suspensão de célula lisada é centrifugada a 100.000 x g (29.300 rpm) em uma ultracentrifuga Beckman rotor Ti45 por 1 hora. O sobrenadante é incubado com 10 ml de Glutathione Sefarose 4B da Amersham Biosciences (#27-4574-01). A incubação é realizada durante a noite em um ambiente frio (aproximadamente 8° C). A resina e o sobrenadante são vertidos em uma coluna descartável apropriadamente dimensionada e o fluxo através do sobrenadante foi coletado. A resina é lavada com 10 volumes de coluna (100 ml) de Tampão de Lise. O GST-cMET é eluído com 45 ml de Glutathione 10 mM (Sigma #G-4251) em Tampão de Lise. A eluição é coletada como frações de 15 ml. As alíquotas das frações de eluição são conduzidas em SDS PAGE (gel a 12 % de Tris Glicina, Invitrogen, #EC6005BOX). O gel é tingido com 0,25 % de Azul de Coomassie. As frações com GST-cMET são concentradas com um Concentrador Vivaspem de 20 ml (#VS2002; 10,00 PM de corte) a um volume final menor do que 2,0 ml. A solução de GST-cMET concentrada é aplicada a uma coluna Superdex 75 16/60 (Amersham Biosciences #17 - 1068-01) equilibrada com 25 mM de Tris, pH 7,5, 100 mM de NaCl, 10 mM de mercaptoetanol, 10 % de glicerol. O GST-cMET é eluído com uma rodada isocrática do tampão acima, com o eluente coletado em frações de 1,0 ml. as frações com leituras de OD₂₈₀ significantes são conduzidas em um outro gel a 12 % de Tris Glicina. Os tubos de pico com GST-cMET são reunidos e a OD₂₈₀ é lida com o tampão de coluna listado acima como o tampão branco.

A fosforilação do GST-cMET purificado é realizada incubando-se a proteína por 3 h na temperatura ambiente com o seguinte:

25

Concentração Final

a) 100 mM de ATP (Sigma #A7699)	25 mM
b) 1,0 M de MgCl ₂ (Sigma #M-0250)	100 mM
c) 200 mM de Ortovanadato de Sódio (Sigma #S-6508)	15 mM
d) 1,0 M de Tris-HCl, pH 7,00 (doméstico)	50 mM

e) H₂O

f) GST-cMET 0,2 a 0,5 mg/ml

Depois da incubação, a solução é concentrada em um Concentrador Vivaspem de 20 ml a um volume menor do que 2,00 ml. A
5 solução é aplicada à mesma coluna Superdex 75 16/60 usada acima depois da re-equilíbrio. O GST-cMET é eluído como descrito acima. As frações de eluição que correspondem ao primeiro pico eluído no cromatograma são conduzidos em um gel a 12 % de Tris Glicina, como acima, para identificar as frações com GST-cMET. As frações são reunidas e a OD₂₈₀ é lida com o
10 tampão de coluna usado como o branco.

Um tampão de reação de quinase é preparado como segue:

Por 1 L

	60 mM de HEPES pH 7,4	Estoque 1 M	16,7 X	60 ml
	50 mM de NaCl	Estoque 5 M	100 X	10 ml
15	20 mM de MgCl ₂	Estoque 1 M	50 X	20 ml
	5 mM de MnCl ₂	Estoque 1 M	200 X	5 ml

Quando o ensaio é realizado, adicionar fresco:

	2 mM de DTT	Estoque 1 M	500 X
	0,05 % de BSA	Estoque a 5 %	100 X
20	0,1 mM de Na ₃ OV ₄	Estoque 0,1 M	1000 X

O tampão de HTRF contém:

50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 100 mM de NaCl, 0,1 % de BSA, 0,05 % de Tween 20, 5 mM de EDTA

Adicionar fresco SA-APC (PJ25S Phycolink Conjugado de
25 Estreptavidina-Alofocianina, Prozyme Inc.) e Eu-PT66 (anticorpo anti-fosforotirosina rotulado com Eu-W1024 PT66, AD0069, Lote 168465, Perkin-Elmer Inc.) para atingir a concentração final:

0,1 nM de Eu-PT66 final

11 nM de SA-APC final

Métodos:

1. Diluir a enzima GST-cMet (P) em tampão de quinase como segue:

Preparar 8 nM de solução de trabalho de GST-cMet (P) (7,32 μ M a 8 nM, 915 X, 10 μ L a 9,15 ml). Em uma placa clara de 96 reservatórios [Costar # 3365] adicionar 100 μ L em onze colunas, em uma coluna adicionar apenas 100 μ L de tampão de reação de quinase.

2. Preparação da placa de ensaio:

Usar Biomek FX para transferir 10 μ L da enzima GST-cMet (P) 8 nM, 48,4 μ L de tampão de reação de quinase, 1,6 μ L de composto (em DMSO) (Começar com uma concentração a 10 mM, 1 mM e 0,1 mM, diluição sequencial 1:3 para atingir 10 pontos de teste) em uma placa clara costar de 96 reservatórios [Costar # 3365], misturar diversas vezes. Depois incubar a placa na temperatura ambiente por 30 minutos.

3. Preparar Gastrin e solução de trabalho de ATP em tampão de reação de quinase como segue:

Preparar 4 μ M de Gastrin e 16 μ M de solução de trabalho de ATP

			Por 10 ml
20	Gastrin	Estoque de 4 μ M (500 μ M a 4 μ M, 125 X)	80 μ L
	ATP	Estoque de 16 μ M (1000 μ M a 16 μ M, 62,5 X)	160 μ L

Usar Biomek FX para adicionar 20 μ l de ATP e solução de trabalho de Gastrin à placa de ensaio para iniciar a reação, incubar a placa na temperatura ambiente por 1 hora.

4. Transferir 5 μ L de produto de reação no final de 1 h em 80 μ L de tampão HTRF na placa preta [Costar # 3356], lre no Discover depois de 30 min de incubação.

Resumo da condição de ensaio:

K_M ATP * - 6 μ M

[ATP]	-	4 μ M
K _M Gastrin/p(EY)	-	3,8 μ M
[gastrin]	-	1 μ M
[enzima]	-	1 nM

5 K_M ATP, K_M gastrin para as várias enzimas foram determinados por rotulação de HTRF/³³P e métodos de HTRF.

Os Exemplos 1 a 28, 30, 33 e 34, 36 e 37, e 39 a 48 exibiram atividade com valores de IC₅₀ menores do que 0,5 μ M.

Ensaio de autofosforilação com base em célula c-Met

10 As células PC3 humanas e CT26 de camundongo são disponíveis e obtidas da ATCC. As células foram cultivadas em um meio de crescimento contendo RPMI 1640, penicilina/estreptomicina/glutamina (1X) e 5 % de FBS. 2 x 10⁴ células em meio foram plaqueadas por reservatório em uma placa de 96 reservatórios e incubadas a 37 °C durante a noite. As células

15 foram privadas de soro pela substituição do meio de crescimento com meio básico (DMEM de glicose baixa + 0,1 de BSA, 120 μ L por reservatório) a 37° C por 16 horas. Os compostos (1 mM e 0,2 mM) em 100 % de DMSO foram diluídos em série (1:3) 3333 vezes em uma placa de 96 reservatórios, diluindo 1:3 com DMSO das colunas 1 a 11 (colunas 6 e 12 não recebem nenhum

20 composto). As amostras de composto (2,4 μ L por reservatório) foram diluídas com meio básico (240 μ L) em uma placa de 96 reservatórios. As células foram lavadas uma vez com meio básico (GIBCO, DMEM 11885-076) depois a solução de composto foi adicionada (100 μ L). As células foram incubadas a 37 °C por 1 hora. Uma solução (2 mg/ml) de CHO-HGF (7,5 μ L) foi diluída

25 com 30 ml de meio básico para fornecer uma concentração final de 500 ng/ml. Este meio contendo HGF (120 μ L) foi transferido a uma placa de 96 reservatórios. Os compostos (1,2 μ L) foram adicionados ao meio contendo HGF e bem misturados. A mistura de meio/HGF/composto (100 μ L) foi adicionada às células (concentração de HGF final - 250 ng/ml) depois

incubadas a 37 °C por 10 minutos. Um tampão de lisado de célula (20 ml) foi preparado contendo 1 % de Triton X-100, 50 mM de Tris pH 8,0, 100 mM de NaCl, inibidor de protease (Sigma, #P-8340) 200 µL, inibidor de protease da Roche (Completo, # 1-697-498) 2 tabletes, Inibidor de Fosfatase II (Sigma, #P-5726) 200 µL, e uma solução de vanadato de sódio (contendo 900 µL de PBS, 100 µL de NaVO₃ a 300 mM, 6 µL de H₂O₂ (30 % de estoque) e agitada na temperatura ambiente por 15 minutos) (90 µL). As células foram lavadas uma vez com 1X PBS frio (GIBCO, #14190-136), depois tampão de lise (60 µL) foi adicionado e as células foram incubadas em gelo por 20 minutos.

O ensaio de IGEN foi realizado como segue: pérolas de estreptavidina Dynabeads M-280 foram pré-incubadas com anti-HGFR humano biotilado (240 µL de anti-HGFR humano (R&D system, BAF527 ou BAF328) cerca de 100 µg/ml + 360 µL de Pérolas (IGEN #10029 + 5,4 µL de tampão - PBS/1 % BSA/0,1 % Tween20) rotacionando-se por 30 minutos na temperatura ambiente. As pérolas de anticorpo (25 µL) foram transferidas para uma placa de 96 reservatórios. A solução de lisado de célula (25 µL) foi transferida adicionada e a placa foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Anti-fosfotirosina 4G10 (Upstate 05-321) (19,7 µL de anticorpo + 6 ml de 1X PBS) (12,5 µL) foi adicionada a cada reservatório, depois incubada por 1 hora na temperatura ambiente. Anti-IgG de camundongo ORI-Tag (ORIGEN #110087) (24 µL de anticorpo + 6 ml de tampão) (12,5 µL) foi adicionado a cada reservatório, depois incubados na temperatura ambiente por 30 minutos. 1X PBS (175 µL) foi adicionado a cada reservatório e a eletroquimioluminescência foi lida por um IGEN M8. Os dados brutos foram analisados usando uma equação de ajuste de 4 parâmetros em XLFit. Os valores de IC₅₀ são depois determinados usando o software Grafit. Os exemplos 2, 4, 6 a 8, 11, 13, 15 a 21, 23 a 26, 36 e 37, 39, 41, e 43 e 44 exibiram atividade em células PC3 com valores IC₅₀ menores do que 1,0 µM. Os exemplos 2, 4, 6 a 8, 11 a 13, 15 a 21, 23 a 26, 36 e 37, 41, e 43 e 44

exibiram atividade em células CT26 com valores IC_{50} menores do que 1,0 μ M.

5 rHu-bFGF: Concentração de estoque de 180 ng/ μ L: R&D rHu-bFGF: Adicionados 139 μ L do veículo apropriado acima ao frasco liofilizado de 25 μ g. 13,3 μ L do frasco de estoque [180 ng/ μ L] e adicionados 26,6 μ L de veículo para produzir uma concentração final de 3,75 μ M de concentração.

10 Preparação de disco de nitrocelulose: A ponta de uma agulha de calibre 20 foi cortada quadrada e chanfrada com papel esmeril para criar um punção. esta ponta foi depois usada para cortar discos de $\cong$ 0,5 mm de diâmetro a partir de uma folha de papel de filtro de nitrocelulose (Gelman Sciences). Os discos preparados foram depois colocados em tubos de microcentrífuga Eppendorf contendo soluções de 0,1 % de BSA em veículo de PBS, 10 μ M de rHu-VEGF (R&D Systems, Mineápolis, MN) ou 3,75 μ M de rHu-bFGF (R&D Systems, Mineápolis, MN) e deixados embeber por 45 a 15 60 min antes do uso. Cada disco de filtro de nitrocelulose absorves aproximadamente 0,1 μ L da solução.

No ensaio de microbolsa de rato, os compostos da presente invenção inibirão a angiogênese a uma dose de menos do que 50 mg/kg/dia.

Modelo de Tumor

20 Células A431 (ATCC) são expandidas em cultura, colhidas e injetadas subcutaneamente em camundongos nus fêmeas de 5 a 8 semanas de idade (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 5 a 15). A administração subsequente de composto pela gavagem oral (10 a 200 mpk/dose) começa em qualquer momento do dia 0 ao dia 29 após a inoculação da célula de tumor e 25 no geral continua uma vez ou duas vezes ao dia durante a duração do experimento. A progressão do crescimento do tumor é seguida por três medições de calibre dimensional e registrado como uma função do tempo. A análise estatística inicial é feita pelas medições repetidas da análise de variação (RMANOVA), seguida pelo teste *post hoc* de Scheffe para

comparações múltiplas. Veículo sozinho (Ora-Plus, pH 2,0) é o controle negativo. Os compostos da presente invenção serão ativos nas doses menores do que 150 mpk.

Modelos de Tumor

5 As células de tumor de glioma humano (células U87MG, ATCC) são expandidas em cultura, colhidas e injetadas subcutaneamente em camundongos nus fêmeas de 5 a 8 semanas de idade (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 10). A administração subsequente de composto pela gavagem oral ou pela IP (10 a 100 mpk/dose) começa a qualquer momento do
10 dia 0 ao dia 29 após a inoculação de célula de tumor e no geral continua uma vez ou duas vezes ao dia durante a duração do experimento. A progressão do crescimento de tumor é seguida por medições de calibre tridimensional e registrada como uma função do tempo. A análise estatística inicial é feita pela análise de medidas repetidas de variação (RMANOVA), seguida pelo teste de
15 *post hoc* de Scheffe para comparações múltiplas. O veículo sozinho (captisol ou semelhante) é o controle negativo. Os compostos da presente invenção serão ativos a 150 mpk.

 As células de tumor de adenocarcinoma gástrico humanas (células MKN45, ATCC) são expandidas em cultura, colhidas e injetadas
20 subcutaneamente em camundongos nus fêmeas de 5 a 8 semanas de idade (CD1 nu/nu, Charles River Labs) (n = 10). A administração subsequente de composto pela gavagem oral ou pela IP (10 a 100 mpk/dose) começa em qualquer momento do dia 0 ao dia 29 após a inoculação de célula de tumor e no geral continua uma vez ou duas vezes ao dia durante a duração do
25 experimento. A progressão do crescimento de tumor é seguido por medições de calibre tridimensional e registrados como uma função do tempo. A análise estatística inicial é feita pela análise de medição repetida de variação (RMANOVA), seguido pelo teste de *post hoc* de Scheffe para comparações múltiplas. O veículo sozinho (captisol ou semelhante) é o controle negativo.

Os compostos da presente invenção serão ativos a 150 mpk.

FORMULAÇÕES

Também abrangidos dentro desta invenção está uma classe de composições farmacêuticas que compreendem os compostos ativos da invenção corrente em associação com um ou mais carreadores e/ou diluentes e/ou adjuvantes não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis (coletivamente aludidos aqui como materiais “carreadores”) e, se desejado, outros ingredientes ativos. Os compostos ativos da presente invenção podem ser administrados por qualquer via adequada, preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica adaptada para uma tal via, e em uma dose eficaz para o tratamento planejado. Os compostos e composições da presente invenção, por exemplo, podem ser administrados oral, mucósica, tópica, retal, pulmonarmente tal como pela pulverização de inalação ou parentalmente incluindo intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, intramuscular, intrasternalmente e técnicas de infusão, em formulações de unidade de dosagem contendo carreadores, adjuvantes e veículos farmacêuticamente aceitáveis convencionais.

Os compostos farmacêuticamente ativos desta invenção podem ser processados de acordo com métodos convencionais da farmácia para produzir agentes medicinais para a administração aos pacientes, incluindo seres humanos e outros mamíferos.

Para a administração oral, a composição farmacêutica pode estar na forma, por exemplo, de um tablete, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é preferivelmente feita na forma de uma unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do ingrediente ativo. Os exemplos de tais unidades de dosagem são tabletes ou cápsulas. Por exemplo, estas podem conter uma quantidade de ingrediente ativo de cerca de 1 a 2000 mg, preferivelmente de cerca de 1 a 500 mg. Uma dose diária adequada para um ser humano ou outro mamífero pode variar amplamente dependendo da

condição do paciente e outros fatores, mas, uma vez mais, pode ser determinada usando métodos de rotina.

A quantidade dos compostos que são administrados e o regime de dosagem para tratar uma condição de doença com os compostos e/ou composições desta invenção depende de uma variedade de fatores, incluindo a idade, peso, sexo e condição médica do paciente, do tipo de doença, da severidade da doença, da via e frequência de administração, e do composto particular utilizado. Assim, o regime de dosagem pode variar amplamente, mas pode ser determinado rotineiramente usando métodos padrão. Uma dose diária de cerca de 0,01 a 500 mg/kg, preferivelmente entre cerca de 0,01 e cerca de 50 mg/kg, e mais preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg de peso corporal pode ser apropriada. A dose diária pode ser administrada em uma a quatro doses por dia.

Para propósitos terapêuticos, os compostos ativos desta invenção são ordinariamente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via indicada de administração. Se administrados *per os*, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio dos ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma acácia, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, e/ou álcool polivinílico, e depois tabletado ou encapsulado para a administração conveniente. Tais cápsulas ou tabletes podem conter uma formulação de liberação controlada como pode ser fornecido em uma dispersão de composto ativo em hidroxipropilmetil celulose.

No caso de psoríase e outras condições de pele, pode ser preferível aplicar uma preparação tópica dos compostos desta invenção à área afetada duas a quatro vezes ao dia.

As formulações adequadas para a administração tópica

incluem preparações líquidas ou semi-líquidas adequadas para a penetração através da pele (por exemplo, linimentos, loções, ungüentos, cremes ou pastas) e gotas adequadas para a administração ao olho, ouvido ou nariz. Uma dose tópica adequada de ingrediente ativo de um composto da invenção é 0,1 mg a 150 mg administradas de uma a quatro, preferivelmente de uma a duas vezes ao dia. Para a administração tópica, o ingrediente ativo pode compreender de 0,001 % a 10 % p/p, por exemplo, de 1 % a 2 % em peso da formulação, embora o mesmo possa compreender tanto quanto 10 % p/p, mas preferivelmente não mais do que 5 % p/p, e mais preferivelmente de 0,1 % a 1 % da formulação.

Quando formulados em um ungüento, os ingredientes ativos podem ser utilizados com base de ungüento parafínico ou um miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base de creme de óleo em água. Se desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir, por exemplo pelo menos 30 % p/p de um álcool poliídrico tal como propileno glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietileno glicol e misturas destas. A formulação tópica pode desejavelmente incluir um composto, que realça a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Os exemplos de tais realçadores de penetração dérmica incluem DMSO e análogos relacionados.

Os compostos desta invenção também podem ser administrados por um dispositivo transdérmico. Preferivelmente a administração transdérmica será realizada usando um emplastro do tipo reservatório e membrana porosa ou de uma variedade de matriz sólida. Em cada caso, o agente ativo é liberado continuamente do reservatório ou microcápsulas através de uma membrana no adesivo permeável de agente ativo, que está em contato com a pele ou mucosa do receptor. Se o agente ativo é absorvido através da pele, um fluxo controlado e pré determinado do agente ativo é administrado ao receptor. No caso de microcápsulas, o agente

encapsulante também pode funcionar como a membrana.

A fase oleosa das emulsões desta invenção pode ser constituída de ingredientes conhecidos em uma maneira conhecida. Embora a fase possa compreender meramente um emulsificador, a mesma pode compreender uma mistura de pelo menos um emulsificador com uma gordura ou um óleo ou tanto com uma gordura quanto um óleo. Preferivelmente, um emulsificador hidrofílico é incluído junto com um emulsificador lipofílico, que atua como um estabilizador. Também é preferido incluir tanto um óleo quanto uma gordura. Junto, o(s) emulsificador(es) com ou sem estabilizador(es) compõe(m) a chamada cera emulsificadora, e a cera junto com o óleo e gordura compõem a chamada base de ungüento emulsificador, que forma a fase dispersa oleosa das formulações cremosas. Emulsificadores e estabilizadores de emulsão adequados para o uso na formulação da presente invenção incluem Tween 60, Span 80, álcool cetoestearílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila, lauril sulfato de sódio, distearato de glicerila sozinho ou com uma cera ou outros materiais bem conhecidos na técnica.

A escolha de óleos ou gorduras adequados para a formulação está fundamentada na obtenção das propriedades cosméticas desejadas, visto que a solubilidade do composto ativo na maioria dos óleos prováveis de serem usados nas formulações de emulsão é muito baixa. Assim, o creme deve ser preferivelmente um produto não gorduroso, que não manche e lavável com consistência adequada para evitar vazamento dos tubos ou outros recipientes. Os ésteres de alquila de cadeia reta ou ramificada, mono ou dibásicos tais como di-isoadipato, estearato de isocetila, diéster de propileno glicol de ácidos graxos de coco, miristato de isopropila, oleato de decila, palmitato de isopropila, estearato de butila, palmitato de 2-etilexila ou uma mistura de ésteres de cadeia ramificada pode ser usada. Estes podem ser usados sozinhos ou em combinação dependendo das propriedades requeridas.

Alternativamente, os lipídeos de alto ponto de fusão tais como parafina mole branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais podem ser usados.

As formulações adequadas para a administração ao olho também incluem gotas oculares em que os ingredientes ativos são dissolvidos ou colocados em suspensão em carreadores adequados, especialmente um solvente aquoso para os ingredientes ativos. Os ingredientes ativos estão preferivelmente presentes em tais formulações em uma concentração de 0,5 a 20 %, vantajoamente de 0,5 a 10 % e particularmente de cerca de 1,5 % p/p.

As formulações para a administração parenteral podem estar na forma de soluções ou suspensões de injeção estéril isotônica aquosas ou não aquosas. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis usando um ou mais dos carreadores ou diluentes mencionados para o uso nas formulações para a administração oral ou usando-se outros agentes de dispersão ou umectação e agentes de suspensão adequados. Os compostos podem ser dissolvidos em água, polietileno glicol, propileno glicol, etanol, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de amendoim, óleo de gergelim, álcool benzílico, cloreto de sódio, goma de tragacanto e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e amplamente conhecidos na técnica farmacêutica. O ingrediente ativo também pode ser administrado por injeção como uma composição com carreadores adequados incluindo solução salina, dextrose ou água ou com ciclodextrina (isto é, Captisol), solubilização de co-solvente (isto é, propileno glicol) ou solubilização micelar (isto é, Tween 80).

A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetáveis estéreis em um diluente ou solvente não tóxicos parenteralmente aceitáveis, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos estéreis, fixos são convencionalmente utilizados como um

solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo brando pode ser utilizado, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico encontram uso na preparação dos injetáveis.

5 Para a administração pulmonar, a composição farmacêutica pode ser administrada na forma de um aerossol ou com um inalador incluindo aerossol de pó seco.

 Supositórios para a administração retal do medicamento podem ser preparados misturando-se o medicamento com um excipiente não
10 irritante adequado tal como manteiga de cacau e polietileno glicóis que são sólidos nas temperaturas comuns mas líquidos na temperatura retal e portanto fundirão no reto e liberarão o medicamento.

 As composições farmacêuticas podem ser submetidas às operações farmacêuticas convencionais tais como esterilização e/ou podem
15 conter adjuvantes convencionais, tais como preservantes, estabilizadores, agentes umidificantes, emulsificadores, tampões etc. Tabletes e pílulas podem ser adicionalmente preparadas com revestimentos entéricos. Tais composições também podem compreender adjuvantes, tais como agentes umidificantes, adoçantes, flavorizantes e perfumantes.

20 O precedente é meramente ilustrativo da invenção e não é intencionado a limitar a invenção aos compostos divulgados. Variações e mudanças, que são óvias a uma pessoa habilitada na técnica são planejadas para estar dentro do escopo e natureza da invenção, que são definidos, nas reivindicações anexas.

25 A partir da descrição precedente, uma pessoa habilitada na técnica pode facilmente averiguar características essenciais desta invenção, e sem divergir do seu espírito e escopo, pode fazer várias mudanças e modificações da invenção para adaptá-la aos vários usos e condições.

 Nenhum efeito toxológico inaceitável é esperado quando os

compostos da presente invenção são administrados de acordo com a presente invenção.

Todas as referências, patentes, pedidos e publicações mencionadas, são por meio deste incorporadas por referência em sua
5 totalidade, como se aqui escritas.

LISTAGEM DE SEQUENCIA

<110> AMGEN INC.
 Albrecht, Brian K.
 Bauer, David
 Bellon, Steven
 Bode, Christiane M.
 Booker, Shon
 Boezio, Alessandro A.
 Choquette, Deborah
 Harmange, Jean-Christophe
 Hirai, Satoko
 Hungate, Randall W.
 Kim, Tae-Seong
 Lewis, Richard
 Liu, Longbin
 Lohman, Julia
 Norman, Mark H.
 Potashman, Michele
 Siegmund, Aaron C.
 Springer, Stephanie
 Stec, Markian
 Xi, Ning
 Yang, Kevin

<120> Derivados heterocíclicos fundidose métodos de uso

<130> A-1151-WO-PCT

<140> A ser designados
 <141> 2007-07-13

<150> US 60/830,882
 <151> 2006-07-14

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

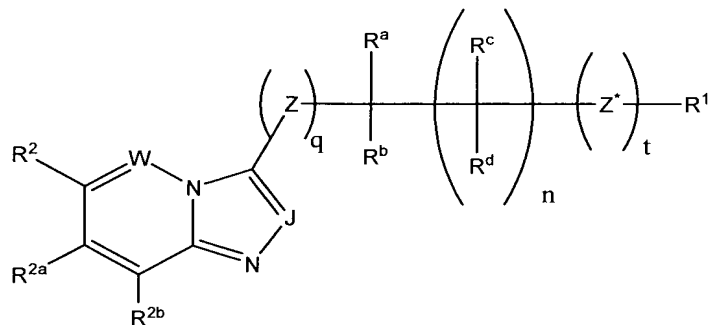
<400> 1
 attgacggat ccattgctaaa tccagagctg gtccaggca 39

<210> 2
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

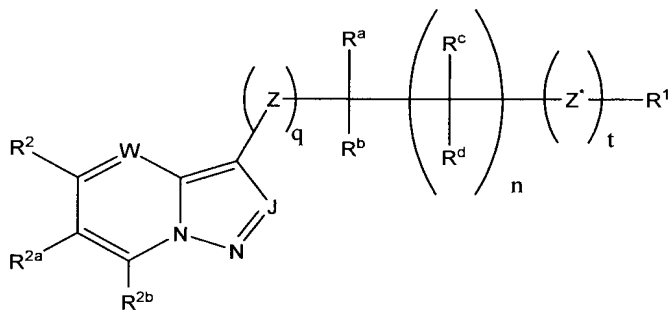
<400> 2
 acaacagaat tcaatacggg ggcacacatt ttacgtt 37

REIVINDICAÇÕES

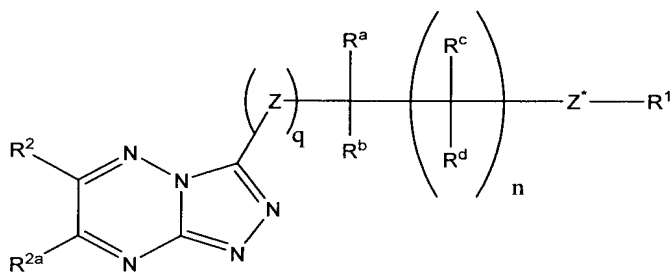
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é das fórmulas I, II, III, IV, V, VI ou VII



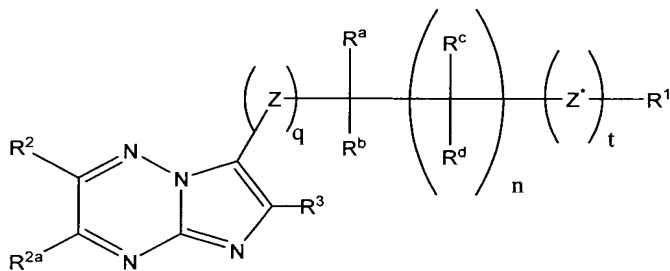
I



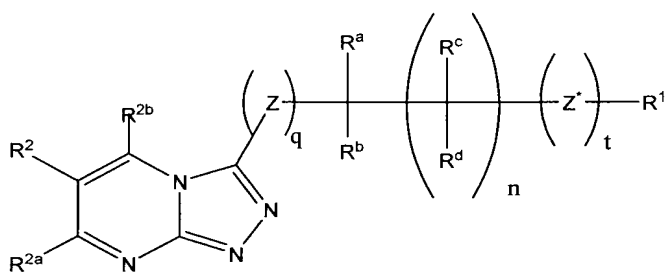
II



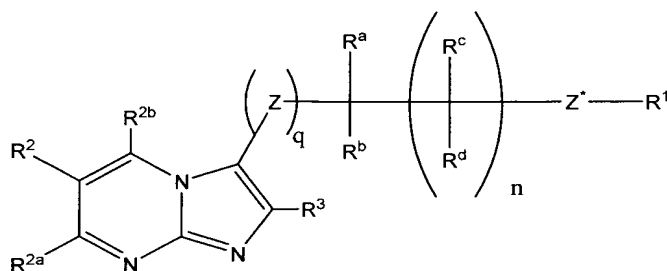
III



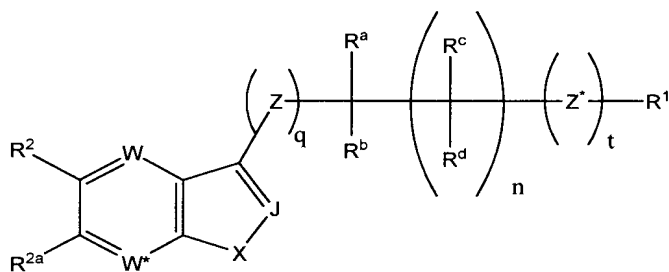
IV



V



VI



VII

enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes em que

J é N ou CR³;

W é N ou CR^{2b};

W* é N ou CR^{2b};

X é O ou S;

Z e Z* são independentemente -O-, -S(O)_v- ou -NR⁵-;

R^a, R^b, R^c e R^d são cada um independentemente H, halo,

alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquenila,

heterociclo, arila, heteroarila, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴,

10 -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a},

-S(O)_vR⁴, -S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ qualquer um dos quais pode ser de

modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R¹⁰

como permitido pela valência;

ou R^a e R^b juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.;

ou R^c e R^d juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e/ou R^b podem combinar com qualquer um de R^c ou R^d para formar um anel cicloalquila parcial ou totalmente saturado de 3 a 8 membros ou anel heterociclo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e R^b podem combinar para formar um grupo carbonila;
ou R^c e R^d ligados ao mesmo átomo de carbono podem combinar para formar um grupo carbonila;

R^1 é arila, heteroarila ou heterociclo qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

R^2 é

(i) H, halo, ciano, nitro, ou

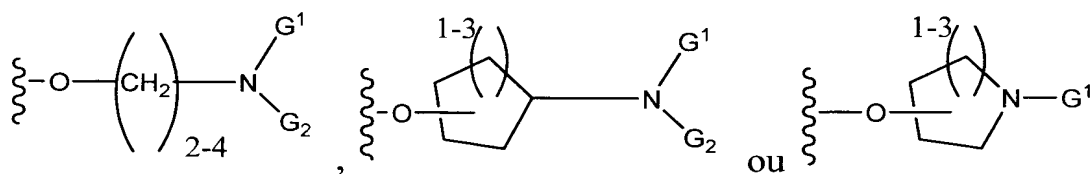
(ii) alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-NR^5R^{5a}$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$,

qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais R^{10} como permitido pela valência,

contanto que nos compostos da fórmula I quando W e J são ambos N, R^2 é outro que não

- 5 (a) $-NR^5R^{5a}$ onde R^5 e R^{5a} são independentemente H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, e cicloalquilalquila; e

(b) fenila substituído com um grupo



onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou

- 10 G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros;

- R^{2a} , R^{2b} e R^3 são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, halo, ciano, nitro, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-NR^5R^{5a}$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

- R^4 é independentemente selecionado em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente
- 25

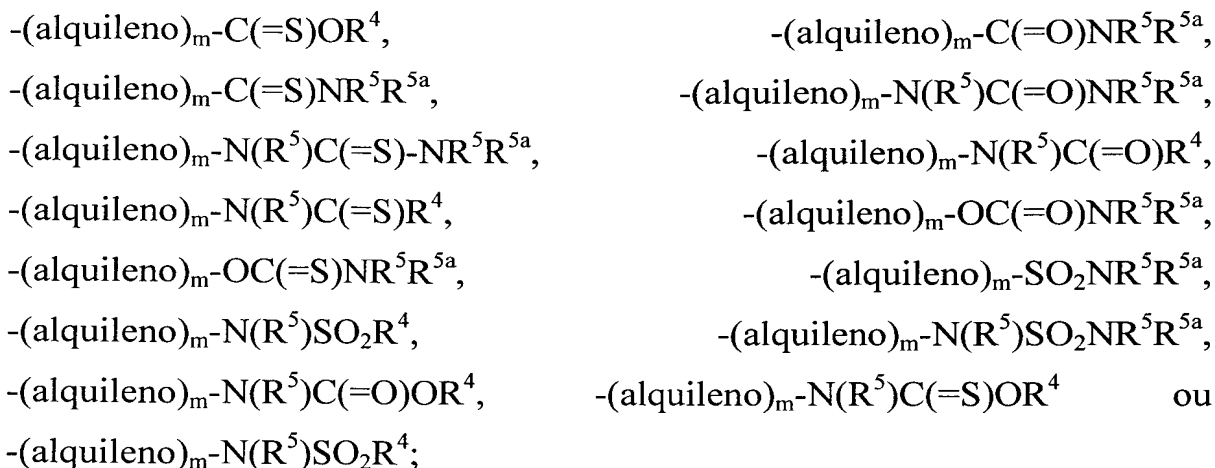
independente substituído como permitido pela valência com um ou mais grupos R^{10} ;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclo-alquila, e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído como permitido pela valência com um ou mais R^{10} ;

ou R^5 e R^{5a} podem combinar para formar um anel heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais R^{10} ;

R^{10} em cada ocorrência é independentemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-(alquilenos)_m-OR^4$, $-(alquilenos)_m-S(O)_vR^4$, $-(alquilenos)_m-NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-C(=O)R^4$, $-(alquilenos)_m-C(=S)R^4$, $-(alquilenos)_m-C(=O)OR^4$, $-(alquilenos)_m-OC(=O)R^4$, $-(alquilenos)_m-C(=S)OR^4$, $-(alquilenos)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilenos)_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilenos)_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilenos)_m-N(R^5)SO_2R^4$;

em que os ditos grupos alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, e heterocicloalquila podem ser ainda independentemente substituídos com um ou mais $-(alquilenos)_m-OR^4$, $-(alquilenos)_m-S(O)_vR^4$, $-(alquilenos)_m-NR^5R^{5a}$, $-(alquilenos)_m-C(=O)R^4$, $-(alquilenos)_m-C(=S)R^4$, $-(alquilenos)_m-C(=O)OR^4$, $-(alquilenos)_m-OC(=O)R^4$,



10 e ainda em que quaisquer dois grupos R^{10} ligados ao mesmo átomo ou ligados aos átomos adjacentes podem combinar para formar um sistema de anel de 3 a 8 membros opcionalmente substituído;

m é 0 ou 1;

n é 0, 1 ou 2;

q e t são cada um independentemente 0 ou 1;

15 v é 0, 1 ou 2.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila, naftila, benzodioxolila, benzoioxazolila, benzoisoxazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, pirimidinila, pirazidinila, isoquinolinila, quinolinila, quinazolinila, quinazolinonila, quinoxalinila, 20 naftiridinila, benzotriazinila, triazolopiridinila, triazolo-pirimidinila, triazolo-piridazinila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila, imidazopiridazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolo-piridazinila, pirazolopiridinila, pirazolopirimidinila, pirazolopiridazinila, cinolinila, tienopiridinila, tieno-pirimidinila, tienopiridazinila, furopiridinila, fuopirimidinila, furo- 25 pirazidinila, benzofuranoila, benzo-imidazolila, indolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila ou benzoiso-tiazolila qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.

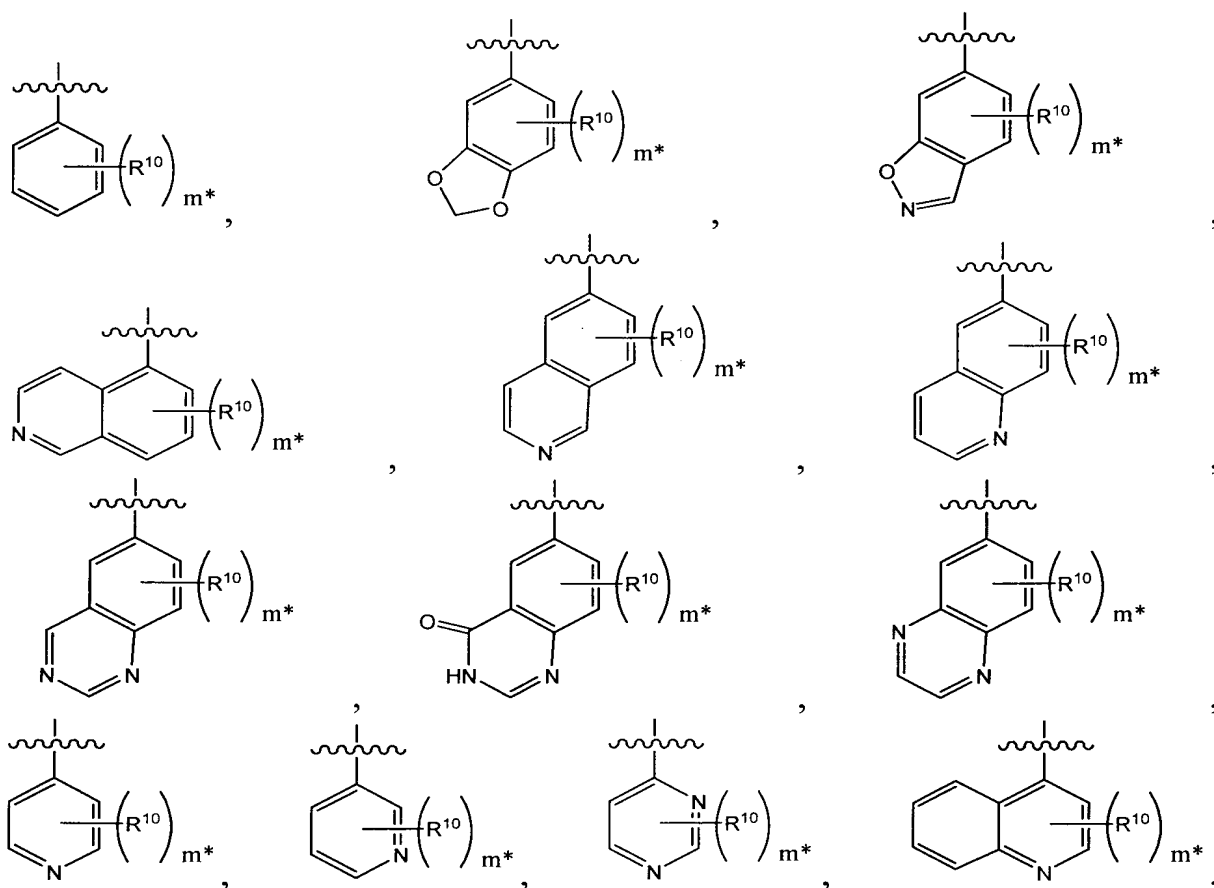
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

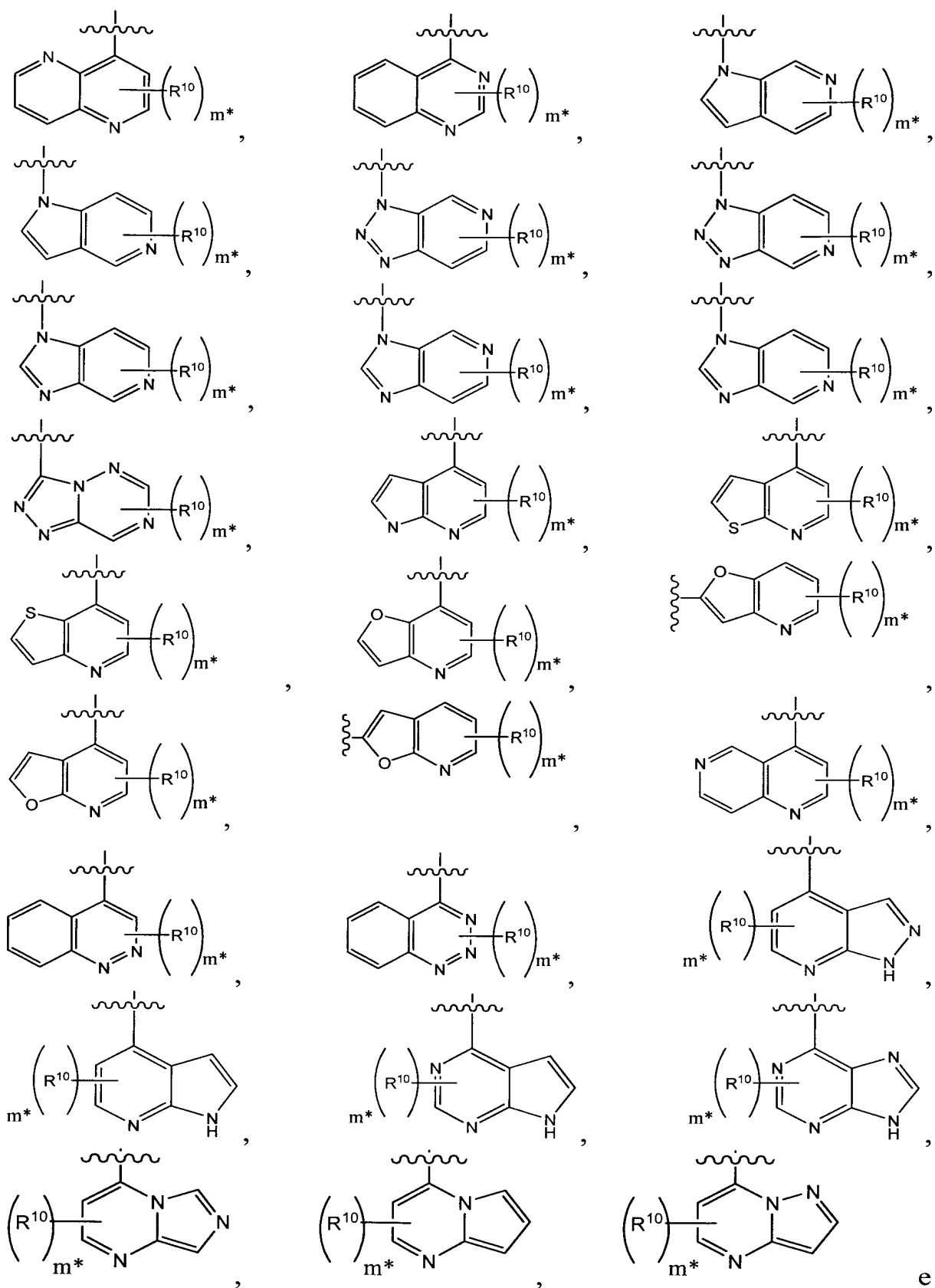
pelo fato de que R^2 é H, halo, ciano, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, fenila, naftila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, furanoila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, tetraidropiridinila, piridinonila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indolinila, indolinonila, isoidolinila, isoindolinonila, diidrobenzofuranoila, diidro-isobenzofuranoila, benzofuranoila, isobenzofuranoila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinazolinonila, tetraidroquinolinila, tetra-idroisoquinolinila, diidroquinolinonila, diidroisoquinolinonila, quinoxalinila, tetraidroquinoxalinila, benzomorfolinila, diidrobenzo-dioxinila, imidazopiridinila, naftiridinila, benzotriazinila, triazolo-piridinila, triazolopirimidinila, triazolopiridazinila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila, imidazopiridazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolopiridazinila, pirazolopiridinila, pirazolopirimidinila, pirazolopiridazinila, cinolinila, tienopirrolila, tetraidrotienopirrolila, diidrotienopirrolonila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tienopiridazinila, fuopiridinila, fuopirimidinila, fuopirazidinila, benzofuranoila, benzoimidazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila ou benzoisotiazolila qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.

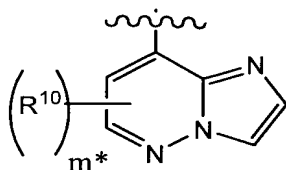
4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, halo, ciano, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, fenila, naftila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, furanoila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, tetraidropiridinila, piridinonila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indolinila, indolinonila, isoidolinila, isoindolinonila, diidrobenzofuranoila, diidro-isobenzofuranoila, benzofuranoila, isobenzofuranoila, quinolinila, iso-quinolinila, quinazolinila, quinazolinonila, tetraidroquinolinila, tetraidro-isoquinolinila,

diidroquinolinonila, diidroisoquinolinonila, quinoxalinila,
 tetraidroquinoxalinila, benzomorfolinila, diidrobenzodioxinila, imidazo-
 piridinila, naftiridinila, benzotriazinila, triazolopiridinila, triazolo-
 pirimidinila, triazolopiridazinila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila,
 5 imidazopiridazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolo-piridazinila,
 pirazolopiridinila, pirazolopirimidinila, pirazolo-piridazinila, cinolinila,
 tienopirrolila, tetraidotienopirrolila, diidotieno-pirrolonila, tienopiridinila,
 tienopirimidinila, tienopiridazinila, fuopiridinila, fuopirimidinila,
 fuopirazidinila, benzofuranoila, benzoimidazolila, benzoisoxazolila,
 10 benzotiazolila ou benzoisotiazolila qualquer um dos quais pode ser de modo
 opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como
 permitido pela valência.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado
 pelo fato de que R^1 é selecionado de





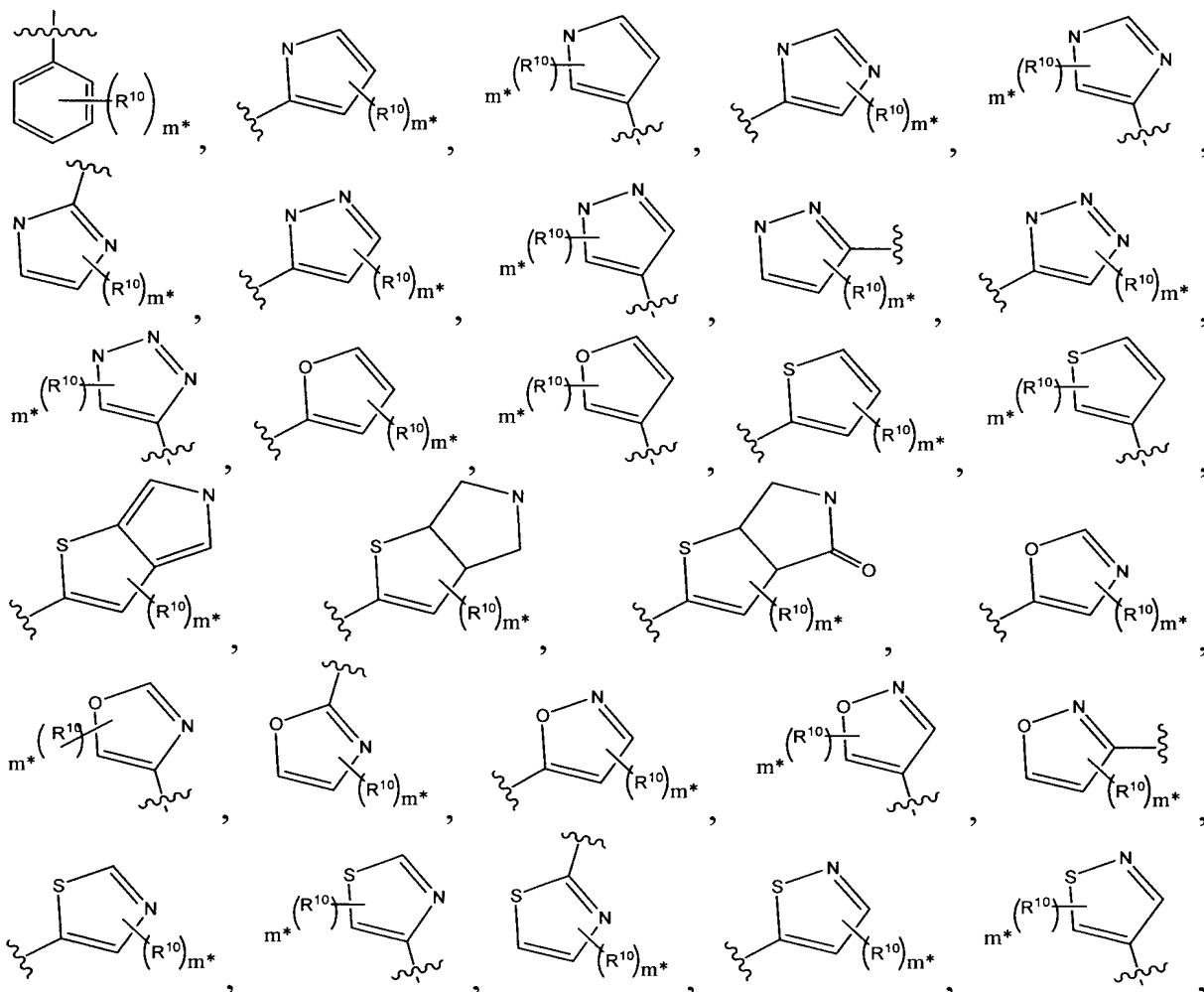


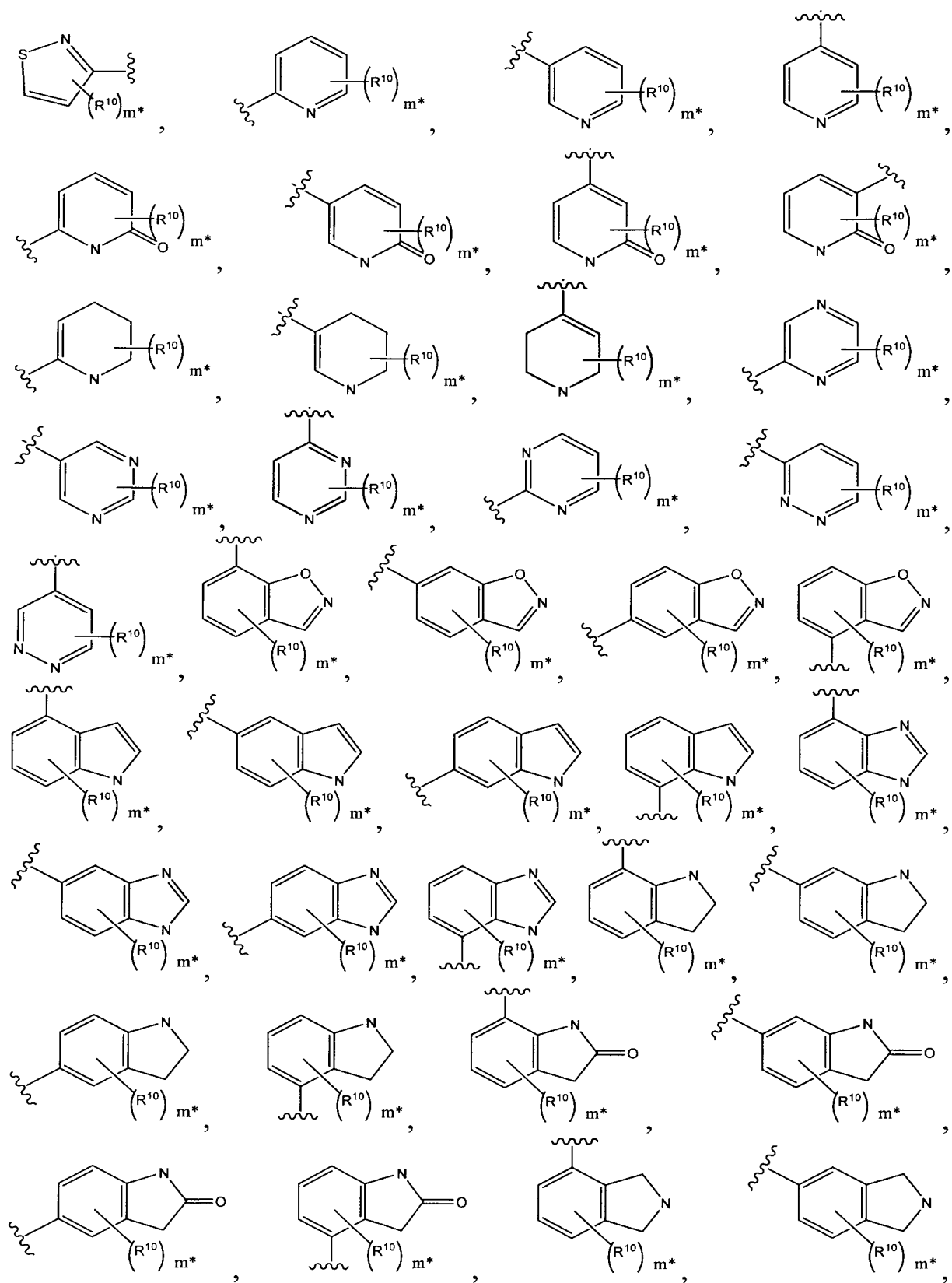
onde m^* é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, como permitido pela valência.

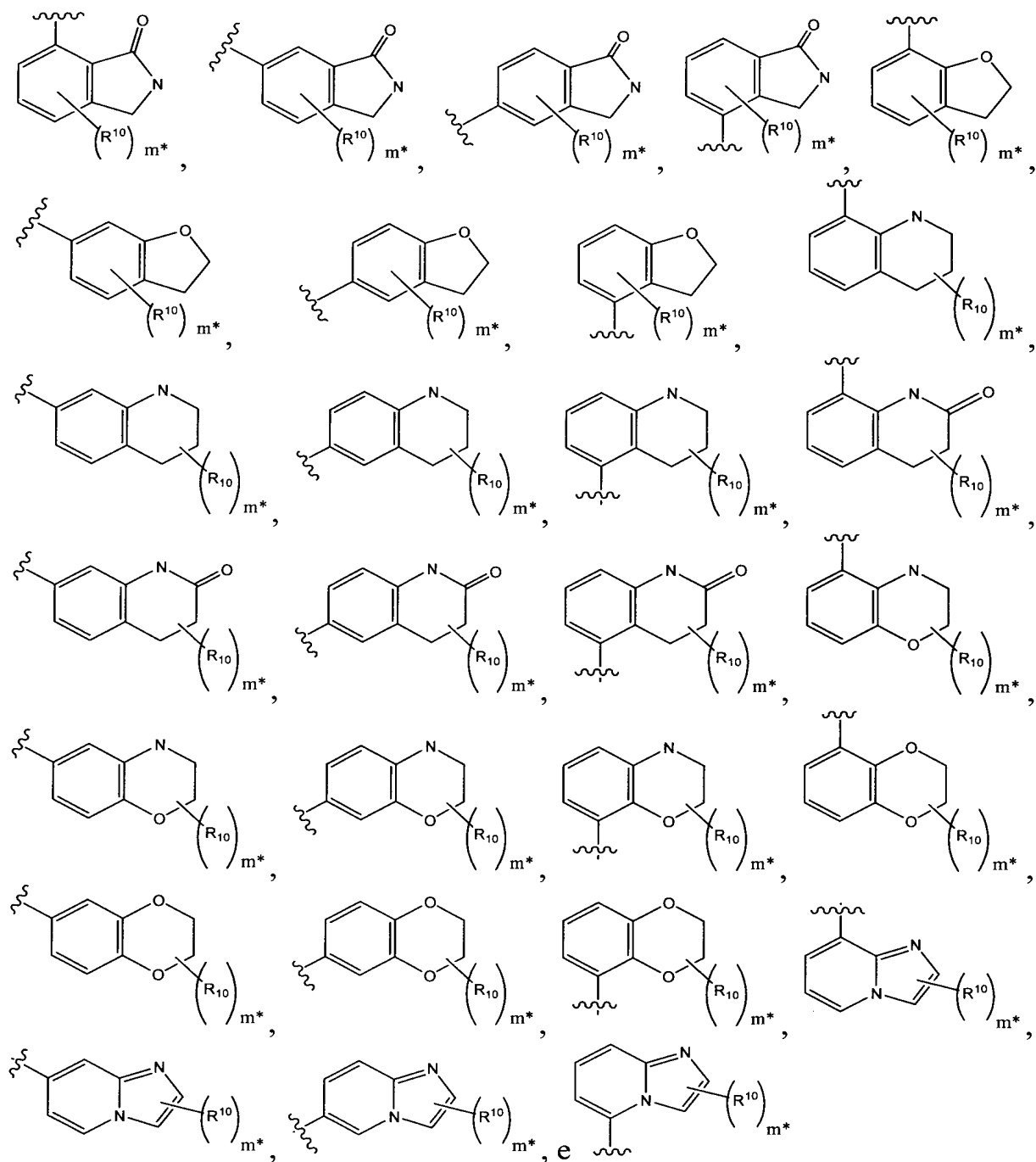
6. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é

- (a) halo, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$ ou $-N(R^5)C(=O)OR^4$ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência; ou

(b) um arila, heteroarila ou sistema de anel heterocilco selecionado de







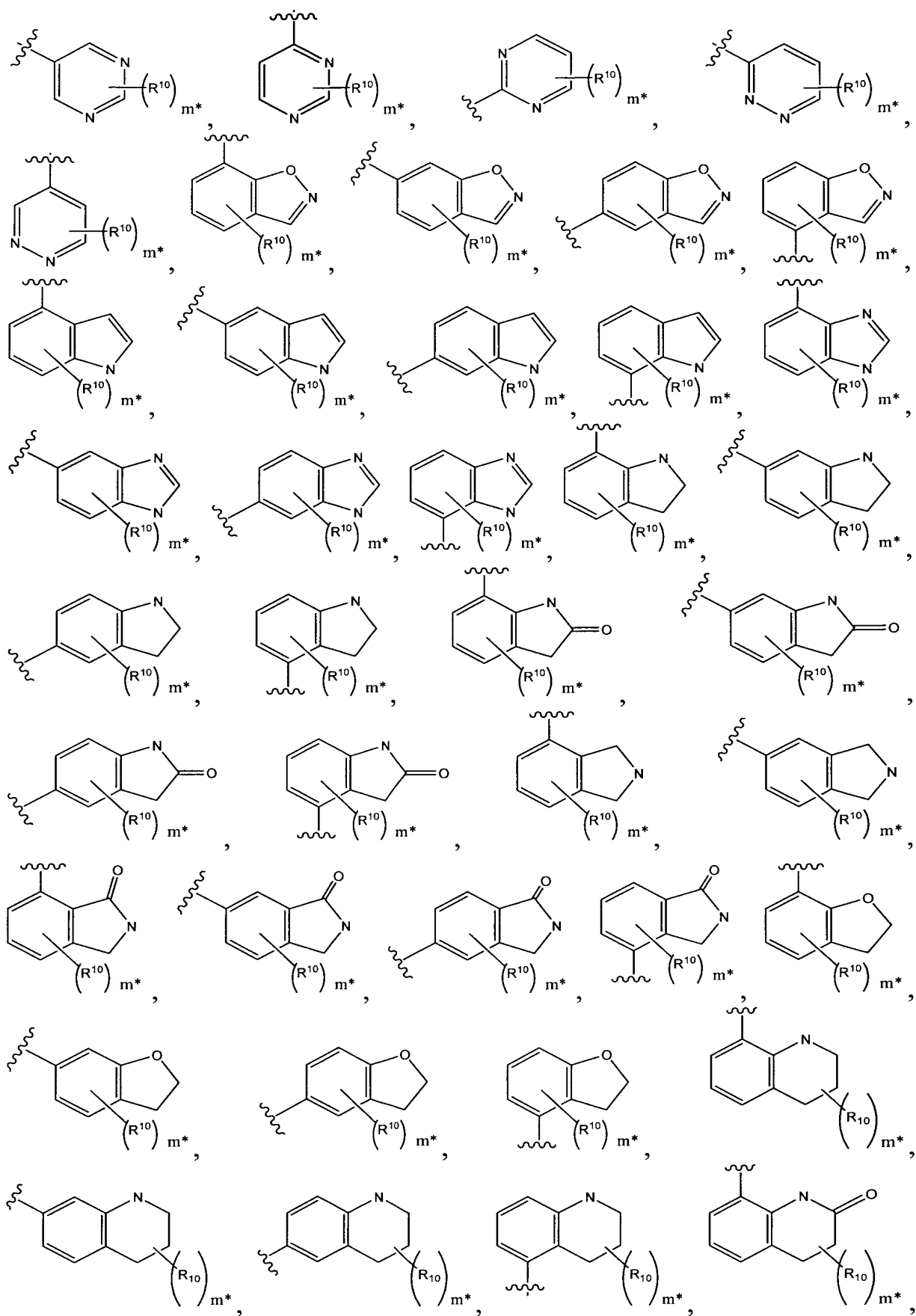
onde m^* é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, como permitido pela valência.

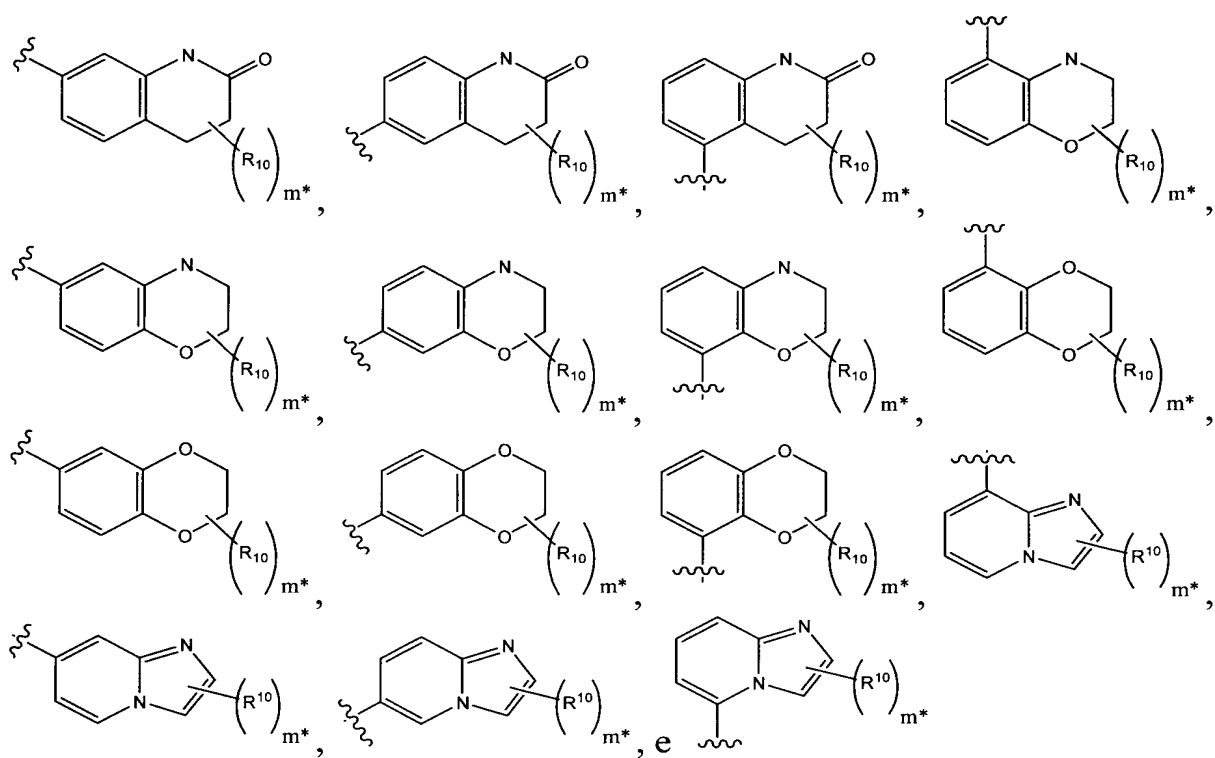
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^2 é

- (a) halo, alquilila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$ ou $-N(R^5)C(=O)OR^4$ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência; ou

.

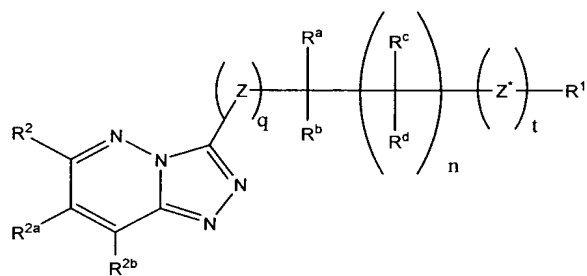




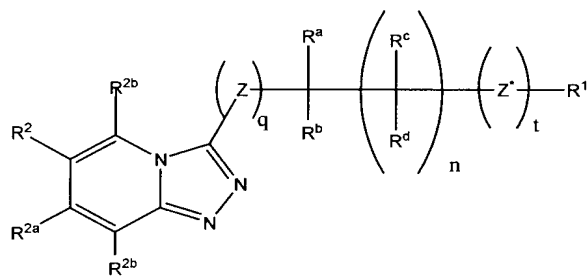


onde m^* é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, como permitido pela valência.

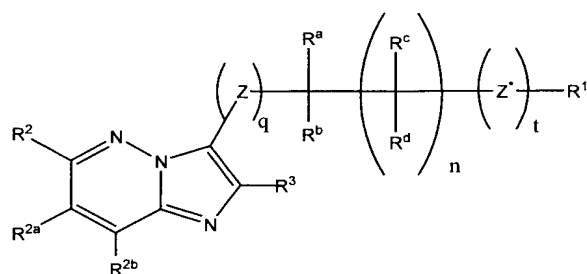
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que tem uma fórmula IA, IB, IC, ID ou IIA



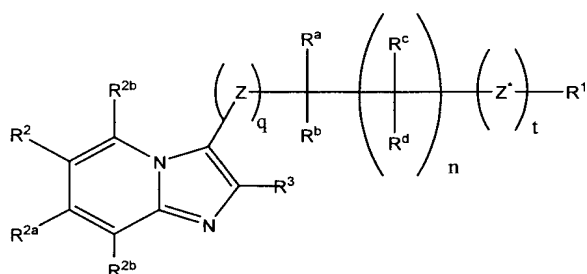
IA



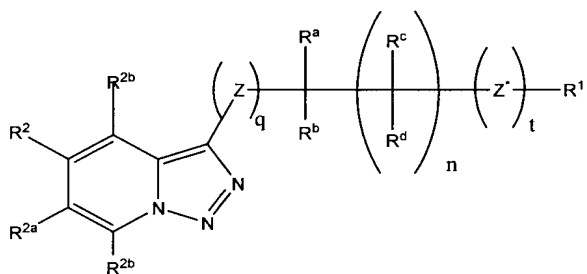
IB



IC



ID

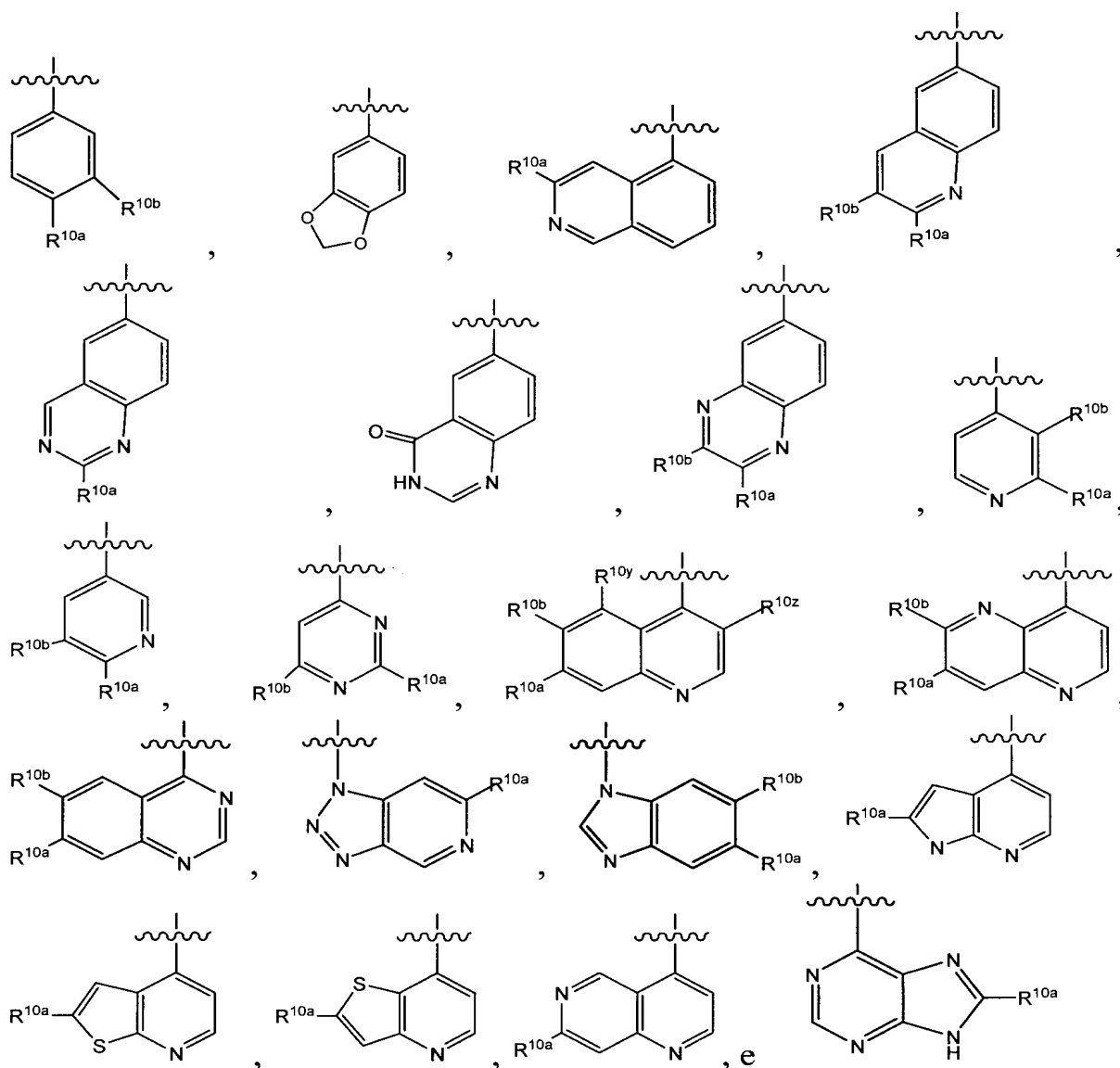


IIA

enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que grupos R^1 são não substituídos ou independentemente substituídos como permitido pela valência com um ou mais halo, ciano, nitro, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, $-(\text{alquilenos})_m\text{-OR}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-C(=O)R}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-C(=O)OR}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-OC(=O)R}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)R}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-OC(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$ ou $-(\text{alquilenos})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)-OR}^4$.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que grupos R^1 são selecionado de



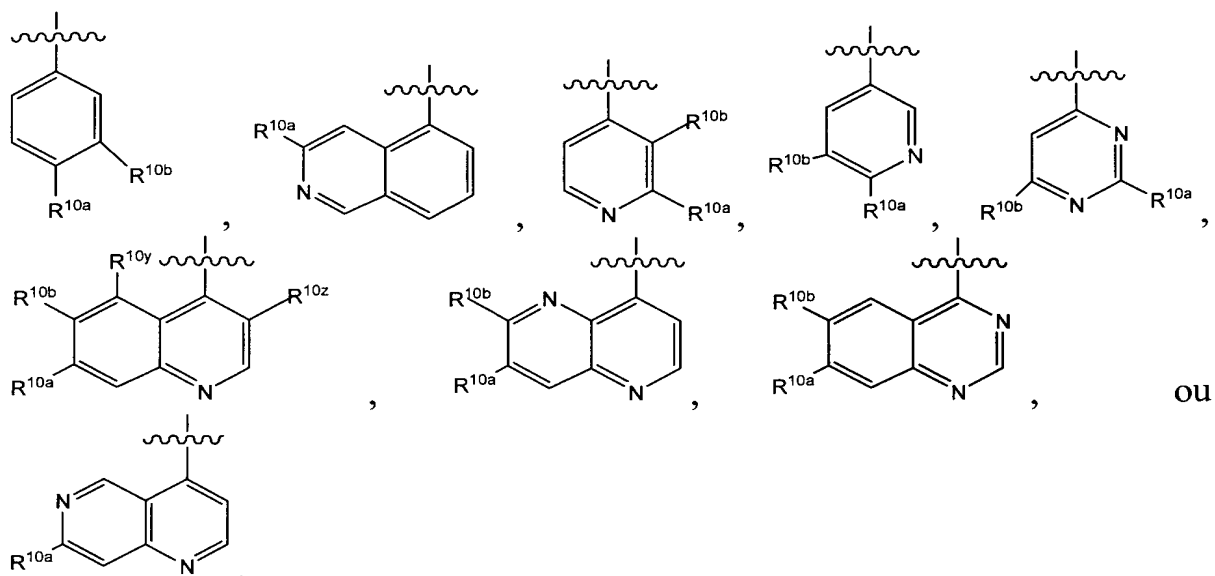
onde R^{10a} , R^{10b} , R^{10y} e R^{10z} são independentemente ausêntes,

halo, ciano, nitro, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, $-(\text{alquileo})_m\text{-OR}^4$,
 $-(\text{alquileo})_m\text{-NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquileo})_m\text{-C(=O)R}^4$, $-(\text{alquileo})_m\text{-C(=O)OR}^4$, -
 $(\text{alquileo})_m\text{-OC(=O)R}^4$, $-(\text{alquileo})_m\text{-C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquileo})_m\text{-N(R}^5)\text{-}$
 5 $\text{C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquileo})_m\text{-N(R}^5)\text{C(=O)R}^4$, $-(\text{alquileo})_m\text{-OC(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$
 ou $-(\text{alquileo})_m\text{-N(R}^5)\text{C(=O)OR}^4$;

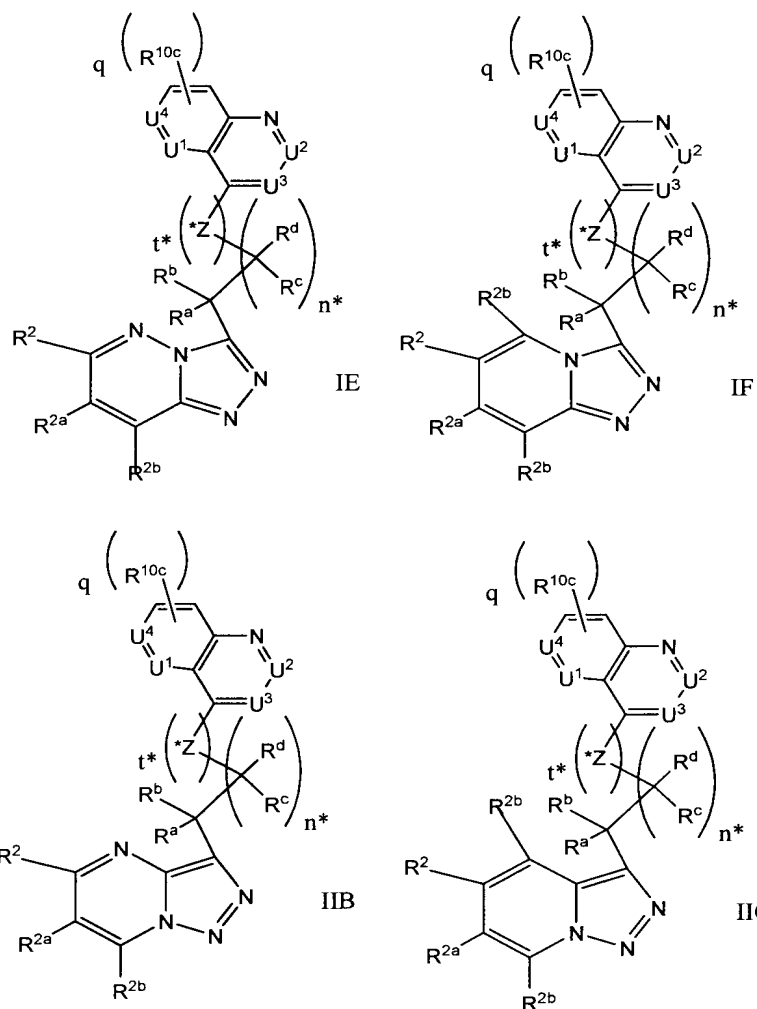
ou onde R^{10a} e R^{10b} combinam para formar um sistema de anel
 opcionalmente substituído de 3 a 8 membros.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado

10 pelo fato de que R^1 é



12. Composto, caracterizado pelo fato de que tem as seguintes fórmulas IE, SE, IIB ou IIC



enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes

em que

q é 0, 1, 2 ou 3;

n^* é 0, 1 ou 2;

t^* é 0 ou 1

5 U^1, U^2, U^3 e U^4 são cada um independentemente C ou N;

Z^* é -O -, -S(O)_v ou -NH;

R^a, R^b, R^c e R^d são cada um independentemente H, halo, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -S(O)_vR⁴, -S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência;

15 ou R^a e R^b juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência;

20 ou R^c e R^d juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência;

25 ou R^a e/ou R^b podem combinar com qualquer um de R^c ou R^d para formar um anel cicloalquila parcial ou totalmente saturado de 3 a 8 membros ou anel heterociclo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência;

ou R^a e R^b podem combinar para formar um grupo carbonila;

ou R^c e R^d ligados ao mesmo átomo de carbono podem

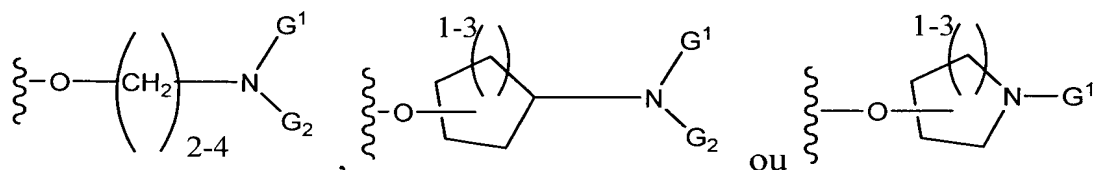
combinar para formar um grupo carbonila;

R^2 é

(i) H, halo, ciano, nitro, ou

- (ii) alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais R^{10} como permitido pela valência,

contanto que nos compostos da fórmula IE, R^2 não seja fenila substituído com um grupo



- onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros;

- R^{2a} e R^{2b} são independentemente selecionados de H, halo, alquila, haloalquila, ciano, nitro, amino, alquilaamino, dialquilaamino e alcóxi;

- R^4 é independentemente selecionado em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, hetero-arila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído como permitido pela valência com um ou mais grupos R^{10} ;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclo-alquila, e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído
5 como permitido pela valência com um ou mais R^{10} ;

ou R^5 e R^{5a} podem combinar para formar um anel heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais R^{10} ;

R^{10} e R^{10c} em cada ocorrência são independentemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila,
10 cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-(alquilen)_m-OR^4$, $-(alquilen)_m-S(O)_vR^4$, $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-C(=S)R^4$, $-(alquilen)_m-C(=O)OR^4$, $-(alquilen)_m-OC(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-C(=S)OR^4$, $-(alquilen)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$, -
15 $(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, - $(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)R^4$, $-(alquilen)_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-SO_2NR^5R^{5a}$, - $(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilen)_m-$
20 $N(R^5)SO_2R^4$;

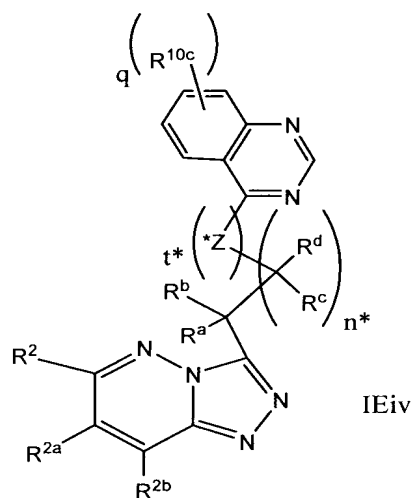
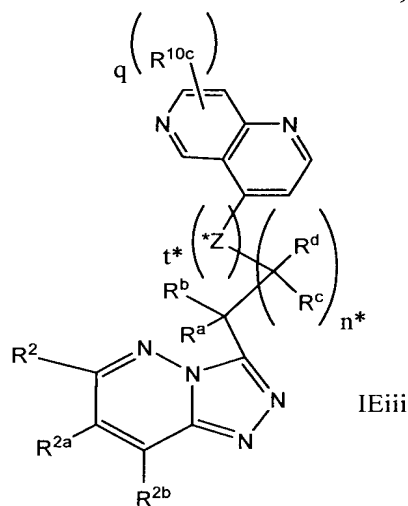
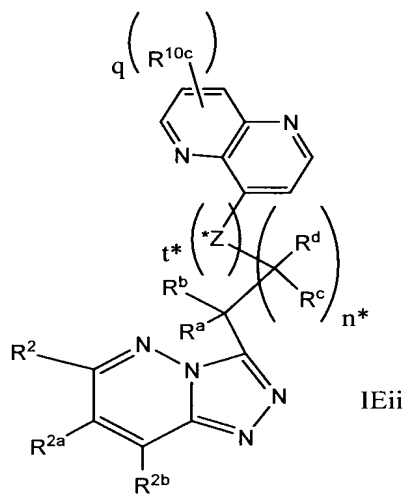
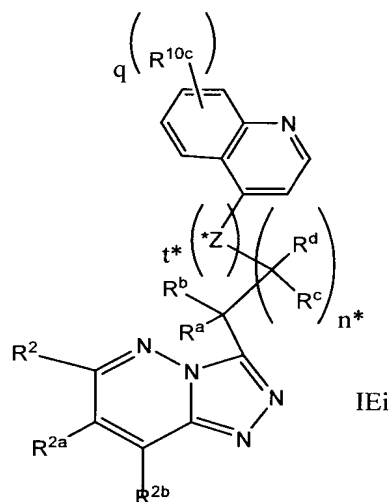
em que os ditos grupos alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, e heterocicloalquila podem ser ainda independentemente substituídos com um ou mais $-(alquilen)_m-OR^4$, -
25 $(alquilen)_m-S(O)_vR^4$, $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$, - $(alquilen)_m-C(=S)R^4$, $-(alquilen)_m-C(=O)OR^4$, $-(alquilen)_m-OC(=O)R^4$, - $(alquilen)_m-C(=S)OR^4$, $-(alquilen)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-$

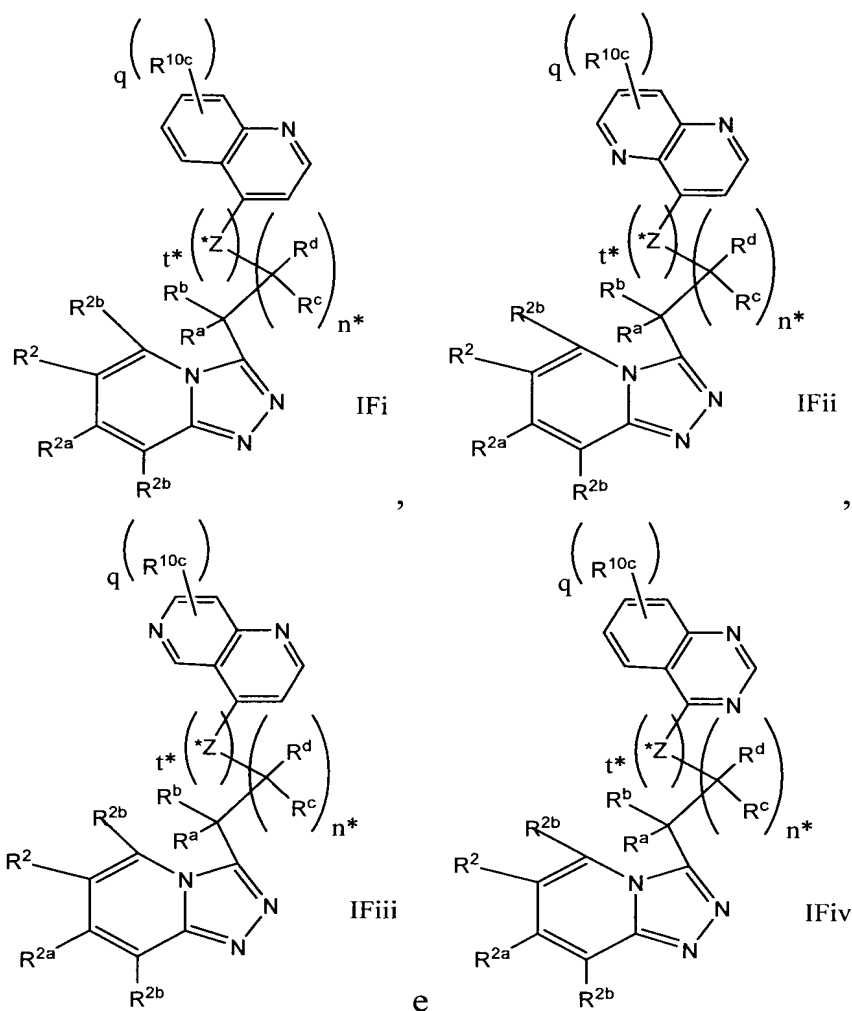
$N(R^5)C(=S)R^4$, $-(\text{alquilen})_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$,
 $-(\text{alquilen})_m-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-N(R^5)SO_2R^4$, $-(\text{alquilen})_m-$
 $N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(\text{alquilen})_m-$
 $N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(\text{alquilen})_m-N(R^5)SO_2R^4$;

5

v é 0, 1 ou 2.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que tem as fórmulas IEi, IEii, IEiii, IEiv, IFi, IFii, IFiii ou IFiv





enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes.

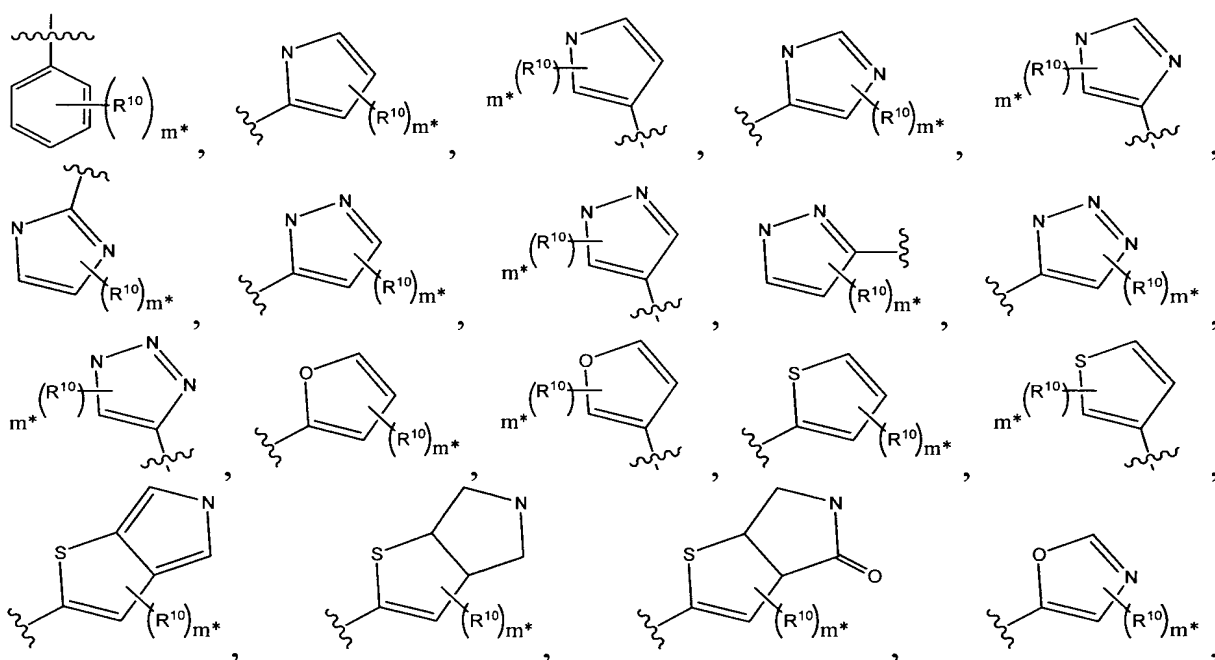
14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, halo, ciano, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, fenila, naftila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, furanoila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, tetraidropiridinila, piridinonila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indolinila, indolinonila, isoidolinila, isoindolinonila, diidrobenczo-furanoila, diidroisobenzofuranoila, benzofuranoila, isobenzofuranoila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinazolinonila, tetraidro-quinolinila, tetraidroisoquinolinila, diidro-quinolinonila, diidroiso-quinolinonila, quinoxalinila, tetraidroquinoxalinila, benzomorfolinila, diidrobenzodioxinila, imidazopiridinila, naftiridinila,

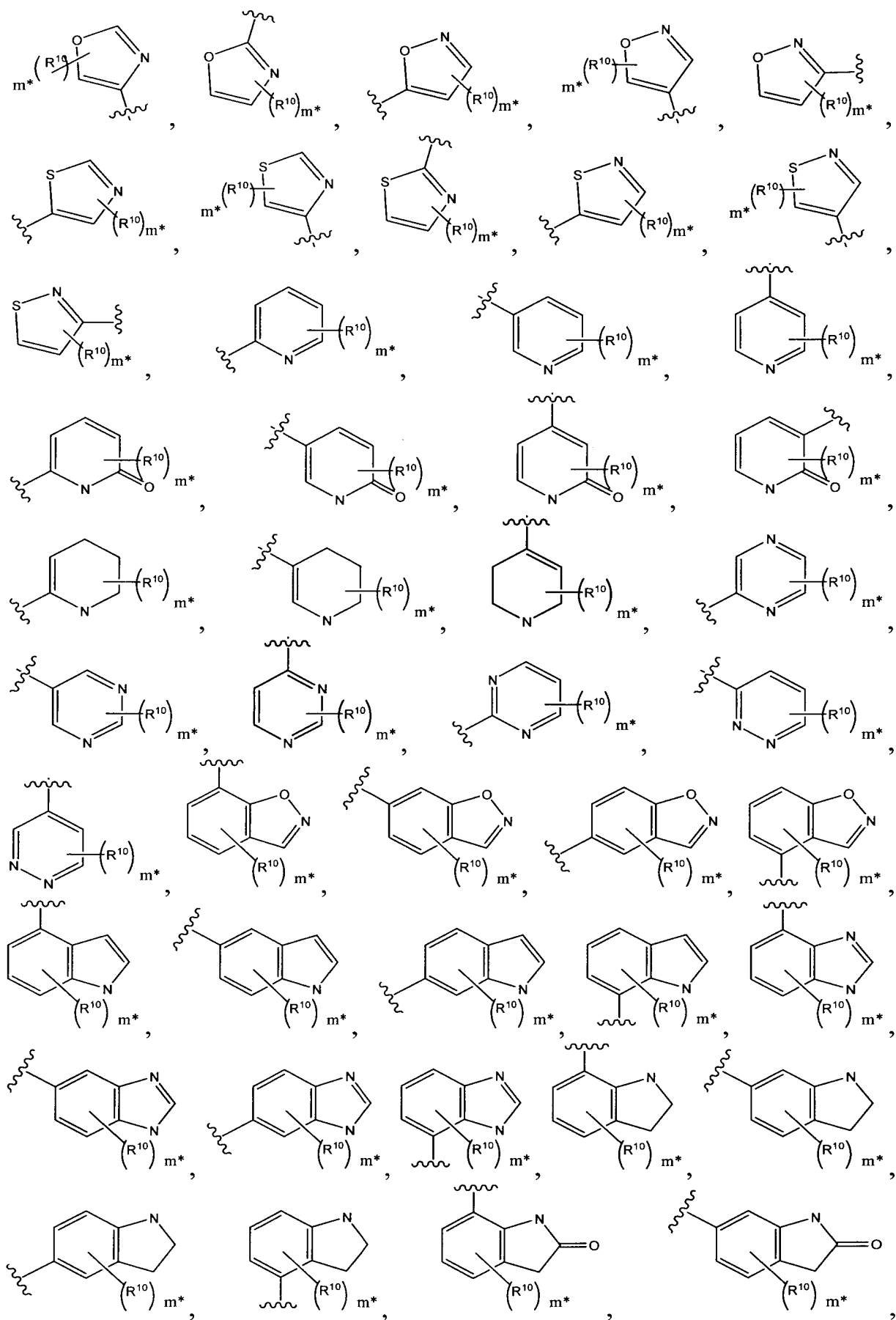
benzotriazinila, triazolopiridinila, triazolopirimidinila, triazolopiridazinila, imidazo-piridinila, imidazopirimidinila, imidazopiridazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolopiridazinila, pirazolopiridinila, pirazolopirimidinila, pirazolopiridazinila, cinolinila, tienopirrolila, tetraidrotienopirrolila, diidrotienopirrolonila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tienopiridazinila, fuopiridinila, fuopirimidinila, fuopirazidinila, benzofuranoila, benzoimidazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila ou benzoisotiazolila qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^2 é

(a) halo, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$ ou $-N(R^5)C(=O)OR^4$ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência; ou

(b) um arila, heteroarila ou sistema de anel heterocilco selecionado de

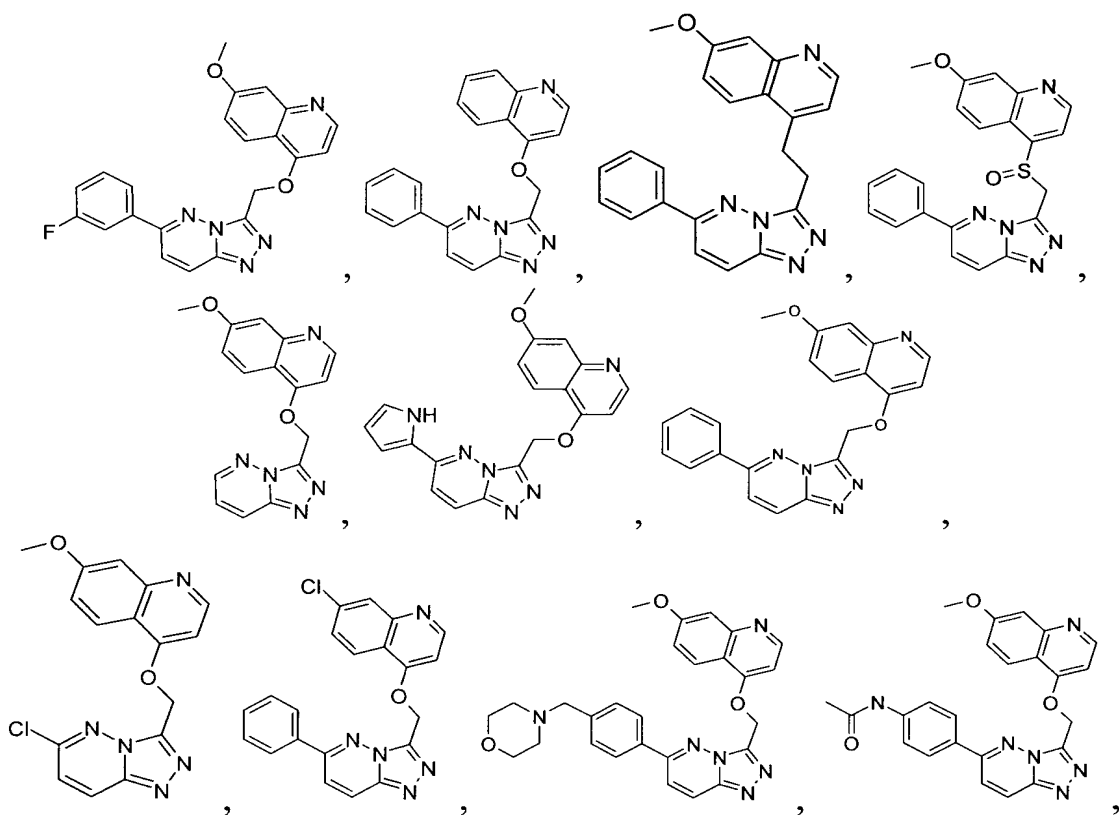




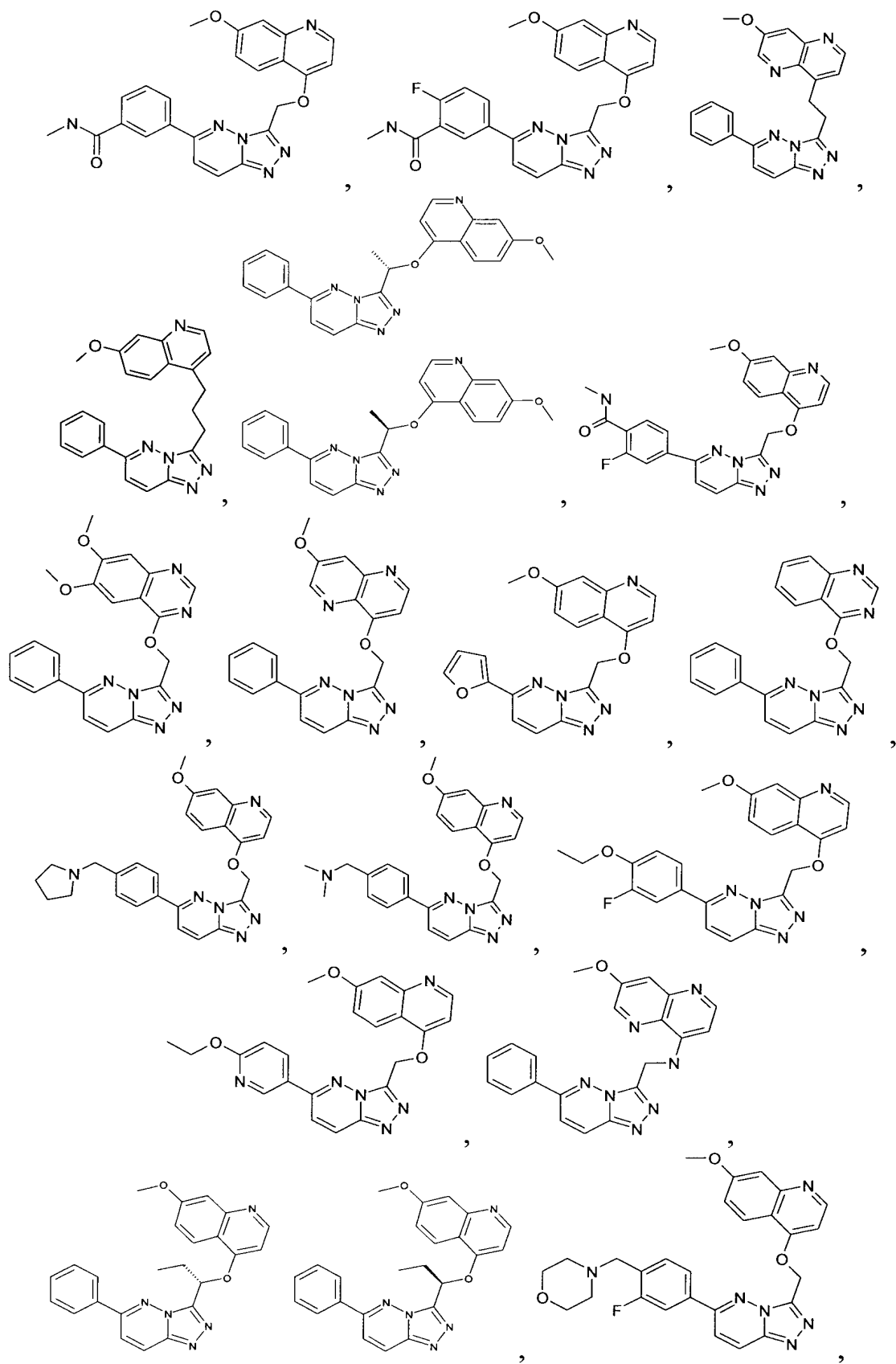


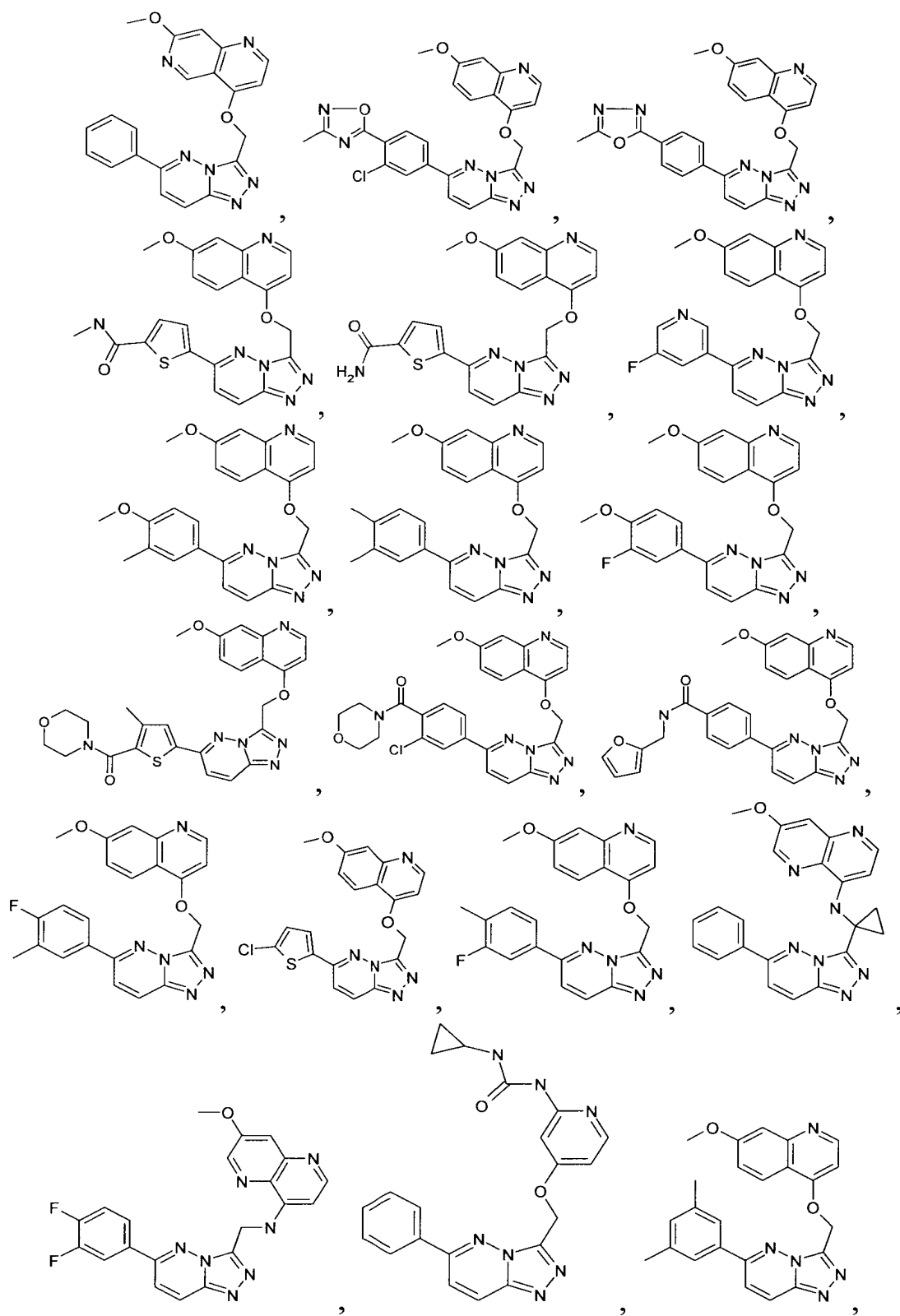
■

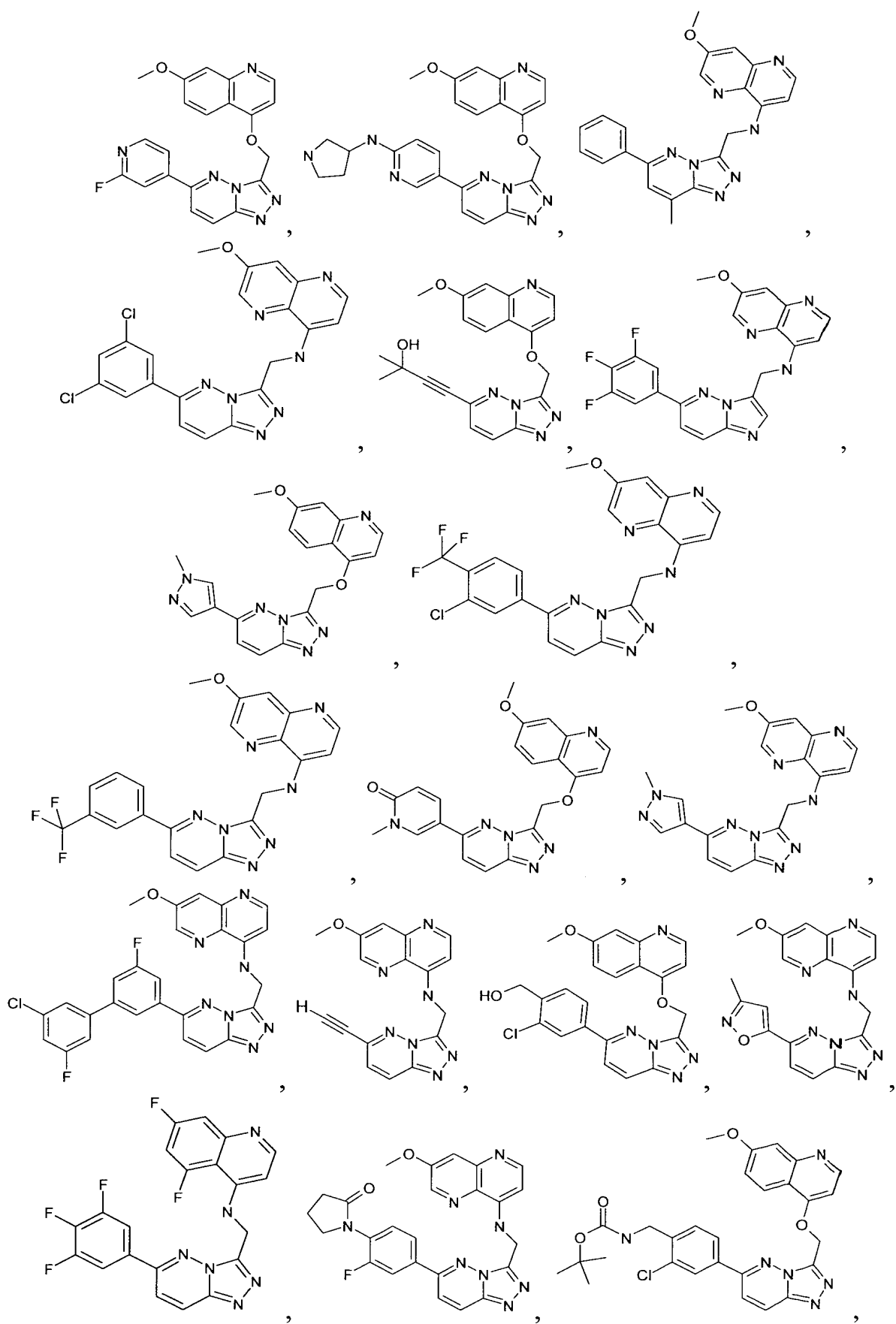
5

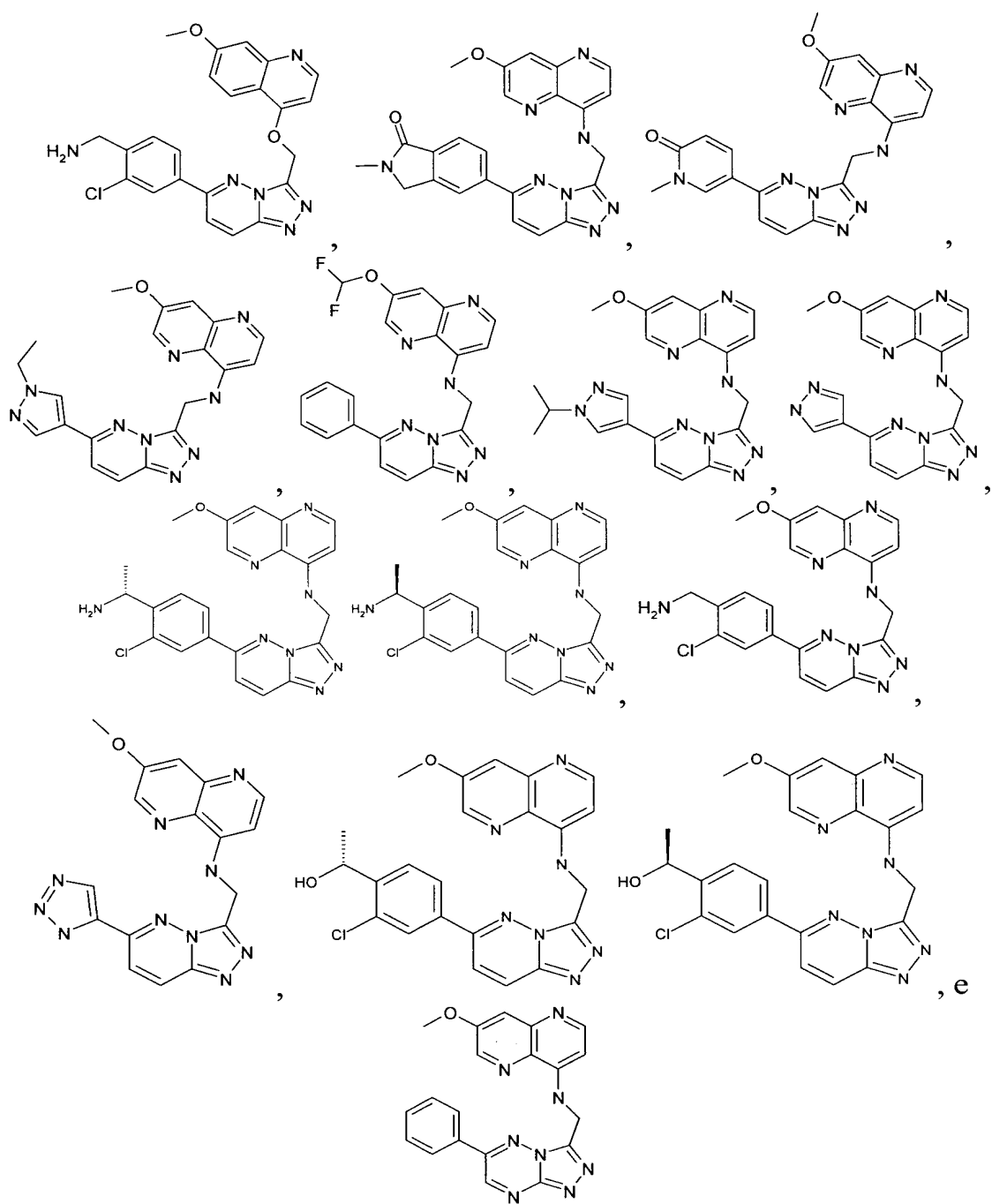






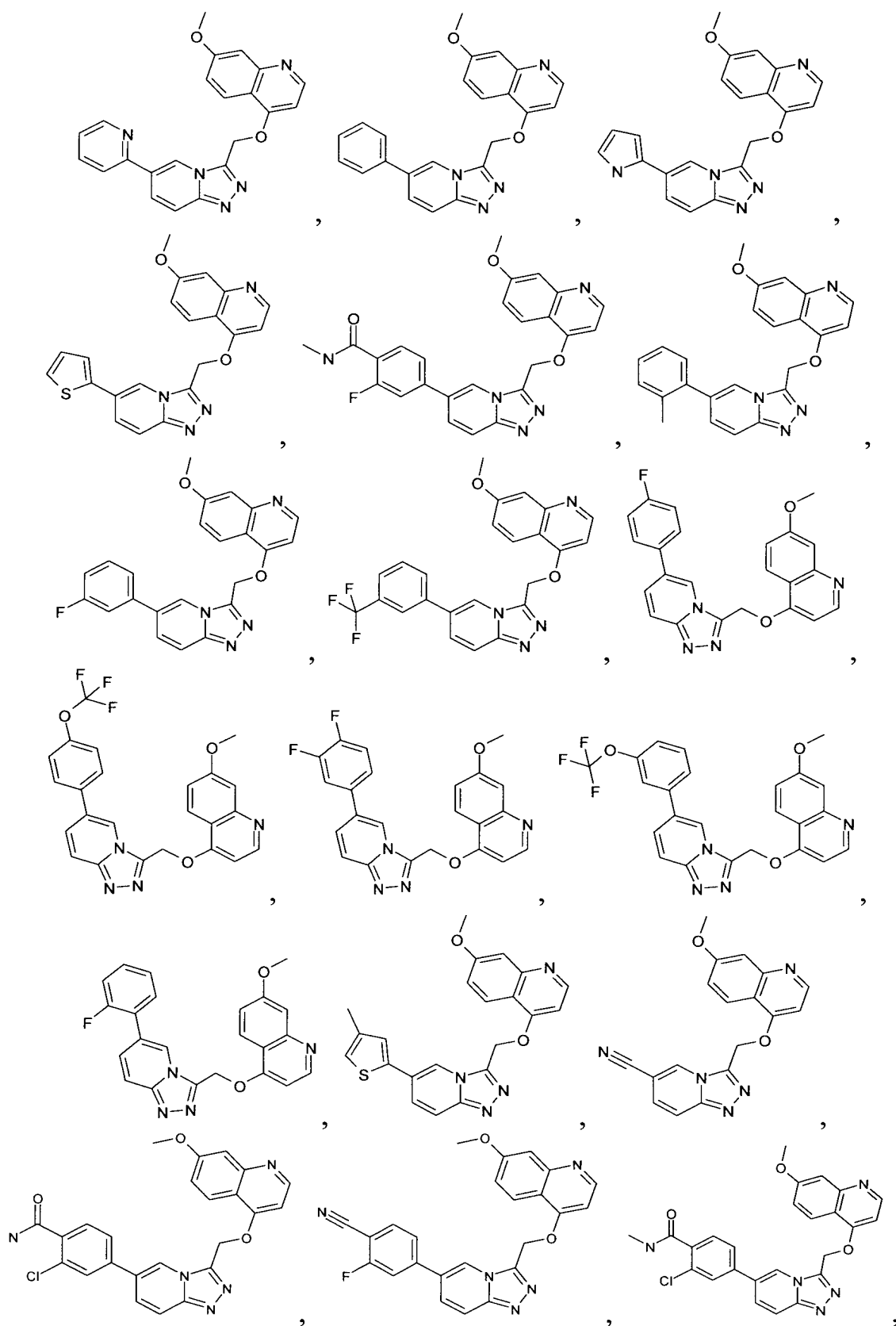


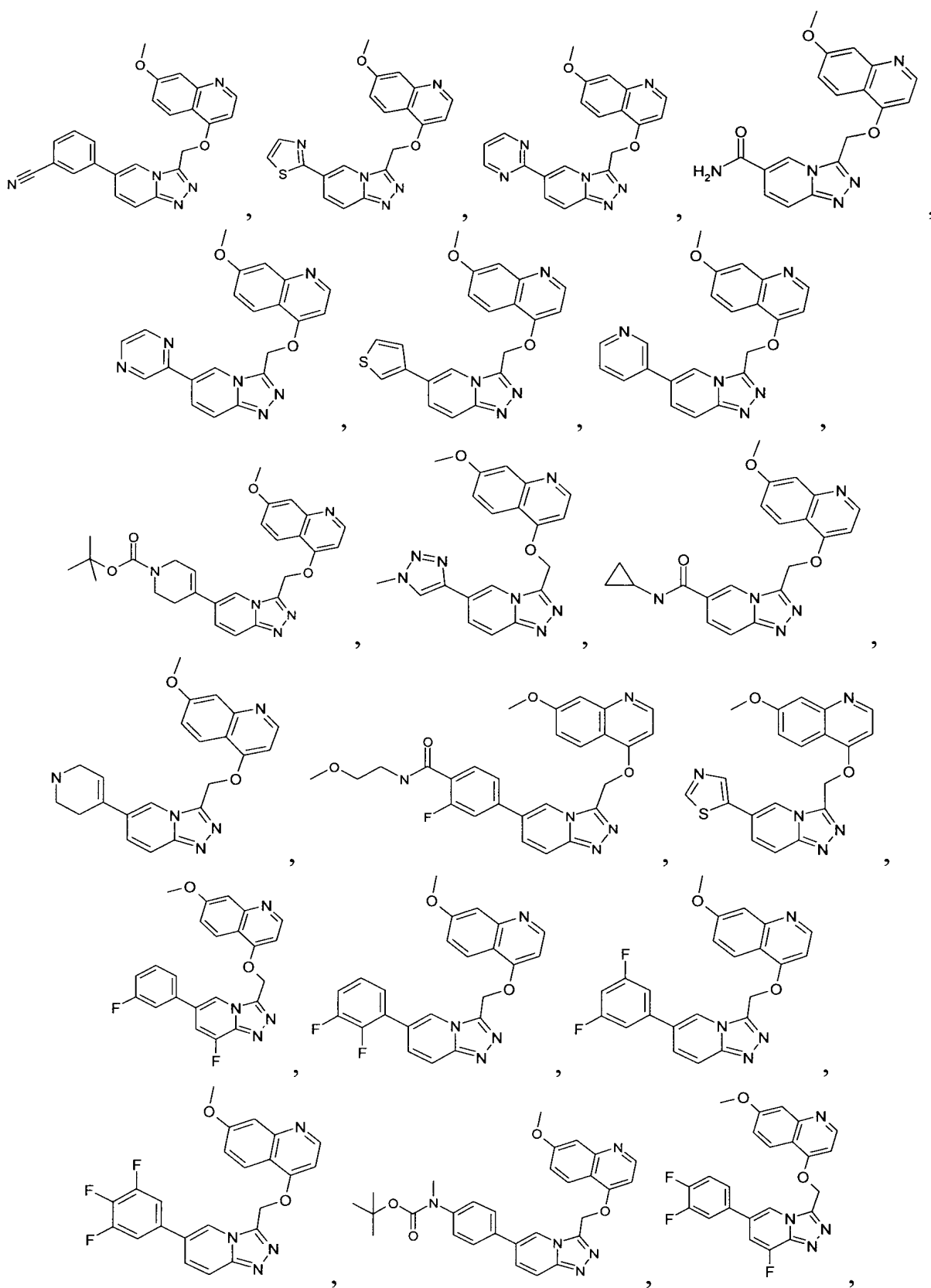


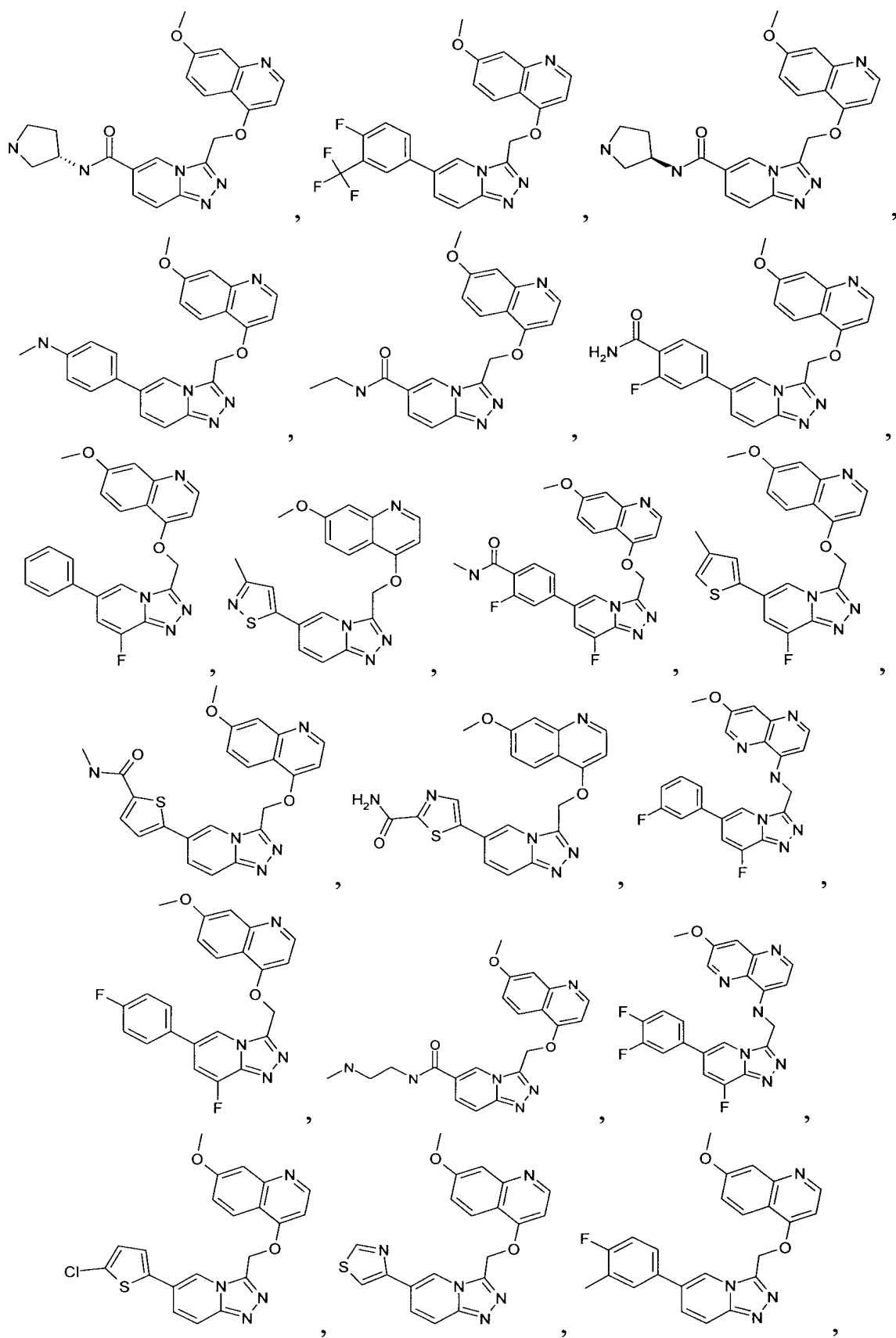


saís e solvatos destes.

20. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é selecionado de



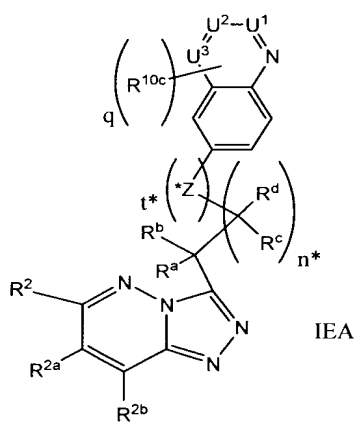


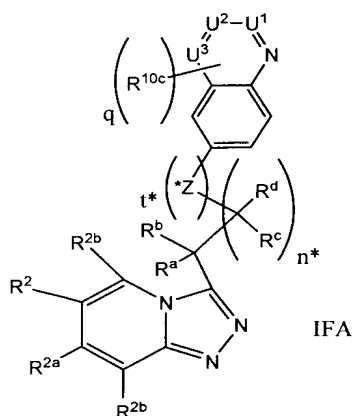




21. Composto, caracterizado pelo fato de que tem as seguintes

ou IFA





enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes

em que

q é 0, 1, 2 ou 3;

n* é 0, 1 ou 2;

5 t* é 0 ou 1

U¹, U², U³ e U⁴ são cada um independentemente C ou N;

Z* é -O -, -S(O)_v ou -NH;

10 R^a, R^b, R^c e R^d são cada um independentemente H, halo, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, -NO₂, -CN, -NR⁵R^{5a}, -OR⁴, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴; -C(=O)NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -OC(=O)NR⁵R^{5a}, -S(O)_vR⁴, -S(O)₂NR⁵R^{5a}, -N(R⁵)SO₂R⁴ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência;

15 ou R^a e R^b junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R¹⁰ como permitido pela valência.;

20 ou R^c e R^d junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um

dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e/ou R^b podem combinar com qualquer um de R^c ou R^d para formar um anel cicloalquila parcial ou totalmente saturado de 3 a 8 membros ou anel heterociclo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e R^b podem combinar para formar um grupo carbonila;

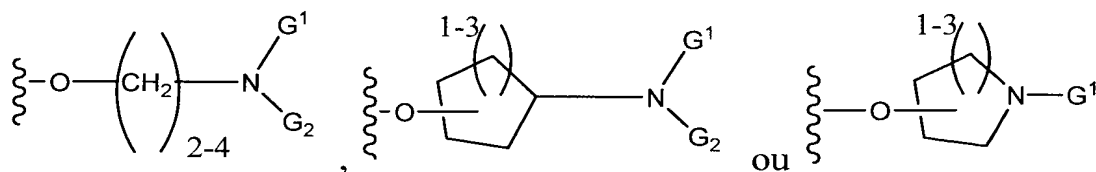
ou R^c e R^d ligados ao mesmo átomo de carbono podem combinar para formar um grupo carbonila;

10 R^2 é

(i) H, halo, ciano, nitro, ou

(ii) alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais R^{10} como permitido pela valência,

20 contanto que nos compostos da fórmula IEA, R^2 não seja fenila substituído com um grupo



onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros;

R^{2a} e R^{2b} são independentemente selecionados de H, halo,

alquila, haloalquila, ciano, nitro, amino, alquilaamino, dialquilamino e alcóxi;

R^4 é independentemente selecionado em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, e
5 cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído como permitido pela valência com um ou mais grupos R^{10} ;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclo-alquila, e
10 cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído como permitido pela valência com um ou mais R^{10} ;

ou R^5 e R^{5a} podem combinar para formar um anel heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais R^{10} ;

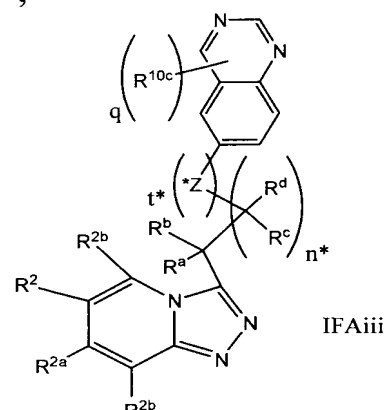
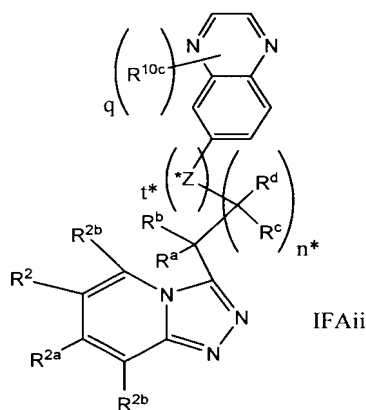
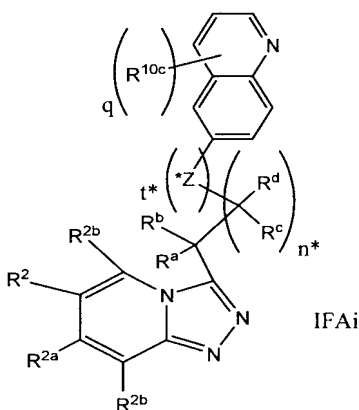
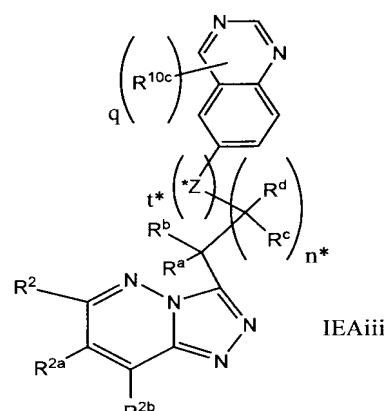
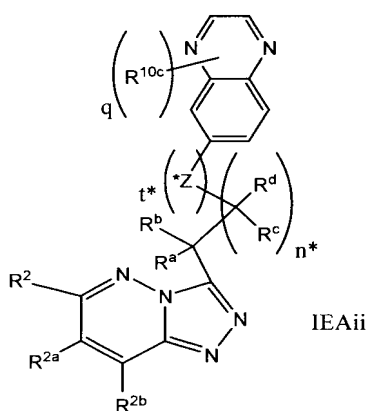
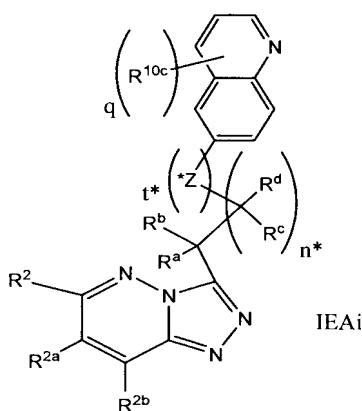
15 R^{10} e R^{10c} em cada ocorrência são independentemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-(alquilen)_m-OR^4$, $-(alquilen)_m-S(O)_vR^4$, $-(alquilen)_m-NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-C(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-$
20 $C(=S)R^4$, $-(alquilen)_m-C(=O)OR^4$, $-(alquilen)_m-OC(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-C(=S)OR^4$, $-(alquilen)_m-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)R^4$, $-(alquilen)_m-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilen)_m-$
25 $N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilen)_m-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilen)_m-N(R^5)SO_2R^4$;

em que os ditos grupos alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila,

- arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, e heterocicloalquila podem ser ainda independentemente substituído com um ou mais $-(\text{alquilen})_m\text{-OR}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-S(O)}_v\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-C(=O)R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-C(=S)R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-C(=O)OR}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-OC(=O)R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-C(=S)OR}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-C(=S)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=S)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=S)R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-OC(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-OC(=S)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)SO}_2\text{R}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)OR}^4$, $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=S)OR}^4$ ou $-(\text{alquilen})_m\text{-N(R}^5\text{)SO}_2\text{R}^4$;

v é 0, 1 ou 2.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que tem as fórmulas IEAi, IEAii, IEAiii, IFAi, IFAii ou IFAiii



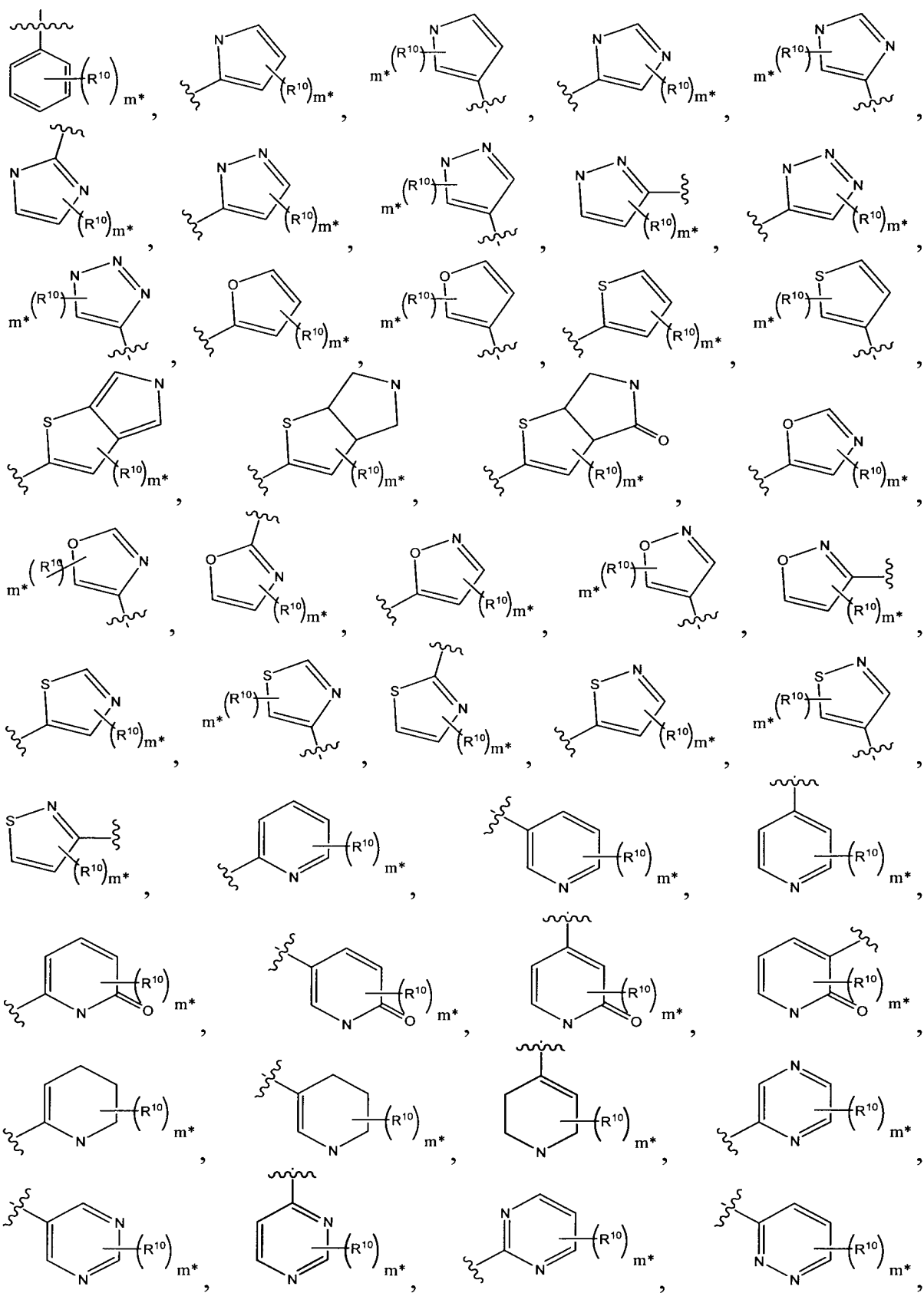
enantiômeros, diastereômeros, sais e solvatos destes.

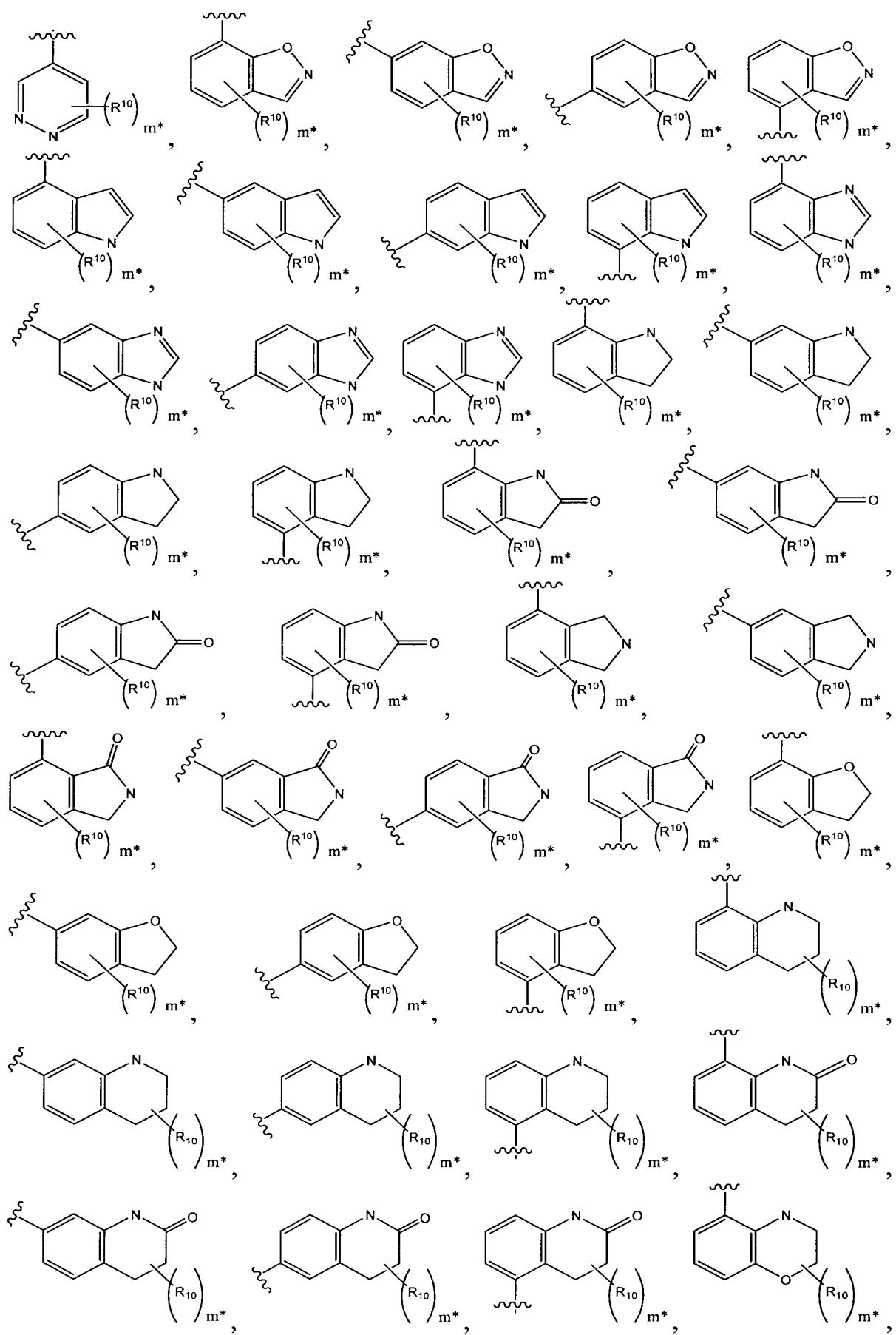
23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R^2 é H, halo, ciano, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, fenila, naftila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, furanoila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, tetraidropiridinila, piridinonila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indolinila, indolinonila, isoidolinila, isoindolinonila, diidrobenczo-furanoila, diidroisobenzofuranoila, benzofuranoila, isobenzofuranoila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinazolinonila, tetraidro-quinolinila, tetraidroisoquinolinila, diidro-quinolinonila, diidroiso-quinolinonila, quinoxalinila, tetraidroquinoxalinila, benzomorfolinila, diidrobenzodioxinila, imidazopiridinila, naftiridinila, benzotriazinila, triazolopiridinila, triazolopirimidinila, triazolopiridazinila, imidazo-piridinila, imidazopirimidinila, imidazopiridazinila, pirrolopiridinila, pirrolopirimidinila, pirrolopiridazinila, pirazolopiridinila, pirazolo-pirimidinila, pirazolopiridazinila, cinolinila, tienopirrolila, tetraidrotieno-pirrolila, diidrotienopirrolonila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tieno-piridazinila, fuopiridinila, fuopirimidinila, fuopirazidinila, benzo-furanoila, benzoimidazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila ou benzo-isotiazolila qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.

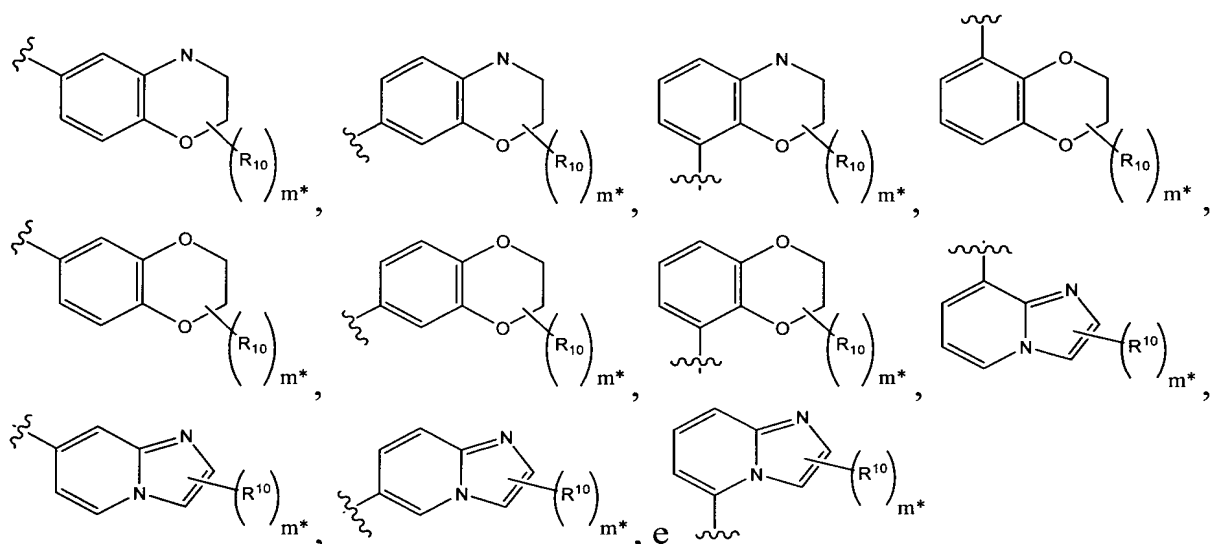
24. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que R^2 é

(a) halo, alquinila, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$ ou $-N(R^5)C(=O)OR^4$ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência; ou

(b) um arila, heteroarila ou sistema de anel heterocilco selecionado de







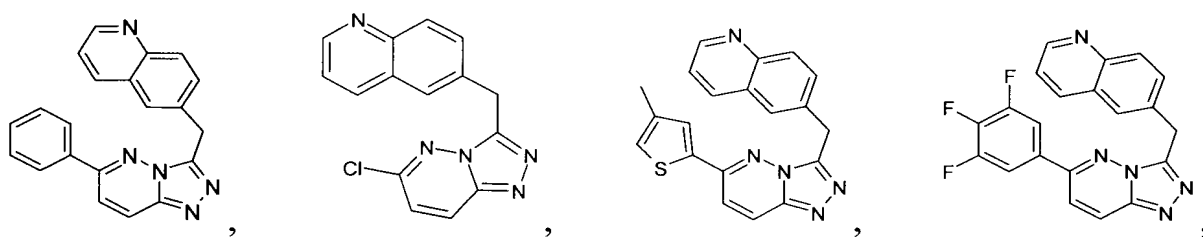
onde m^* é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, como permitido pela valência.

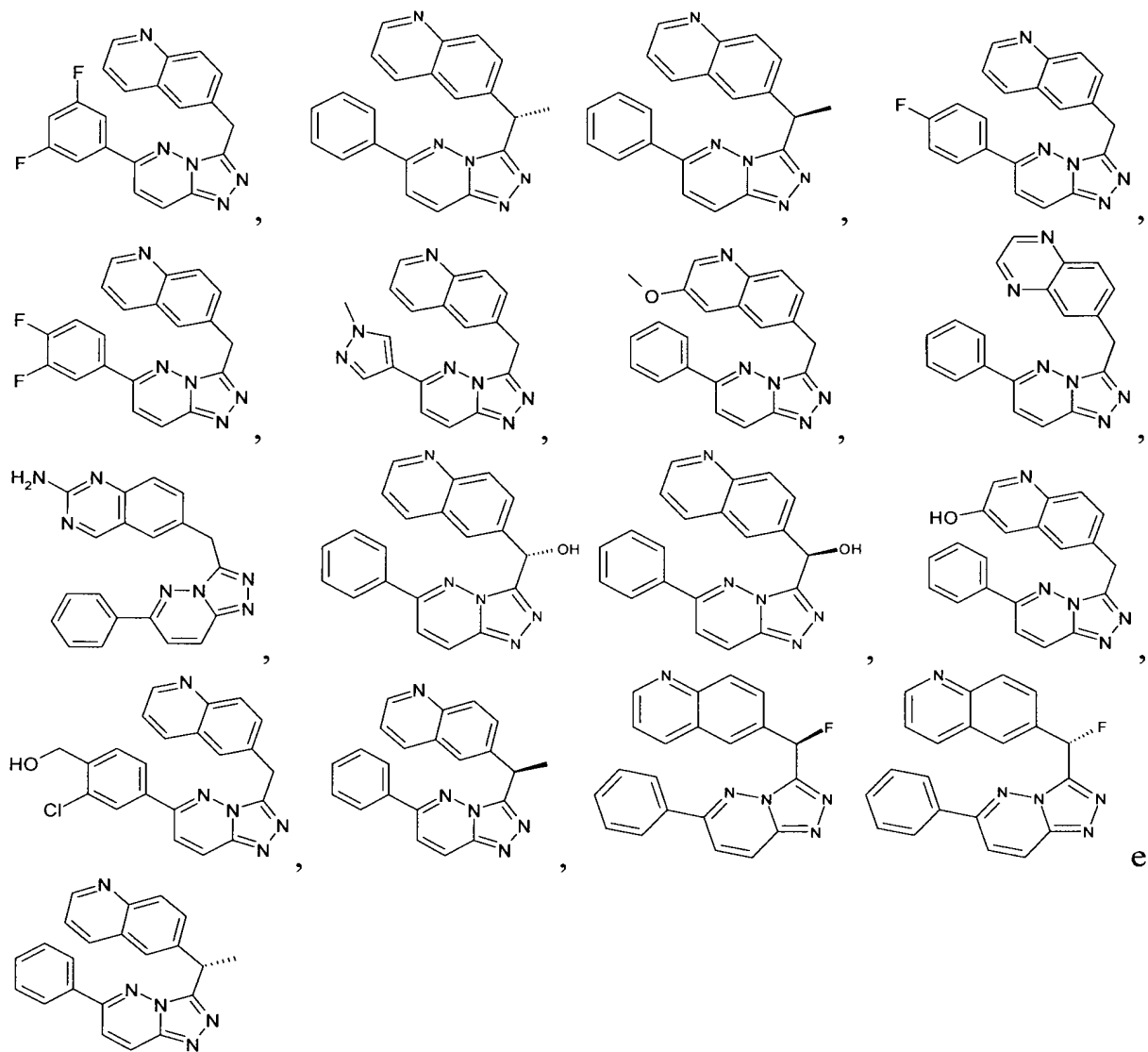
25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que R^{10c} em cada ocorrência é independentemente H, halo, ciano, nitro, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, $-(\text{alquilenos})_m\text{-OR}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-C(=O)R}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-C(=O)OR}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-OC(=O)R}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)R}^4$, $-(\text{alquilenos})_m\text{-OC(=O)NR}^5\text{R}^{5a}$ ou $-(\text{alquilenos})_m\text{-N(R}^5\text{)C(=O)OR}^4$.

26. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que n^* é 0 ou 1, e t^* é 1;

27. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que n^* é 1 e t^* é 0.

28. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

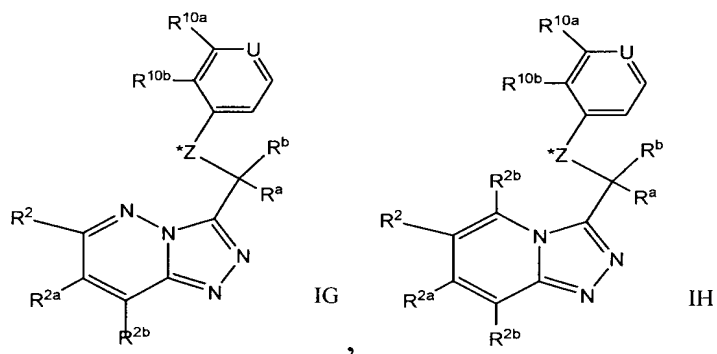




sais e solvatos destes.

29. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula IG

ou IH



em que

U é CR^{10c} ou N ;

Z^* é livre de, CH_2 , $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_v$ ou $-\text{NH}$

R^a , R^b , R^c e R^d são cada um independentemente H, halo, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{S}(\text{O})_v\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^4$ qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e R^b juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência.;

ou R^c e R^d junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados podem combinar para formar um cicloalquila de 3 a 10 membros, um anel cicloalquenila de 3 a 10 membros ou um anel heterociclo, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e/ou R^b podem combinar com qualquer um de R^c ou R^d para formar um anel cicloalquila parcial ou totalmente saturado de 3 a 8 membros ou anel heterociclo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^{10} como permitido pela valência;

ou R^a e R^b podem combinar para formar um grupo carbonila;

ou R^c e R^d ligados ao mesmo átomo de carbono podem combinar para formar um grupo carbonila;

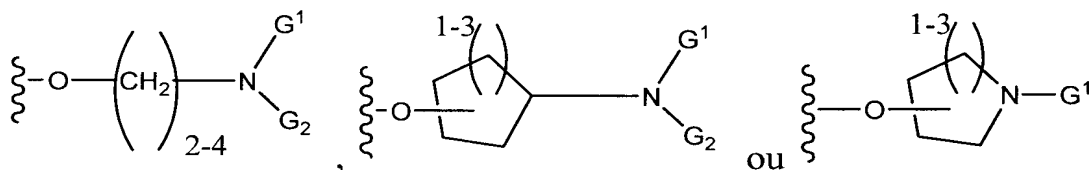
R^2 é

(i) H, halo, ciano, nitro, ou

(ii) alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroaril-alquila,

cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-OR^4$, $-S(O)_vR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=S)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=S)OR^4$, $-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)R^4$, $-N(R^5)C(=S)R^4$, $-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)SO_2R^4$, $-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-N(R^5)C(=S)OR^4$, $-N(R^5)SO_2R^4$, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído com um ou mais R^{10} como permitido pela valência,

contanto que nos compostos da fórmula IG R^2 não seja fenila substituído com um grupo



onde G^1 e G^2 são independentemente alquila, cicloalquila ou G^1 e G^2 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados combinam para formar um anel heterociclo de 5 a 8 membros;

R^{2a} e R^{2b} são independentemente selecionados de H, halo, alquila, haloalquila, ciano, nitro, amino, alquilaamino, dialquilamino e alcóxi;

R^4 é independentemente selecionado em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, hetero-arila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterocicloalquila, e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser de modo opcionalmente independente substituído como permitido pela valência com um ou mais grupos R^{10} ;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados em cada ocorrência de H, alquila, haloalquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclo, arilalquila, heteroarilalquila, heterociclo-alquila, e cicloalquilalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído como permitido pela valência com um ou mais R^{10} ;

ou R^5 e R^{5a} podem combinar para formar um anel heterociclo

opcionalmente substituído com um ou mais R^{10} ;

R^{10} em cada ocorrência são independentemente, halo, ciano, nitro, oxo, alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, $-(alquilenom)-OR^4$, $-(alquilenom)-S(O)_vR^4$, $-(alquilenom)-NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)OR^4$, $-(alquilenom)-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$;

em que os ditos grupos alquila, haloalquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilalquila, e heterocicloalquila podem ser ainda independentemente substituídos com um ou mais $-(alquilenom)-OR^4$, $-(alquilenom)-S(O)_vR^4$, $-(alquilenom)-NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)R^4$, $-(alquilenom)-C(=S)OR^4$, $-(alquilenom)-C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)R^4$, $-(alquilenom)-OC(=O)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-OC(=S)NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2NR^5R^{5a}$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=O)OR^4$, $-(alquilenom)-N(R^5)C(=S)OR^4$ ou $-(alquilenom)-N(R^5)SO_2R^4$;

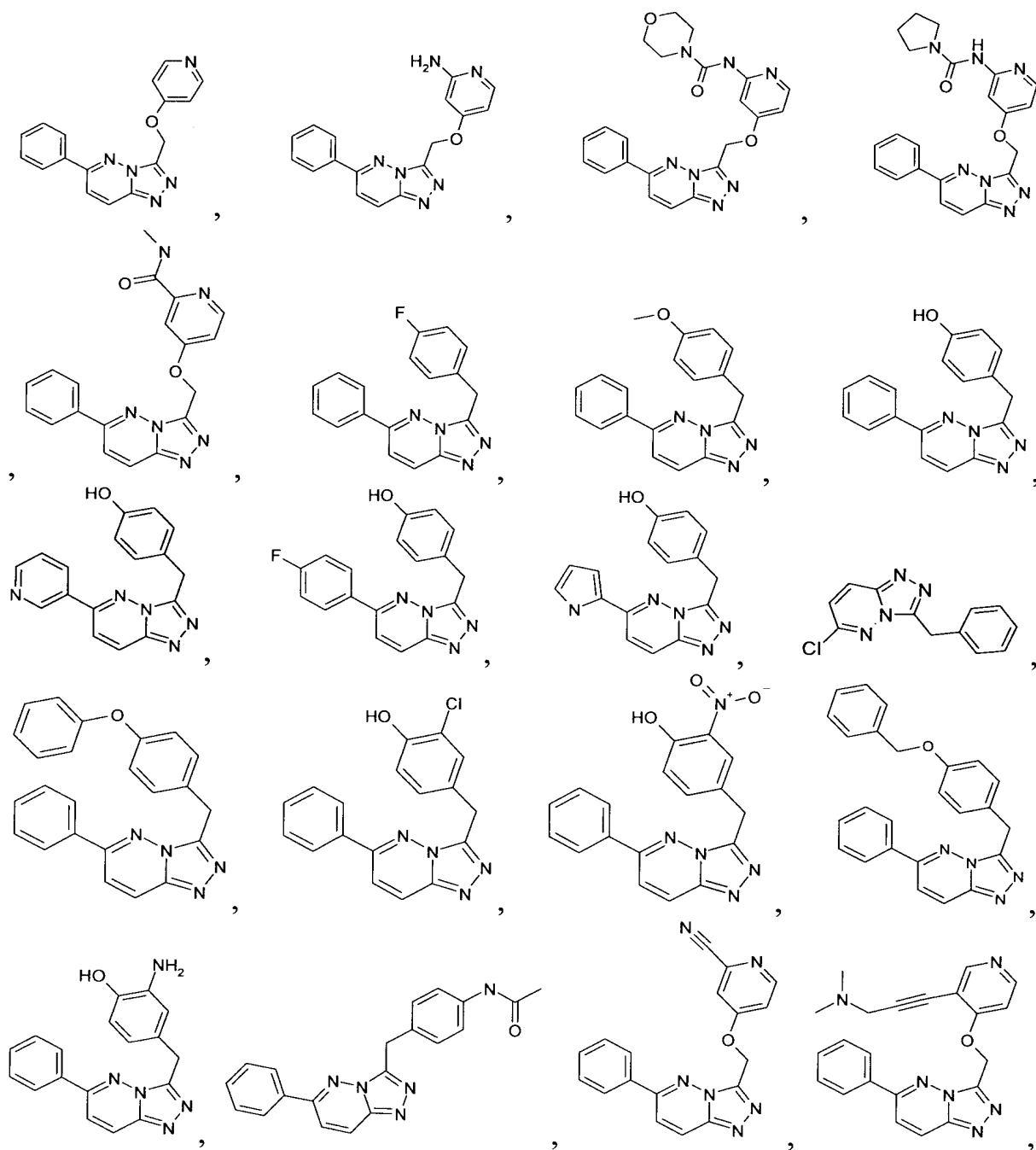
R^{10a} , R^{10b} e R^{10c} são cada um independentemente H, halo, ciano, nitro, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, $-(alquilenom)-OR^4$, -

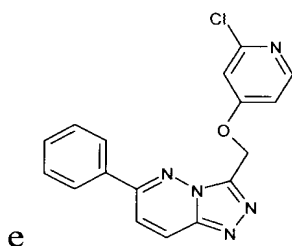
(alquilenos)_m-NR⁵R^{5a}, -(alquilenos)_m-C(=O)R⁴, -(alquilenos)_m-C(=O)OR⁴, -(alquilenos)_m-OC(=O)R⁴, -(alquilenos)_m-C(=O)NR⁵R^{5a}, -(alquilenos)_m-N(R⁵)C(=O)NR⁵R^{5a}, -(alquilenos)_m-N(R⁵)C(=O)R⁴, -(alquilenos)_m-OC(=O)NR⁵R^{5a} ou -(alquilenos)_m-N(R⁵)C(=O)OR⁴; e

5

v é 0, 1 ou 2.

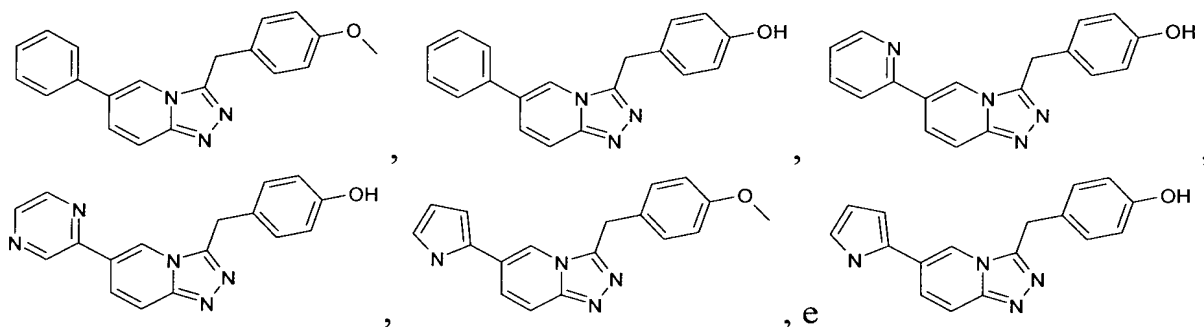
30. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que é selecionado de





saís e solvatos destes.

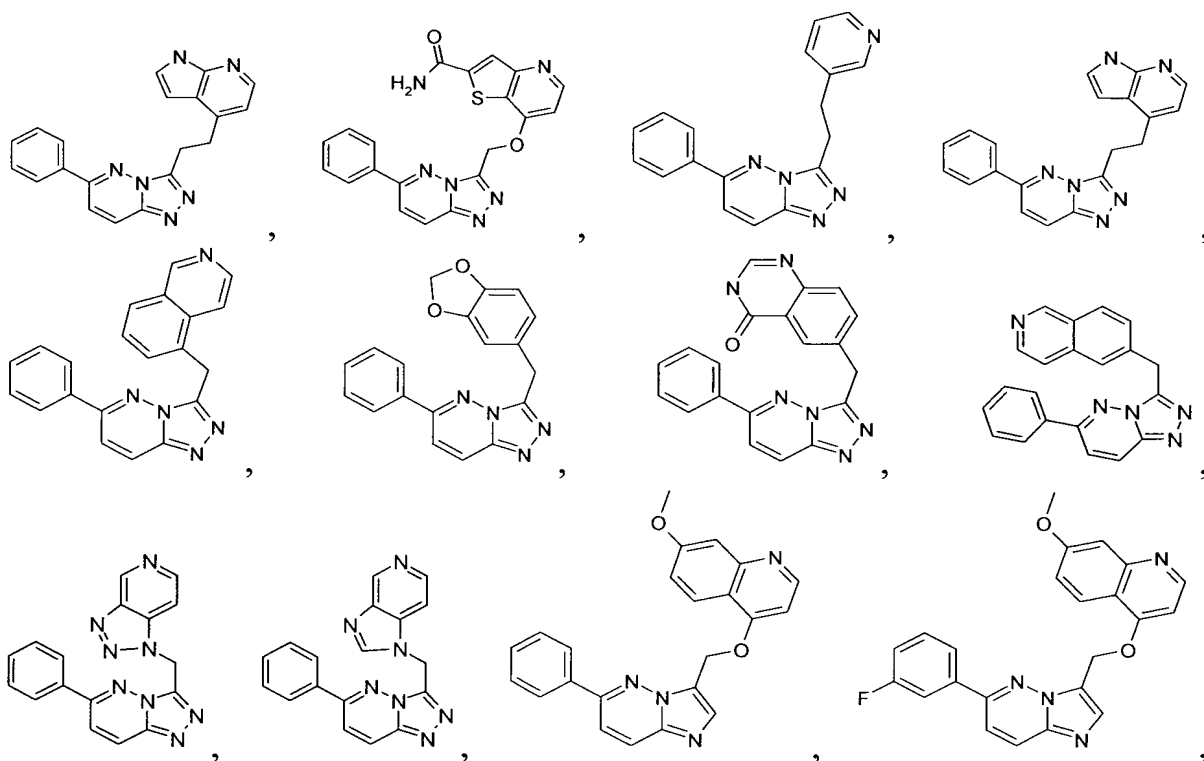
31. Composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

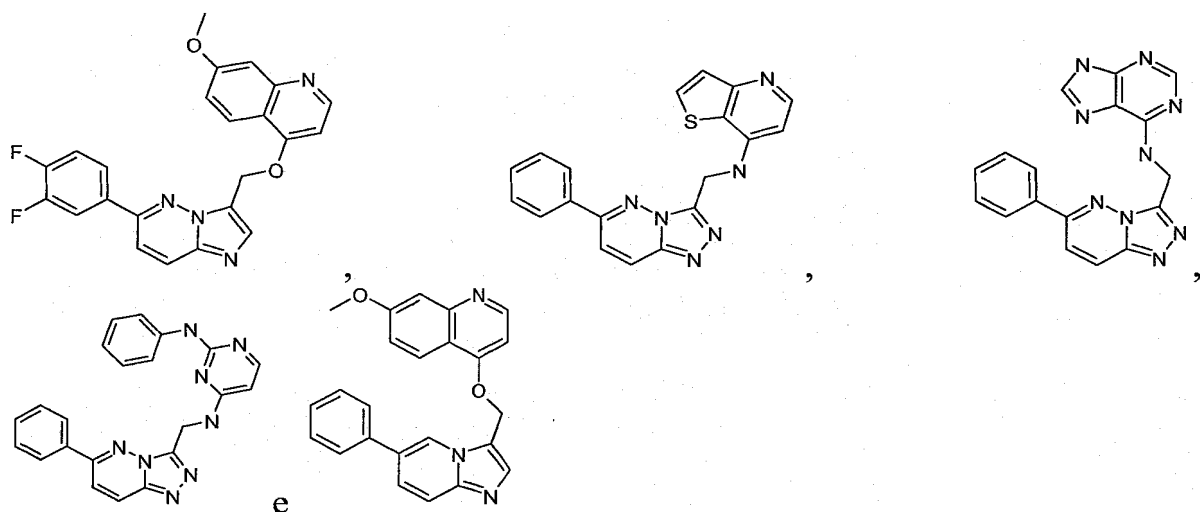


saís e solvatos destes.

5

32. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é selecionado de





[saís e solvatos destes.

33. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1 junto com um veículo ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

5 34. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar câncer em um paciente.

35. Uso de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que o dito composto como definido na reivindicação 1 é administrado em combinação com pelo menos um composto selecionado de agentes do tipo antibiótico, agentes de alquilação, agentes antimetabólitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes tipo interferon e agentes mistos.

10 36. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para reduzir o tamanho do tumor em um paciente.

37. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar distúrbios mediados por HGF em um paciente.

38. Uso de um composto como definido na reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para reduzir a metástase em um tumor em um paciente.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

Os compostos selecionados são eficazes para as profilaxias e
5 tratamento de doenças, tais como doenças mediadas por HGF. A invenção
abrange novos compostos, análogos, pró-drogas e sais farmaceuticamente
aceitáveis destes, composições farmacêuticas e métodos para profilaxia e
tratamento de doenças e outras enfermidades ou condições envolvendo,
câncer e outros. A invenção objeto também diz respeito a processos para
10 fabricar tais compostos assim como aos intermediários úteis em tais processos.