



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

(11) BR 112016006232-9 B1



(22) Data do Depósito: 25/09/2014

(45) Data de Concessão: 29/11/2022

(54) Título: DERIVADOS DE 3-(1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NIK E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/505.

(30) Prioridade Unionista: 08/07/2014 EP 14176125.4; 26/09/2013 EP 13186148.6.

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA NV.

(72) Inventor(es): GEORGE HYND; PATRIZIA TISSELLI; DAVID EDWARD CLARK; JANUSZ JOZEF KULAGOWSKI; CALUM MACLEOD; SAMUEL EDWARD MANN; FABIEN JEAN GHISLAIN ROUSSEL; STEPHEN COLIN PRICE; JOHN GARY MONTANA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014070489 de 25/09/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/044269 de 02/04/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/03/2016

(57) Resumo: DERIVADOS DE 3-(1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-PIRROLO[2,3-c]PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NIK. A presente invenção refere-se a agentes farmacêuticos úteis para terapia e/ou profilaxia em um mamífero, e em particular a inibidores de quinase indutora de NF-kB (NIK - também conhecida como MAP3K14) úteis para o tratamento de doenças tais como câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos e distúrbios autoimunes. A invenção está também dirigida a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, a processos para preparar tais compostos e composições, e ao uso de tais compostos ou composições farmacêuticas para a prevenção ou o tratamento de doenças tais como câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos incluindo obesidade e diabetes, e distúrbios autoimunes.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE 3-(1H-PIRAZOL-4-IL)-1H-PIRROLO[2,3-c]PIRIDINA COMO INIBIDORES DE NIK E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE"**.

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se relaciona com agentes farmacêuticos úteis para terapia e/ou profilaxia em um mamífero, e em particular com inibidores da quinase indutora de NF- κ B (NIK - também conhecida como MAP3K14) úteis para tratamento de doenças tais como câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos incluindo obesidade e diabetes, e distúrbios autoimunes. A invenção está também dirigida a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, a processos para preparar tais compostos e composições, e ao uso de tais compostos ou composições farmacêuticas para a prevenção ou tratamento de doenças tais como câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos incluindo obesidade e diabetes, e distúrbios autoimunes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção se relaciona com agentes farmacêuticos úteis para terapia e/ou profilaxia em um mamífero, e em particular com inibidores da quinase indutora de NF- κ B (NIK - também conhecida como MAP3K14) úteis para tratamento de doenças tais como câncer e distúrbios inflamatórios. O fator nuclear kappa B (NF- κ B) é um fator de transcrição regulando a expressão de vários genes envolvidos na resposta imunitária, proliferação celular, apoptose, e carcinogênese. A ativação da transcrição dependente de NF- κ B é uma via de sinalização rigorosamente controlada, através de eventos sequenciais incluindo fosforilação e degradação das proteínas. NIK é uma serina/treonina quinase que regula a ativação da via de NF- κ B. Existem duas vias de sinalização de NF- κ B, a canônica e a não canônica. A

NIK tem um papel em ambas mas se tem mostrado que é indispensável na via de sinalização não canônica onde fosforila IKK α , levando à proteólise parcial de p100; liberando p52 que depois heterodimeriza com RelB, se transloca para o núcleo e medeia a expressão do gene. A via não canônica é somente ativada por uma mão cheia de ligandos tais como ligandos CD40, fator de ativação de células B (BAFF), ligandos receptores da linfotóxina β e indutor fraco de apoptose do TNF (TWEAK) e se tem mostrado que a NIK é necessária para a ativação da via através destes ligandos. Devido ao seu papel-chave, a expressão de NIK é rigorosamente regulada. Sob condições não estimuladas normais, os níveis da proteína NIK são muito baixos, isto é devido à interação com uma gama de fatores associados a receptores de TNF (TRAF), que são ubiquitina ligases e resultam em degradação de NIK. Se acredita que, quando a via não canônica é estimulada por ligandos, os receptores ativados competem agora por TRAFs, dissociando os complexos TRAF-NIK e aumentando deste modo os níveis de NIK. (Thu e Richmond, *Cytokine Growth F. R.* **2010**, 21, 213-226)

[003] A investigação tem mostrado que o bloqueio da via de sinalização de NF- κ B em células cancerígenas pode fazer com que as células parem de se proliferar, morram e se tornem mais sensíveis às ações de outras terapias anticancerígenas. Um papel para NIK tem sido mostrado na patogênese tanto de malignidades hematológicas como de tumores sólidos.

[004] A via de NF- κ B é desregulada no mieloma múltiplo devido a uma gama de diversas anormalidades genéticas que levam ao engajamento das vias canônica e não canônica (Annuziata *et al.* *Cancer Cell* **2007**, 12, 115-130; Keats *et al. ibid* **2007**, 12, 131-144; Demchenko *et al.* *Blood* **2010**, 115, 3541-3552). Amostras de doentes com mieloma têm frequentemente níveis aumentados de atividade de NIK. Isto pode ser devido a amplificação cromossômica, translocações (que

resultam em proteínas NIK que perderam domínios de ligação a TRAF), mutações (no domínio de ligação a TRAF de NIK) ou perda de mutações funcionais de TRAF. Os investigadores mostraram que linhas celulares do mieloma podem ser dependentes de NIK para a proliferação; em estas linhas celulares, se a atividade de NIK for reduzida tanto por shRNA como por inibição do composto, isto leva uma falha na sinalização de NF- κ B e à indução da morte celular (Annuziata 2007).

[005] De um modo similar, as mutações em TRAF e os níveis aumentados de NIK têm sido também vistos em amostras de pacientes com linfoma de Hodgkin (HL). Novamente, a proliferação de linhas celulares derivadas de pacientes com HL é suscetível de inibir a função de NIK tanto por shRNA como por compostos (Ranuncolo *et al. Blood* Primeira Edição Papel, 2012, DOI 10.1182/blood-2012-01-405951).

[006] Os níveis de NIK são também intensificados em células de leucemia das células T adultas (ATL) e direcionamento de NIK com shRNA reduziu o crescimento de ATL *in vivo* (Saitoh *et al. Blood* **2008**, *111*, 5118-5129). Tem sido demonstrado que a oncoproteína de fusão API2-MALT1 criada pela translocação recorrente t(11;18)(q21;q21) no linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (MALT) induz a clivagem proteolítica da quinase indutora de NF- κ B (NIK) na arginina 325. A clivagem de NIK gera um fragmento de NIK de terminal C que retém a atividade de quinase e que é resistente à degradação proteossômica (devido à perda da campo de ligação de TRAF). A presença desta NIK truncada leva à sinalização de NF- κ B não canônica constitutiva, adesão intensificada das células B, e resistência à apoptose. Assim, os inibidores de NIK poderiam representar uma nova abordagem de tratamento para linfoma MALT t(11;18)-positivo refratário (Rosebeck *et al. Science* **2011**, *331*, 468-472).

[007] NIK se acumula aberrantemente nas células do linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) devido à ativação constitutiva do fator de ativação de células B (BAFF) através da interação com o ligando do estimulador dos linfócitos B (BLyS) autóctones. O acúmulo de NIK em linhas celulares de DLBCL de humano em amostras de tumores de pacientes sugeriu que é provável que a ativação da NIK quinase constitutiva seja um mecanismo de sinalização chave envolvido na proliferação anormal das células do tumor do linfoma. Os ensaios de crescimento mostraram que o uso de shRNA para inibir a expressão da proteína NIK quinase em células de DLBCL tipo GCB e ABC diminuiu o crescimento celular de linfomas *in vitro*, implicando a ativação da via de NF- κ B induzida por NIK como tendo um papel significativo na proliferação de DLBCL (Pham *et al. Blood* **2011**, 117, 200-210). Como mencionado, um papel de NIK na proliferação de células tumorais não está restrito a células hematológicas, existem relatos de que os níveis da proteína NIK são estabilizados em algumas linhas celulares de câncer do pâncreas e como visto na proliferação das células sanguíneas destas linhas de câncer do pâncreas são suscetíveis a tratamento com siRNA de NIK (Nishina *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, 388, 96-101). A ativação constitutiva de NF- κ B está preferencialmente envolvida na proliferação de linhas celulares do câncer de mama do subtipo basal, incluindo níveis elevados de proteína NIK em linhas específicas (Yamamoto *et al. Cancer Sci.* **2010**, 101, 2391-2397). Em tumores de melanoma, a análise de microarranjos de tecido da expressão de NIK revelou que existiu uma elevação estatisticamente significativa na expressão de NIK quando comparada com tecido benigno. Além do mais foram usadas técnicas de shRNA para silenciar NIK, as linhas celulares de melanoma esgotadas em NIK resultantes exibiram proliferação diminuída, apoptose aumentada, progressão do ciclo celular atrasado e crescimento de tumores reduzidos em um mo-

delo de xenoenxerto de camundongo (Thu *et al.* *Oncogene* **2011**, 1-13). Um grande número de evidências mostrou que NF- κ B é frequentemente constitutivamente ativado em espécimes e linhas celulares de tecido cancerígeno de células não pequenas de tecido do pulmão. O esgotamento de NIK por RNAi induziu apoptose e afetou a eficácia de crescimento celular de NSCLC independente da ancoragem.

[008] Adicionalmente, a investigação tem mostrado que NF- κ B controla a expressão de muitos genes envolvidos na inflamação e se descobriu que a sinalização de NF- κ B está cronicamente ativa em muitas doenças inflamatórias, tais como artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, sepsia e outras. Assim, agentes farmacêuticos capazes de inibir NIK e deste modo reduzir a via de sinalização de NF- κ B podem ter um benefício terapêutico para o tratamento de doenças e distúrbios para os quais é observada sobreativação da sinalização de NF- κ B.

[009] A atividade desregulada de NF- κ B está associada a inflamação do cólon e câncer, e se tem mostrado que camundongos deficientes em Nlrp12 eram altamente suscetíveis a colite e câncer do cólon associado à colite. Em este contexto, o trabalho mostrou que NLRP12 funciona como um regulador negativo da via de NF- κ B através da sua interação e regulação de NIK e TRAF3, e como um ponto de verificação de vias críticas associadas a inflamação e tumorigênese associada a inflamação (Allen *et al.* *Immunity* **2012**, 36, 742-754).

[0010] O fator de necrose tumoral (TNF)- α é secretado em resposta a estímulos inflamatórios em doenças tais como artrite reumatoide e doença inflamatória do intestino. Em uma série de experiências em células epiteliais do cólon e fibroblastos embrionários de camundongo, o TNF- α medeia tanto a apoptose como a inflamação, estimulando uma cascata inflamatória através da via não canônica da ativação de NF- κ B, levando a RelB e p52 nucleares aumentadas. O TNF- α induziu

a ubiquitinação de TRAFs, que interage com NIK, levando a níveis aumentados de fosfo-NIK (Bhattacharyya *et al. J Biol. Chem.* **2011**, 285, 39511-39522).

[0011] As respostas inflamatórias são um componente-chave da doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) como se tem mostrado que a NIK desempenha um papel-chave na exacerbação da doença após infecção com a bactéria Gram-negativa não tipável *Hemophilus influenza* (Shuto *et al. PNAS* **2001**, 98, 8774-8779). Da mesma forma, a fumaça de cigarro (CS) contém numerosas espécies de oxigênio/nitrogênio reativas, aldeídos reativos, e quinonas, que são considerados como sendo algumas das causas mais importantes da patogênese de doenças pulmonares inflamatórias crônicas, tais como COPD e câncer do pulmão. Têm sido observados níveis aumentados de NIK e p-IKK α em pulmões periféricos de fumadores e pacientes com COPD. Adicionalmente se tem mostrado que NIK endógena é recrutada para locais promotores de genes pró-inflamatórios para induzir modificação pós-translacional de histonas, modificando deste modo os perfis da expressão de genes, em resposta a CS ou TNF α (Chung *et al.* 2011). Um rastreio de shRNA foi usado em um modelo *in vitro* de morte celular induzida por estresse oxidativo (como um modelo de COPD) para interrogar uma biblioteca de siRNA de genoma medicável humano de modo a se identificarem genes que modulam a resposta celular ao estresse. A NIK foi um dos genes identificados em este rastreio como um alvo terapêutico novo potencial para modular a apoptose epitelial em doenças pulmonares crônicas (Wixted *et al. Toxicol. In Vitro* **2010**, 24, 310-318).

[0012] Os indivíduos diabéticos podem ser perturbados por uma gama de manifestações adicionais associadas a inflamação. Uma tal complicação é doença cardiovascular e se tem mostrado que existem níveis elevados de p-NIK, p-IKK- α/β e p-IkB- α em tecidos da aorta dos

diabéticos (Bitar *et al. Life Sci.* **2010**, 86, 844-853). De um modo similar se tem mostrado que NIK regula as respostas pró-inflamatórias de células epiteliais tubulares proximais renais através de mecanismos envolvendo TRAF3. Isto sugere um papel para a ativação da via não canônica de NF- κ B na modulação de inflamação induzida pela diabetes no epitélio tubular renal (Zhao *et al. Exp. Diabetes Res.* **2011**, 1-9). O mesmo grupo tem mostrado que NIK desempenha um papel crítico na ativação da via de NF- κ B não canônica, induziu resistência muscular esquelética à insulina *in vitro*, sugerindo que NIK poderia ser um alvo terapêutico importante para o tratamento da resistência à insulina associada a inflamação na obesidade e na diabetes tipo 2 (Choudhary *et al. Endocrinology* **2011**, 152, 3622-3627).

[0013] NF- κ B é um componente importante tanto da autoimunidade como da destruição óssea na artrite reumatoide (RA). Camundongos não tendo NIK funcional não têm gânglios linfáticos periféricos, células B e T defeituosas, e têm ativador do receptor da osteoclastogênese estimulada pelo ligando de NF- κ B debilitado. Aya *et al. (J. Clin. Invest.* **2005**, 115, 1848-1854) investigaram o papel de NIK em modelos de murino de artrite inflamatória usando camundongos Nik^{-/-}. O modelo de artrite de transferência para o soro foi iniciado por anticorpos pré-formados e requereu somente neutrófilos intactos e sistemas complemento em recipientes. Enquanto os camundongos Nik^{-/-} tiveram inflamação equivalente àquela dos controles Nik^{+/+} mostraram significativamente menos osteoclastogênese periarticular e menos erosão óssea. Em contraste, os camundongos Nik^{-/-} foram completamente resistentes à artrite induzida por antigênio (AIA), que requer apresentação de antígenos intactos e função dos linfócitos mas não nódulos linfáticos. Além disso, a transferência de esplenócitos Nik^{+/+} ou células T para camundongos Rag2^{-/-} conferiu suscetibilidade a AIA, enquanto a transferência de células Nik^{-/-} não. Os camundongos Nik^{-/-}

foram também resistentes a uma forma genética, espontânea de artrite, gerada em camundongos expressando tanto o receptor de células T KRN como H-2g7. O mesmo grupo usou camundongos transgênicos com expressão de linhagem OC de NIK não tendo seu domínio de ligação de TRAF3 (NT3), para demonstrar que a ativação constitutiva de NIK dirige osteoclastogênese e reabsorção óssea intensificadas, tanto em condições basais como em resposta a estímulos inflamatórios (Yang *et al. PLoS One* **2010**, 5, 1-9, e15383). Assim, este grupo concluiu que NIK é importante nos componentes destrutivos imunes e do osso da artrite inflamatória e representa um possível alvo terapêutico para estas doenças.

[0014] Foi também colocada a hipótese de que a manipulação dos níveis de NIK nas células T pode ter valor terapêutico. A atividade de NIK decrescente nas células T pode melhorar significativamente respostas autoimunes e alorrespostas, como GVHD (Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro) e rejeição de transplante, sem enfraquecimento do sistema imunitário tão severamente como fazem os inibidores da ativação de NF-κB canônica.

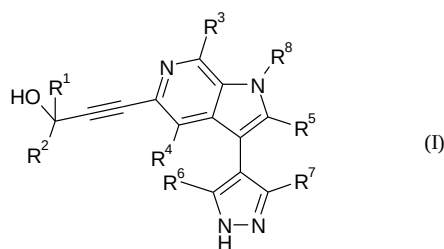
[0015] WO2010/042337 descreve novos derivados de aminopirimidina de 6-azaindol tendo atividade inibidora de NIK.

[0016] WO2009/158011 descreve álcoois de alquinila como inibidores de quinase.

[0017] WO2012/123522 descreve compostos de álcool propargílico 6,5-heterocíclicos e seu uso.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0018] A presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I):



[0019] e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[0020] R^1 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[0021] R^2 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} ; e Het¹;

[0022] Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

[0023] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

[0024] R^3 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; cicloalquila C_{3-6} ; alquila C_{1-6} ; alquila C_{1-6} substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C_{1-6} ; -Oalquila C_{1-6} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C_{1-6} substituída por um substituinte selecionado de $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$, e -Oalquila C_{1-4} ;

[0025] R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C_{1-4} ;

[0026] R^4 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[0027] R^5 é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[0028] R^6 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[0029] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que

[0030] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[0031] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, $-O$ alquila C_{1-4} , e $-$ alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[0032] (i) flúor,

[0033] (ii) Het^3 ,

[0034] (iii) Ar^1 ,

[0035] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,

[0036] (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,

[0037] (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0038] (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,

[0039] (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,

[0040] (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,

[0041] (x) $-OR^{8f}$,

[0042] (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0043] (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,

[0044] (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, e

[0045] (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$;

[0046] R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} e R^{8f} são cada um independentemente selecionados do grupo hidrogênio; alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C_{2-6} substituída por um substituinte selecionado de

[0047] $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$, e $-O$ alquila C_{1-4} ;

[0048] R^{8d} é selecionado do grupo alquila C_{1-6} , que pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de $-NR^{8x}R^{8y}$, -

OH, e -Oalquila C₁₋₄; e cicloalquila C₃₋₆;

[0049] R^{8e} é selecionado do grupo alquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; e alquila C₂₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

[0050] em que R^{8x} e R^{8y} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄;

[0051] Ar¹ é selecionado do grupo fenila, tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila e pirazinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C₁₋₄, e -Oalquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[0052] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropirranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[0053] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropirranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[0054] A presente invenção se relaciona também com uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêutica-

mente eficaz de um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, e um transportador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0055] Adicionalmente, a invenção se relaciona com um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, para uso como um medicamento, e com um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, para uso no tratamento ou na prevenção de câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios autoimunes, e distúrbios metabólicos tais como diabetes e obesidade.

[0056] Em uma modalidade particular, a invenção se relaciona com um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, para uso no tratamento ou na prevenção de uma malignidade hematológica ou tumor sólido.

[0057] Em uma modalidade específica, a referida malignidade hematológica é selecionada do grupo consistindo em mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma do tecido linfoide associado à mucosa, linfoma difuso de grandes células B e linfoma das células do manto. Em outra modalidade específica da presente invenção, o tumor sólido é selecionado do grupo consistindo em câncer do pâncreas, câncer da mama, melanoma e câncer de células não pequenas do pulmão.

[0058] A invenção se relaciona também com o uso de um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, em combinação com um agente farmacêutico adicional, para uso no tratamento ou prevenção de câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios autoimunes, e distúrbios metabólicos tais como diabetes e obesidade.

[0059] Além do mais, a invenção se relaciona com um processo para preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a

invenção, caracterizado por um transportador farmaceuticamente aceitável ser intimamente misturado com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato.

[0060] A invenção se relaciona também com um produto compreendendo um composto da Fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, e um agente farmacêutico adicional, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial, no tratamento ou prevenção de câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios autoimunes, e distúrbios metabólicos tais como diabetes e obesidade.

[0061] Adicionalmente, a invenção se relaciona com um método de tratamento ou prevenção de uma doença proliferativa celular em um animal de sangue quente que compreende administração ao referido animal de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, como definido aqui, ou uma composição ou combinação farmacêutica como definido aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0062] O termo "halo" ou "halogênio" como usado aqui representa flúor, cloro, bromo e iodo.

[0063] O prefixo " C_{x-y} " (onde x e y são números inteiros) como usado aqui se refere ao número de átomos de carbono em um dado grupo. Assim, um grupo alquila C_{1-6} contém de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila C_{3-6} contém de 3 a 6 átomos de carbono, e assim por diante.

[0064] O termo "alquila C_{1-4} " como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo representa um radical de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *s*-butila, *t*-butila e

similares.

[0065] O termo "alquila C₁₋₆" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo representa um radical de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono tais como os grupos definidos para alquila C₁₋₄ e *n*-pentila, *n*-hexila, 2-metilbutila e similares.

[0066] O termo "alquila C₂₋₆" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo representa um radical de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada tendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *s*-butila, *t*-butila, *n*-pentila, *n*-hexila, 2-metilbutila e similares.

[0067] O termo "cicloalquila C₃₋₆" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo representa radicais de hidrocarbonetos saturados cíclicos tendo de 3 a 6 átomos de carbono tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila.

[0068] O termo "alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes" como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo se refere a um grupo alquila C₁₋₆ como definido aqui em que um ou mais do que um átomo de hidrogênio estão substituídos por outro grupo. O termo inclui portanto alquila C₁₋₆ monossubstituída e igualmente alquila C₁₋₆ polissubstituída. Podem existir um, dois, três ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte, logo a alquila C₁₋₆ totalmente ou parcialmente substituída pode ter um, dois, três ou mais substituintes. Exemplos de tais grupos em que o substituinte é, por exemplo, flúor incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, fluoroetila, trifluoroetila e similares.

[0069] Em geral, sempre que o termo "substituído" é usado na presente invenção, se pretende, a não ser que de outro modo indicado ou seja claro a partir do contexto, indicar que um ou mais hidrogênios, em particular de 1 a 4 hidrogênios, preferencialmente de 1 a 3 hidro-

gênios, mais preferencialmente 1 hidrogênio, no átomo ou radical indicado na expressão usando "substituído" estão substituídos por uma seleção do grupo indicado, contanto que não seja excedida a valência normal, e que a substituição resulte em um composto quimicamente estável, *isto é*, um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento a partir de uma mistura reacional até um grau útil de pureza, e formulação em um agente terapêutico.

[0070] Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultarem em compostos quimicamente estáveis. "Composto estável" se destina a indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver a isolamento até um grau útil de pureza a partir de uma mistura reacional, e formulação em um agente terapêutico.

[0071] O termo "cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por OH, -Oalquila C₁₋₄, e -alquila C₁₋₄OH" como usado aqui se refere a um grupo cicloalquila C₃₋₆ como definido aqui, que não está substituído ou está substituído por 1 ou mais do que 1, por exemplo, 1, 2 ou 3, em particular 1, substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em OH, -Oalquila C₁₋₄, e -alquila C₁₋₄OH.

[0072] Em uma modalidade particular, a expressão "cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH" está limitada a "cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH".

[0073] Em uma modalidade particular, a expressão "-SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila" está limitada a "-SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por uma fenila". O termo opcionalmente substituído, por exemplo como usado em alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída, significa que, a não ser que seja de outro modo indicado ou seja claro a partir do contexto, o grupo não está substituído ou está substituído por um ou mais, por exemplo, 1, 2 ou 3, substituintes.

[0074] C(O) ou C(=O) representa uma fração carbonila.

- [0075] S(O)_2 ou SO_2 representa uma fração sulfonila.
- [0076] Os substituintes abrangidos pelo termo "Het^x", "heterocíclica" ou "heteroarila" podem estar anexados ao restante da molécula da Fórmula (I) através de qualquer carbono ou heteroátomo do anel disponível como apropriado, se não for de outro modo especificado.
- [0077] "Ar¹" pode estar anexado ao restante da fórmula da Fórmula (I) através de qualquer átomo de carbono do anel apropriado ou através de um grupo "NH" (por exemplo, em pirrolila, pirazolila, imidazolila) como apropriado, se não de outro modo especificado.
- [0078] Sempre que os substituintes forem representados por estrutura química, "---" representa a ligação de anexação ao restante da molécula da Fórmula (I).
- [0079] Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, cada definição é independente.
- [0080] Quando qualquer variável ocorre mais do que uma vez em qualquer Fórmula (por exemplo, Fórmula (I)), cada definição é independente.
- [0081] O termo "sujeito" como usado aqui se refere a um animal, preferencialmente um mamífero (por exemplo, gato, cão, primata ou humano), mais preferencialmente um humano, que é ou foi o objeto de tratamento, observação ou experiência.
- [0082] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como usado aqui, significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que provoca a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano que está sendo procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio ou reversão dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado.
- [0083] O termo "composição" se destina a englobar um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indi-

retamente, a partir das combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[0084] O termo "tratamento", como usado aqui, se destina a se referir a todos os processos em que possa existir um retardamento, interrupção, paragem ou terminação da progressão de uma doença, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas.

[0085] O termo "compostos da invenção", como usado aqui, se destina a incluir os compostos da Fórmula (I), e os seus sais e solvatos.

[0086] Como usado aqui, qualquer Fórmula química com ligações mostradas somente como linhas sólidas e não como ligações cunhadas sólidas ou cunhadas picotadas, ou de outro modo indicada como tendo uma configuração particular (por exemplo, *R*, *S*) em torno de um ou mais átomos, contempla cada estereoisômero possível, ou mistura de dois ou mais estereoisômeros.

[0087] Anteriormente e doravante, o termo "composto(s) da Fórmula (I)" se destina a incluir os seus estereoisômeros e as suas formas tautoméricas.

[0088] Os termos "estereoisômeros", "formas estereoisoméricas" ou "formas estereoquimicamente isoméricas" anteriormente ou doravante são usados indistintamente.

[0089] A invenção inclui todos os estereoisômeros dos compostos da invenção tanto como um estereoisômero puro ou como uma mistura de dois ou mais estereoisômeros.

[0090] Enantiômeros são estereoisômeros que são imagens espelhadas não sobreponíveis uma da outra. Uma mistura 1:1 de um par de enantiômeros é um racemato ou mistura racêmica.

[0091] Atropisômeros (ou atropoisômeros) são estereoisômeros que têm uma configuração espacial particular, resultando de uma rota-

ção restrita em torno de uma ligação simples, devido a grande impedimento estérico. Todas as formas atropisoméricas dos compostos da Fórmula (I) se destinam a estar incluídos dentro do escopo da presente invenção.

[0092] Diastereômeros (ou diastereoisômeros) são estereoisômeros que não são enantiômeros, isto é, não estão relacionados como imagens de espelho. Se um composto contém uma ligação dupla, os substituintes podem estar na configuração *E* ou *Z*.

[0093] Os substituintes em radicais (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes podem ter tanto a configuração *cis* como *trans*; por exemplo, se um composto contiver um grupo cicloalquila dissustituído, os substituintes podem estar na configuração *cis* ou *trans*.

[0094] Portanto, a invenção inclui enantiômeros, atropisômeros, diastereômeros, racematos, isômeros *E*, isômeros *Z*, isômeros *cis*, isômeros *trans* e suas misturas, sempre que quimicamente possível.

[0095] O significado de todos estes termos, isto é, enantiômeros, atropisômeros, diastereômeros, racematos, isômeros *E*, isômeros *Z*, isômeros *cis*, isômeros *trans* e suas misturas é conhecido do versado na técnica.

[0096] A configuração absoluta é especificada de acordo com o sistema Cahn-Ingold-Prelog. A configuração em um átomo assimétrico é especificada por *R* ou *S*. Os estereoisômeros resolvidos cuja configuração absoluta não seja conhecida podem ser designados por (+) ou (-) dependendo da direção na qual eles rodam luz polarizada plana. Por exemplo, os enantiômeros resolvidos cuja configuração absoluta não é conhecida podem ser designados por (+) ou (-) dependendo da direção na qual rodam luz polarizada plana.

[0097] Quando um estereoisômero específico é identificado, isto significa que o referido estereoisômero está substancialmente isento, isto é, associado a menos do que 50%, preferencialmente menos do

que 20%, mais preferencialmente menos do que 10%, ainda mais preferencialmente menos do que 5%, em particular menos do que 2% e o mais preferencialmente menos do que 1%, dos outros estereoisômeros. Assim, quando um composto da Fórmula (I) está por exemplo especificado como (*R*), isto significa que o composto está substancialmente isento do isômero (*S*); quando um composto da Fórmula (I) está por exemplo especificado como *E*, isto significa que o composto está substancialmente isento do isômero *Z*; quando um composto da Fórmula (I) está, por exemplo, especificado como *cis*, isto significa que o composto está substancialmente isento do isômero *trans*.

[0098] Alguns dos compostos de acordo com a Fórmula (I) podem também existir na sua forma tautomérica. Tais formas, na medida em que possam existir, embora não explicitamente indicadas na Fórmula (I) acima, se destinam a estar incluídas dentro do escopo da presente invenção. Resulta que um único composto pode existir em ambas as formas estereoisomérica e tautomérica.

[0099] A presente invenção se relaciona em particular com os compostos da Fórmula (I) como definido aqui, e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[00100] R^1 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00101] R^2 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

[00102] Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

[00103] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual

estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00104] R³ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₆; alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C₁₋₆; -Oalquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C₁₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{3a}R^{3b}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

[00105] R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C₁₋₄;

[00106] R⁴ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00107] R⁵ é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00108] R⁶ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00109] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₄; alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e -NR^{7a}R^{7b}; em que

[00110] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄;

[00111] R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por OH, -Oalquila C₁₋₄, e -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00112] (i) flúor,

[00113] (ii) Het³,

[00114] (iii) Ar¹,

[00115] (iv) -NR^{8a}R^{8b},

[00116] (v) -NR^{8c}C(=O)R^{8d},

[00117] (vi) -NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b},

- [00118] (vii) $\text{-NR}^{8c}\text{C(=O)OR}^{8e}$,
- [00119] (viii) $\text{-NR}^{8c}\text{S(=O)}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- [00120] (ix) $\text{-NR}^{8c}\text{S(=O)}_2\text{R}^{8d}$,
- [00121] (x) -OR^{8f} ,
- [00122] (xi) $\text{-OC(=O)NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- [00123] (xii) $\text{-C(=O)NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
- [00124] (xiii) $\text{-S(O)}_2\text{R}^{8d}$, e
- [00125] (xiv) $\text{-S(O)}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;
- [00126] R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} e R^{8f} são cada um independentemente selecionados do grupo hidrogênio; alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C_{2-6} substituída por um substituinte selecionado de $\text{-NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, -OH , e -Oalquila C_{1-4} ;
- [00127] R^{8d} é selecionado do grupo alquila C_{1-6} , que pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de $\text{-NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, -OH , e -Oalquila C_{1-4} ; e cicloalquila C_{3-6} ;
- [00128] R^{8e} é selecionado do grupo alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C_{2-6} substituída por um substituinte selecionado de $\text{-NR}^{8x}\text{R}^{8y}$, -OH , e -Oalquila C_{1-4} ;
- [00129] em que R^{8x} e R^{8y} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;
- [00130] Ar^1 é selecionada do grupo fenila, tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila e pirazinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C_{1-4} , e -Oalquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;
- [00131] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiridinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das

quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00132] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00133] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00134] A presente invenção se relaciona em particular com os compostos da Fórmula (I) como definido aqui, e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[00135] R¹ é alquila C₁₋₄;

[00136] R² é alquila C₁₋₄;

[00137] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00138] R³ é selecionado do grupo hidrogênio, halogênio, cicloalquila C₃₋₆; alquila C₁₋₆ e alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00139] R⁴ é selecionado do grupo hidrogênio e halogênio;

[00140] R⁵ é selecionado do grupo hidrogênio, ciano, alquila C₁₋₄ e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00141] R⁶ é selecionado do grupo hidrogênio e halogênio;

[00142] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio, halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor e -NR^{7a}R^{7b};

[00143] R^{7a} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₄; e

[00144] R^{7b} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₄;

[00145] R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por OH, -Oalquila C₁₋₄,

e -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00146] (i) flúor,

[00147] (ii) Het³,

[00148] (iv) -NR^{8a}R^{8b}, e

[00149] (x) -OR^{8f};

[00150] R^{8a}, R^{8b} e R^{8f} são cada um independentemente selecionados do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; e alquila C₂₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

[00151] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropirranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e

[00152] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropirranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00153] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00154] A presente invenção se relaciona em particular com os compostos da Fórmula (I) como definido aqui, e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[00155] R¹ é alquila C₁₋₄;

[00156] R² é alquila C₁₋₄;

- [00157] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;
- [00158] R^3 é selecionado do grupo hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-6} e alquila C_{1-6} substituída por um ou mais substituintes de flúor;
- [00159] R^4 é selecionado do grupo hidrogênio e halogênio;
- [00160] R^5 é selecionado do grupo hidrogênio, ciano, alquila C_{1-4} e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;
- [00161] R^6 é selecionado do grupo hidrogênio e halogênio;
- [00162] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio, halogênio, ciano, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor e $-NR^{7a}R^{7b}$;
- [00163] R^{7a} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-4} ; e
- [00164] R^{7b} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-4} ;
- [00165] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} ; Het²; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, $-O$ alquila C_{1-4} , e $-$ alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo
- [00166] (i) flúor,
- [00167] (ii) Het³,
- [00168] (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$, e
- [00169] (x) $-OR^{8f}$;
- [00170] R^{8a} , R^{8b} e R^{8f} são cada um independentemente selecionados do grupo hidrogênio;
- [00171] alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C_{2-6} substituída por um substituinte selecionado de $-NR^{8x}R^{8y}$, $-OH$, e $-O$ alquila C_{1-4} ;
- [00172] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiridinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidínila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C_{1-4} , e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substi-

tuintes de flúor; e

[00173] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00174] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00175] A presente invenção se relaciona em particular com os compostos da Fórmula (I) como definido aqui, e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[00176] R¹ é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00177] R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄; alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C₃₋₆; e Het¹;

[00178] Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

[00179] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00180] R³ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; cicloalquila C₃₋₆; alquila C₁₋₆; alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C₁₋₆; -Oalquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C₁₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{3a}R^{3b}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

[00181] R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C₁₋₄;

[00182] R⁴ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00183] R^5 é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00184] R^6 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00185] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que

[00186] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[00187] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het²; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, -Oalquila C_{1-4} , e -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00188] (i) flúor,

[00189] (ii) Het³,

[00190] (iii) Ar¹,

[00191] (x) $-OR^{8f}$,

[00192] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C_{2-6} substituída por um substituinte selecionado de $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH, e -Oalquila C_{1-4} ;

[00193] Ar¹ é selecionada do grupo fenila, tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila e pirazinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C_{1-4} , e -Oalquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00194] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropira-

nila, pirrolidinila, tetraidrofurânila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00195] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurânila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00196] e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00197] A presente invenção se relaciona em particular com os compostos da Fórmula (I) como definido aqui, e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[00198] R¹ é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00199] R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄; alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C₃₋₆; e Het¹;

[00200] Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

[00201] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00202] R³ é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₆;

[00203] R⁴ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

- [00204] R^5 é selecionado do grupo hidrogênio e ciano;
- [00205] R^6 é hidrogênio;
- [00206] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que
- [00207] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;
- [00208] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, $-O$ alquila C_{1-4} , e $-$ alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo
- [00209] (i) flúor,
- [00210] (ii) Het^3 ,
- [00211] (iii) Ar^1 ,
- [00212] (x) $-OR^{8f}$,
- [00213] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;
- [00214] Ar^1 é fenila;
- [00215] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C_{1-4} , $-O$ alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , alquila C_{1-4} substituída por uma $-O$ alquila C_{1-4} , e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;
- [00216] Het^3 é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C_{1-4} , $-O$ alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} substituída por

uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00217] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00218] A presente invenção se relaciona em particular com os compostos da Fórmula (I) como definido aqui, e seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que

[00219] R¹ é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00220] R² é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₄; alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C₃₋₆; e Het¹;

[00221] Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

[00222] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00223] R³ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; cicloalquila C₃₋₆; alquila C₁₋₆; alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C₁₋₆; -Oalquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C₁₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{3a}R^{3b}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

[00224] R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C₁₋₄;

[00225] R⁴ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00226] R⁵ é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00227] R⁶ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋

4; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00228] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00229] R⁸ é selecionado do grupo -SO₂alquila C₁₋₆; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00230] (i) flúor,

[00231] (ii) Het³,

[00232] (ii) Ar¹,

[00233] (x) -OR^{8f},

[00234] R^{8f} é alquila C₁₋₆;

[00235] Ar¹ é fenila;

[00236] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiridinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00237] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00238] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00239] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a

novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

[00240] R^1 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00241] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

[00242] Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

[00243] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

[00244] R^3 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-6} ; alquila C_{1-6} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C_{1-6} substituída por um substituinte selecionado de - $NR^{3a}R^{3b}$, -OH, e -Oalquila C_{1-4} ;

[00245] R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C_{1-4} ;

[00246] R^4 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00247] R^5 é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00248] R^6 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00249] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e - $NR^{7a}R^{7b}$; em que

[00250] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[00251] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, -Oalquila C_{1-4} , e -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00252] (i) flúor,

[00253] (ii) Het^3 ,

[00254] (iii) Ar^1 ,

[00255] (x) $-OR^{8f}$;

[00256] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C^{2-6} substituída por um substituinte selecionado de $-NR^{8x}R^{8y}$, -OH, e -Oalquila C_{1-4} ;

[00257] em que R^{8x} e R^{8y} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[00258] Ar^1 é fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C_{1-4} , e -Oalquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00259] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C_{1-4} , e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00260] Het^3 é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C_{1-4} , e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00261] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00262] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

[00263] R^1 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00264] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

[00265] Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

[00266] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

[00267] R^3 é hidrogênio;

[00268] R^4 é hidrogênio;

[00269] R^5 é hidrogênio;

[00270] R^6 é hidrogênio;

[00271] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que

[00272] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[00273] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, $-O$ alquila C_{1-4} , e $-$ alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00274] (i) flúor,

[00275] (ii) Het^3 ,

[00276] (iii) Ar^1 ,

[00277] (x) -OR^{8f};

[00278] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₆; e alquila C²⁻⁶ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e - Oalquila C₁₋₄;

[00279] em que R^{8x} e R^{8y} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄;

[00280] Ar¹ é fenila;

[00281] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiridinila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00282] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00283] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00284] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

[00285] R¹ é selecionado do grupo hidrogênio; e alquila C₁₋₄;

[00286] R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄; cicloalquila C₃₋₆; e Het¹;

[00287] Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila e isoxazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de alquila C₁₋₄;

[00288] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

- [00289] R^3 é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;
- [00290] R^4 é hidrogênio;
- [00291] R^5 é selecionado do grupo hidrogênio e ciano;
- [00292] R^6 é hidrogênio;
- [00293] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;
- [00294] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo
- [00295] (i) flúor,
- [00296] (ii) Het^3 ,
- [00297] (iii) Ar^1 ,
- [00298] (x) $-OR^{8f}$,
- [00299] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;
- [00300] Ar^1 é fenila;
- [00301] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, pirrolidinila e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;
- [00302] Het^3 é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofuranila e oxetanila;
- [00303] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.
- [00304] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

- [00305] R^1 é alquila C_{1-4} ;
- [00306] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het^1 ;
- [00307] Het^1 é tiazolila;
- [00308] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma
- [00309] cicloalquila C_{3-6} ;
- [00310] R^3 é hidrogênio;
- [00311] R^4 é hidrogênio;
- [00312] R^5 é hidrogênio;
- [00313] R^6 é hidrogênio;
- [00314] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; amino; e alquila C_{1-4} ;
- [00315] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo
- [00316] (i) flúor,
- [00317] (ii) Het^3 ,
- [00318] (iii) Ar^1 , e
- [00319] (x) $-OR^{8f}$;
- [00320] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;
- [00321] Ar^1 é fenila;
- [00322] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C_{1-4} ;
- [00323] Het^3 é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofuranila e oxetanila;
- [00324] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00325] Outra modalidade da presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades em uma ou mais das, preferencialmente todas as, seguintes restrições se aplicam:

[00326] (a) R^1 é selecionado do grupo hidrogênio; e alquila C_{1-4} ;

[00327] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

[00328] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma

[00329] cicloalquila C_{3-6} ;

[00330] (b) Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila e isoxazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de alquila C_{1-4} ;

[00331] (c) R^3 é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;

[00332] (d) R^4 é hidrogênio;

[00333] (e) R^5 é selecionado do grupo hidrogênio e ciano;

[00334] (f) R^6 é hidrogênio;

[00335] (g) R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[00336] (h) R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo flúor, Het^3 , Ar^1 , e $-OR^{8f}$;

[00337] (i) R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;

[00338] (j) Ar^1 é fenila;

[00339] (k) Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, pirrolidinila e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente

substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00340] (l) Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofurânila e oxetanila;

[00341] Outra modalidade da presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades em uma ou mais das, preferencialmente todas as, seguintes restrições se aplicam:

[00342] (a) R¹ é alquila C₁₋₄;

[00343] R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄ e Het¹;

[00344] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00345] (b) Het¹ é tiazolila;

[00346] (c) R³ é hidrogênio;

[00347] (d) R⁴ é hidrogênio;

[00348] (e) R⁵ é hidrogênio;

[00349] (f) R⁶ é hidrogênio;

[00350] (g) R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; amino; e alquila C₁₋₄;

[00351] (h) R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo flúor, Het³, Ar¹, e -OR^{8f};

[00352] (i) R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₆;

[00353] (j) Ar¹ é selecionado do grupo fenila;

[00354] (k) Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por

uma alquila C_{1-4} ;

[00355] (I) Het^3 é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofurânila e oxetanila;

[00356] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

[00357] R^1 é metila;

[00358] R^2 é selecionado do grupo metila e tiazol-2-ila;

[00359] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_5 ;

[00360] R^3 é hidrogênio;

[00361] R^4 é hidrogênio;

[00362] R^5 é hidrogênio;

[00363] R^6 é hidrogênio;

[00364] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; amino; e metila;

[00365] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00366] (i) flúor,

[00367] (ii) Het^3 ,

[00368] (iii) Ar^1 , e

[00369] (x) $-OR^{8f}$;

[00370] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e metila;

[00371] Ar^1 é selecionado do grupo fenila;

[00372] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo 3-azetidinila e 4-piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C_{1-4} ; em particular, Het^2 é uma heterociclila, ligada

através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo 3-azetidinila e 4-piperidinila, cada uma das quais está substituída por alquila C₁₋₄;

[00373] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofurran-3-ila e 3-oxetanila;

[00374] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00375] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

[00376] R¹ é alquila C₁₋₄; em particular, metila;

[00377] R² é alquila C₁₋₄; em particular, metila;

[00378] R³ é hidrogênio;

[00379] R⁴ é hidrogênio;

[00380] R⁵ é hidrogênio;

[00381] R⁶ é hidrogênio;

[00382] R⁷ é hidrogênio;

[00383] R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00384] (i) flúor,

[00385] (iii) Ar¹, e

[00386] (x) -OR^{8f};

[00387] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₆;

[00388] Ar¹ é fenila;

[00389] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00390] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmaceuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como

mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00391] R^6 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e

[00392] R^7 é hidrogênio; ou

[00393] R^6 é hidrogênio; e

[00394] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio, ciano, amino, e alquila C_{1-4} .

[00395] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00396] R^6 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00397] R^7 é hidrogênio; ou

[00398] R^6 é hidrogênio; e

[00399] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que

[00400] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} .

[00401] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00402] R^1 é alquila C_{1-4} ;

[00403] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} , e Het^1 ; em que

[00404] Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila, pirazolila, e imidazolila; em particular, tiazolila;

[00405] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam um grupo cicloalquila C_{3-6} ;

- [00406] R^3 é hidrogênio;
- [00407] R^4 é hidrogênio;
- [00408] R^5 é hidrogênio;
- [00409] R^6 é hidrogênio;
- [00410] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio, ciano, amino, e alquila C_{1-4} ;
- [00411] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo
- [00412] (i) flúor,
- [00413] (ii) Het^3 ,
- [00414] (iii) Ar^1 , e
- [00415] (x) $-OR^{8f}$;
- [00416] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;
- [00417] Ar^1 é fenila;
- [00418] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C_{1-4} ;
- [00419] Het^3 é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofuranila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C_{1-4} .
- [00420] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:
- [00421] R^1 é alquila C_{1-4} ;
- [00422] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} , cicloalquila C_{3-6} , e Het^1 ; em que

[00423] Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila, isoxazolila, pirazolila, e imidazolila; cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de alquila C₁₋₄;

[00424] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam um grupo cicloalquila C₃₋₆;

[00425] R³ é hidrogênio, alquila C₁₋₆ ou cicloalquila C₃₋₆;

[00426] R⁴ é hidrogênio;

[00427] R⁵ é hidrogênio;

[00428] R⁶ é hidrogênio;

[00429] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio, halogênio, ciano, alquila C₁₋₄ e -NR^{7a}R^{7b};

[00430] R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄;

[00431] R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00432] (i) flúor,

[00433] (ii) Het³,

[00434] (iii) Ar¹, e

[00435] (x) -OR^{8f};

[00436] R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₆;

[00437] Ar¹ é fenila;

[00438] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄;

[00439] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofuranila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄;

[00440] e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00441] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmaceuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00442] R¹ é alquila C₁₋₄; em particular, metila;

[00443] R² é alquila C₁₋₄; em particular, metila;

[00444] R⁷ é hidrogênio;

[00445] R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00446] (i) flúor,

[00447] (iii) Ar¹, e

[00448] (x) -OR^{8f}.

[00449] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmaceuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄ e tiazolila; em particular, metila e tiazolila; mais em particular, tiazolila.

[00450] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmaceuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R² é metila.

[00451] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; R^2 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} e Het¹.

[00452] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é alquila C_{1-4} ; R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het¹.

[00453] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é alquila C_{1-4} ; R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het¹; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} .

[00454] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00455] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} e Het¹;

[00456] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} .

[00457] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é alquila C_{1-4} ; R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} .

[00458] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é alquila C_{1-4} ; R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} .

[00459] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que, em que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} .

[00460] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é alquila C_{1-4} ; R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het^1 ; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} .

[00461] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio.

[00462] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio; R^7 é hidrogênio.

[00463] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^1 é metila; R^2 é metila; R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio; R^7 é hidrogênio.

[00464] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que Ar^1 é fenila.

[00465] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^7 é diferente de $-NR^{7a}R^{7b}$.

[00466] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor.

[00467] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêu-

ticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^6 é hidrogênio; e R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; em particular, em que R^6 é hidrogênio; e R^7 é selecionado do grupo halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor.

[00468] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00469] Het^1 é tiazolila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

[00470] Ar^1 é fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C_{1-4} , alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C_{1-4} , e -Oalquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00471] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidínica e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C_{1-4} ; em particular, Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidínica e piperidinila, cada uma das quais está substituída por alquila C_{1-4} ;

[00472] Het^3 é selecionado do grupo tetraidrofurânica e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C_{1-4} .

[00473] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacê-

ticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00474] Het¹ é tiazolila;

[00475] Ar¹ é fenila;

[00476] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C₁₋₄; em particular, Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo azetidini-la e piperidinila, cada uma das quais está substituída por alquila C₁₋₄;

[00477] Het³ é selecionado do grupo tetraidrofurânila e oxetanila.

[00478] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacê-ticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00479] Het¹ é tiazolila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

[00480] Ar¹ é fenila opcionalmente substituída por um ou dois subs-tituíntes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C₁₋₄, e -Oalquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00481] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo pirrolidinila, azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄; em particular, Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do gru-

po pirrolidinila, azetidinila e piperidinila, cada uma das quais está opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄;

[00482] Het³ é selecionado do grupo tetraidrofurânila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por uma alquila C₁₋₄.

[00483] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00484] Het¹ é tiazolila ou oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por alquila C₁₋₄.

[00485] Ar¹ é fenila;

[00486] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo pirrolidinila, azetidinila e piperidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄; em particular, Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo pirrolidinila, azetidinila e piperidinila, cada uma das quais está opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄;

[00487] Het³ é selecionado do grupo tetraidrofurânila e oxetanila.

[00488] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁷ é

hidrogênio, halogênio, ciano, amino ou alquila C₁₋₄.

[00489] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00490] R¹ é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C₁₋₄;

[00491] R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄; cicloalquila C₃₋₆; e Het¹;

[00492] Het¹ é isoxazolila que pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de alquila C₁₋₄;

[00493] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio e alquila C₁₋₄; preferencialmente, R⁷ é hidrogênio;

[00494] R⁸ é selecionado do grupo -SO₂alquila C₁₋₆; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00495] (i) flúor,

[00496] (ii) Het³,

[00497] (iii) Ar¹,

[00498] (x) -OR^{8f},

[00499] R^{8f} é alquila C₁₋₆;

[00500] Ar¹ é fenila;

[00501] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, e pirrolidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00502] Het³ é tetraidrofurânila.

[00503] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com

aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00504] R^1 é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

[00505] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

[00506] Het^1 é isoxazolila que pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de alquila C_{1-4} ;

[00507] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio e alquila C_{1-4} ; preferencialmente, R^7 é hidrogênio;

[00508] R^8 é selecionado do grupo $-SO_2$ alquila C_{1-6} ; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} ; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00509] (i) flúor,

[00510] (iii) Ar^1 ,

[00511] Ar^1 é fenila;

[00512] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, e pirrolidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de cicloalquila C_{3-6} , e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor.

[00513] Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e formas estereoisoméricas, em que:

[00514] R^1 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ;

[00515] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het^1 ;

[00516] Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila e isoxazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de alquila C_{1-4} ;

[00517] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual

estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00518] R³ é hidrogênio;

[00519] R⁴ é hidrogênio;

[00520] R⁵ é hidrogênio;

[00521] R⁶ é hidrogênio;

[00522] R⁷ é hidrogênio;

[00523] R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio, Het² e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de OH.

[00524] Het² é piperidinila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis e os solvatos.

[00525] Outra modalidade da presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades em uma ou mais das, preferencialmente todas as, seguintes restrições se aplicam:

[00526] (a) R¹ é selecionado do grupo alquila C₁₋₄;

[00527] R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄ e Het¹;

[00528] ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

[00529] (b) Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila e isoxazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de alquila C₁₋₄;

[00530] (c) R³ é hidrogênio;

[00531] (d) R⁴ é hidrogênio;

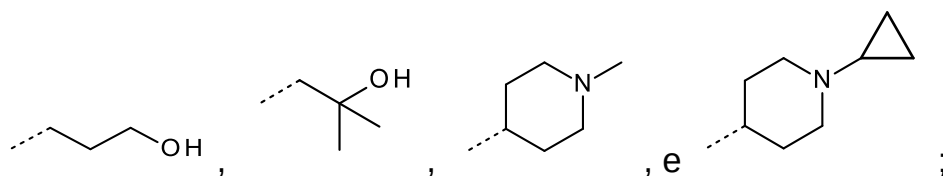
[00532] (e) R⁵ é hidrogênio;

[00533] (f) R⁶ é hidrogênio;

[00534] (g) R⁷ é hidrogênio;

[00535] (h) R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio, Het² e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de OH;

[00536] em particular, R^8 é selecionado de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,



[00537] (i) Het^2 é piperidinila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C_{1-4} e cicloalquila C_{3-6} .

[00538] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00539] R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-\text{SO}_2\text{alquila } \text{C}_{1-6}$ opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, $-\text{Oalquila } \text{C}_{1-4}$, e $-\text{alquila } \text{C}_{1-4}\text{OH}$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo (ii) Het^3 e (iii) Ar^1 ; e alquila C_{2-6} substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00540] (i) flúor,

[00541] (iv) $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

[00542] (v) $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8d}$,

[00543] (vi) $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

[00544] (vii) $-\text{NR}^{8c}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8e}$,

[00545] (viii) $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

[00546] (ix) $-\text{NR}^{8c}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{8d}$,

[00547] (x) $-\text{OR}^{8f}$,

[00548] (xi) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

[00549] (xii) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

[00550] (xiii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{8d}$, e

[00551] (xiv) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$.

[00552] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo Het^3 e Ar^1 ; e alquila C_{2-6} substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo flúor e $-OR^{8f}$.

[00553] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00554] R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00555] R^8 é selecionado do grupo $-SO_2$ alquila C_{1-6} ; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00556] (i) flúor,

[00557] (ii) Het^3 ,

[00558] (iii) Ar^1 ,

[00559] (x) $-OR^{8f}$,

[00560] R^{8f} é alquila C_{1-6} ;

[00561] Ar^1 é fenila;

[00562] Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropirranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes inde-

pendentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00563] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor.

[00564] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00565] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00566] R⁸ é selecionado do grupo -SO₂alquila C₁₋₆; Het²; cicloalquila C₃₋₆; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00567] (i) flúor,

[00568] (ii) Het³,

[00569] (iii) Ar¹,

[00570] (x) -OR^{8f},

[00571] R^{8f} é alquila C₁₋₆;

[00572] Ar¹ é fenila;

[00573] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, ci-

cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

[00574] Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurana, e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor.

[00575] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

[00576] R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; e alquila C₁₋₄;

[00577] R⁸ é selecionado do grupo -SO₂alquila C₁₋₆; Het²; cicloalquila C₃₋₆; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

[00578] (i) flúor,

[00579] (ii) Het³,

[00580] (iii) Ar¹,

[00581] (x) -OR^{8f},

[00582] R^{8f} é alquila C₁₋₆;

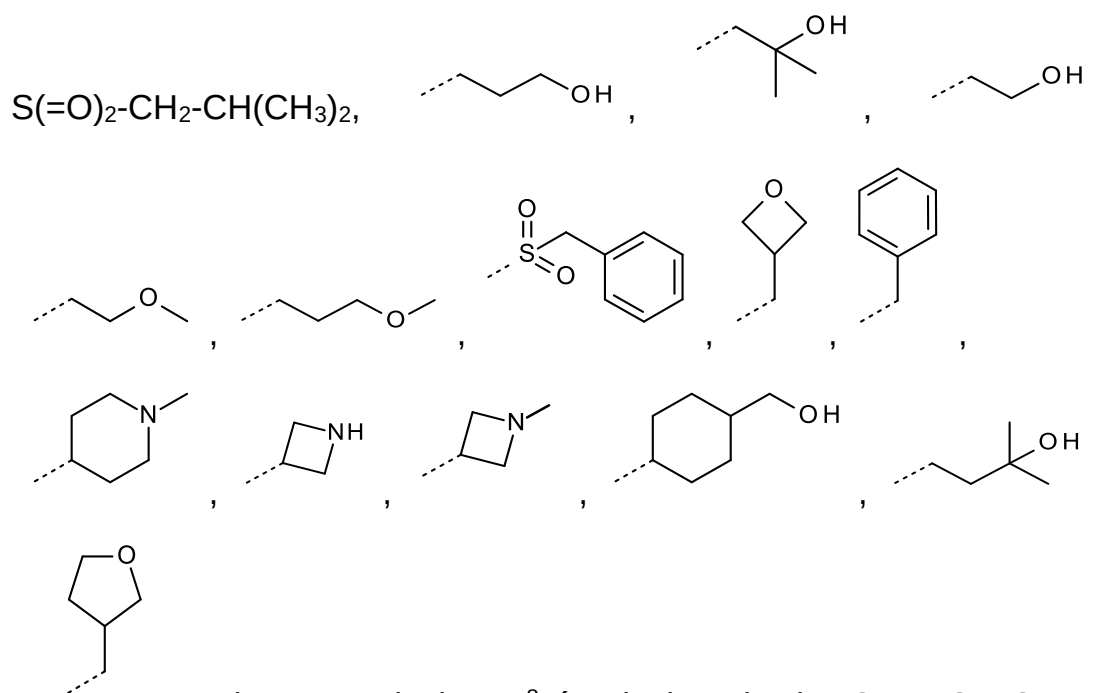
[00583] Ar¹ é fenila;

[00584] Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, e pirrolidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

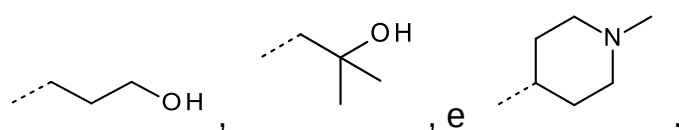
[00585] Het³ é tetraidrofurana.

[00586] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com

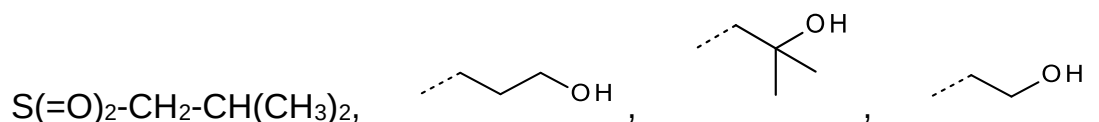
aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^8 é selecionado de hidrogênio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-$

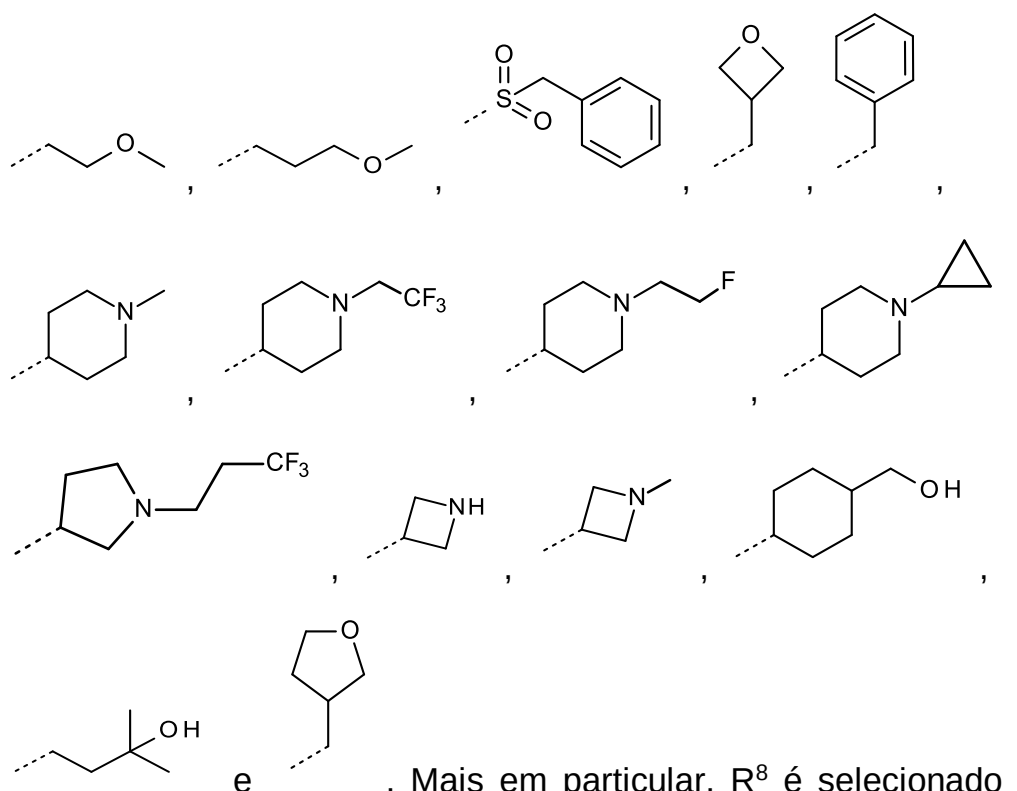


e . Mais em particular, R^8 é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,

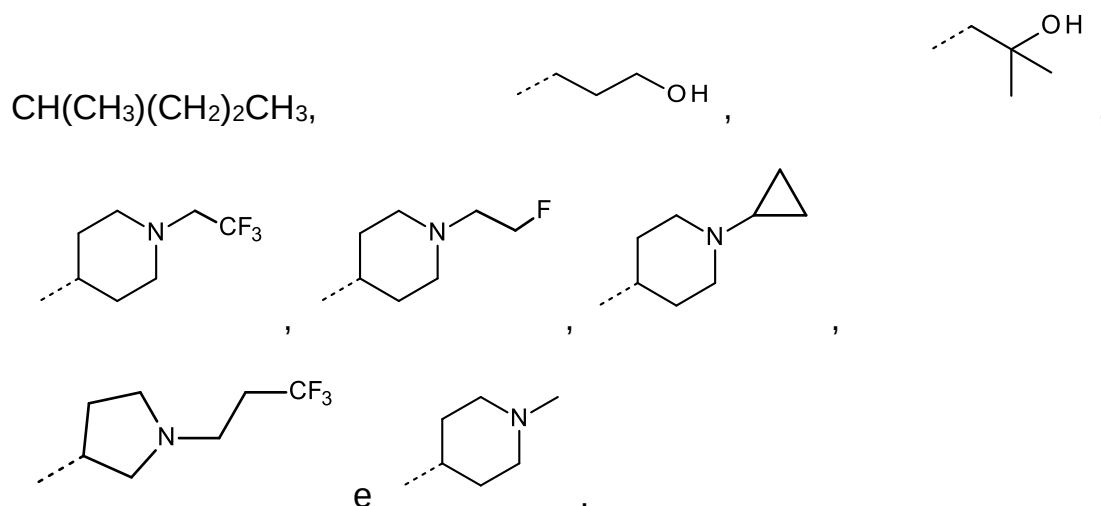


[00587] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^8 é selecionado de hidrogênio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-$

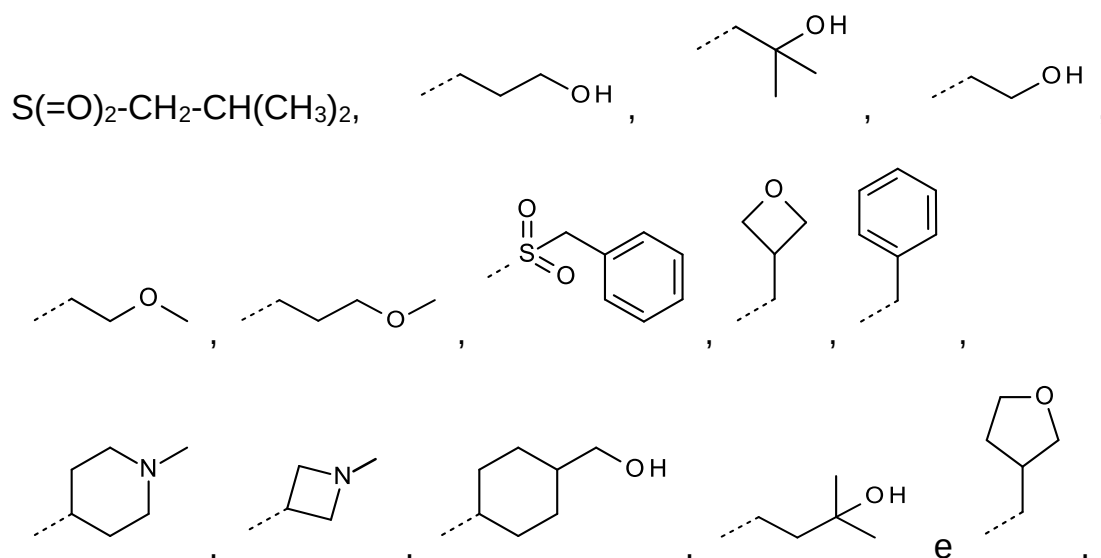




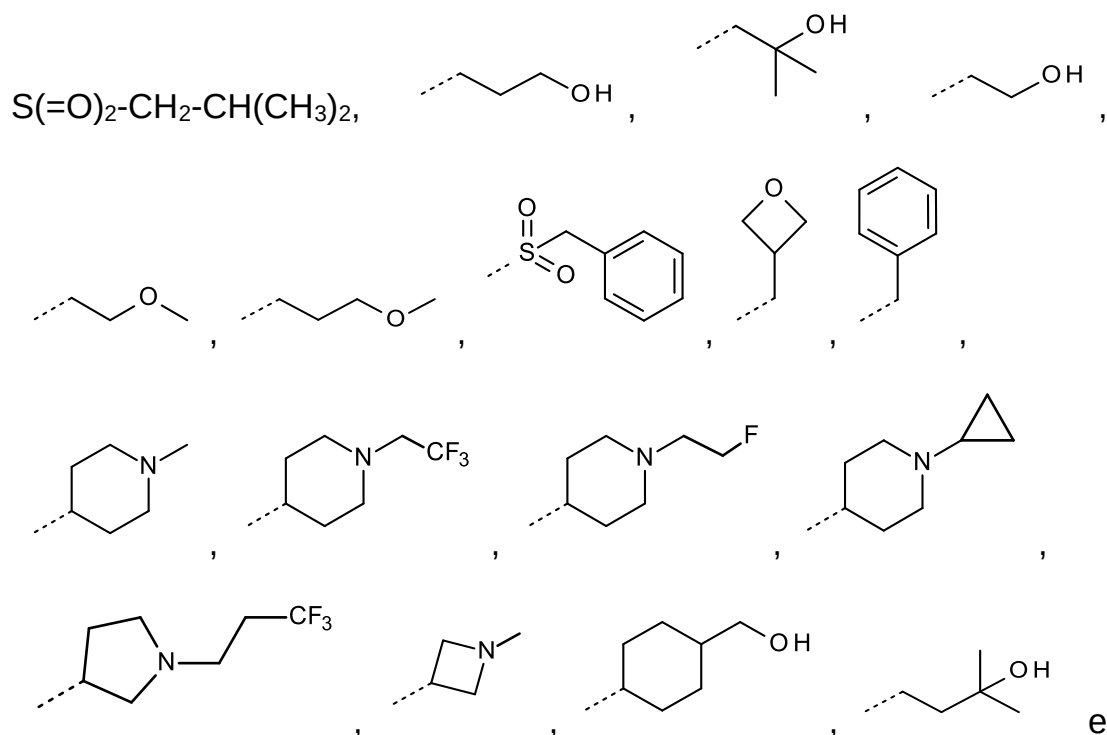
 e  . Mais em particular, R⁸ é selecionado de -
 CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -

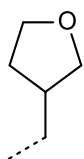


[00588] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -

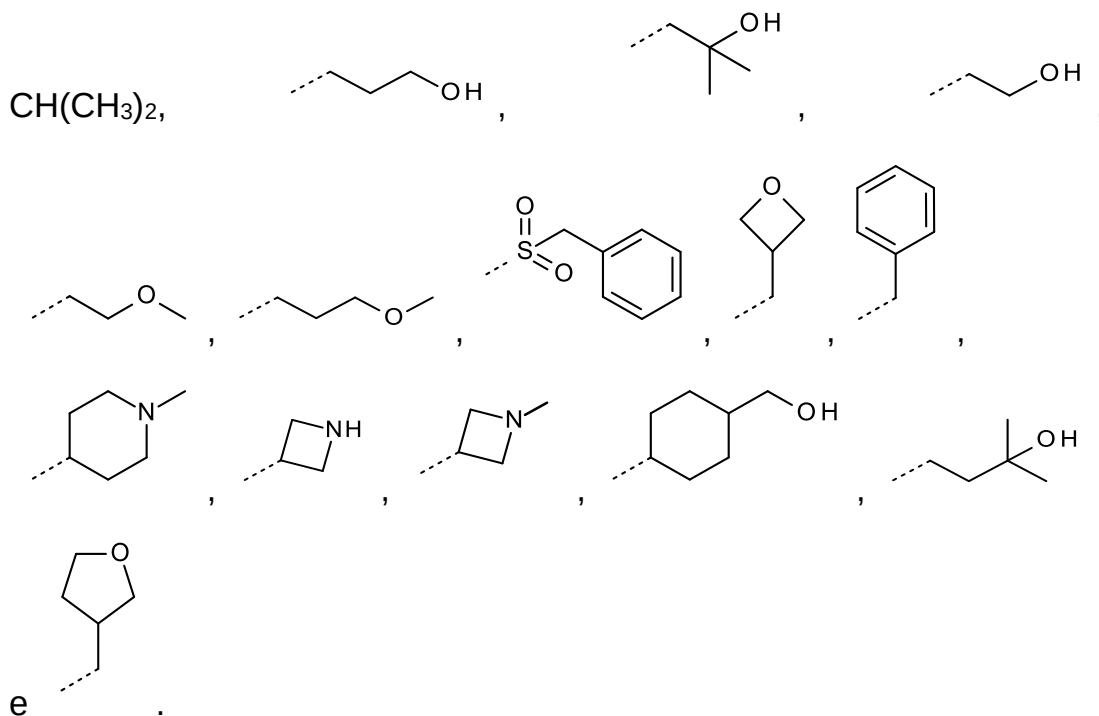


[00589] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^8 é selecionado de hidrogênio, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{S(=O)}_2\text{-CH}_3$, -

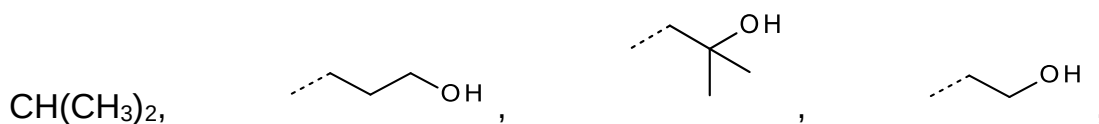


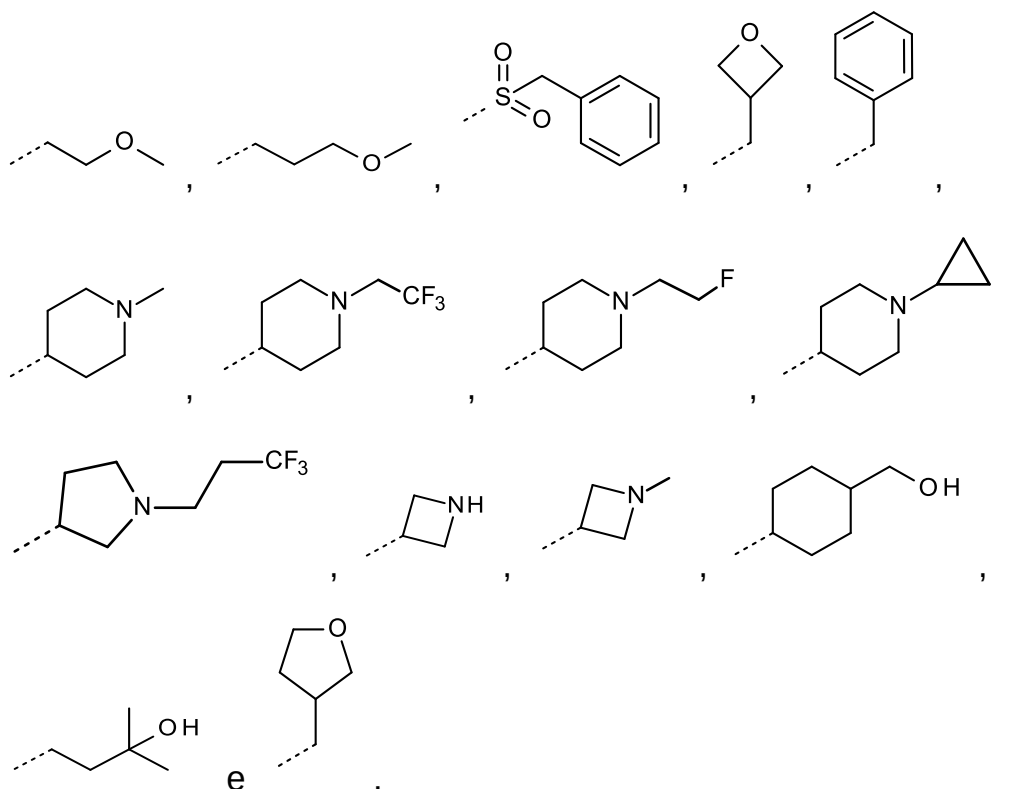


[00590] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-

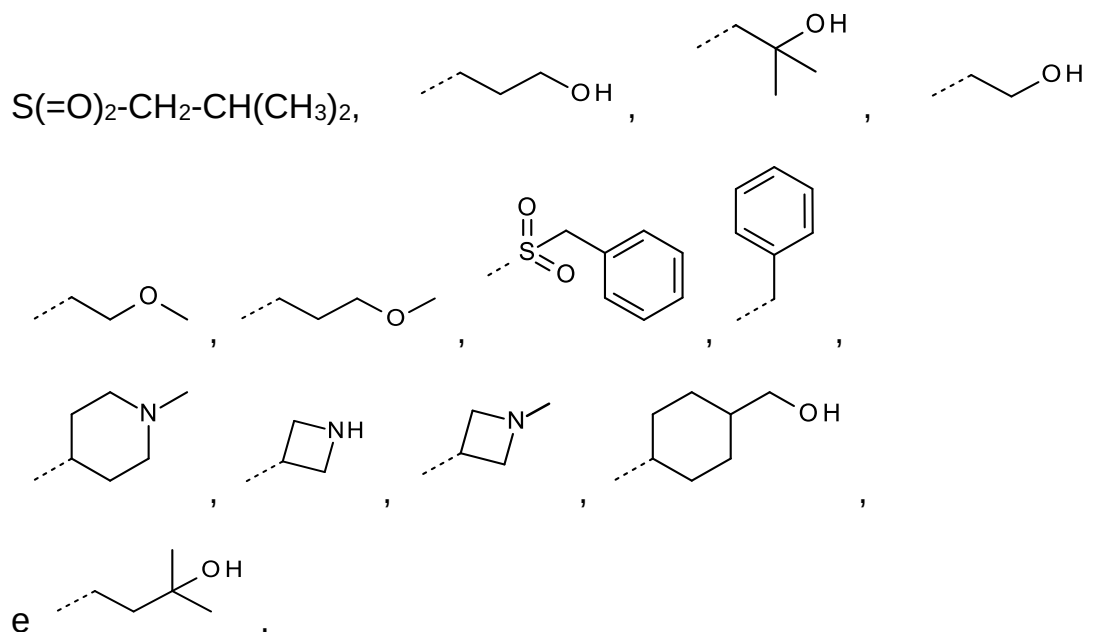


[00591] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -S(=O)₂-CH₂-

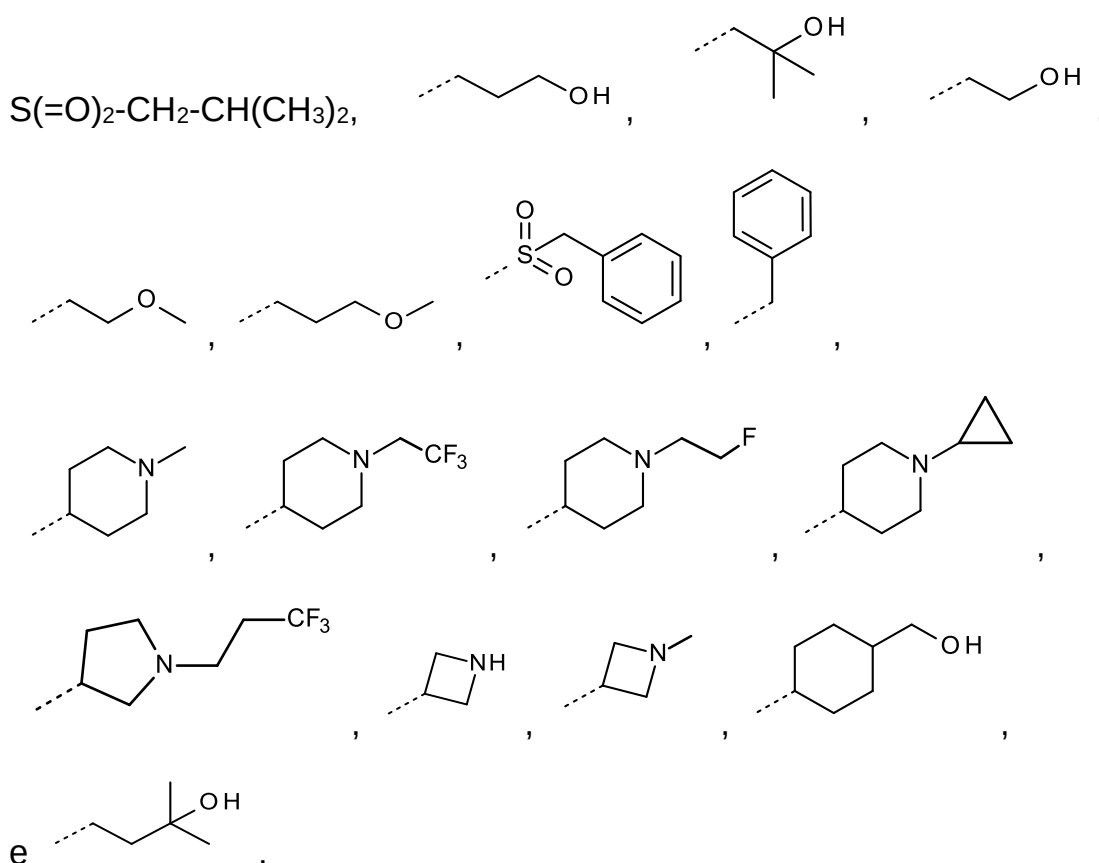




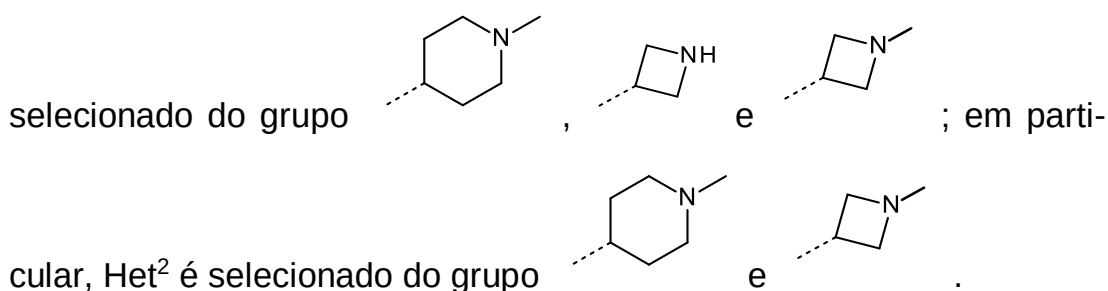
[00592] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^8 é selecionado de hidrogênio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2-CH(CH_3)_2$,



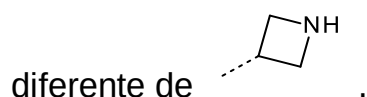
[00593] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -



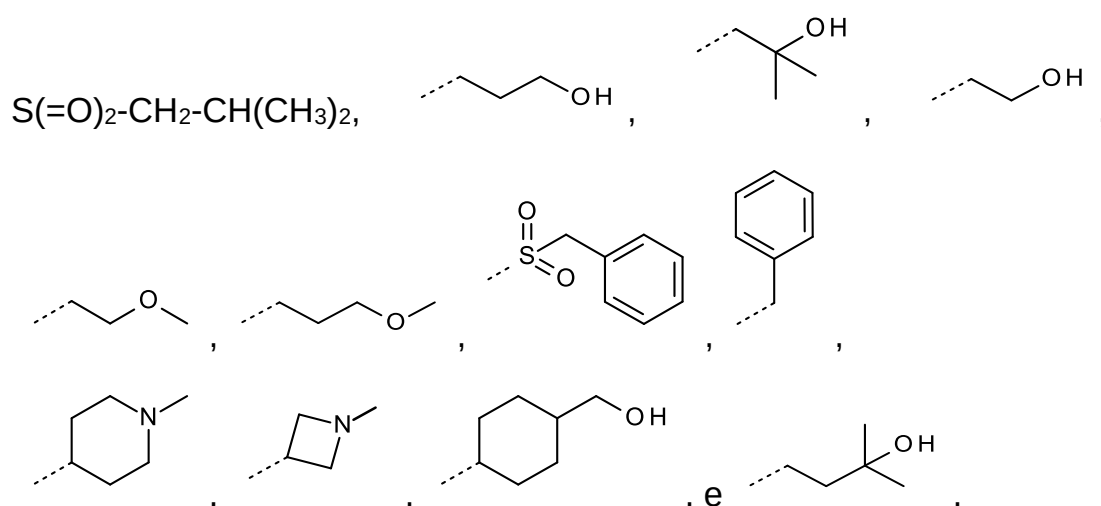
[00594] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que Het² é



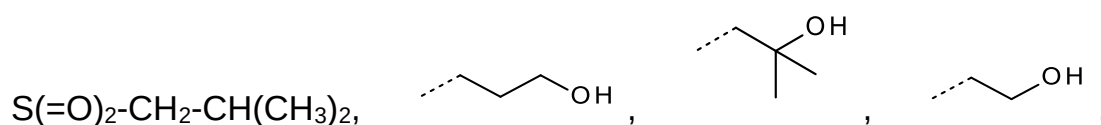
[00595] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é



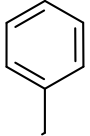
[00596] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -

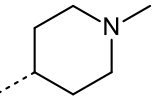
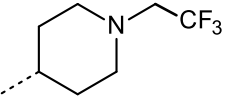
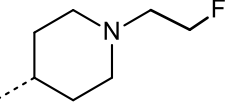
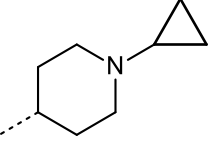


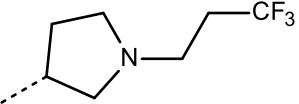
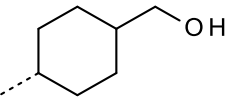
[00597] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de hidrogênio, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -S(=O)₂-CH₃, -



CH(CH₃)₂,

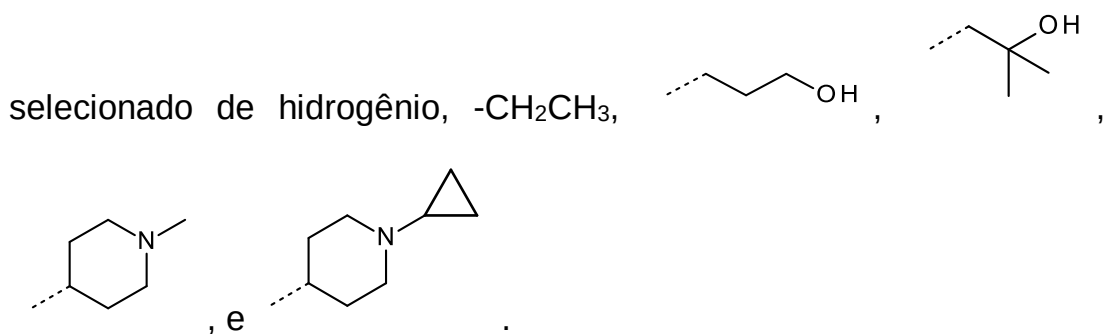
 ,  , 

 ,  ,  , 

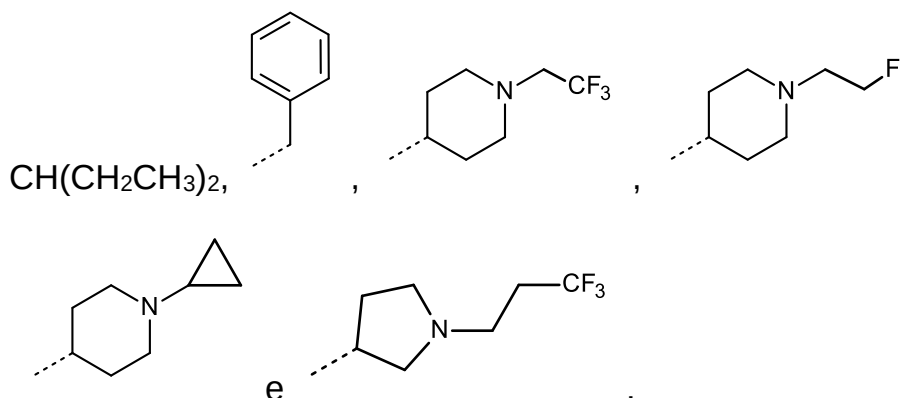
 ,  , 

Petição 870200040724, de 28/03/2020, pág. 69/198

mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é



[00600] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é selecionado de -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂)₂CH₃,



[00601] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R⁸ é diferente de hidrogênio.

[00602] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de alquila C₁₋₄.

[00603] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

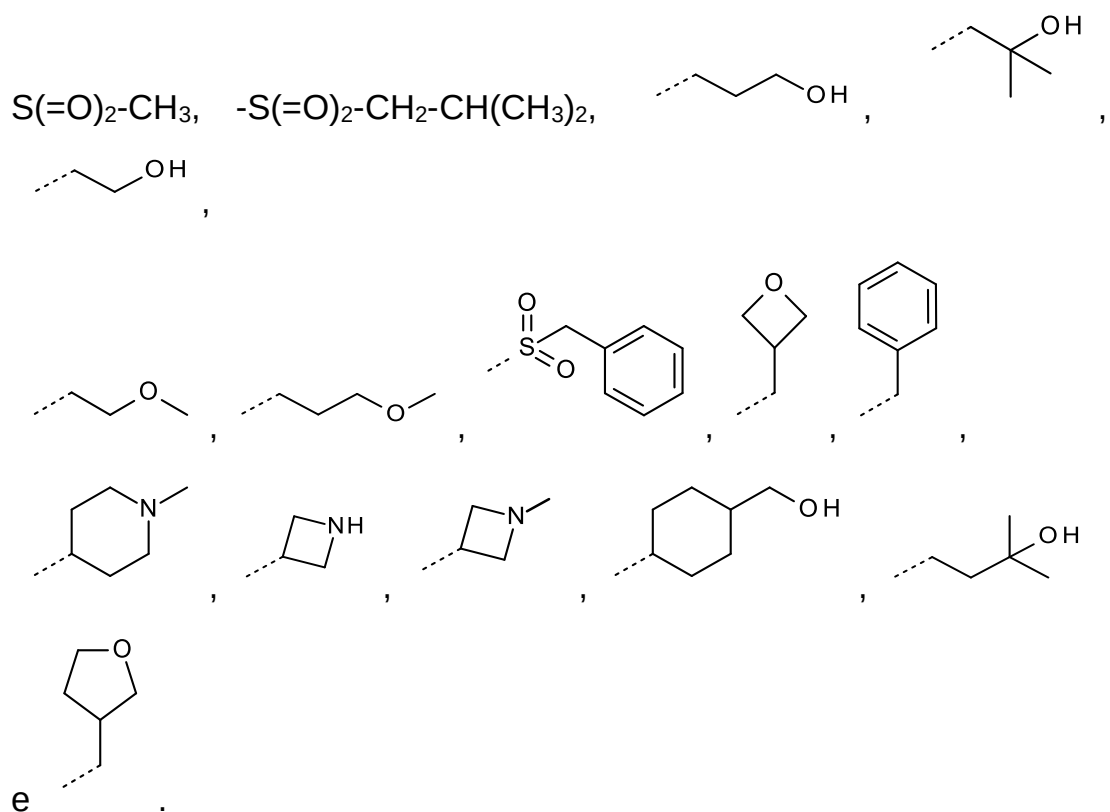
[00604] R^1 é alquila C_{1-4} ;

[00605] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het^1 , em particular, R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e tiazolila;

[00606] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

[00607] em que R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio;

[00608] R^8 é selecionado do hidrogênio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-$



[00609] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como

mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

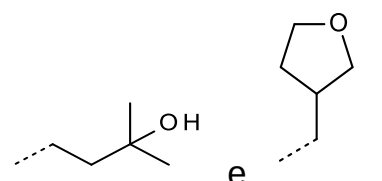
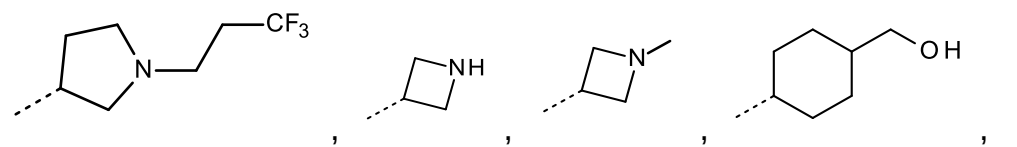
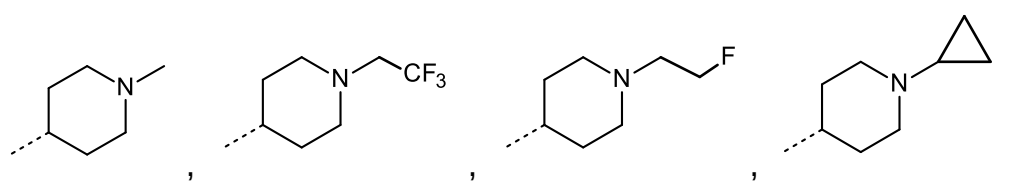
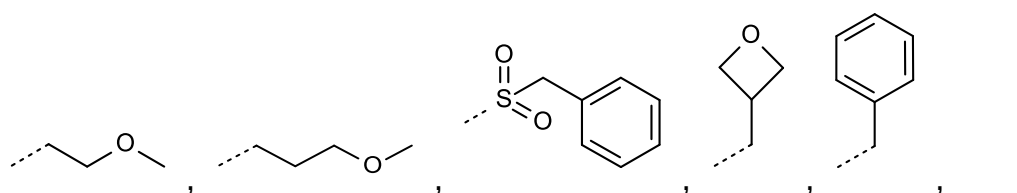
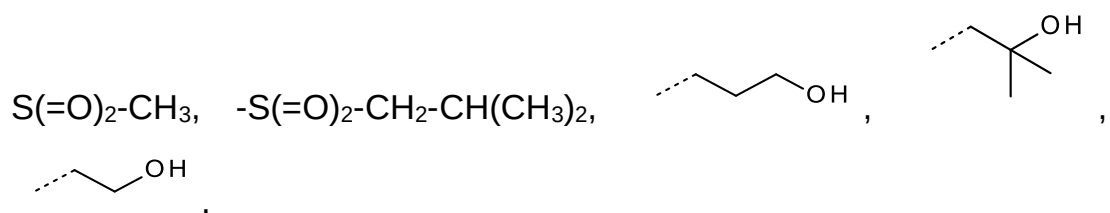
[00610] R^1 é alquila C_{1-4} ;

[00611] R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e Het^1 , em particular, R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} e tiazolila;

[00612] ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

[00613] em que R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio;

[00614] R^8 é selecionado de hidrogênio, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-$



[00615] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como

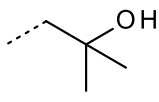
mentionado em qualquer uma das outras modalidades, em que

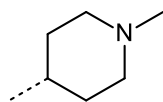
[00616] R^1 é metila;

[00617] R^2 é metila;

[00618] em que R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio; R^7 é hidrogênio;

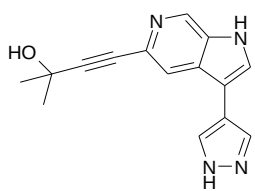
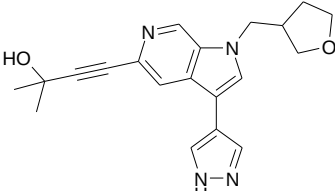
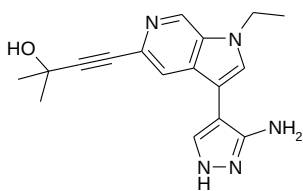
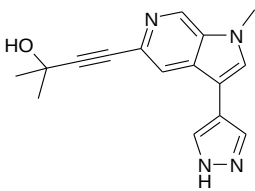
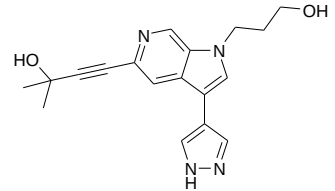
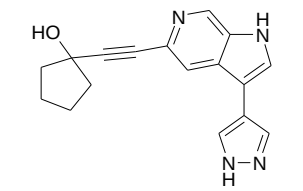
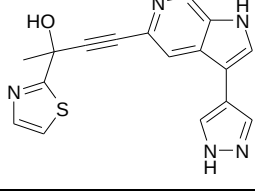
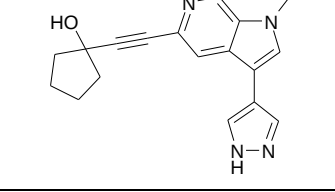
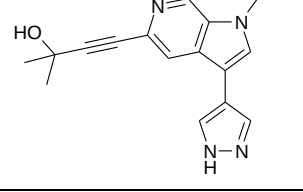
[00619] R^8 é selecionado de $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)(CH_2)_2CH_3$,

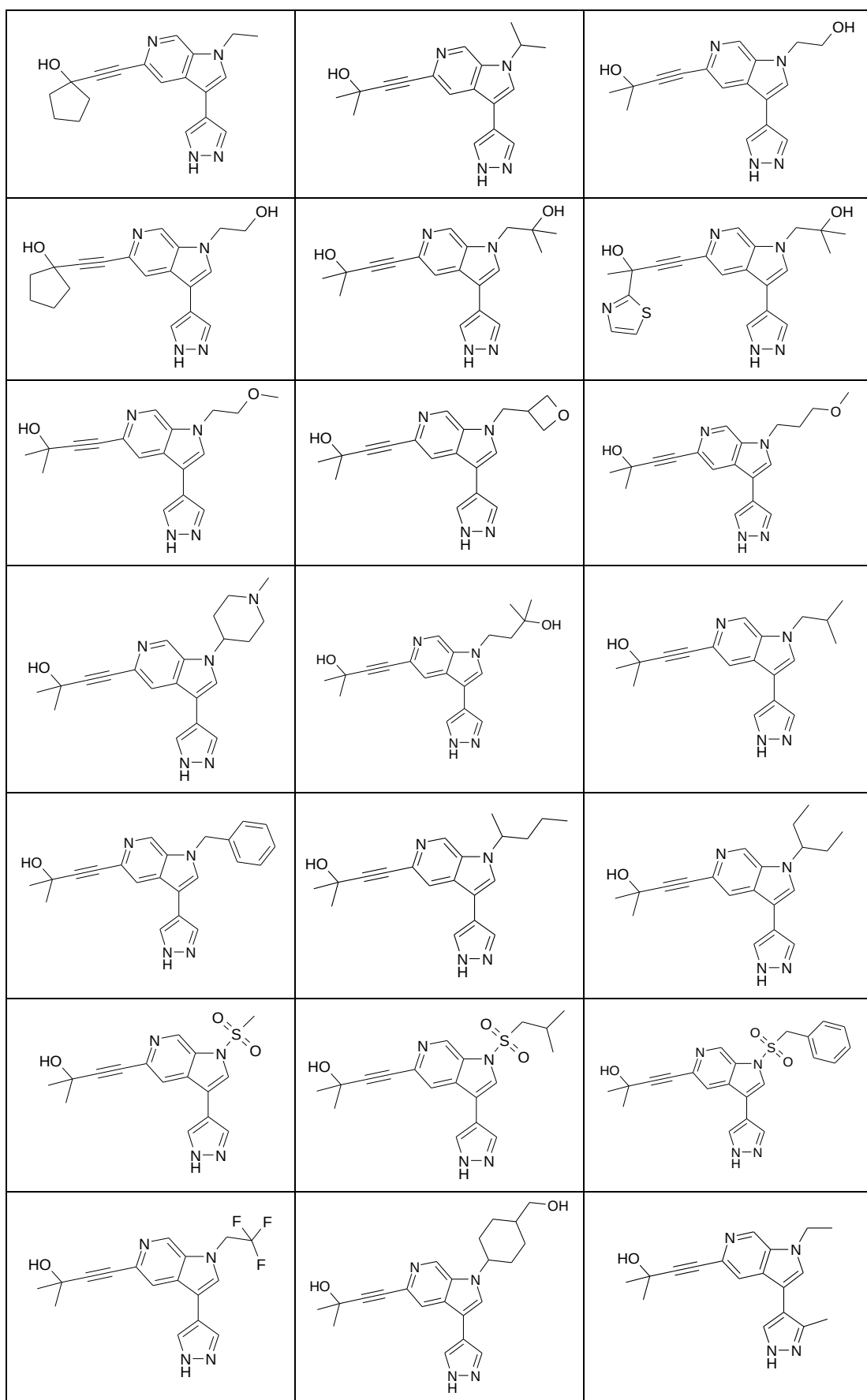
$-CH_2CH_2CH_2OH$, , e

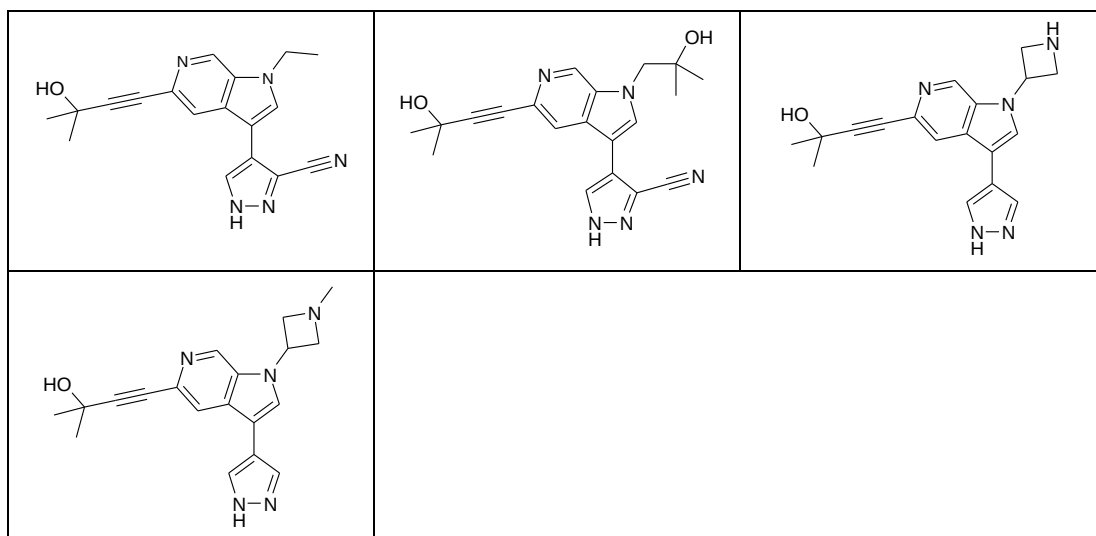


[00620] Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com aqueles compostos da Fórmula (I) e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, e os solvatos, ou qualquer seu subgrupo como mencionado em qualquer uma das outras modalidades, em que R^7 é hidrogênio.

[00621] Compostos específicos de acordo com a invenção incluem:

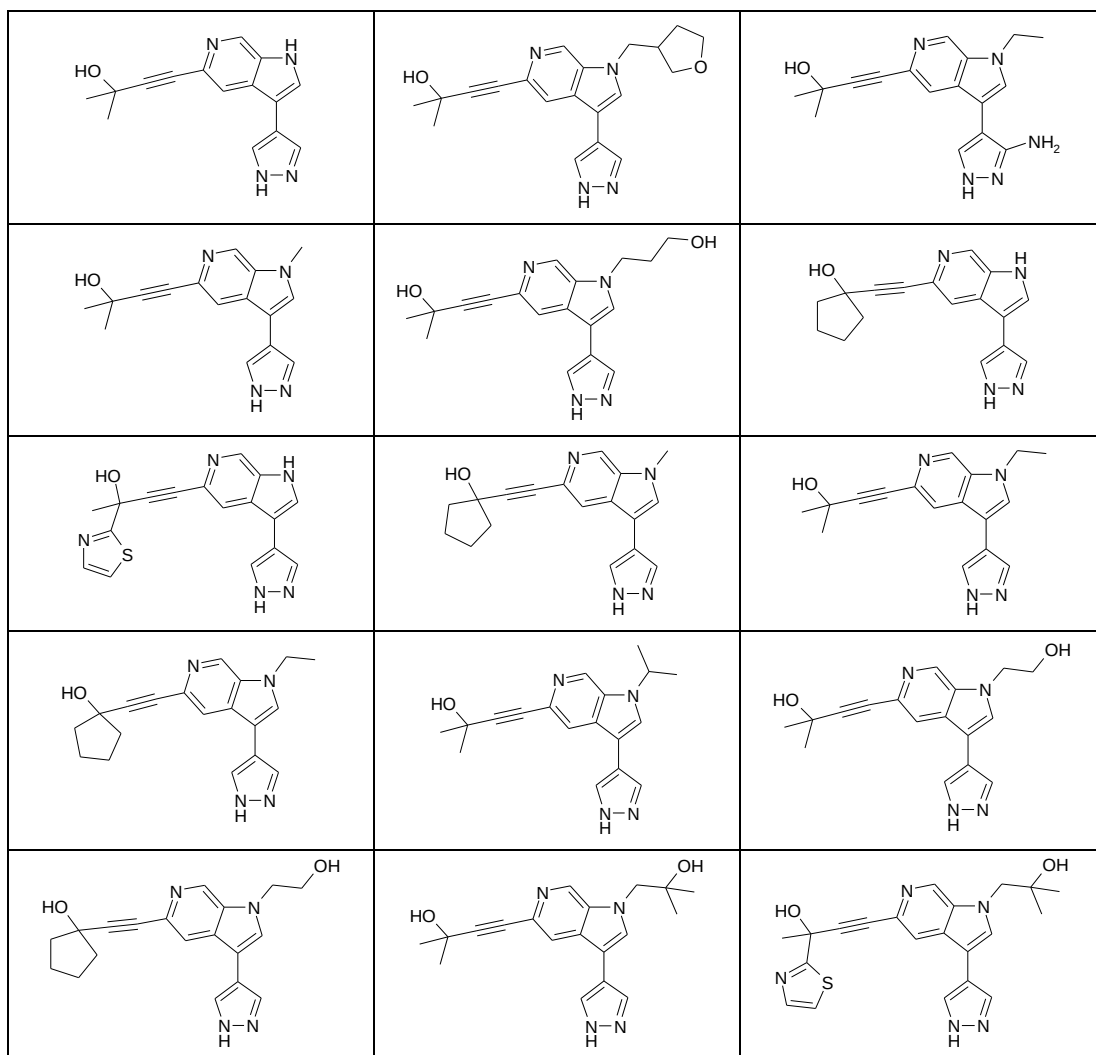
		
		
		

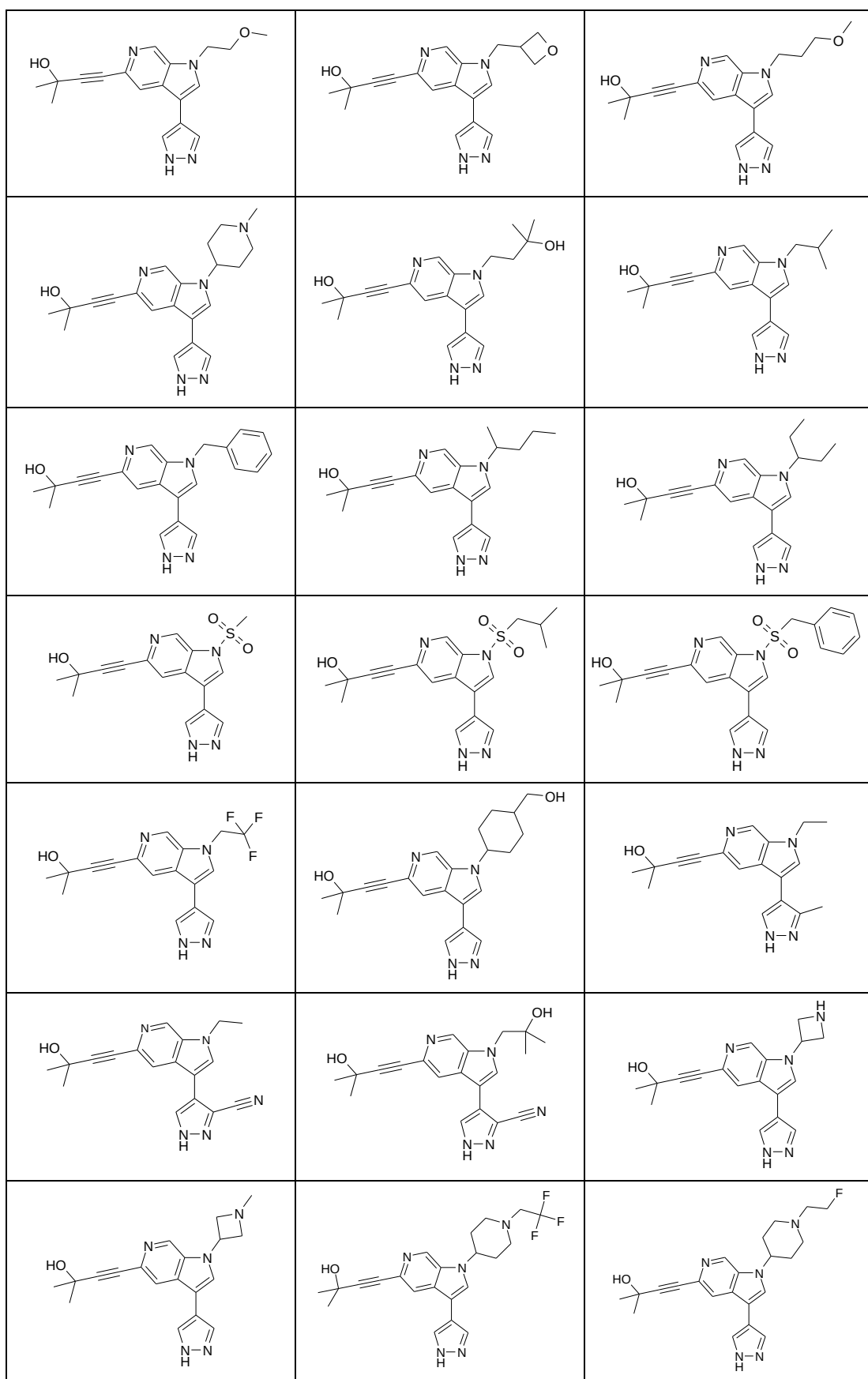


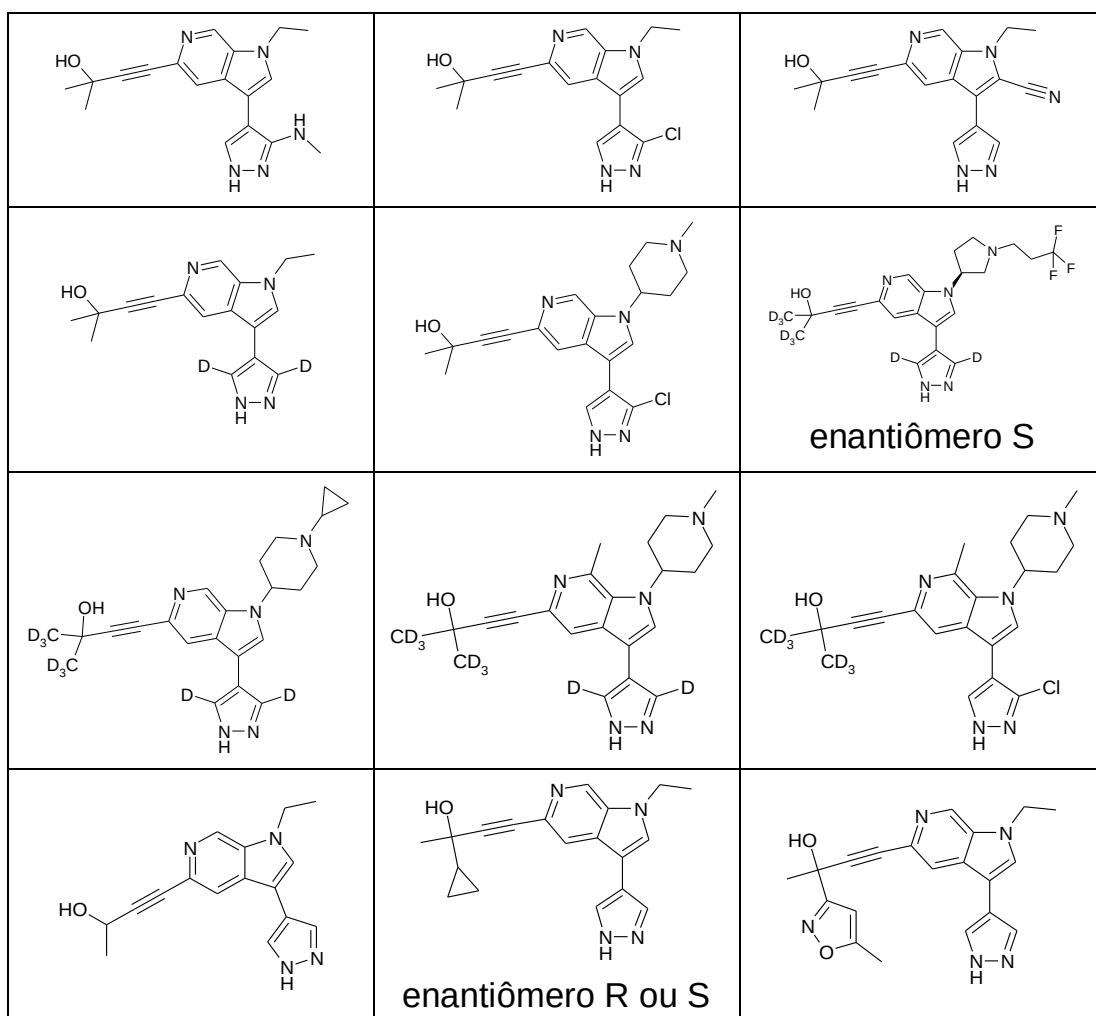


e as formas de sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos de tais compostos.

[00622] Compostos específicos de acordo com a invenção incluem:



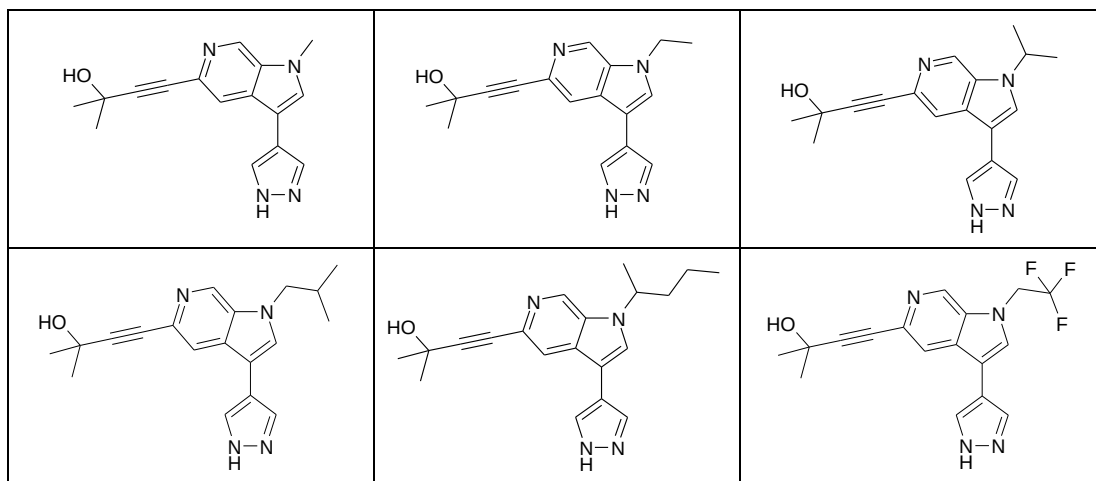


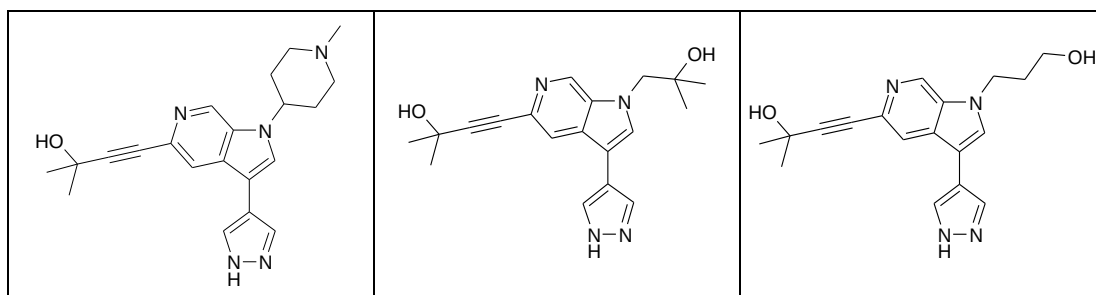


seus tautômeros e formas estereoisoméricas,

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis e os solvatos.

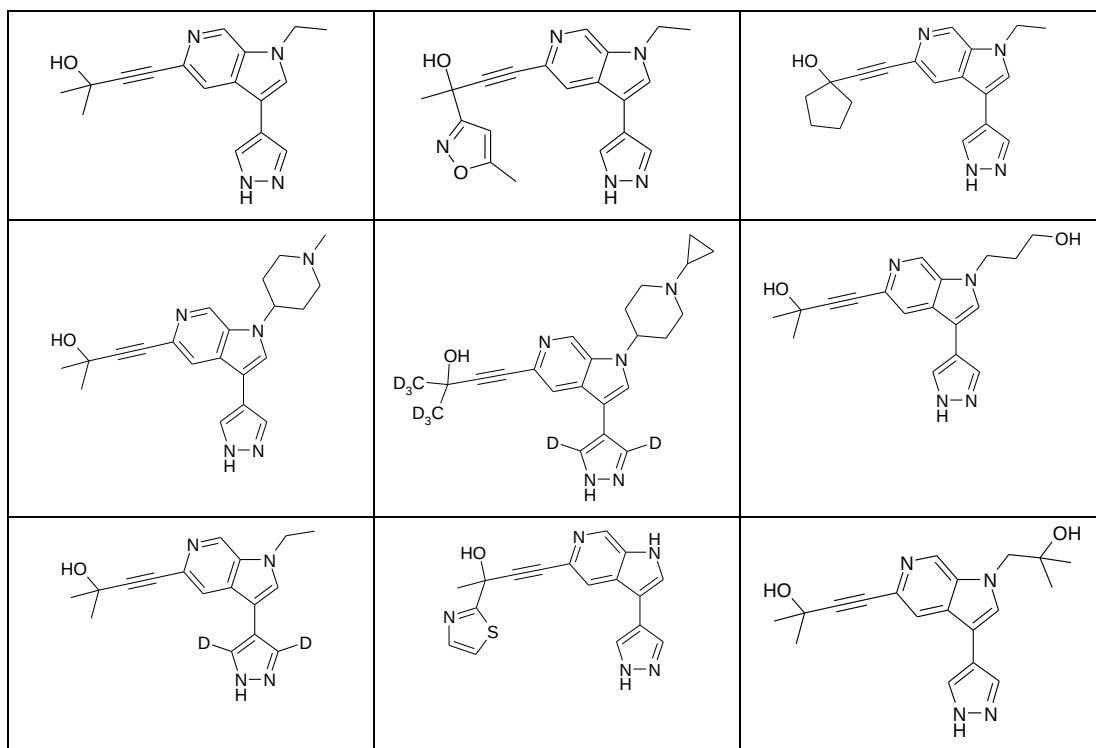
[00623] Compostos mais específicos de acordo com a invenção incluem:





e as formas de sais farmacologicamente aceitáveis e solvatos de tais compostos.

[00624] Compostos mais específicos de acordo com a invenção incluem:



seus tautômeros e formas estereoisoméricas,

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis e os solvatos.

[00625] Para uso em medicina, os sais dos compostos desta invenção se referem como "sais farmacologicamente aceitáveis" não tóxicos. Outros sais podem, no entanto, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou dos seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos incluem sais de adição ácida que podem, por exemplo, ser formados por mistura de uma solução do composto com uma solução de

um ácido farmaceuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico.

[00626] Reciprocamente, as referidas formas de sais podem ser convertidas na forma de base livre por tratamento com uma base apropriada.

[00627] Além do mais, onde os compostos da invenção transportarem uma fração ácida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis adequados podem incluir sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metais alcalinoterrosos, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário.

[00628] Ácidos representativos que podem ser usados na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os, mas não estão limitados aos, seguintes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido beta-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fos-

fórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido trifluorometilsulfônico, e ácido undecilênico.

[00629] Bases representativas que podem ser usadas na preparação de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem as, mas não estão limitadas às, seguintes: amônia, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de cálcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietil-amino)-etanol, etanolamina, etileno-diamina, *N*-metilglucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

[00630] Reciprocamente, as referidas formas de sais podem ser convertidas nas formas de ácido livre por tratamento com um ácido apropriado.

[00631] O termo solvato compreende as formas de adição de solvente bem como os seus sais que os compostos da Fórmula (I) são capazes de formar. Exemplos de tais formas de adição de solvente são, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares.

[00632] No enquadramento deste pedido, um elemento, em particular quando mencionado em relação a um composto de acordo com a Fórmula (I), compreende todos os isótopos e misturas isotópicas deste elemento, quer ocorrendo naturalmente, quer produzidos sinteticamente, quer com abundância natural, quer em uma forma isotopicamente enriquecida. Os compostos radiomarcados da Fórmula (I) podem compreender um isótopo radioativo selecionado do grupo ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br e ^{82}Br . Preferencialmente, o isótopo radioativo é selecionado do grupo ^2H , ^3H , ^{11}C e ^{18}F . Mais preferencialmente, o isótopo radioativo é ^2H . Em particular, os compostos

deuterados se destinam a estar incluídos dentro do escopo da presente invenção.

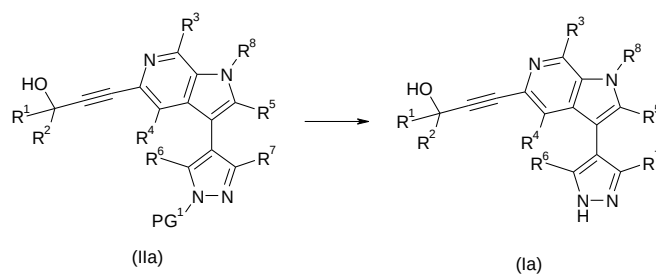
Métodos de síntese

[00633] Os compostos da Fórmula (I) podem ser preparados por métodos conhecidos daqueles que são versados na técnica. Os seguintes esquemas se destinam somente a representar exemplos da invenção e não se destinam de forma alguma a ser um limite da invenção.

[00634] Para clareza, somente um regioisômero específico dos intermediários é mostrado nos esquemas gerais. No entanto, a pessoa perita se aperceberá que alguns intermediários podem aparecer como misturas de regioisômeros como é também claro a partir dos exemplos na parte experimental específica.

[00635] Aqui, o termo "Me" significa metila, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "Pd(PPh₃)₄" significa tetraquis(trifenilfosfina)paládio, "Boc" significa *t*-butoxicarbonila, "[Ir(OMe)cod]₂" significa dímero de (1,5-ciclo-octadieno)(metóxi)irídio (I) (também bis(1,5-ciclo-octadieno)di- μ -metoxidiirídio(I)), "Ts" significa toсила, "THF" significa tetraidrofurano, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "SEM" significa 2-(trimetilsilil)etoxi]-metila, "TBAF" significa fluoreto de tetrabutilamônio, "PdCl₂(dppf)" significa [1,1'-bis(difenilfosfino- κ P)ferroceno]dicloropaládio, "KOAc" significa acetato de potássio.

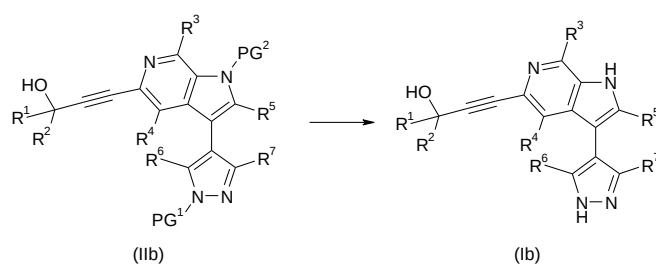
Esquema 1



[00636] O esquema 1 ilustra métodos de preparação de compostos da Fórmula (Ia), em que R¹-R⁸ são como definidos na Fórmula (I), exceto onde R⁸ é hidrogênio. Intermediários (IIa), em que PG¹ é um gru-

po protetor adequado, tal como uma *t*-butoxicarbonila (Boc) ou [2-(trimetilsilil)etoxi]metila (SEM), podem ser tratados com reagentes, tais como fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF) em tetraidrofurano (THF), com aquecimento, ou TFA em diclorometano (DCM), para fornecer compostos da Fórmula (Ia).

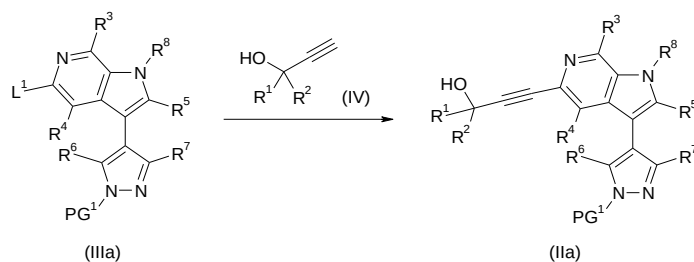
Esquema 2



[00637] O esquema 2 ilustra métodos de preparação de compostos da Fórmula (Ib), em que R^1 - R^7 são como definidos na Fórmula (I) e R^8 é hidrogênio. Intermediários (IIb), em que PG^1 é um grupo protetor adequado, tal como SEM, e PG^2 é um grupo protetor adequado, tal como toсила (Ts), podem ser tratados com um reagente tratado, tal como TBAF em THF, para fornecer compostos da Fórmula (Ib).

[00638] Compostos adicionais da Fórmula (I) podem ser preparados a partir de compostos das Fórmulas (Ia) e (Ib) por elaboração de grupos funcionais presentes. Tal elaboração inclui, mas não está limitada a, hidrólise, redução, oxidação, alquilação, amidação e desidratação. Tais transformações podem em alguns casos requerer o uso de grupos protetores.

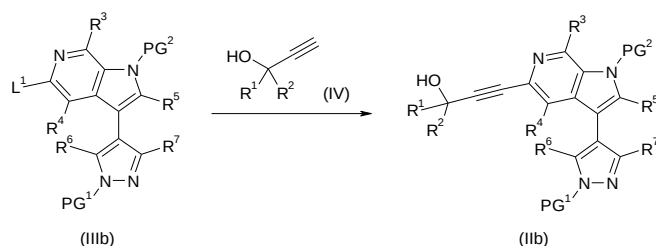
Esquema 3



[00639] Intermediários da Fórmula (IIa), em que R^1 - R^8 são como definidos na Fórmula (I) e PG^1 é um grupo protetor adequado, podem

ser preparados por reação de intermediários da Fórmula (IIIa) em que L^1 é um grupo lábil adequado tal como cloro ou bromo, com alquinos da Fórmula (IV) sob condições de acoplamento de Sonogashira catalisado por paládio, usando por exemplo tetraquis(trifenilfosfina)paládio ($Pd(PPh_3)_4$), CuI e uma base tal como trietilamina em acetonitrila, com aquecimento (Esquema 3).

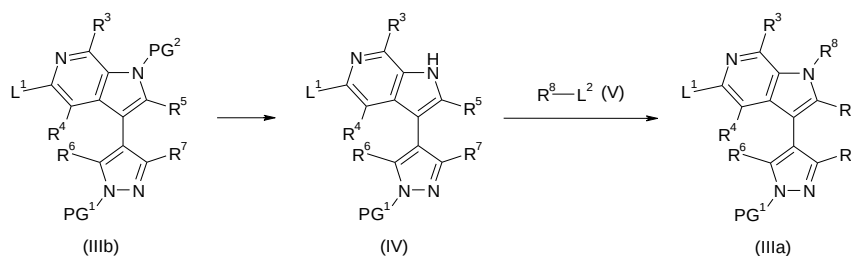
Esquema 4



[00640] Intermediários da Fórmula (IIb), em que R^1 - R^7 são como definidos na Fórmula (I), PG^1 e PG^2 são grupos protetores adequados, podem ser preparados por meio de um acoplamento de Sonogashira catalisado por paládio de intermediários da Fórmula (IIIb), em que L^1 é um grupo lábil adequado tal como cloro ou bromo, com alquinos da Fórmula (IV), usando um catalisador de paládio adequado, catalisador de cobre, base e solvente (por exemplo, $Pd(PPh_3)_4$, CuI, trietilamina e acetonitrila, respectivamente) (Esquema 4).

[00641] Alquinos da Fórmula (IV) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos.

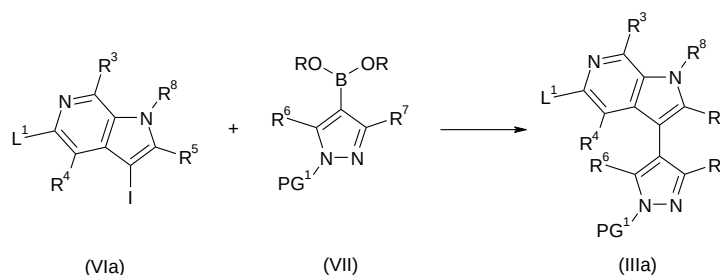
Esquema 5



[00642] O esquema 5 ilustra métodos de preparação de intermediários da Fórmula (IIIa) a partir de intermediários da Fórmula (IIIb). Intermediários da Fórmula (IIIb), em que R^3 - R^7 são como definidos acima, PG^1 é Boc, PG^2 é Ts e L^1 é um grupo protetor adequado, podem

ser seletivamente desprotegidos na presença de um reagente adequado, tal como TBAF em THF, para fornecer intermediários da Fórmula (IV). Intermediários da Fórmula (IV) podem ser reagidos em uma variedade de modos para originar intermediários da Fórmula (IIIa). Por exemplo, *N*-alquilação de (IV) por tratamento com um agente alquilante adequado da Fórmula (V) em que L^2 é um grupo lábil adequado, por exemplo ésteres de sulfonato (por exemplo, mesilato, tosilato, ou triflato), ou haletos de alquila (por exemplo, bromo ou iodo), na presença de uma base adequada tal como NaH ou K_2CO_3 , em um solvente apropriado tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), originar intermediários da Fórmula (IIIa). Intermediários da Fórmula (IV) podem ser depois alquilados por reação com um epóxido, por exemplo 1,2-epóxi-2-metilpropano, empregando uma base adequada tal como NaH, em um solvente apropriado tal DMF. Alternativamente, intermediários (IV) podem ser reagidos com álcoois, em que R^8 é alquila C_{1-6} ou alquila C_{2-6} opcionalmente substituída como em R^8 na Fórmula (I), sob condições de reação de Mitsunobu para originar intermediários da Fórmula (IIIa). Além do mais, intermediário Fórmula (IV) pode ser reagido com cloretos de sulfonila, em um solvente apropriado tal como DMF, na presença de uma base adequada tal como NaH, para originar intermediários da Fórmula (IIIa), em que R^8 é $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída como em R^8 na Fórmula (I).

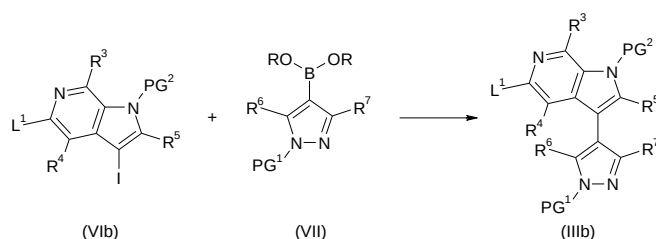
Esquema 6



[00643] Intermediário da Fórmula (IIIa), em que R^3 - R^8 são como definidos na Fórmula (I), PG^1 é um grupo protetor adequado e L^1 é um grupo lábil adequado, pode ser também preparado de acordo com o

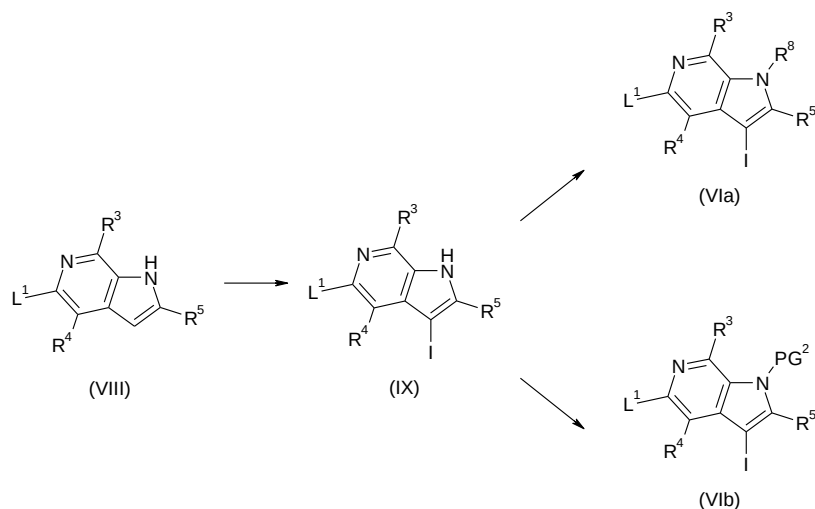
esquema 6. O aquecimento de intermediários da Fórmula (VIa) com o boronato de pirazol apropriado da Fórmula (VII), protegido com um grupo protetor adequado, tal como SEM, sob condições de acoplamento de Suzuki catalisado por paládio, usando por exemplo [1,1'-bis(difenilfosfino-κP)ferroceno]dicloropaládio ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), K_2CO_3 em água e DMF como um solvente, origina intermediários da Fórmula (IIIa).

Esquema 7



[00644] Intermediários da Fórmula (IIIb), em que $\text{R}^3\text{-R}^7$ são como definidos na Fórmula (I), PG^1 e PG^2 são grupos lábeis adequados, e L^1 é um grupo lábil apropriado, podem ser preparados a partir de intermediários das Fórmulas (VIb) e (VII), usando os métodos descritos acima para a preparação de intermediários da Fórmula (IIIa) a partir de intermediários das Fórmulas (VIa) e (VII) (Esquema 7).

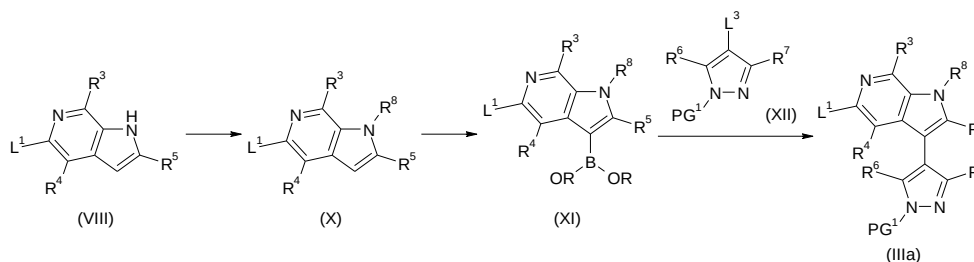
Esquema 8



[00645] O esquema 8 ilustra métodos de preparação de intermediários das Fórmulas (VIa) e (VIb), em que $\text{R}^3\text{-R}^5$ e R^8 são como definidos

na Fórmula (I), PG^2 é um grupo lábil adequado e L^1 é um grupo lábil adequado. O tratamento de intermediários da Fórmula (VIII) com uma mistura de iodo e hidróxido de potássio em um solvente adequado tal como DMF origina intermediários da Fórmula (IX). Intermediários da Fórmula (VIa) podem ser preparados a partir de intermediários da Fórmula (IX), usando os métodos descritos acima para a preparação de intermediários da Fórmula (IIIa) a partir de intermediários das Fórmulas (IIIb) e (IV). Intermediários da Fórmula (IX) podem ser convertidos em intermediários da Fórmula (VIb), em que R^3 - R^5 e L^1 são como definidos acima, e PG^2 é Ts, por reação com cloreto de tosila, em um solvente apropriado tal como DMF, na presença de uma base adequada tal como NaH.

Esquema 9

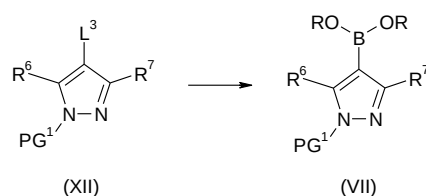


[00646] O esquema 9 ilustra um método adicional para preparação de intermediários da Fórmula (IIIa), em que R^3 - R^8 são como definidos na Fórmula (I), PG^1 é um grupo lábil adequado e L^1 é um grupo lábil adequado. Intermediários da Fórmula (X) podem ser preparados a partir de intermediários da Fórmula (VIII), usando os métodos descritos acima para a preparação de intermediários da Fórmula (IIIa) a partir de intermediários das Fórmulas (IIIb) e (IV). O aquecimento de intermediários da Fórmula (X) com uma espécie de borano apropriada, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, sob condições catalisadas por Irídio usando por exemplo bis(1,5-ciclo-octadieno)di- μ -metoxidiirídio (I) ($[Ir(OMe)cod]_2$) com um ligando apropriado, e ciclohexano como solvente, origina boronatos da Fórmula (XI). Por seu turno, o aquecimento de boronatos da Fórmula (XI) com pirazóis da Fórmula (XII), em que

L^3 é um grupo lábil adequado tal como cloro ou bromo e PG^1 é um grupo protetor adequado tal como SEM, sob condições de acoplamento de Suzuki catalisado por paládio usando por exemplo $PdCl_2(dppf)$, K_2CO_3 em água e DMF como solvente, fornece intermediários da Fórmula (IIIa).

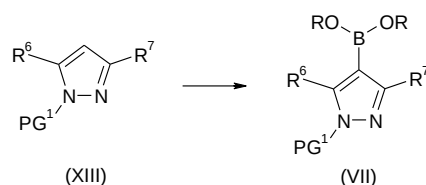
[00647] Azaindóis da Fórmula (VIII) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos (por exemplo, Merour *et al. Tetrahedron* **2013**, 69 4767-4834).

Esquema 10



[00648] O esquema 10 ilustra um método de preparação de intermediários da Fórmula (IVII), em que R^6 e R^7 são como definidos na Fórmula (I) e PG^1 é um grupo lábil adequado. O aquecimento de pirazóis da Fórmula (XII), em que L^3 é um grupo lábil adequado tal como cloro ou bromo, com a espécie de borano apropriada, tal como bis(pinacolato)diborano, sob condições catalisadas por paládio usando por exemplo $PdCl_2(dppf)$, base de acetato de potássio (KOAc), em DMF como um solvente, fornece boronatos de pirazol da Fórmula (VII).

Esquema 11



[00649] O esquema 11 ilustra um método adicional para preparação de boronatos de pirazol da Fórmula (VII). O aquecimento de intermediários da Fórmula (XIII), em que R^6 e R^7 são como definidos na Fórmula (I) e PG^1 é um grupo lábil adequado, com uma espécie de borano apropriada, tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, sob condições catalisadas por Irídio usando por exemplo $[Ir(OMe)cod]_2$ com um

ligando apropriado, e ciclohexano como solvente, origina boronatos de pirazol da Fórmula (VII).

[00650] Um versado na técnica apreciará que métodos alternativos podem ser aplicáveis para preparação de compostos da Fórmula (VII), por exemplo permuta halogênio-metal e extinção adequada com eletrófilos de boro tais como borato de tri-isopropila. Pirazóis das Fórmulas (XII) e (XIII) podem ter origem de fornecedores comerciais ou ser sintetizados por aqueles versados na técnica empregando métodos descritos na literatura [J. Elguero, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 3, Editores: A. R. Katrietzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven; Fustero *et al. Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6984-7034].

[00651] Será apreciado que, onde existam grupos funcionais apropriados, os compostos de várias Fórmulas ou quaisquer intermediários usados na sua preparação podem ser adicionalmente derivatizados por um ou mais métodos sintéticos padrão empregando reações de condensação, substituição, oxidação, redução, ou clivagem. Abordagens de substituição particulares incluem procedimentos de alquilação, arilação, heteroarilação, acilação, sulfonilação, halogenação, nitração, formilação e acoplamento convencionais.

[00652] Os compostos da Fórmula (I) podem ser sintetizados na forma de misturas racêmicas de enantiômeros que podem ser separados uns dos outros seguindo procedimentos de resolução conhecidos na técnica. Os compostos racêmicos de Fórmula (I) podem ser convertidos nas correspondentes formas de sais diastereoméricos por reação com um ácido quiral adequado. As referidas formas de sais diastereoméricos são subsequentemente separadas, por exemplo, por cristalização seletiva ou fracionada e os enantiômeros são liberados das mesmas por alcalinos. Um modo alternativo de separação das formas enantioméricas dos compostos da Fórmula (I) envolve cromatografia

líquida usando uma fase estacionária quiral. As referidas formas estereoquimicamente isoméricas puras podem ser também derivadas das correspondentes formas estereoquimicamente isoméricas puras dos materiais de partida apropriados, contanto que a reação ocorra estereoespecificamente.

[00653] Na preparação de compostos da presente invenção pode ser necessária proteção de funcionalidade remota (por exemplo, amina primária ou secundária) de intermediários. A necessidade de tal proteção variará dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. Grupos protetores amino adequados (NH-Pg) incluem acetila, trifluoracetila, *t*-butoxicarbonila (Boc), benziloxycarbonila (CBz) e 9-fluorenilmetileneoxycarbonila (Fmoc). A necessidade de tal proteção é prontamente determinada por um versado na técnica. Para uma descrição geral de grupos protetores e seus usos ver T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., Wiley, Hoboken, Nova Jérсия, 2007.

[00654] Os compostos da invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis usando os métodos gerais ilustrados aqui.

Farmacologia

[00655] Descobriu-se que os compostos da presente invenção inibem a quinase indutora de NF- κ B (NIK - também conhecida como MAP3K14). Os compostos de acordo com a invenção e as composições farmacêuticas compreendendo tais compostos podem ser úteis para tratamento ou prevenção de doenças tais como câncer, distúrbios inflamatórios, distúrbios metabólicos incluindo obesidade e diabetes, e distúrbios autoimunes. Em particular, os compostos de acordo com a presente invenção e as suas composições farmacêuticas podem ser úteis no tratamento de uma malignidade hematológica ou tumor sólido. Em uma modalidade específica, a referida malignidade hematológica é

selecionada do grupo consistindo em mieloma múltiplo, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T, linfoma do tecido linfoide associado à mucosa, linfoma difuso de grandes células B e linfoma das células do manto. Em outra modalidade específica da presente invenção, o tumor sólido é selecionado do grupo consistindo em câncer do pâncreas, câncer da mama, melanoma e câncer de células não pequenas do pulmão.

[00656] Exemplos de cânceres que podem ser tratados (ou inibidos) incluem, mas não estão limitados a, carcinoma, por exemplo, um carcinoma da bexiga, mama, cólon (por exemplo, carcinomas colorretais tais como adenocarcinoma do cólon e adenoma do cólon), rim, urotelial, útero, epiderme, fígado, pulmão (por exemplo, adenocarcinoma, câncer de células não pequenas do pulmão e carcinoma de células pequenas do pulmão, câncer escamoso do pulmão), esôfago, cabeça e pescoço, vesícula biliar, ovário, pâncreas (por exemplo, carcinoma pancreático exócrino), estômago, câncer gastrointestinal (também conhecido como gástrico) (por exemplo, tumores do estroma gastrointestinal), colo do útero, endométrio, tireoide, próstata, ou pele (por exemplo, carcinoma das células escamosas ou dermatofibrossarcoma protuberante); câncer da pituitária, um tumor hematopoiético da linhagem linfoide, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, linfoma das células B (por exemplo, linfoma difuso de grandes células B, linfoma das células do manto), linfoma/leucemia de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma das células pilosas, ou linfoma de Burkett; um tumor hematopoiético da linhagem mieloide, por exemplo, leucemias, leucemias mieloides crônica e agudas, leucemia mielomonocítica crônica (CMML), distúrbio mieloproliferativo, síndrome mieloproliferativa, síndrome mielodisplásica, ou leucemia promielocítica; mieloma múltiplo; câncer folicular da tireoide; câncer hepatocelular, um tumor de origem mesenquimal (por

exemplo, sarcoma de Ewing), por exemplo, fibrossarcoma ou rabdomyosarcoma; um tumor do sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma (tal como glioblastoma multiforme) ou schwanoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteossarcoma; xeroderma pigmentoso; ceratocantoma; câncer folicular da tireoide; ou sarcoma de Kaposi.

[00657] Consequentemente, a invenção se relaciona com compostos da Fórmula (I), seus tautômeros e suas formas estereoisoméricas, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos, para uso como um medicamento.

[00658] A invenção se relaciona também com o uso de um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento.

[00659] A presente invenção se relaciona também com um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para uso no tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de distúrbios associados à disfunção da quinase indutora de NF- κ B em um mamífero, incluindo um humano, o tratamento ou prevenção dos quais é afetado ou facilitado por inibição da quinase indutora de NF- κ B.

[00660] Igualmente, a presente invenção se relaciona com o uso de um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para tratamento, prevenção, melhoria, controle ou redução do risco de distúrbios associados à disfunção da quinase indutora de NF- κ B em um mamífero, incluindo um humano, o

tratamento ou prevenção dos quais é afetado ou facilitado pela inibição da quinase indutora de NF- κ B.

[00661] A invenção se relaciona também com um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, para uso no tratamento ou prevenção de qualquer uma das doenças mencionadas anteriormente.

[00662] A invenção se relaciona também com um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, para uso no tratamento ou prevenção de qualquer uma das doenças mencionadas anteriormente.

[00663] A invenção se relaciona também com o uso de um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de qualquer uma das condições de doenças mencionadas anteriormente.

[00664] Os compostos da presente invenção podem ser administrados a mamíferos, preferencialmente humanos, para o tratamento ou prevenção de qualquer uma das doenças mencionadas anteriormente.

[00665] Tendo em vista a utilidade dos compostos da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, é proporcionado um método de tratamento de animais de sangue quente, incluindo humanos, sofrendo de qualquer uma das doenças mencionadas anteriormente.

[00666] O referido método compreende a administração, *isto é*, a administração sistêmica ou tópica, preferencialmente administração oral, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato, a animais de san-

que quente, incluindo humanos.

[00667] Portanto, a invenção se relaciona também com um método para o tratamento de qualquer uma das doenças mencionadas anteriormente compreendendo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de composto de acordo com a invenção a um paciente com sua necessidade.

[00668] Um versado na técnica reconhecerá que uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos da presente invenção é a quantidade suficiente para ter atividade terapêutica e que esta quantidade varia *inter alia*, dependendo do tipo de doença, da concentração do composto na formulação terapêutica, e da condição do paciente. Geralmente, a quantidade de um composto da presente invenção a ser administrada como um agente terapêutico para tratamento dos distúrbios referidos aqui será determinado caso a caso por um médico assistente.

[00669] Aqueles com perícia no tratamento de tais doenças poderiam determinar a quantidade diária terapêutica eficaz a partir dos resultados de teste apresentados doravante. Uma quantidade diária terapêutica eficaz será de cerca de 0,005 mg/kg a 50 mg/kg, em particular 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, mais em particular de 0,01 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal, preferencialmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 15 mg/kg, mais preferencialmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, ainda mais preferencialmente de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 1 mg/kg, o mais preferencialmente de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 1 mg/kg de peso corporal. A quantidade de um composto de acordo com a presente invenção, também referido aqui como o ingrediente ativo, que é requerida para alcançar um efeito terapêutico pode variar caso a caso, por exemplo com o composto particular, a rota de administração, a idade e condição do recipiente, e o distúrbio ou doença particular sendo tratado. Um método de

tratamento pode também incluir administração do ingrediente ativo em um regime de entre uma e quatro tomas por dia. Em estes métodos de tratamento, os compostos de acordo com a invenção são preferencialmente formulados antes da administração. Como descrito aqui em baixo, formulações farmacêuticas adequadas são preparadas por procedimentos conhecidos usando ingredientes bem conhecidos e prontamente disponíveis.

[00670] A presente invenção proporciona também composições para prevenção ou tratamento dos distúrbios referidos aqui. As referidas composições compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), um seu tautômero ou uma forma estereoisomérica ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um solvato, e um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

[00671] Embora seja possível que o ingrediente ativo seja administrado sozinho é preferencial apresentá-lo como uma composição farmacêutica. Conformemente, a presente invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a presente invenção, em conjunto com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável. O transportador ou diluente tem de ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não deletério para os seus recipientes.

[00672] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica da farmácia, por exemplo, usando métodos tais como aqueles descritos em Gennaro *et al.* *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente Part 8: *Pharmaceutical preparations and their Manufacture*). Uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto particular, na forma de base ou forma de sal de adição, como o ingrediente ativo é combinada em mistura íntima

com um transportador farmacêuticamente aceitável, que pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração. Estas composições farmacêuticas estão desejavelmente em forma de dosagem unitária adequada, preferencialmente, para administração sistêmica, tal como administração oral, percutânea ou parentérica; ou administração tópica, tal como através de inalação, um pulverizador nasal, colírios ou através de um creme, gel, xampu ou similares. Por exemplo, na preparação das composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregue, tal como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois e similares no caso de preparações líquidas orais tais como suspensões, xaropes, elixires e soluções; ou transportadores sólidos tais como amidos, açúcares, caulim, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e similares no caso de pós, pílulas, cápsulas e comprimidos. Devido à sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam a mais vantajosa forma unitária de dosagem oral, caso em que são obviamente empregues transportadores farmacêuticos sólidos. Para composições parenterais, o transportador compreenderá usualmente água estéril pelo menos em grande parte, embora possam ser incluídos outros ingredientes, por exemplo, para auxiliar a solubilidade. Podem ser preparadas soluções injetáveis, por exemplo, nas quais o transportador compreende solução salina, solução de glucose ou uma mistura de solução salina e de glucose. Podem ser também preparadas suspensões injetáveis, caso em que podem ser empregues transportadores líquidos, agentes de suspensão e similares apropriados. Nas composições adequadas para administração percutânea, o transportador compreende opcionalmente um agente intensificador da penetração e/ou um agente molhável adequado, opcionalmente combinado com aditivos adequados de qualquer natureza em proporções mínimas, cujos aditivos não causam quaisquer efeitos

deletérios significativos na pele. Os referidos aditivos podem facilitar a administração à pele e/ou podem ser úteis para preparação das composições desejadas. Estas composições podem ser administradas de várias maneiras, por exemplo, como um curativo transdérmico, como um adesivo ou como uma pomada.

[00673] É especialmente vantajoso formular as composições farmacêuticas acima mencionadas na forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária como usada na especificação e reivindicações aqui se refere a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias, contendo cada unidade uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação ao transportador farmacêutico requerido. Exemplos de tais formas de dosagem unitárias são comprimidos (incluindo comprimidos sulcados ou revestidos), cápsulas, pílulas, pacotes de pós, bolachas, soluções ou suspensões injetáveis, colheres de chá, colheres de sopa e similares, e seus múltiplos segregados.

[00674] Os presentes compostos podem ser usados para administração sistêmica tal como administração oral, percutânea ou parenteral; ou administração tópica tal como através de inalação, um pulverizador nasal, colírios ou através de um creme, gel, xampu ou similares. Os compostos são preferencialmente administrados oralmente. A dosagem e frequência de administração exatas dependem do composto particular da fórmula (I) usado, da condição particular sendo tratada, da gravidade da condição sendo tratado, da idade, peso, sexo, extensão do distúrbio e estado físico geral do paciente particular bem como outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem conhecido daqueles versados na técnica. Além do mais é evidente que a referida quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avali-

ação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção.

[00675] Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. A terapia de combinação inclui administração de uma única formulação de dosagem farmacêutica que contém um composto de acordo com a presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais, bem como administração do composto de acordo com a presente invenção e cada um dos agentes terapêuticos adicionais em sua própria formulação de dosagem farmacêutica separada. Por exemplo, um composto de acordo com a presente invenção e um agente terapêutico podem ser administrados ao paciente em conjunto em uma única composição de dosagem oral tal como um comprimido ou cápsula, ou cada agente pode ser administrado em formulações de dosagem oral separadas.

[00676] Para o tratamento das condições acima, os compostos da invenção podem ser vantajosamente empregues em combinação com um ou mais outros agentes medicinais, mais particularmente, com outros agentes anticancerígenos ou adjuvantes em terapia contra o câncer. Exemplos de agentes anticancerígenos ou adjuvantes (apoando agentes na terapia) incluem mas não estão limitados a:

[00677] - compostos de coordenação de platina, por exemplo, cisplatina opcionalmente combinada com amifostina, carboplatina ou oxaliplatina;

[00678] - compostos de taxano, por exemplo, paclitaxel, proteínas ligadas a proteína de paclitaxel (AbraxaneTM) ou docetaxel;

[00679] - inibidores da topoisomerase I tais como compostos de camptotecina, por exemplo, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;

[00680] - inibidores da topoisomerase II tais como derivados de epipodofilotoxinas ou podofilotoxinas antitumorais, por exemplo, etoposí-

deo, fosfato de etoposídeo ou teniposídeo;

[00681] - vinca alcaloides antitumorais, por exemplo, vinblastina, vincristina ou vinorelbina;

[00682] - derivados de nucleosídeo antitumorais, por exemplo, 5-fluorouracil, leucovorina, gemcitabina, gemcitabina hcl, capecitabina, cladribina, fludarabina, nelarabina;

[00683] - agentes alquilantes tais como mostarda de nitrogênio ou nitrosourea, por exemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina, tio-tepa, mefalan (melfalan), lomustina, altretamina, bussulfan, dacarbazina, estramustina, ifosfamida opcionalmente em combinação com mesna, pipobroman, procarbazona, estreptozocina, temozolomida, uracil;

[00684] - derivados de antraciclina antitumorais, por exemplo, daunorrubicina, doxorubicina opcionalmente em combinação com dexrazoxano, doxil, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina, epirubicina hcl, valrubicina;

[00685] - moléculas que visam o receptor de IGF-1, por exemplo, picropodofilina;

[00686] - derivados de etracarcina, por exemplo, tetrocarcina A;

[00687] - glucocorticoides, por exemplo, prednisona;

[00688] - anticorpos, por exemplo, trastuzumab (anticorpo para HER2), rituximab (anticorpo para CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicina, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

[00689] - antagonistas de receptores do estrogênio ou moduladores ou inibidores de receptores do estrogênio seletivos, por exemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, droloxifeno, faslodex, raloxifeno ou letrozol;

[00690] - inibidores da aromatase, tais como exemestano, anastrozol, letrozol, testolactona e vorozol;

- [00691] - agentes de diferenciação, tais como retinoides, vitamina D ou ácido retinoico e agentes de bloqueio do metabolismo de ácido retinoico (RAMBA), por exemplo acutano;
- [00692] - inibidores da DNA metiltransferase, por exemplo, azacitidina ou decitabina;
- [00693] - antifolatos, por exemplo, premetrexed dissódico;
- [00694] - antibióticos, por exemplo, antinomicina D, bleomicina, mitomicina C, dactinomicina, carminomicina, daunomicina, levamisol, pliocamicina, mitramicina;
- [00695] - antimetabolitos, por exemplo, clofarabina, aminopterina, arabinosídeo ou metotrexato de citosina, azacitidina, citarabina, floxuridina, pentostatina, tioguanina;
- [00696] - agentes indutores da apoptose e agentes antiangiogênicos tais como inibidores de Bcl-2, por exemplo, YC 137, BH 312, ABT 737, gossipol, HA 14-1, TW 37 ou ácido decanoico;
- [00697] - agentes de ligação à tubulina, por exemplo, combrestatina, colquicinas ou nocodazol;
- [00698] - inibidores de quinase (por exemplo, inibidores de EGFR (receptor do fator de crescimento epitelial), MTKI (inibidores de quinase com múltiplos alvos), inibidores de mTOR), por exemplo, flavopiridol, mesilato de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilato de lapatinib, sorafenib, sunitinib, maleato de sunitinib, temsirolimus;
- [00699] - inibidores de farnesiltransferase, por exemplo, tipifarnib;
- [00700] - inibidores de histona deacetilase (HDAC), por exemplo, butirato de sódio, ácido de hidroxamida de suberoílanilida (SAHA), depsipeptídeo (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, quisinostat, tricosatina A, vorinostat;
- [00701] - Inibidores da via da ubiquitina-proteassoma, por exemplo, PS-341, MLN .41 ou bortezomib;

- [00702] - Yondelis;
- [00703] - Inibidores da telomerase, por exemplo, telomestatina;
- [00704] - Inibidores de metaloproteinases da matriz, por exemplo, batimastat, marimastat, prinostat ou metastat;
- [00705] - Interleucinas recombinantes, por exemplo, aldesleucina, denileucina diftotox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b;
- [00706] - Inibidores de MAPK;
- [00707] - Retinoides, por exemplo, alitretinoína, bexaroteno, tretinoína;
- [00708] - Trióxido arsénico;
- [00709] - Asparaginase;
- [00710] - Esteroides, por exemplo, propionato de dromostanolona, acetato de megestrol, nandrolona (decanoato, fenpropionato), dexametasona;
- [00711] - Agonistas ou antagonistas de hormônio de liberação de gonadotropina, por exemplo, abarelix, acetato de goserelina, acetato de histrelina, acetato de leuprolida;
- [00712] - Talidomida, lenalidomida;
- [00713] - Mercaptopurina, mitotano, pamidronato, pegademase, pegaspargase, rasburicase;
- [00714] - Miméticos de BH3, por exemplo, ABT-737;
- [00715] - Inibidores de MEK, por exemplo, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- [00716] - análogos do fator estimulador de colônias, por exemplo, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoietina ou seus análogos (por exemplo, darbepoetina alfa); interleucina 11; oprelvecina; zoledronato, ácido zoledrônico; fentanil; bisfosfonato; palifermin;
- [00717] - um inibidor da 17alfa-hidroxilase-17,20-liase do citocromo P450 esteroide (CYP17), por exemplo, abiraterona, acetato de abiraterona;

rona.

[00718] Portanto, uma modalidade da presente invenção se relaciona com um produto contendo como primeiro ingrediente ativo um composto de acordo com a invenção e como ingrediente ativo adicional um ou mais agentes anticancerígenos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento de pacientes sofrendo de câncer.

[00719] O um ou mais outros agentes medicinais e o composto de acordo com a presente invenção podem ser administrados simultaneamente (por exemplo, em composições separadas ou unitárias) ou sequencialmente em qualquer ordem. Em este último caso, os dois ou mais compostos serão administrados no espaço de um período e em uma quantidade e modo que sejam suficientes para assegurar que é alcançado um efeito vantajoso ou sinérgico. Será apreciado que o método e ordem de administração e as quantidades e regimes de dosagem respectivos preferenciais para cada componente da combinação dependerão do outro agente medicinal particular e composto da presente invenção sendo administrados, sua rota de administração, do tumor particular sendo tratado e do hospedeiro particular sendo tratado. O método e ordem de administração e as quantidades e regime de dosagem ótimos podem ser prontamente determinados por aqueles versados na técnica usando métodos convencionais e tendo em vista a informação apresentada aqui.

[00720] A razão de pesos entre o composto de acordo com a invenção e o um ou mais outros agente(s) anticancerígeno(s) quando dados como uma combinação pode ser determinada pela pessoa perita na técnica. As referidas razão e dosagem e frequência exatas da administração dependem do composto particular de acordo com a invenção e do(s) outro(s) agente(s) anticancerígeno(s) usado(s), da condição particular sendo tratada, da gravidade da condição sendo tratada, da ida-

de, peso, gênero, regime alimentar, momento da administração e estado físico geral do paciente particular, do modo de administração bem como de outra medicação que o indivíduo possa estar tomando, como é bem conhecido daqueles versados na técnica. Além do mais é evidente que a quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do sujeito tratado e/ou dependendo da avaliação do médico prescrevendo os compostos da presente invenção. Uma razão de pesos particular para o presente composto da Fórmula (I) e outro agente anticancerígeno pode variar de 1/10 a 10/1, mais em particular de 1/5 a 5/1, ainda mais em particular de 1/3 a 3/1.

[00721] O composto de coordenação de platina é vantajosamente administrado em uma dosagem de 1 a 500 mg por metro quadrado (mg/m^2) de campo superficial corporal, por exemplo 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para cisplatina em uma dosagem de cerca de 75 mg/m^2 e para carboplatina em cerca de 300 mg/m^2 por ciclo de tratamento.

[00722] O composto de taxano é vantajosamente administrado em uma dosagem de 50 a 400 mg por metro quadrado (mg/m^2) de campo superficial corporal, por exemplo 75 a 250 mg/m^2 , particularmente para paclitaxel em uma dosagem de cerca de 175 a 250 mg/m^2 e para docetaxel em cerca de 75 a 150 mg/m^2 por ciclo de tratamento.

[00723] O composto camptotecina é vantajosamente administrado em uma dosagem de 0,1 a 400 mg por metro quadrado (mg/m^2) de campo superficial corporal, por exemplo 1 a 300 mg/m^2 , particularmente para irinotecan em uma dosagem de cerca de 100 a 350 mg/m^2 e para topotecan em cerca de 1 a 2 mg/m^2 por ciclo de tratamento.

[00724] A podofilotoxina antitumoral é vantajosamente administrada em uma dosagem de 30 a 300 mg por metro quadrado (mg/m^2) de campo superficial corporal, por exemplo 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etoposídeo em uma dosagem de cerca de 35 a 100 mg/m^2

e para teniposídeo em cerca de 50 a 250 mg/m² por ciclo de tratamento.

[00725] O vinca alcaloide antitumoral é vantajosamente administrado em uma dosagem de 2 a 30 mg por metro quadrado (mg/m²) de campo superficial corporal, particularmente para vinblastina em uma dosagem de cerca de 3 a 12 mg/m², para vincristina em uma dosagem de cerca de 1 a 2 mg/m², e para vinorelbina em dosagem de cerca de 10 a 30 mg/m² por ciclo de tratamento.

[00726] O derivado de nucleosídeo antitumoral é vantajosamente administrado em uma dosagem de 200 a 2500 mg por metro quadrado (mg/m²) de campo superficial corporal, por exemplo 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU em uma dosagem em uma dosagem de 200 a 500 mg/m², para gemcitabina em uma dosagem de cerca de 800 a 1200 mg/m² e para capecitabina em cerca de 1000 a 2500 mg/m² por ciclo de tratamento.

[00727] Os agentes alquilantes tais como mostarda de nitrogênio ou nitrosourea são vantajosamente administrados em uma dosagem de 100 a 500 mg por metro quadrado (mg/m²) de campo superficial corporal, por exemplo 120 a 200 mg/m², particularmente para ciclofosfamida em uma dosagem de cerca de 100 a 500 mg/m², para clorambucil em uma dosagem de cerca de 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina em uma dosagem de cerca de 150 a 200 mg/m², e para lomustina em uma dosagem de cerca de 100 a 150 mg/m² por ciclo de tratamento.

[00728] O derivado de antraciclina antitumoral é vantajosamente administrado em uma dosagem de 10 a 75 mg por metro quadrado (mg/m²) de campo superficial corporal, por exemplo 15 a 60 mg/m², particularmente para doxorubicina em uma dosagem de cerca de 40 a 75 mg/m², para daunorrubicina em uma dosagem de cerca de 25 a 25 mg/m², e para idarrubicina em uma dosagem de cerca de 10 a 15 mg/m² por ciclo de tratamento.

[00729] O agente antiestrogênio é vantajosamente administrado em uma dosagem de cerca de 1 a 100 mg diariamente dependendo do agente particular e da condição sendo tratada. O tamoxifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de 5 a 50 mg, preferencialmente 10 a 20 mg duas vezes por dia, continuando a terapia durante tempo suficiente para se alcançar e manter um efeito terapêutico. O toremifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 60 mg uma vez por dia, continuando a terapia durante tempo suficiente para se alcançar e manter um efeito terapêutico. O anastrozol é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 1 mg uma vez por dia. O droloxifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 20-100 mg uma vez por dia. O raloxifeno é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 60 mg uma vez por dia. O exemestano é vantajosamente administrado oralmente em uma dosagem de cerca de 25 mg uma vez por dia.

[00730] Os anticorpos são vantajosamente administrados em uma dosagem de cerca de 1 a 5 mg por metro quadrado (mg/m^2) de campo superficial corporal, ou como conhecido na técnica, se diferente. O trastuzumab é vantajosamente administrado em uma dosagem de 1 a 5 mg por metro quadrado (mg/m^2) de campo superficial corporal, particularmente 2 a 4 mg/m^2 por ciclo de tratamento. Estas dosagens podem ser administradas, por exemplo, uma vez, duas vezes ou mais por ciclo de tratamento, que pode ser repetida, por exemplo, a cada 7, 14, 21 ou 28 dias.

[00731] Os seguintes exemplos ilustram adicionalmente a presente invenção.

Exemplos

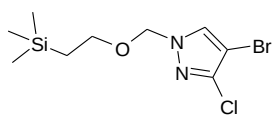
[00732] Vários métodos para preparação dos compostos desta invenção são ilustrados nos seguintes exemplos. A não ser que de outro

modo notado, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional.

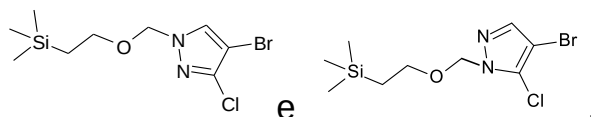
[00733] Aqui, o termo "Boc" significa *tert*-butoxicarbonila, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "Cs₂CO₃" significa carbonato de cézio, "DCM" significa diclorometano, "BEH" híbrido de etilsiloxano/sílica em ponte, "DIAD" significa diisopropilazodicarboxilato, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMAP" significa *N,N*-dimetilpiridin-4-amina, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "UPLC" cromatografia líquida de ultra desempenho, "LC" significa cromatografia líquida, "EtOAc" significa acetato de etila, "*flash*-NH₂" significa coluna com fraca permuta ânions com sílica e polipropilamino ISOLUTE[®], "HPLC" significa cromatografia líquida de elevado desempenho, "LCMS" significa cromatografia líquida/espectroscopia de massa, "MeCN" significa acetonitrila, "MeOH" significa metanol, "T_r" significa tempo de retenção, "ISOLUTE[®] SCX-2 SPE" significa coluna com forte permuta de cátions com sílica e ácido propilsulfônico ISOLUTE[®], "SEM" significa 2-(trimetilsilil)etoxi]-metila, "TBAF" significa fluoreto de tetrabutilamônio, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "Na₂SO₄" significa sulfato de sódio, "HATU" significa hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridín-1-íolo e "THF" significa tetraidrofurano.

[00734] Nas estruturas dos intermediários e dos compostos da presente invenção, deutério (²H) é representado pelo símbolo químico D.

[00735] Alguns intermediários estão indicados na parte experimental como aparecendo como misturas de regioisômeros (isômeros de posição). Isto significa que existem duas ou mais posições no intermediário às quais o substituinte pode estar anexado, e que o intermediário referido é na realidade uma mistura de potenciais produtos diferentes formados durante a síntese. Por exemplo, o intermediário 76



, que está indicado como uma mistura de regioisômeros, é uma mistura de



[00736] Alguns intermediários estão indicados na parte experimental com o comentário "Regioquímica de grupo Boc não determinada". Isto significa que um regioisômero específico foi formado ou isolado, mas que a posição exata do grupo Boc não foi determinada.

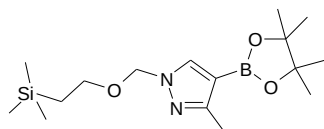
[00737] Os intermediários foram obtidos como misturas de regioisômeros ou como regioisômeros únicos. A pessoa perita se aperceberá que misturas de regioisômeros podem ser facilmente separadas em regioisômeros únicos se desejado por métodos bem conhecidos pela pessoa perita e como ilustrado para alguns intermediários nas seções em baixo.

[00738] Quando, nos Exemplos em baixo, os intermediários ou compostos foram preparados de acordo com o protocolo de reação de um Exemplo totalmente descrito, isto significa que o intermediário ou composto foi preparado por um protocolo de reação análogo (mas não necessariamente idêntico) como o Exemplo referido.

Preparação de intermediários

Exemplo A1

a) Preparação de intermediário 1



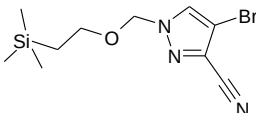
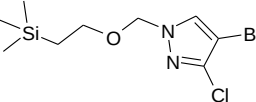
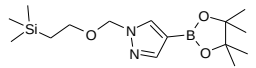
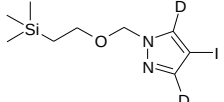
[00739] Uma mistura de éster de pinacol do ácido 3-metilpirazol-4-borônico (0,50 g, 2,40 mmol), cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (0,53 mL, 3,00 mmol) e DIPEA (1,3 mL, 7,21 mmol) em DCM (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura foi particio-

nada entre DCM e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado como um óleo marrom-pálido (0,81 g, 100%, mistura de dois regioisômeros).

[00740] LCMS (Método D): T_R = 4,21 e 4,32 min, m/z [M+H]⁺ = 339.

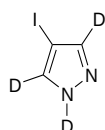
[00741] Os intermediários 2 e 76 a 78 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 1 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 1).

Tabela 1:

Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
2		4-Bromo-1H-pirazol-3-carbonitrila	Mistura de regioisômeros: T _R = 4,03 e 4,11 min, m/z [M+H] ⁺ = 302/304 (Método D)
76		4-Bromo-5-cloro-1H-pirazol	Mistura de regioisômeros: T _R = 4,44 min, m/z [M+H] ⁺ = 311/313 (Método C)
77		4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolana-2-il)-1H-pirazol	
78		Intermediário 79	

Exemplo A10

a) Preparação de intermediário 79



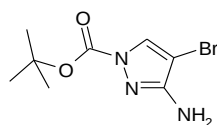
[00742] Uma mistura agitada de iodo (1,06 g, 8,32 mmol) pirazol-*d*₄ (1,0 g, 13,8 mmol) e MeCN (12 mL) à temperatura ambiente foi tratada

com nitrato cérico de amônio (1,06 g, 8,32 mmol) e a mistura resultante agitada durante 3 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo particionado entre solução aquosa de bissulfeto de sódio a 5% e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e pentano (0:1 a 7:3 por volume), para originar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (1,3 g, 47%)

[00743] LCMS (Método C): T_R = 2,13 min, m/z [M+H]⁺ = 197.

Exemplo A2

a) Preparação de intermediário 3

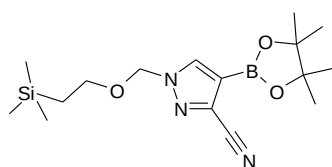


[00744] Uma solução agitada de 3-amino-4-bromo-1H-pirazol (1,00 g, 6,17 mmol) e DMAP (0,15 g, 1,23 mmol) em THF (17 mL) à temperatura ambiente foi tratada com para dicarbonato de di-*terc*-butila (1,48 g, 6,79 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. A mistura foi particionada entre DCM e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclohexano e EtOAc (4:1 a 2:3 por volume) para originar o produto desejado (1,56 g, 96%, mistura de dois regioisômeros).

[00745] LCMS (Método D): T_R = 2,74 e 2,76 min, m/z [M+H-*terc*-butila]⁺ = 206/208.

Exemplo A3

a) Preparação de intermediário 4

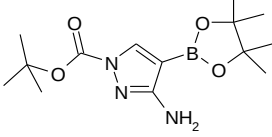


[00746] Uma suspensão desgaseificada de intermediário 2 (1,84 g,

5,78 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (1,84 g, 7,23 mmol), acetato de potássio (1,70 g, 17,4 mmol) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,47 g, 0,58 mmol) em DMF (57 mL) foi aquecida a 70 °C durante 3,5 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada entre DCM e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado como um óleo marrom (2,02 g, 100%) como uma mistura de dois regioisômeros.

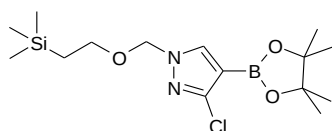
[00747] O intermediário 5 foi preparado de acordo com o protocolo de reação do intermediário 4 usando o material de partida apropriado (Tabela 2).

Tabela 2:

Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
5		Intermediário 3 (Intermediário 3 foi separado em regioisômeros únicos antes de uso de um regioisômero único como material de partida para o Intermediário 5)	Regioquímica do grupo Boc assumida; T _R = 2,84 min, m/z [M+H] ⁺ = 309 (Método D)

Exemplo A11

a) Preparação de intermediário 80

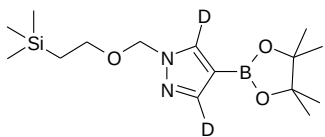


[00748] Uma solução desgaseificada de intermediário 76 (0,03 g, 0,10 mmol) em THF anidro (1,6 mL) sob uma atmosfera de argon à temperatura ambiente foi tratada gota a gota com uma solução de cloreto de isopropilmagnésio a 2,0 M em THF (0,16 mL, 0,318 mmol). Após agitação durante 1 hora, 2-metóxi-4,4,5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolano (0,07 mL, 0,424 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e particionada entre água e DCM. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e pentano (0:1 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um óleo incolor (0,04 g, 100%, mistura de dois regioisômeros).

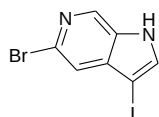
[00749] O intermediário 81 foi preparado de acordo com o protocolo de reação do intermediário 80 usando o material de partida apropriado (Tabela 3).

Tabela 3:

Intermediário	Estrutura	Material de Partida
81		Intermediário 78

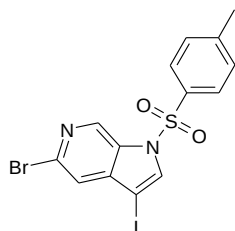
Exemplo A4

a) Preparação de intermediário 6



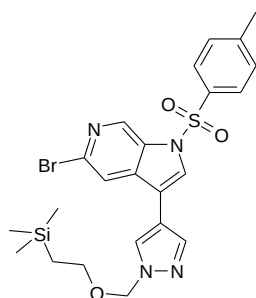
[00750] Uma solução agitada de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (4,00 g, 20,3 mmol) em DMF (150 mL) à temperatura ambiente foi tratada com hidróxido de potássio (4,32 g, 77,2 mmol). Após 10 minutos, iodo (5,67 g, 22,3 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄ e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi triturado com água, filtrado e seco *in vacuo* para originar o produto desejado como um sólido laranja (5,71 g, 87%).

[00751] LCMS (Método C): T_R = 3,23 min, m/z [M+H]⁺ = 323/325.

b) Preparação de intermediário 7

[00752] Uma solução agitada de intermediário 6 (3,00 g, 9,29 mmol), cloreto de *p*-toluenossulfonila (2,13 g, 11,2 mmol) e DIPEA (3,6 mL, 20,4 mmol) em DCM (20 mL) à temperatura ambiente foi tratada com DMAP (0,023 g, 0,19 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 4 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclohexano e EtOAc (1:9 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um sólido branco (3,20 g, 72%).

[00753] LCMS (Método C): T_R = 4,43 min, m/z [M+H]⁺ = 477/479.

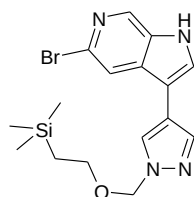
c) Preparação de intermediário 8

[00754] Uma suspensão desgaseificada de intermediário 7 (3,13 g, 6,56 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-pirazol (3,19 g, 9,84 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,54 g, 0,66 mmol) e carbonato de potássio (1,81 g, 13,1 mmol) em DMF (28 mL) e água (7,0 mL) foi aquecida a 50 °C durante 5,5 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, se-

cos sobre Na_2SO_4 e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e EtOAc (1:0 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um óleo marrom-pálido (2,70 g, 75%).

[00755] LCMS (Método B): $T_R = 2,95$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 547/549$.

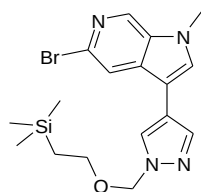
d) Preparação de intermediário 9



[00756] Uma mistura agitada de intermediário 8 (3,53 g, 6,45 mmol) em THF (30 mL) à temperatura ambiente foi tratada com solução de TBAF a 1,0 M em THF (16,0 mL, 16,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 20 horas. A mistura foi particionada entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e EtOAc (1:0 a 1:1 por volume), e triturado com DCM para originar o produto desejado como um sólido marrom-amarelado (1,91 g, 75%).

[00757] LCMS (Método D): $T_R = 3,50$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393/395$.

e) Preparação de intermediário 10



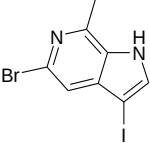
[00758] Uma mistura agitada de intermediário 9 (0,33 mg, 0,84 mmol), carbonato de potássio (0,23 g, 1,68 mmol) e iodometano (0,062 mL, 1,00 mmol) em DMF (5,0 mL) foi aquecida a 110 °C durante 1 hora. Uma segunda porção de iodometano (0,010 mL, 0,16 mmol) foi adicionada e o aquecimento foi continuado durante 30 minutos adicionais. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada

entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e EtOAc (1:0 a 4:1 por volume), para originar o produto desejado como um sólido marrom-pálido (0,24 g, 70%).

[00759] LCMS (Método D): T_R = 3,73 min, m/z [M+H]⁺ = 407/409.

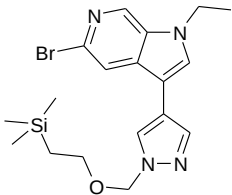
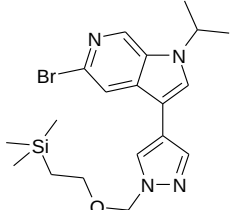
[00760] O intermediário 122 foi preparado de acordo com o protocolo de reação do intermediário 6 usando o material de partida apropriado (Tabela 4).

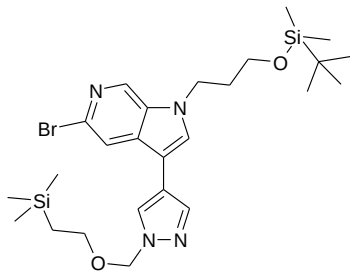
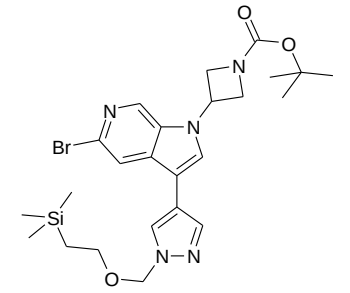
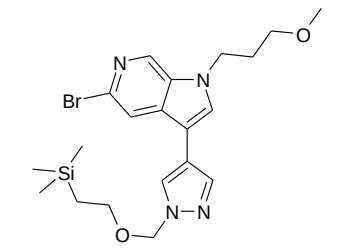
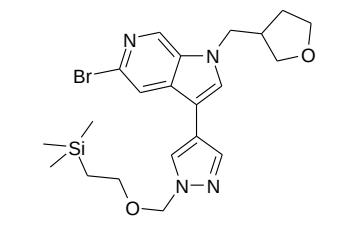
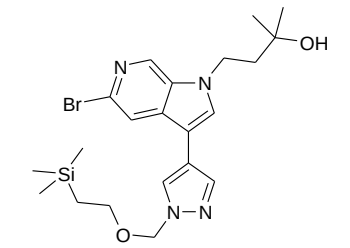
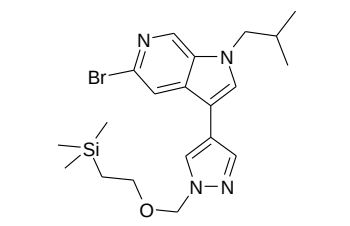
Tabela 4:

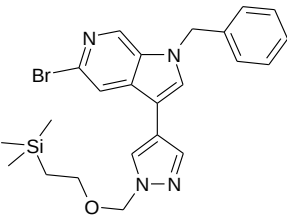
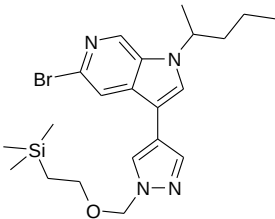
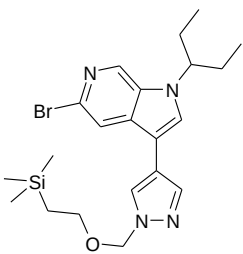
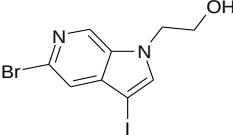
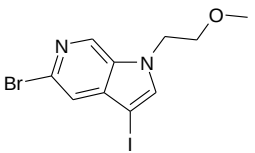
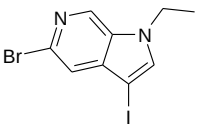
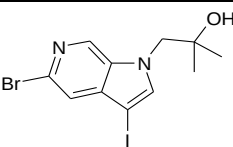
Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
122		Intermediário 130	T _R = 3,03 min, m/z [M+H] ⁺ = 337/339 (Método D)

[00761] Os intermediários 11 a 25 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 10 usando materiais de partida apropriados (Tabela 5).

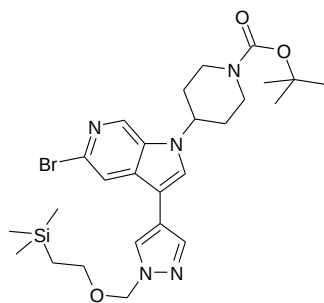
Tabela 5:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
11		a) Intermediário 9 b) Iodoetano	T _R = 4,07 min, m/z [M+H] ⁺ = 421/423 (Método A)
12		a) Intermediário 9 b) 2-Iodopropano	T _R = 4,04 min, m/z [M+H] ⁺ = 435/437 (Método D)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
13		a) Intermediário 9 b) (3-Bromopropóxi)- <i>terc</i> -butildimetilsilano	$T_R = 5,04$ min, $m/z [M+H]^+ = 565/567$ (Método D)
14		a) Intermediário 9 b) Éster de <i>terc</i> -butila do ácido 3-iodoazetidina-1-carboxílico	$T_R = 4,36$ min, $m/z [M+H]^+ = 548/550$ (Método A)
15		a) Intermediário 9 b) 1-Bromo-3-metoxipropano	$T_R = 3,88$ min, $m/z [M+H]^+ = 465/467$ (Método D)
16		a) Intermediário 9 b) 3-Bromometiltetraidrofurano	$T_R = 3,75$ min, $m/z [M+H]^+ = 477/479$ (Método D)
17		a) Intermediário 9 b) 4-Bromo-2-metilbutanol	$T_R = 3,84$ min, $m/z [M+H]^+ = 479/481$ (Método C)
18		a) Intermediário 9 b) 1-Bromo-2-metilpropano	$T_R = 4,41$ min, $m/z [M+H]^+ = 449/451$ (Método A)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
19		a) Intermediário 9 b) Brometo de benzila	$T_R = 4,34$ min, $m/z [M+H]^+ = 483/485$ (Método A)
20		a) Intermediário 9 b) 2-Bromopentano	$T_R = 4,52$ min, $m/z [M+H]^+ = 463/465$ (Método A)
21		a) Intermediário 9 b) 3-Bromopentano	$T_R = 4,52$ min, $m/z [M+H]^+ = 463/465$ (Método A)
22		a) Intermediário 6 b) 2-Bromoetanol	$T_R = 2,97$ min, $m/z [M+H]^+ = 367/369$ (Método B)
23		a) Intermediário 6 b) 2-Bromo-1-metoxietano	$T_R = 3,55$ min, $m/z [M+H]^+ = 381/383$ (Método B)
24		a) Intermediário 6 b) Iodoetano	$T_R = 3,56$ min, $m/z [M+H]^+ = 351/353$ (Método D)
25		a) Intermediário 6 b) 1,2-Epóxi-2-metilpropano	$T_R = 3,31$ min, $m/z [M+H]^+ = 395/397$ (Método C)

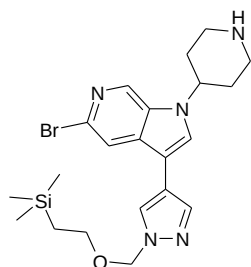
Exemplo A5a) Preparação de intermediário 26



[00762] Uma solução agitada de intermediário 9 (0,19 g, 0,48 mmol) em DMF (4,8 mL) a 0 °C foi tratada com hidreto de sódio (0,039 g, 0,97 mmol, 60% em óleo mineral). Após 30 minutos, éster de *tert*-butila do ácido 4-metanossulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (0,24 g, 0,85 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A mistura reacional foi aquecida até 70 °C durante 20 horas antes de se permitir que resfriasse até à temperatura ambiente. Uma segunda porção de hidreto de sódio (0,020 g, 0,50 mmol, 60% em óleo mineral) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Após este tempo, éster de *tert*-butila do ácido 4-metanossulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (0,24 g, 0,85 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 5,5 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e EtOAc (1:0 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um óleo amarelo-pálido (0,14 g, 50%).

[00763] LCMS (Método A): T_R = 4,53 min, m/z [M+H]⁺ = 576/578.

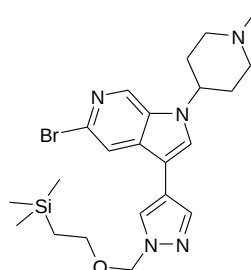
b) Preparação de intermediário 27



[00764] Uma solução agitada de intermediário 26 (0,14 g, 0,24 mmol) em DCM (3,2 mL) à temperatura ambiente foi tratada com TFA (0,28 mL, 3,65 mmol). Após agitação durante 45 minutos, uma segunda porção de TFA (0,093 mL, 1,22 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas adicionais. A mistura foi diluída com DCM e purificada por cromatografia em coluna em um cartucho *flash*-NH₂, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (9:1 por volume), para originar o produto desejado como uma goma amarela (0,088 g, 76%).

[00765] LCMS (Método D): T_R = 2,46 min, m/z [M+H]⁺ = 476/478.

c) Preparação de intermediário 28

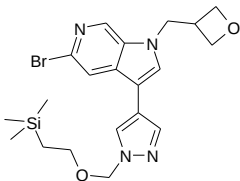
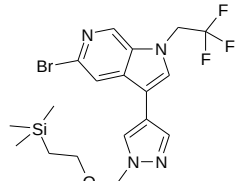


[00766] Uma solução agitada de intermediário 27 (0,088 g, 0,19 mmol), formaldeído aquoso a 37% (0,055 mL, 0,74 mmol) e acetato de sódio (0,015 g, 0,19 mmol) em MeOH (2,6 mL) e DCE (1,6 mL) a 0 °C foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (0,16 g, 0,74 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 5 minutos, depois aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 22 horas adicionais. A mistura foi particionada entre EtOAc e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada in *vacuo* para originar o produto desejado como uma goma amarelo-pálida (0,086 g, 96%).

[00767] LCMS (Método D): $T_R = 2,55$ min, m/z $[M+H]^+ = 490/492$.

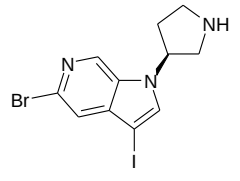
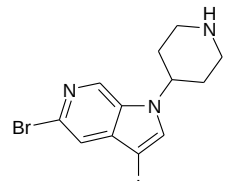
[00768] Os intermediários 29 e 30 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 26 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 6).

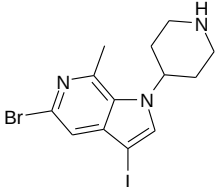
Tabela 6:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
29		a) Intermediário 9 b) Éster de oxetan-3-ilmetila do ácido tolueno-4-sulfônico	$T_R = 3,59$ min, m/z $[M+H]^+ = 463/465$ (Método D)
30		a) Intermediário 9 b) Éster de 2,2,2-trifluoroetila do ácido trifluorometanossulfônico	$T_R = 4,14$ min, m/z $[M+H]^+ = 475/477$ (Método A)

[00769] Os intermediários 82, 83 e 123 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 27 usando o material de partida apropriado (Tabela 7).

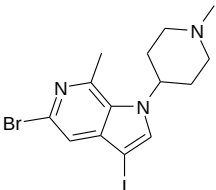
Tabela 7:

Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
82	 enantiômero S	Intermediário 107	$T_R = 2,12$ min, m/z $[M+H]^+ = 392/394$ (Método C)
83		Intermediário 108	$T_R = 2,28$ min, m/z $[M+H]^+ = 406/408$ (Método B)

Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
123		Intermediário 125	$T_R = 2,11 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ = 420/422$ (Método B)

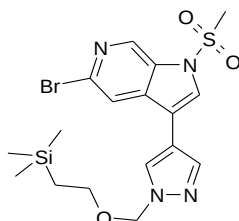
[00770] O intermediário 124 foi preparado de acordo com o protocolo de reação do intermediário 28 usando o material de partida apropriado (Tabela 8).

Tabela 8:

Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
124		Intermediário 123	$T_R = 2,16 \text{ min}$, m/z $[M+H]^+ =$ 434/436 (Método B)

Exemplo A6

a) Preparação de intermediário 31

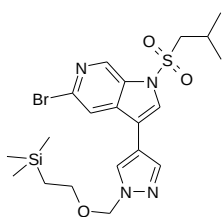
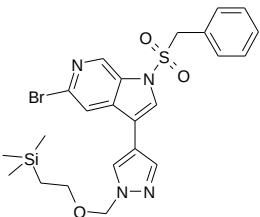


[00771] Uma solução agitada de intermediário 9 (0,060 g, 0,15 mmol) em DMF (1,4 mL) a 0 °C foi tratada com hidreto de sódio (0,013 g, 0,34 mmol, 60% em óleo mineral). Após 30 minutos, a mistura foi tratada com cloreto de metanossulfonila (0,026 mL, 0,34 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante 1 hora. A mistura foi particionada entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclohexano e EtOAc (1:0 a 1:4 por volume), para originar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,057 g, 95%).

[00772] LCMS (Método D): $T_R = 3,94$ min, m/z $[M+H]^+ = 471/473$.

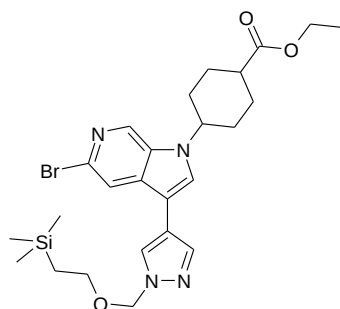
[00773] Os intermediários 32 e 33 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 31 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 9).

Tabela 9:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
32		a) Intermediário 9 b) Cloreto de isobutilsulfonila	$T_R = 4,37$ min, m/z $[M+H]^+ = 513/515$ (Método D)
33		a) Intermediário 9 b) Cloreto de benzilsulfonila	$T_R = 4,28$ min, m/z $[M+H]^+ = 547/549$ (Método D)

Exemplo A7

a) Preparação de intermediário 34



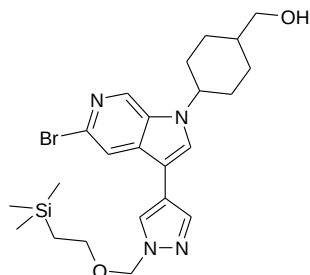
mistura de diastereoisômeros

[00774] Uma solução agitada de intermediário 9 (0,25 g, 0,63 mmol), 4-hidroxíciclohexanocarboxilato de etila (0,26 ml, 1,59 mmol) e trifenilfosfina (0,42 g, 1,59 mmol) em THF à temperatura ambiente foi tratada gota a gota com DIAD (0,31 mL, 1,59 mmol). Após agitação durante 18 horas, a mistura foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclohexano e EtOAc (1:0 a 0:1 por volume), para originar o produto

desejado como um sólido branco (0,078 g, 21%) (mistura de diastereoisômeros).

[00775] LCMS (Método A): $T_R = 4,44$ min, m/z $[M+H]^+ = 547/549$.

b) Preparação de intermediário 35



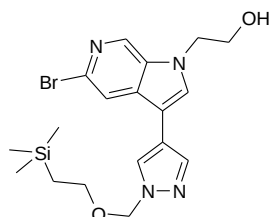
mistura de diastereoisômeros

[00776] Uma solução de intermediário 34 (0,078 g, 0,14 mmol) e solução de boroidreto de lítio a 2,0 M em THF (0,21 mL, 0,43 mmol) em THF (2,6 mL) foi aquecida a 50 °C durante 2 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* e particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e EtOAc (1:0 a 1:9 por volume), para originar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,058 g, 69%) (mistura de diastereoisômeros).

[00777] LCMS (Método B): $T_R = 3,84$ min, m/z $[M+H]^+ = 505/507$.

Exemplo A8

a) Preparação de intermediário 36



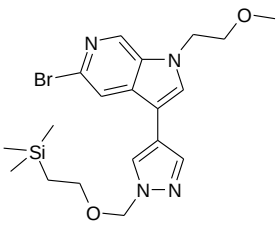
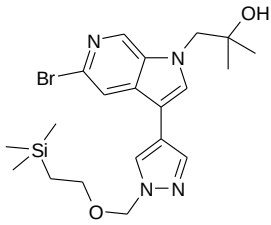
[00778] Uma suspensão desgaseificada de intermediário 22 (0,62 g, 1,70 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazol (0,83 g, 2,55 mmol), [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,14 g, 0,17 mmol) e carbonato de potássio (0,47 g, 3,40 mmol) em DMF (7,0 mL) e água (1,8 mL) foi aquecida a 50 °C durante 5,5 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄ e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclohexano e EtOAc (1:1 a 0:1 por volume), para originar o produto desejado (0,48 g, 64%).

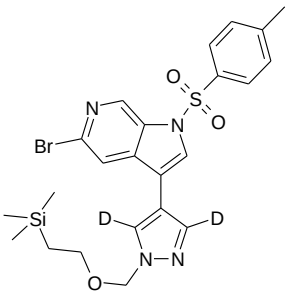
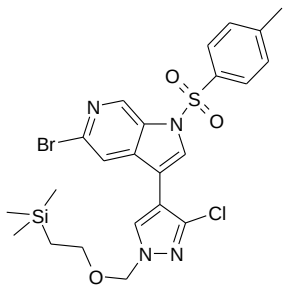
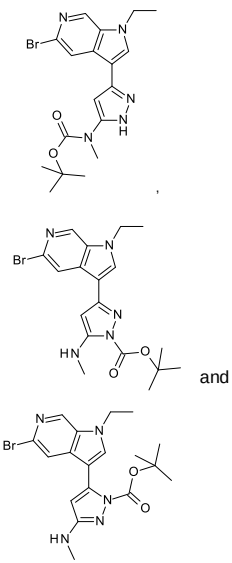
[00779] LCMS (Método C): T_R = 3,53 min, m/z [M+H]⁺ = 437/439.

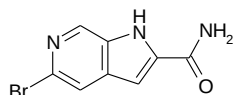
[00780] Os intermediários 37 a 42 e 84 a 88 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 36 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 10).

Tabela 10:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
37		a) Intermediário 23 b) 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazol	T _R = 3,97 min, m/z [M+H] ⁺ = 451/453 (Método C)
38		a) Intermediário 25 b) 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazol	T _R = 3,80 min, m/z [M+H] ⁺ = 465/467 (Método C)

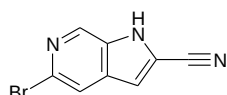
Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
39		a) Intermediário 24 b) Intermediário 1	Mistura de dois regioisômeros: $T_R = 4,53$ e $4,61$ min, m/z $[M-SiMe_3+OH+H]^+ = 376/378$ (Método D)
40		a) Intermediário 24 b) Intermediário 4	Mistura de dois regioisômeros: $T_R = 4,26$ min, m/z $[M+H]^+ = 446/448$ (Método D)
41		a) Intermediário 25 b) Intermediário 4	Mistura de dois regioisômeros: $T_R = 4,13$ min, m/z $[M+H]^+ = 490/492$ (Método C)
42		a) Intermediário 24 b) Intermediário 5	Regioquímica de grupo Boc não determinada: $T_R = 3,11$ min, m/z $[M+H]^+ = 406/408$ (Método D)
84		a) Intermediário 24 b) Intermediário 80	Mistura de regioisômeros: $T_R = 4,53$ min, m/z $[M+H]^+ = 455/457$ (Método C)
85		a) Intermediário 93 b) Intermediário 77	$T_R = 4,35$ min, m/z $[M+H]^+ = 446/448$ (Método D)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
86		a) Intermediário 7 b) Intermediário 81	$T_R = 4,64$ min, m/z $[M+H]^+ = 549/551$ (Método D)
87		a) Intermediário 7 b) Intermediário 80 (Intermediário 80 foi separado em regioisômeros únicos antes de uso de um regioisômero único como material de partida para o Intermediário 87)	Regioquímica do grupo SEM assumida; $T_R = 4,96$ min, m/z $[M+H]^+ = 581/583$ (Método C)
88	mistura de 2 estruturas do seguinte grupo:  (composição exata da mistura não determinada)	a) Intermediário 24 b) Intermediário 97	$T_R = 2,95$ min, m/z $[M+H]^+ = 420/422$ (Método C)

Exemplo A12a) Preparação de intermediário 89

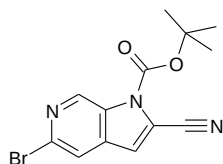
[00781] Uma mistura agitada de ácido 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-2-carboxílico (0,66 g, 2,73 mmol), HATU (1,14 g, 3,00 mmol) e DMF (30 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente foi tratada com 4-metilmorfolina (0,48 mL, 4,37 mmol). Após agitação durante 1 hora, solução de amônia a 2,0 M em MeOH (11 mL, 21,8 mmol) foi adicionada e a mistura resultante agitada durante 18 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo triturado com MeOH para originar o produto desejado como um sólido acastanhado (0,07 g, 11%). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo purificado por coluna ISOLUTE® SCX-2 SPE, eluindo com uma mistura de MeOH e solução de amônia a 2,0 M em MeOH (1:0 a 0:1 por volume). Purificação adicional por trituração com DCM originou o produto desejado como um sólido acastanhado (0,39 g, 60%).

[00782] LCMS (Método C): $T_R = 2,11$ min, m/z $[M+H]^+ = 240/242$.

b) Preparação de intermediário 90

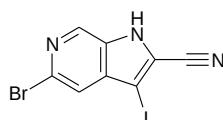
[00783] Uma mistura agitada de intermediário 89 (0,36 g, 1,50 mmol) e oxicloreto de fósforo (4,1 mL, 43,6 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio foi aquecida a 106 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, vertida em uma mistura de solução aquosa de hidróxido de amônia a 30% e gelo. Após agitação durante 15 minutos, a mistura foi particionada entre salmoura e EtOAc. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado como um sólido amarelo-pálido (0,19 g, 57%).

[00784] LCMS (Método C): $T_R = 2,83$ min, m/z $[M+H]^+ = 222/224$.

c) Preparação de intermediário 91

[00785] Uma suspensão agitada de intermediário 90 (0,19 g, 0,86 mmol) em DCM (4,0 mL) a 0 °C foi tratada sequencialmente com DMAP (0,0063 g, 0,05 mmol), trietilamina (0,24 mL, 1,7 mmol) e di-*tert*-butildicarbonato (0,22 g, 1,03 mmol). A mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura foi particionada entre DCM e água. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e pentano (0:1 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um sólido branco (0,21 g, 76%).

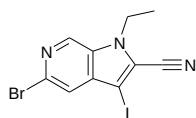
[00786] LCMS (Método C): T_R = 3,90 min, m/z [M+H- (*tert*-butila)]⁺ = 266/268.

d) Preparação de intermediário 92

[00787] Uma solução agitada de intermediário 91 (0,13 g, 0,41 mmol) em DMF (2,2 mL) à temperatura ambiente foi tratada com hidróxido de potássio pulverulento (0,09 g, 1,46 mmol). Após agitação durante 5 minutos, uma solução de iodo (0,18 g, 0,57 mmol) em DMF (1,2 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 24 horas. A mistura foi particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado como um sólido branco (0,15 g, 98%).

[00788] LCMS (Método C): R_t = 3,37 min, m/z [M+H]⁺ = 348/350.

e) Preparação de intermediário 93



[00789] Uma solução agitada de intermediário 92 (0,15 g, 0,42 mmol) em DMF anidro (3,3 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente foi tratada porção a porção com hidreto de sódio (0,04 g, 0,9 mmol, 60% em óleo mineral). Após agitação durante 30 minutos, iodoetano (0,07 mL, 0,87 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante agitada a 90 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, extinta com água e particionada entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e ciclohexano (0:1 a 1:4 por volume), para originar o produto desejado como um sólido branco (0,12 g, 74%).

[00790] LCMS (Método C): T_R = 3,83 min, m/z [M+H]⁺ = 376/378.

[00791] Os intermediários 94 e 95 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 91 usando o material de partida apropriado (Tabela 11).

Tabela 11:

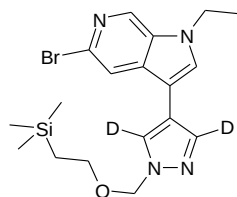
Intermediário	Estrutura	Material de Partida	Dados de LCMS
94		1H-Pirazol-3-ilamina	Mistura de regioisômeros
95		Intermediário 88	Mistura de regioisômeros T _R = 4,06 min, m/z [M+H] ⁺ = 520/522 (Método C)

[00792] O intermediário 96 foi preparado de acordo com o protocolo de reação do intermediário 93 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 12).

[00797] Uma suspensão de intermediário 86 (0,41 g, 0,75 mmol) e Cs_2CO_3 (0,73 g, 2,22 mmol) em uma mistura de MeOH (6,0 mL) e THF (12 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo particionado entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. A trituração do resíduo com DCM originou o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,10 g, 34%). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e pentano (0:1 a 1:0 por volume), para originar o produto desejado como um sólido esbranquiçado (0,12 g, 39%).

[00798] LCMS (Método B): $T_R = 3,48$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395/397$.

b) Preparação de intermediário 102

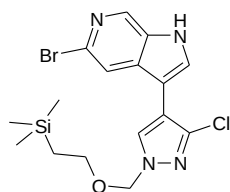


[00799] Uma mistura agitada de intermediário 101 (0,12 g, 0,29 mmol), iodoetano (0,025 mL, 0,32 mmol), Cs_2CO_3 (0,19 g, 0,58 mmol) e DMF (2,0 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 110 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e DCM (0:1 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um óleo amarelo-pálido (0,15 g, 66%).

[00800] LCMS (Método B): $T_R = 4,04$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423/425$.

Exemplo A16

a) Preparação de intermediário 103

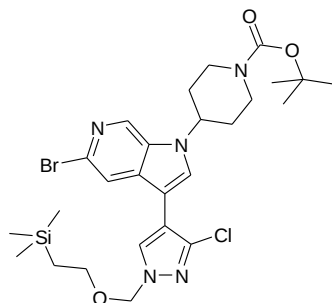


Regioquímica do grupo SEM assumida

[00801] Uma solução agitada de intermediário 87 (1,4 g, 2,41 mmol) em MeOH (12 mL) e THF (12 mL) à temperatura ambiente foi tratada com metóxido de sódio (25% por peso em MeOH, 5,5 mL, 24,0 mmol), e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo particionado entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado como um óleo amarelado-pálido (0,89 g, 86%; Regioquímica do grupo SEM assumida).

[00802] LCMS (Método A): T_R = 3,95 min, m/z [M+H]⁺ = 427/429.

b) Preparação de intermediário 104



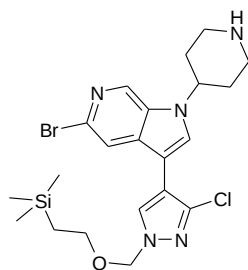
Regioquímica do grupo SEM assumida

[00803] Uma mistura agitada de intermediário 103 (0,40 g, 0,94 mmol), Cs₂CO₃ (1,37 g, 4,21 mmol), éster de *tert*-butila do ácido 4-metanossulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (0,78 g, 2,81 mmol) e DMF (16,5 mL) foi aquecida a 90 °C durante 21 horas. Uma segunda alíquota de Cs₂CO₃ (0,46 g, 1,40 mmol) e éster de *tert*-butila do ácido 4-metanossulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (0,26 g, 94 mmol) foi adicionada e a mistura reacional agitada a 90 °C durante 12 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e

concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e EtOAc (1:0 a 4:1 por volume), para originar o produto desejado como um óleo amarelo-pálido (0,20 g, 35%; Regioquímica do grupo SEM assumida).

[00804] LCMS (Método A): $T_R = 4,80$ min, m/z $[M+H]^+ = 610/612$.

c) Preparação de intermediário 105

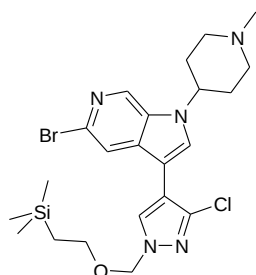


Regioquímica do grupo SEM assumida

[00805] Uma solução agitada de intermediário 104 (0,20 g, 0,33 mmol) em DCM (7,4 mL) à temperatura ambiente foi tratada com TFA (0,25 mL, 3,32 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 27 horas. A mistura foi particionada entre DCM e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo* para originar o produto desejado como um sólido creme (0,14 g, 81%; Regioquímica do grupo SEM assumida).

[00806] LCMS (Método D): $T_R = 2,79$ min, m/z $[M+H]^+ = 510/512$.

d) Preparação de intermediário 106



Regioquímica do grupo SEM assumida

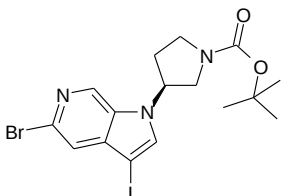
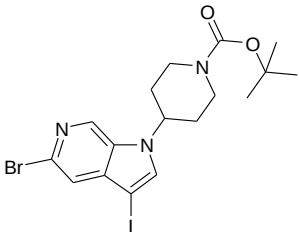
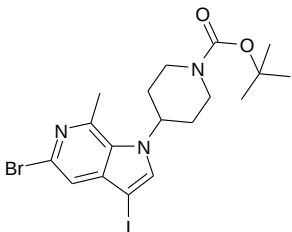
[00807] Uma mistura agitada de intermediário 105 (0,14 g, 0,27 mmol), formaldeído aquoso a 37% (0,08 mL, 1,08 mmol), acetato de sódio (0,02 g, 0,27 mmol), MeOH (6,2 mL) e DCE (3,6 mL) a 0 °C foi

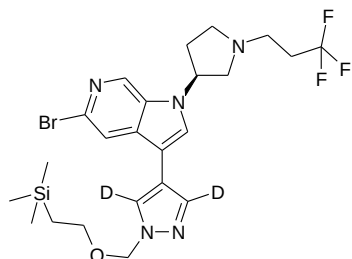
tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (0,23 g, 1,08 mmol). A mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. A mistura foi particionada entre EtOAc e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (1:0 a 9:1 por volume) para originar o produto desejado como um sólido creme (0,07 g, 53%; Regioquímica do grupo SEM assumida).

[00808] LCMS (Método A): T_R = 2,73 min, m/z [M+H]⁺ = 524/526.

[00809] Os intermediários 107, 108 e 125 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 104 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 14).

Tabela 14:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
107	 enantiômero S	a) Intermediário 6 b) Éster de <i>tert</i> -butila do ácido (R)-3-metanossulfonilóxi-pirrolidina-1-carboxílico	T _R = 4,08 min, m/z [M+H] ⁺ = 492/494 (Método B)
108		a) Intermediário 6 b) Éster de <i>tert</i> -butila do ácido 4-metanossulfonilóxi-piperidina-1-carboxílico	T _R = 4,26 min, m/z [M+H] ⁺ = 506/508 (Método B)
125		a) Intermediário 122 b) Éster de <i>tert</i> -butila do ácido 4-metanossulfonilóxi-piperidina-1-carboxílico	T _R = 4,34 min, m/z [M+H] ⁺ = 520/522 (Método B)

Exemplo A17a) Preparação de intermediário 109

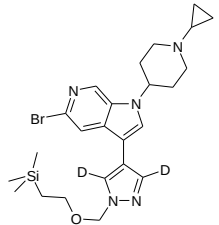
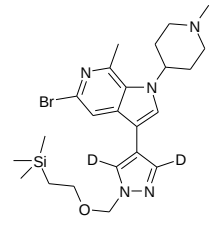
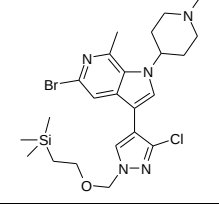
enantiômero S

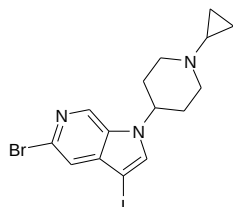
[00810] Uma suspensão desgaseificada de intermediário 100 (0,23 g, 0,48 mmol), intermediário 81 (0,16 g, 0,48 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (0,04 g, 0,05 mmol) e Cs_2CO_3 (0,47 g, 1,43 mmol) em 1,4-dioxano (4,0 mL) e água (1,0 mL) foi aquecida a 80 °C durante 18 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada entre solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e solução de amônia a 2,0 M em MeOH (1:0 a 9:1 por volume). Purificação adicional por cromatografia em coluna, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (1:0 a 19:1 por volume), originou o produto desejado como uma goma amarela (0,14 g, 51%).

[00811] LCMS (Método C): $T_R = 3,08$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560/562$.

[00812] Os intermediários 110, 126 e 127 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 109 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 15).

Tabela 15:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
110		a) Intermediário 111 b) Intermediário 81	$T_R = 2,54$ min, m/z $[M+H]^+ = 518/520$ (Método B)
126		a) Intermediário 124 b) Intermediário 81	$T_R = 2,51$ min, m/z $[M+H]^+ = 506/508$ (Método B)
127		a) Intermediário 124 b) Intermediário 80	$T_R = 2,65$ min, m/z $[M+H]^+ = 538/540/542$ (Método B)

Exemplo A18a) Preparação de intermediário 111

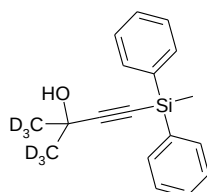
[00813] Uma solução agitada de intermediário 83 (0,32 g, 0,79 mmol) em uma mistura de MeOH (7,2 mL) e ácido acético (3,6 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente foi tratada com (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (0,48 mL, 2,75 mmol). Após 10 minutos, a mistura foi tratada com cianoboroidreto de sódio (0,30 g, 4,77 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 7,0 hora. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* e particionada entre solução aquosa saturada de carbonato de sódio e EtOAc. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-

gel, eluindo com uma mistura de solução de amônia a 2,0 M em MeOH e DCM (0:1 a 1:9 por volume), para originar o produto desejado como um óleo amarelo-pálido (0,29 g, 83%).

[00814] LCMS (Método B): $T_R = 2,44$ min, m/z $[M+H]^+ = 446/448$

Exemplo A19

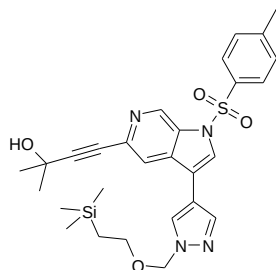
a) Preparação de intermediário 112



[00815] Uma solução agitada de (metildifenilsilil)acetileno (2,0 mL, 9,08 mmol) em THF anidro (40 mL) sob uma atmosfera de árgon a -78 °C foi tratada com solução de *n*-butillítio a 1,6 M em hexanos (6,25 mL, 10,0 mmol) mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Após agitação durante 1 hora, a mistura foi tratada com acetona- d_6 (0,79 mL, 10,91 mmol) e a mistura resultante agitada a 0 °C durante 1,5 horas. A mistura foi extinta pela adição de água e particionada entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e ciclohexano (0:1 a 3:7 por volume), para originar o produto desejado como um óleo incolor (2,51 g, 96%).

Exemplo A9

a) Preparação de intermediário 43



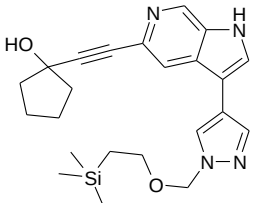
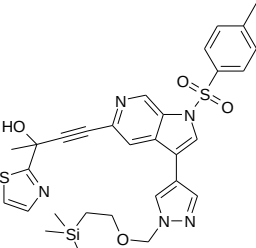
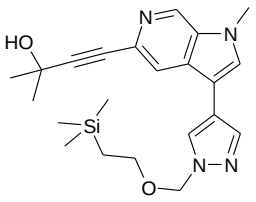
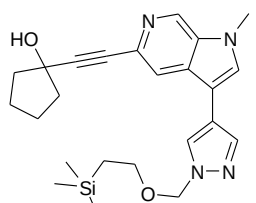
[00816] Uma suspensão desgaseificada de intermediário 8 (0,33 g, 0,60 mmol), 2-metil-but-3-in-2-ol (0,07 mL, 0,72 mmol), tetra-

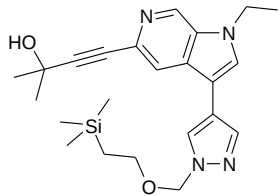
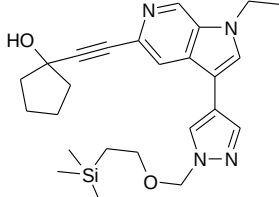
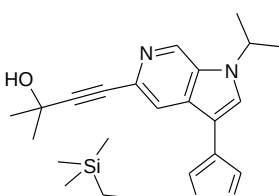
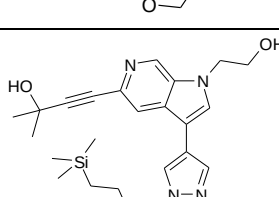
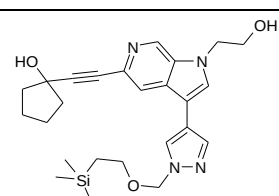
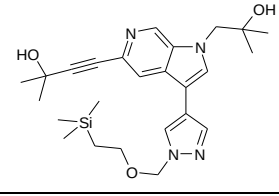
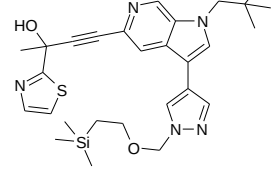
quis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,14 g, 0,12 mmol), iodeto de cobre (I) (0,011 g, 0,06 mmol) e trietilamina (0,60 mL, 4,22 mmol) em MeCN (12 mL) foi aquecida a 100 °C sob irradiação de micro-ondas durante 2 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de ciclohexano e EtOAc (1:0 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado (0,17 g, 52%).

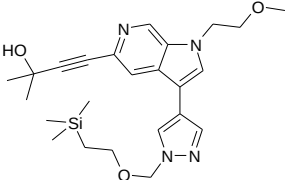
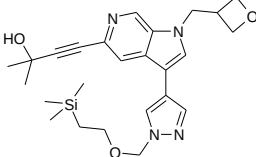
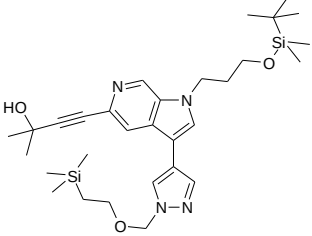
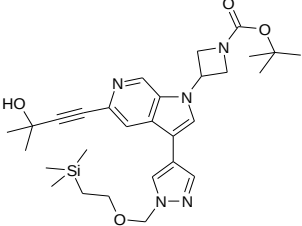
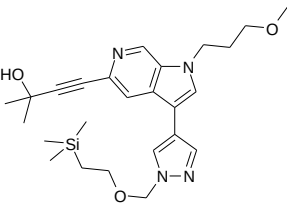
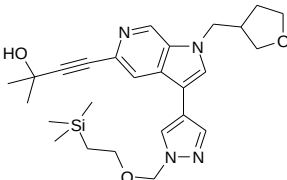
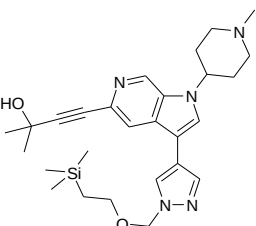
[00817] LCMS (Método C): $T_R = 4,22$ min, m/z $[M+H]^+ = 551$.

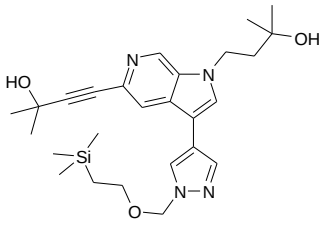
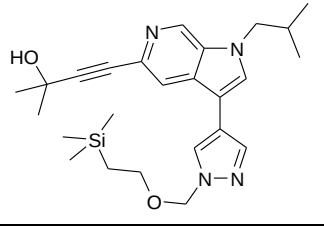
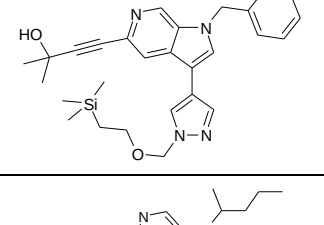
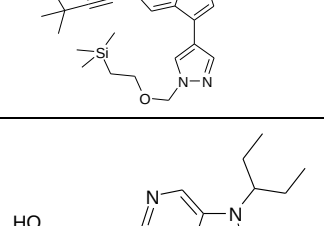
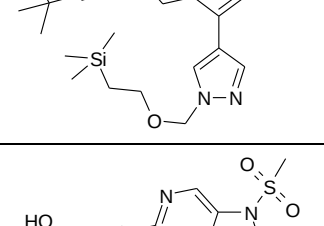
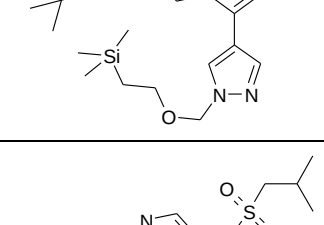
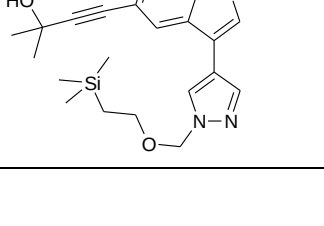
[00818] Os intermediários 44 a 75 e 113 a 119 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 43 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 16).

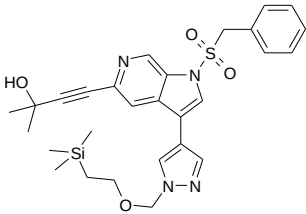
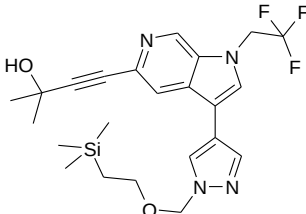
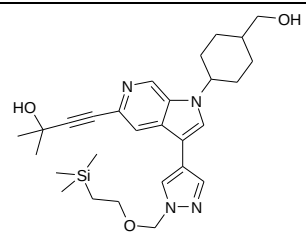
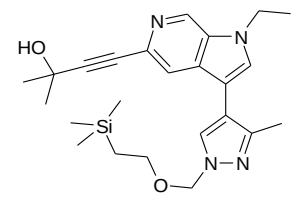
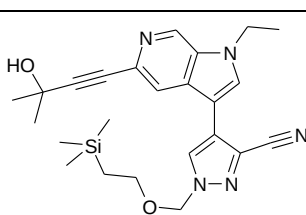
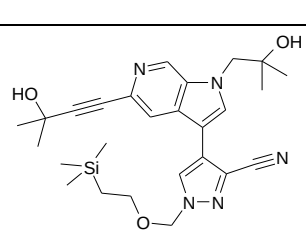
Tabela 16:

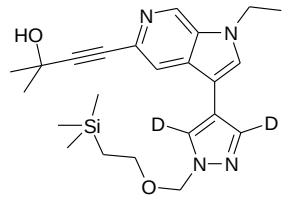
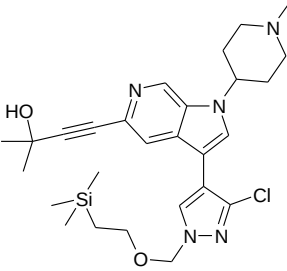
Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
44		a) Intermediário 9 b) 1-Etinilciclopentanol	$T_R = 2,69$ min, m/z $[M+H]^+ = 423$ (Método C)
45		a) Intermediário 8 b) 2-Tiazol-2-ilbut-3-in-2-ol	$T_R = 4,16$ min, m/z $[M+H]^+ = 620$ (Método B)
46		a) Intermediário 10 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,48$ min, m/z $[M+H]^+ = 411$ (Método D)
47		a) Intermediário 10 b) 1-Etinilciclopentanol	$T_R = 2,62$ min, m/z $[M+H]^+ = 437$ (Método D)

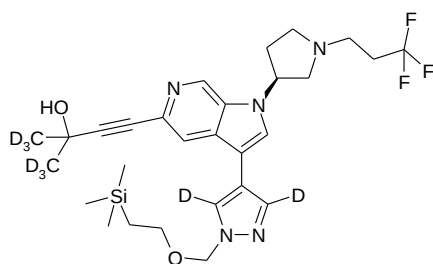
Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
48		a) Intermediário 11 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,55$ min, m/z $[M+H]^+ = 425$ (Método D)
49		a) Intermediário 11 b) 1-Etinilciclopentanol	$T_R = 2,71$ min, m/z $[M+H]^+ = 451$ (Método D)
50		a) Intermediário 12 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,65$ min, m/z $[M+H]^+ = 439$ (Método D)
51		a) Intermediário 36 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,51$ min, m/z $[M+H]^+ = 441$ (Método C)
52		a) Intermediário 36 b) 1-Etinilciclopentanol	$T_R = 2,66$ min, m/z $[M+H]^+ = 467$ (Método C)
53		a) Intermediário 38 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,64$ min, m/z $[M+H]^+ = 469$ (Método B)
54		a) Intermediário 38 b) 2-Tiazol-2-ilbut-3-in-2-ol	$T_R = 2,73$ min, m/z $[M+H]^+ = 538$ (Método C)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
55		a) Intermediário 37 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,69$ min, m/z $[M+H]^+ = 455$ (Método C)
56		a) Intermediário 29 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,51$ min, m/z $[M+H]^+ = 467$ (Método D)
57		a) Intermediário 13 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,56$ min, m/z $[M+H]^+ = 569$ (Método D)
58		a) Intermediário 14 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,05$ min, m/z $[M+H]^+ = 552$ (Método D)
59		a) Intermediário 15 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,61$ min, m/z $[M+H]^+ = 469$ (Método D)
60		a) Intermediário 16 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,57$ min, m/z $[M+H]^+ = 481$ (Método D)
61		a) Intermediário 28 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,08$ min, m/z $[M+H]^+ = 494$ (Método D)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
62		a) Intermediário 17 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,72$ min, m/z $[M+H]^+ = 483$ (Método A)
63		a) Intermediário 18 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,97$ min, m/z $[M+H]^+ = 453$ (Método A)
64		a) Intermediário 19 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,96$ min, m/z $[M+H]^+ = 487$ (Método D)
65		a) Intermediário 20 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,00$ min, m/z $[M+H]^+ = 467$ (Método A)
66		a) Intermediário 21 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 4,52$ min, m/z $[M+H]^+ = 463/465$ (Método A)
67		a) Intermediário 31 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,58$ min, m/z $[M+H]^+ = 475$ (Método A)
68		a) Intermediário 32 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,88$ min, m/z $[M+H]^+ = 517$ (Método D)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
69		a) Intermediário 33 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,91$ min, m/z $[M+H]^+ = 551$ (Método A)
70		a) Intermediário 30 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 3,08$ min, m/z $[M+H]^+ = 479$ (Método A)
71	 mistura de diastereoisômeros	a) Intermediário 35 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,85$ min, m/z $[M+H]^+ = 509$ (Método B)
72		a) Intermediário 39 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mistura de regioisômeros: $T_R = 2,63$ min, m/z $[M+H]^+ = 439$ (Método D)
73		a) Intermediário 40 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mistura de regioisômeros: $T_R = 3,04$ min, m/z $[M+H]^+ = 450$ (Método D)
74		a) Intermediário 41 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Mistura de regioisômeros: $T_R = 2,95$ min, m/z $[M+H]^+ = 494$ (Método A)

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
118		a) Intermediário 102 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	$T_R = 2,69$ min, m/z $[M+H]^+ = 427$ (Método B)
119		a) Intermediário 106 b) 2-Metil-3-butin-2-ol	Regioquímica do grupo SEM assumida; $T_R = 2,46$ min, m/z $[M+H]^+ = 528/530$ (Método A)

Exemplo A20a) Preparação de intermediário 120

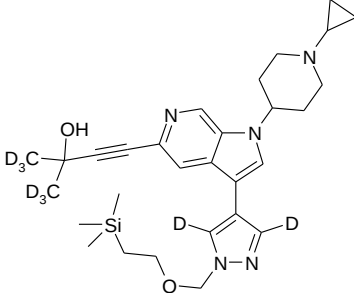
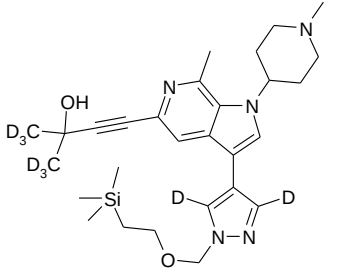
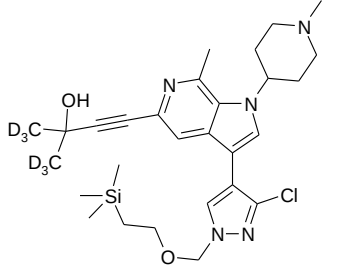
enantiômero S

[00819] Uma mistura desgaseificada de intermediário 109 (0,14 g, 0,24 mmol), intermediário 112 (0,10 g, 0,36 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,06 g, 0,05 mmol), iodeto de cobre (4,6 mg, 0,02 mmol), trietilamina (0,24 mL, 1,71 mmol) e MeCN (4,0 mL) foi tratada com solução a 1,0 M de TBAF em THF (0,24 mL, 0,24 mmol), e a mistura resultante foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 100 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de MeOH e DCM (0:1 a 2:23 por volume) para originar o produto desejado como um óleo amarelo (0,05 g, 37%).

[00820] LCMS (Método B): $T_R = 2,55$ min, m/z $[M+H]^+ = 570$

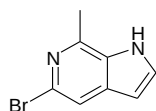
[00821] Os intermediários 121, 128 e 129 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do intermediário 120 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 17).

Tabela 17:

Intermediário	Estrutura	Materiais de Partida	Dados de LCMS
121		a) Intermediário 110 b) Intermediário 112	$T_R = 2,36$ min, $m/z [M+H]^+ = 528$ (Método A)
128		a) Intermediário 126 b) Intermediário 112	$T_R = 2,32$ min, $m/z [M+H]^+ = 516$ (Método C)
129		a) Intermediário 127 b) Intermediário 112	$T_R = 2,27$ min, $m/z [M+H]^+ = 549/551$ (Método B)

Exemplo A21

a) Preparação de intermediário 130



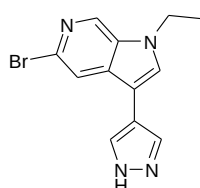
[00822] Uma solução agitada de 6-bromo-2-metil-3-nitro-piridina (5,24 g, 24,1 mmol) em THF anidro (200 mL) sob uma atmosfera de argon a -78 °C foi tratada com solução de brometo de vinilmagnésio a 1,0 M em THF (3,46 mL, 3,46 mmol), e a mistura resultante foi agitada a -40 °C durante 2 horas. A mistura foi diluída com solução aquosa

saturada de cloreto de amônio (11,5 mL) e particionada entre água e EtOAc. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de EtOAc e ciclohexano (0:1 a 1:1 por volume), para originar o produto desejado como um óleo laranja (2,94 g, 57%).

[00823] LCMS (Método B): T_R = 1,83 min, m/z [M+H]⁺ = 211/213

Exemplo A22

a) Preparação de intermediário 131

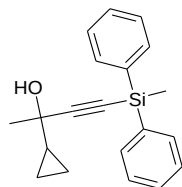


[00824] Uma mistura de intermediário 11 (0,10 g, 0,25 mmol), solução de TBAF a 1,0 M em THF (5,0 mL, 5 mmol) e 1,2-etilenodiamina (0,10 mL, 1,48 mmol) foi aquecida ao refluxo durante 24 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (1:0 a 9:1 por volume), para originar o produto desejado como um sólido branco (0,085 g, 95%).

[00825] LCMS (Método B): T_R = 2,47 min, m/z [M+H]⁺ = 291/293

Exemplo A23

a) Preparação de intermediário 133



(enantiômero R ou S)

[00826] Uma solução agitada de (metildifenilsilil)acetileno (80,0 mL, 359,8 mmol) em THF anidro (1200 mL) sob uma atmosfera de argon a -78 °C foi tratada com uma solução de *n*-butillítio a 1,6 M em hexanos (23,5 mL, 367 mmol) mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Após

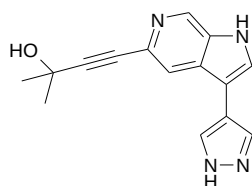
agitação durante 1 hora, a mistura foi tratada com 1-ciclopropil-etanona (36,3 g, 432 mmol) e a mistura resultante agitada a 0 °C durante 1,5 horas. A mistura foi extinta pela adição de água e particionada entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por SFC preparativa quiral com as seguintes condições: coluna, ChiralPak IC, 300 x 50 mm, 10 µm; fase móvel, CO₂ (90%) e uma mistura de heptano e isopropanol (1:1 por volume) (10%); caudal 200 mL/min, contrapressão 100 bar; detector, UV 220 nm; temperatura da coluna 38 °C. O enantiômero eluindo em primeiro lugar foi isolado como um sólido esbranquiçado (20,2 g, 47,5%). O enantiômero eluindo em segundo lugar (intermediário 133; enantiômero R ou S) foi isolado como um sólido esbranquiçado (20,2 g, 47,5%).

Preparação de compostos

[00827] Os valores de conteúdo de ácido (por exemplo, ácido fórmico ou ácido acético) nos compostos como proporcionados aqui são aqueles obtidos experimentalmente e podem variar quando se usam diferentes métodos analíticos. O conteúdo de ácido fórmico ou ácido acético relatado aqui foi determinado por integração de ¹H RMN e é relatado em conjunto com os resultados de ¹H RMN. Os compostos com um conteúdo de ácido de abaixo de 0,5 equivalentes podem ser considerados como bases livres.

Exemplo B1

a) Preparação de composto 1



[00828] Uma mistura de intermediário 43 (0,17 g, 0,31 mmol), solução de TBAF a 1,0 M em THF (3,1 mL, 3,12 mmol) e 1,2-etilenodiamina (0,10 mL, 1,56 mmol) em THF (10 mL) foi aquecida ao

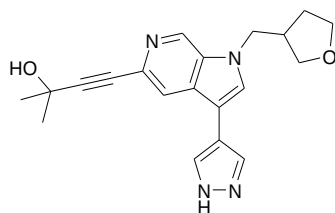
refluxo durante 24 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, concentrada *in vacuo* e o resíduo particionado entre EtOAc e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (1:0 a 9:1 por volume), seguida por trituração com DCM para originar o produto desejado (0,036 g, 43%).

[00829] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

[00830] LCMS (Método E): T_R = 1,93 min, m/z [M+H]⁺ = 267.

Exemplo B2

a) Preparação de composto 2



[00831] Uma solução agitada de intermediário 60 (0,13 g, 0,26 mmol) em DCM (4,0 mL) à temperatura ambiente foi tratada com TFA (0,80 mL, 10,5 mmol). Após 3 horas, uma segunda porção de TFA (0,2 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 3 horas adicionais. A mistura foi diluída com DCM e purificada por cromatografia em coluna em um cartucho *flash*-NH₂, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (4:1 por volume). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e triturado com MeCM para originar o produto desejado como um sólido marrom-amarelado (0,064 g, 67%).

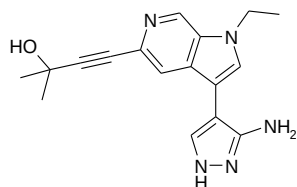
[00832] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 3,0, 7,6 Hz, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 5,5, 8,6 Hz, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H),

1,91-1,81 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 6H).

[00833] LCMS (Método E): $T_R = 2,13$ min, m/z $[M+H]^+ = 351$.

Exemplo B3

a) Preparação de composto 3



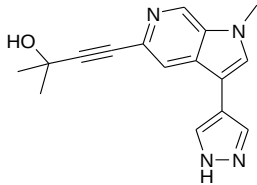
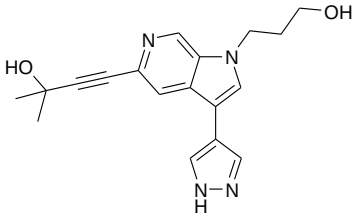
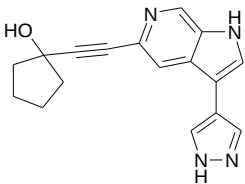
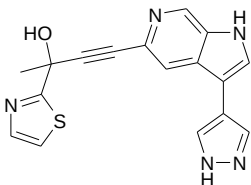
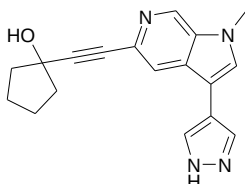
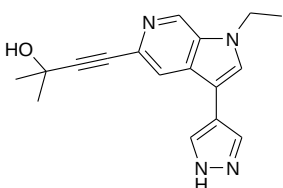
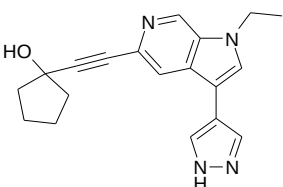
[00834] Uma suspensão de intermediário 75 (0,062 g, 0,15 mmol) em MeCN (4,0 mL) foi aquecida por irradiação de micro-ondas a 150 °C durante 2 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e purificada por coluna ISOLUTE® SCX-2 SPE, lavagem com MeOH, seguido amônia a 2,0 M em MeOH. Purificação adicional por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (1:0 a 9:1 por volume), originou o produto desejado como um sólido amarelo-pálido (0,012 g, 26%).

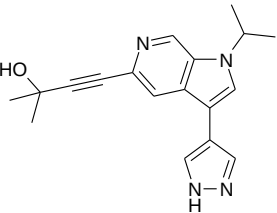
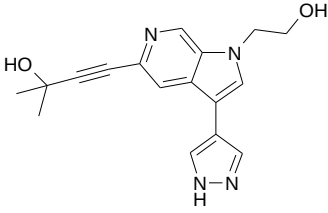
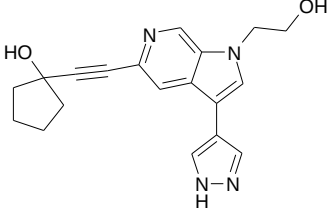
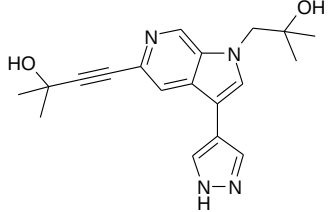
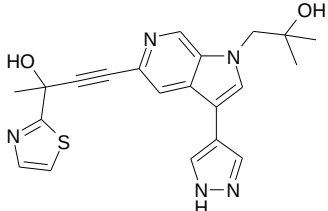
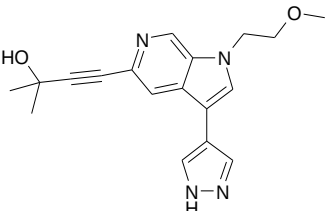
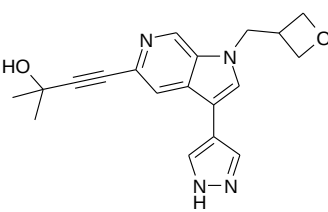
[00835] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

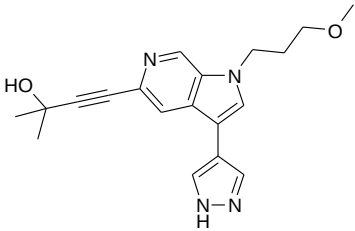
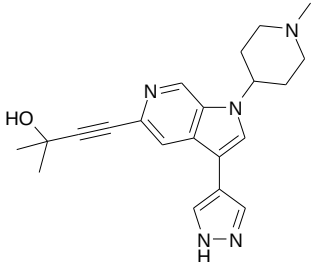
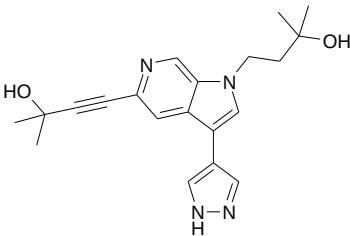
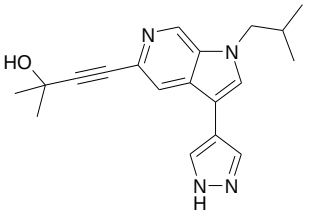
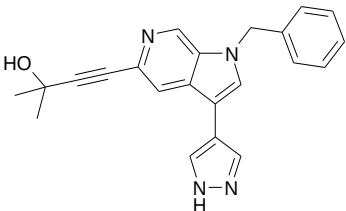
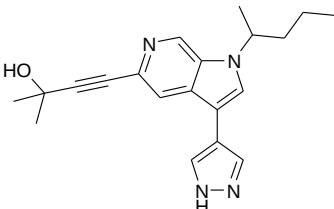
[00836] LCMS (Método E): $T_R = 1,84$ min, m/z $[M+H]^+ = 310$.

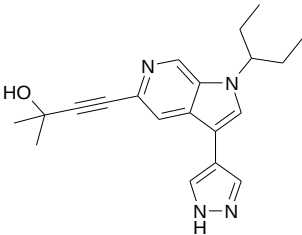
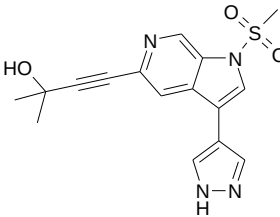
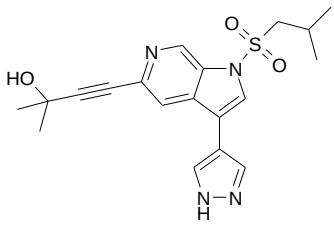
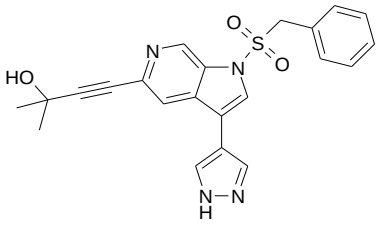
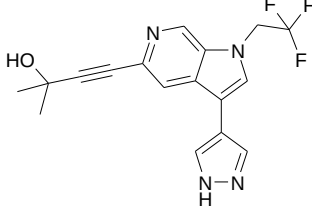
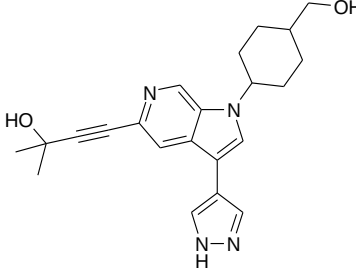
[00837] Os compostos 4 a 33 e 35 a 45 foram preparados de acordo com o protocolo de reação do Exemplo B1 ou B2 usando o material de partida apropriado (Tabela 18).

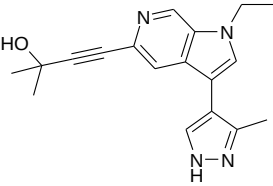
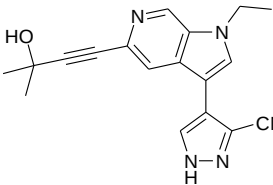
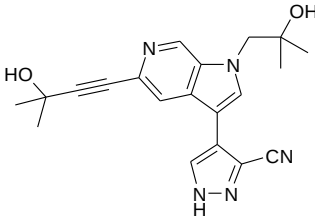
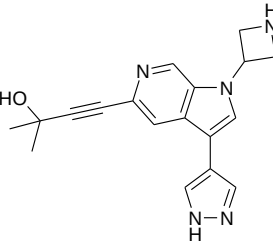
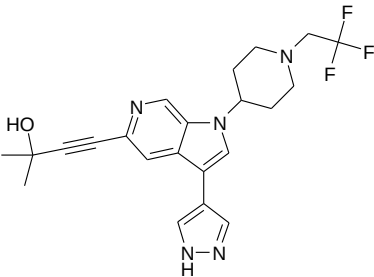
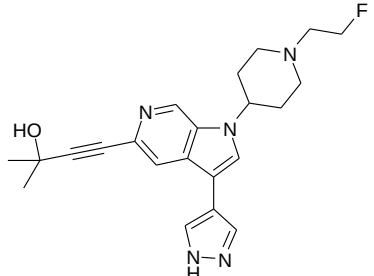
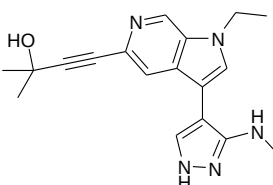
Tabela 18:

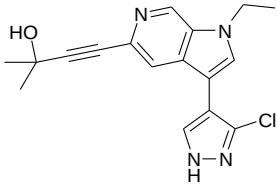
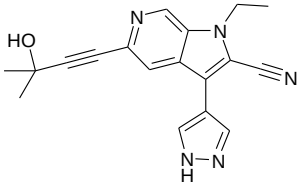
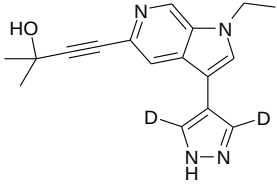
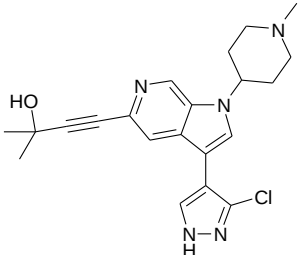
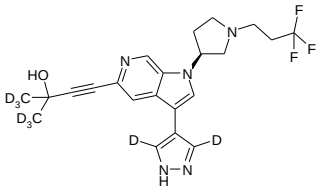
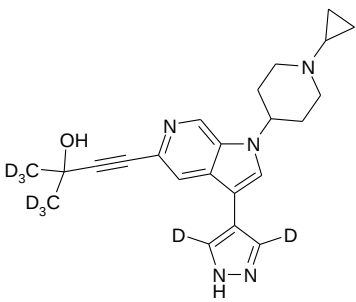
Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
4		B1	Intermediário 46
5		B1	Intermediário 57
6		B1	Intermediário 44
7		B1	Intermediário 45
8		B1	Intermediário 47
9		B1	Intermediário 48
10		B1	Intermediário 49

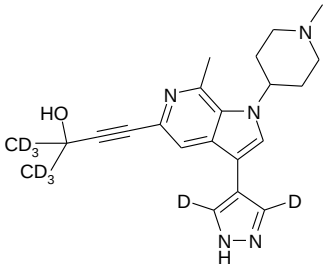
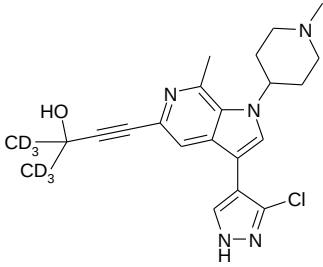
Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
11		B1	Intermediário 50
12		B1	Intermediário 51
13		B1	Intermediário 52
14		B1	Intermediário 53
15		B1	Intermediário 54
16		B1	Intermediário 55
17		B1	Intermediário 56

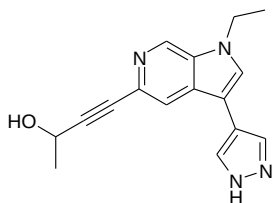
Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
18		B1	Intermediário 59
19		B2	Intermediário 61
20		B2	Intermediário 62
21		B2	Intermediário 63
22		B2	Intermediário 64
23		B2	Intermediário 65

Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
24		B2	Intermediário 66
25		B2	Intermediário 67
26		B2	Intermediário 68
27		B2	Intermediário 69
28		B2	Intermediário 70
29	 (3/7 mistura de diastereô- meros A/B)	B2	Intermediário 71

Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
30		B1	Intermediário 72
31		B1	Intermediário 73
32		B1	Intermediário 74
33		B2	Intermediário 58
35		B2	Intermediário 113
36		B2	Intermediário 114
37		B2	Intermediário 115

Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
38		B2	Intermediário 116
39		B2	Intermediário 117
40		B2	Intermediário 118
41		B2	Intermediário 119
42	 enantiômero S	B2	Intermediário 120
43		B2	Intermediário 121

Composto	Estrutura	Método	Material de Partida
44		B1	Intermediário 128
45		B1	Intermediário 129

Exemplo B4**a) Preparação de composto 46**

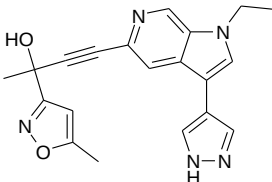
[00838] Uma suspensão desgaseificada de intermediário 131 (0,085 g, 0,23 mmol), but-3-in-2-ol (0,04 mL, 0,47 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,05 g, 0,04 mmol), iodeto de cobre (I) (0,005 g, 0,03 mmol) e trietilamina (0,10 mL, 0,72 mmol) em MeCN (5,0 mL) foi aquecida a 100 °C sob irradiação de micro-ondas durante 2 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC em coluna C18, eluindo com uma mistura de MeCN e água contendo amônia a 0,1% (1:9 a 19:1 por volume), para originar o produto desejado (0,02 g, 30%).

[00839] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,75 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,65-4,58 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,45-1,40 (m, 6H).

[00840] LCMS (Método C): $T_R = 1,96$ min, m/z $[M+H]^+ = 281$.

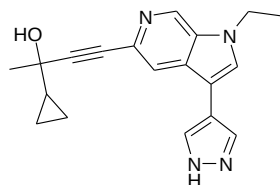
[00841] O composto 48 foi preparado de acordo com o protocolo de reação do Exemplo B4 usando os materiais de partida apropriados (Tabela 19).

Tabela 19:

Composto	Estrutura	Materiais de Partida
48		a) Intermediário 131 b) 2-(5-Metil-isoxazol-3-il)-but-3-in-2-ol

Exemplo B5

a) Preparação de composto 49



(enantiômero R ou S)

[00842] Uma mistura desgaseificada de intermediário 131 (0,09 g, 0,31 mmol), intermediário 133 (0,19 g, 0,62 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,07 g, 0,06 mmol), iodeto de cobre (6,0 mg, 0,03 mmol), trietilamina (0,13 mL, 0,93 mmol) e MeCN (5,0 mL) sob uma atmosfera de árgon à temperatura ambiente foi tratada com solução de TBAF a 1,0 M em THF (0,45 mL, 0,45 mmol). A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 2 horas. A mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, filtrada e o filtrado concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa, eluindo com uma mistura de acetonitrila e água contendo hidróxido de amônio a 0,1% (1:9 a 19:1 por volume ao longo de 22 min), para originar o produto desejado como um sólido amarelo-pálido (0,02 g, 20%).

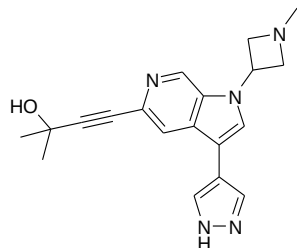
[00843] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13,00 (s, 1H), 9,05-9,05 (m, 1H), 8,17 (d, J = 70,3 Hz, 4H), 5,46 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,15 (m, 1H), 0,62-

0,48 (m, 2H), 0,47-0,40 (m, 2H).

[00844] LCMS (Método E): $T_R = 2,32$ min, m/z $[M+H]^+ = 321$

Exemplo C1

Preparação de composto 34



[00845] Uma mistura agitada de composto 33 (0,47 g, 0,14 mmol), formaldeído aquoso a 37% (0,043 mL, 0,57 mmol), acetato de sódio (0,012 g, 0,14 mmol), MeOH (2,0 mL) e DCE (1,2 mL) a 0 °C foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (0,12 g, 0,57 mmol). A mistura resultante foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada durante 22 horas. A mistura foi particionada entre EtOAc e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica-gel, eluindo com uma mistura de DCM e MeOH (1:0 a 9:1 por volume). Purificação adicional por HPLC em coluna C18, eluindo com uma mistura de MeCN e água contendo amônia a 0,1% (1:9 a 3:2 por volume), originou o produto desejado como um sólido branco (0,010 g, 21%).

[00846] ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 3,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

[00847] LCMS (Método E): $T_R = 1,53$ min, m/z $[M+H]^+ = 336$.

Parte Analítica

LCMS

[00848] Experiências de espectrometria de massa (LCMS) para se determinarem tempos de retenção e massas de íons associadas foram

realizadas usando os seguintes métodos:

[00849] Método A: As experiências foram realizadas em um espectrômetro de massa quadrupolo ZMD da Waters ligado a um sistema 1525 LC da Waters com um detector de arranjo de díodos. O espectrômetro tinha uma fonte de eletropulverização operando em modo de íons positivos e negativos. Foi alcançada detecção adicional usando um detector evaporativo com dispersão da luz Sedex 85. A LC foi levada a cabo usando uma coluna Luna 3 microns 30 x 4,6 mm C18 e um caudal de 2 mL/minuto. O sistema solvente inicial foi água a 95% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e acetonitrila a 5% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente B) durante os primeiros 0,5 minutos seguido por um gradiente até solvente A a 5% e solvente B a 95% ao longo dos próximos 4 min. O sistema solvente final foi mantido constante durante 1 minuto adicional.

[00850] Método B: As experiências foram realizadas em um espectrômetro quadrupolo VG Platform II da Waters ligado a um sistema 1050 LC da Hewlett Packard com um detector de arranjo de díodos. O espectrômetro tinha uma fonte de eletropulverização operando em modo de íons positivos e negativos. Foi alcançada detecção adicional usando um detector evaporativo com dispersão da luz Sedex 85. A LC foi levada a cabo usando uma coluna Luna 3 microns 30 x 4,6 mm C18 e um caudal de 2 mL/minuto. O sistema solvente inicial foi água a 95% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e acetonitrila a 5% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente B) durante os primeiros 0,3 minutos seguido por um gradiente até solvente A a 5% e solvente B a 95% ao longo dos próximos 4 min. O sistema solvente final foi mantido constante durante 1 minuto adicional.

[00851] Método C: As experiências foram realizadas em um espectrômetro de massa quadrupolo Platform LC da Waters ligado a um sistema HP1100 LC da Hewlett Packard com detector de arranjo de dí-

dos. O espectrômetro tinha uma fonte de eletropulverização operando em modo de íons positivos e negativos. Foi alcançada detecção adicional usando um detector evaporativo com dispersão da luz Sedex 85. A LC foi levada a cabo usando uma coluna Phenomenex Luna 3 microns 30 x 4,6 mm C18 e um caudal de 2 mL/minuto. O sistema solvente inicial foi água a 95% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e acetonitrila a 5% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente B) durante os primeiros 0,5 minutos seguido por um gradiente até solvente A a 5% e solvente B a 95% ao longo dos próximos 4 min. O sistema solvente final foi mantido constante durante 1 minuto adicional.

[00852] Método D: As experiências foram realizadas em um espectrômetro de massa quadrupolo ZQ da Waters ligado a um sistema HP1100 LC da Hewlett Packard com bomba quaternária e detector PDA. O espectrômetro tinha uma fonte de eletropulverização operando em modo de íons positivos e negativos. Foi alcançada detecção adicional usando um detector evaporativo com dispersão da luz Sedex 65. A LC foi levada a cabo usando uma coluna Phenomenex Luna 3 microns 30 x 4,6 mm C18 e um caudal de 2 mL/minuto. O sistema solvente inicial foi água a 95% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e acetonitrila a 5% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente B) durante os primeiros 0,3 minutos seguido por um gradiente até solvente A a 5% e solvente B a 95% ao longo dos próximos 4 min. O sistema solvente final foi mantido constante durante 1 minuto adicional.

[00853] Método E: As experiências foram realizadas em um espectrômetro de massa quadrupolo Micromass ZQ2000 da Waters ligado a um sistema Acquity UPLC da Waters com um detector PDA UV. O espectrômetro tinha uma fonte de eletropulverização operando em modo de íons positivos e negativos. A LC foi levada a cabo usando uma coluna Acquity BEH 1,7 microns C18, uma coluna Acquity BEH Shield 1,7 microns RP18 ou uma coluna Acquity HST 1,8 microns. Cada co-

luna tem dimensões de 100 x 2,1 mm e foi mantida a 40 °C com um caudal de 0,4 mL/minuto. O sistema solvente inicial foi água a 95% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e acetonitrila a 5% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente B) durante os primeiros 0,4 minutos seguido por um gradiente até solvente A a 5% e solvente B a 95% ao longo dos próximos 5,2 min. O sistema solvente final foi mantido constante durante 0,8 minutos adicionais.

Dados de RMN

[00854] As experiências de RMN aqui foram levadas a cabo usando um espectrômetro Varian Unity Inova com sequências de pulso padrão, operando a 400 MHz à temperatura ambiente. Os desvios químicos (δ) são relatados em partes por milhão (ppm) em campo baixo em relação ao tetrametilsilano (TMS), que foi usado como padrão interno.

[00855] Os valores de conteúdo de ácido (por exemplo, ácido fórmico ou ácido acético) nos compostos como proporcionados aqui são aqueles obtidos experimentalmente e podem variar quando se usam diferentes métodos analíticos. O conteúdo de ácido fórmico ou ácido acético relatado aqui foi determinado por integração de ^1H RMN. Os compostos com um conteúdo de ácido de abaixo de 0,5 equivalentes podem ser considerados como bases livres.

[00856] Composto 4

[00857] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

[00858] LCMS (Método E): $T_R = 1,99$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281$.

[00859] Composto 5

[00860] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,92 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,65 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

[00861] LCMS (Método E): $T_R = 1,93$ min, m/z $[M+H]^+ = 325$.

[00862] Composto 6

[00863] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 1,90-1,84 (m, 4H), 1,74-1,62 (m, 4H).

[00864] LCMS (Método E): $T_R = 2,21$ min, m/z $[M+H]^+ = 293$.

[00865] Composto 7

[00866] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,21 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,86 (s, 3H).

[00867] LCMS (Método E): $T_R = 2,08$ min, m/z $[M+H]^+ = 336$.

[00868] Composto 8

[00869] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,73-1,63 (m, 4H).

[00870] LCMS (Método E): $T_R = 2,27$ min, m/z $[M+H]^+ = 307$.

[00871] Composto 9

[00872] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

[00873] LCMS (Método E): $T_R = 2,15$ min, m/z $[M+H]^+ = 295$.

[00874] Composto 10

[00875] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,91-1,85 (m, 4H), 1,73 - 1,62 (m, 4H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00876] LCMS (Método E): $T_R = 2,42$ min, m/z $[M+H]^+ = 321$.

[00877] Composto 11

[00878] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,45 (s, 6H).

[00879] LCMS (Método E): $T_R = 2,29$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309$.

[00880] Composto 12

[00881] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,29 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 1,45 (s, 6H).

[00882] LCMS (Método E): $T_R = 1,85$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311$.

[00883] Composto 13

[00884] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,91 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,71 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,90-1,84 (m, 4H), 1,73 - 1,62 (m, 4H).

[00885] LCMS (Método E): $T_R = 2,18$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$.

[00886] Composto 14

[00887] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,07 (s, 6H).

[00888] LCMS (Método E): $T_R = 2,21$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339$.

[00889] Composto 15

[00890] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).

[00891] LCMS (Método E): $T_R = 2,26$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408$.

[00892] Composto 16 (0,4 equivalentes de ácido fórmico)

[00893] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,84 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 0,4H), 7,95 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,41 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

[00894] LCMS (Método E): $T_R = 2,12$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325$.

[00895] Composto 17

[00896] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 4H), 4,39 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 1,45 (s, 6H).

[00897] LCMS (Método E): $T_R = 2,05$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$.

[00898] Composto 18

[00899] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,45 (s, 6H).

[00900] LCMS (Método E): $T_R = 2,20$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339$.

[00901] Composto 19

[00902] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,85 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 2,87 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17-1,90 (m, 6H), 1,45 (s, 6H).

[00903] LCMS (Método E): $T_R = 1,60$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364$.

[00904] Composto 20

[00905] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,13 (s, 6H).

[00906] LCMS (Método E): $T_R = 2,18$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353$.

[00907] Composto 21

[00908] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,06 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

[00909] LCMS (Método E): $T_R = 2,51$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323$.

[00910] Composto 22

[00911] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 5H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 1,44 (s, 6H).

[00912] LCMS (Método E): $T_R = 2,66$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357$.

[00913] Composto 23

[00914] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,72 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,55 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,31-1,05 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

[00915] LCMS (Método E): $T_R = 2,69$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$.

[00916] Composto 24

[00917] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,73 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,40-4,31 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 0,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

[00918] LCMS (Método E): $T_R = 2,60$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$.

[00919] Composto 25

[00920] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,12 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

[00921] LCMS (Método E): $T_R = 2,75$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345$.

[00922] Composto 26

[00923] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,05 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[00924] LCMS (Método E): $T_R = 3,54$ min, m/z $[M+H]^+ = 387$.

[00925] Composto 27

[00926] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,51 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 1,56 (s, 6H).

[00927] LCMS (Método E): $T_R = 3,44$ min, m/z $[M+H]^+ = 421$.

[00928] Composto 28

[00929] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,78 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,90 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,19-5,11 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,57 (s, 6H).

[00930] LCMS (Método E): $T_R = 2,46$ min, m/z $[M+H]^+ = 349$.

[00931] Composto 29 (3/7 mistura de diastereômeros A/B)

[00932] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,74-8,71 (m, $1H^{A+B}$), 8,03-7,87 (m, $3H^{A+B}$), 7,85-7,84 (m, $1H^{A+B}$), 4,58-4,42 (m, $1H^{A+B}$), 3,69 (d, $J = 6,4$ Hz, $2H^A$), 3,44 (d, $J = 7,0$ Hz, $2H^B$), 2,19-2,11 (m, $2H^B$), 2,04-1,75 (m, $5H^A+3H^B$), 1,67-1,60 (m, $2H^A$), 1,58 (s, $6H^{A+B}$), 1,37-1,22 (m, $4H^B$), 0,94-0,80 (m, $2H^A$).

[00933] LCMS (Método E): $T_R = 2,27$ min, m/z $[M+H]^+ = 379$.

[00934] Composto 30

[00935] ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 12,57 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00936] LCMS (Método E): $T_R = 2,19$ min, m/z $[M+H]^+ = 309$.

[00937] Composto 31

[00938] ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8,88 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00939] LCMS (Método E): $T_R = 2,40$ min, m/z $[M+H]^+ = 320$.

[00940] Composto 32

[00941] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14,07 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 1,45 (s, 6H), 1,08 (s, 6H).

[00942] LCMS (Método E): $T_R = 2,30$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364$.

[00943] Composto 33

[00944] LCMS (Método D): $T_R = 1,16$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322$.

[00945] Composto 35

[00946] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,79 (s, 1H), 7,98 (s l, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 4H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,60 (s, 6H).

[00947] LCMS (Método E): $T_R = 2,71$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432$.

[00948] Composto 36

[00949] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,82 (s, 1H), 7,98 (s l, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,70 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,82 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 2,49 (t, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,29-2,09 (m, 4H), 1,60 (s, 6H).

[00950] LCMS (Método E): $T_R = 1,67$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396$.

[00951] Composto 37

[00952] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8,70 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,36 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,51 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

[00953] LCMS (Método E): $T_R = 1,92$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324$.

[00954] Composto 38

[00955] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,20 (s l, 1H), 8,87 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,38 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00956] LCMS (Método E): $T_R = 2,44$ min, m/z $[M+H]^+ = 329/331$.

[00957] Composto 39

[00958] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,34 (s, 1H), 9,11 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00959] LCMS (Método E): $T_R = 2,98$ min, m/z $[M+H]^+ = 320$.

[00960] Composto 40

[00961] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,44 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[00962] LCMS (Método E): $T_R = 2,13$ min, m/z $[M+H]^+ = 297$.

[00963] Composto 41

[00964] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,21 (s, 1H), 8,96 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 2,91 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22-1,95 (m, 6H), 1,49 (s, 6H).

[00965] LCMS (Método E): $T_R = 1,82$ min, m/z $[M+H]^+ = 398/400$.

[00966] Composto 42

[00967] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,91 (s l, 1H), 8,95 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,32-5,26 (m, 1H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,84-2,66 (m, 3H), 2,62-2,40 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 1H).

[00968] LCMS (Método E): $T_R = 2,00$ min, m/z $[M+H]^+ = 440$.

[00969] Composto 43

[00970] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 1H), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,35-0,29 (m, 2H).

[00971] LCMS (Método E): $T_R = 1,69$ min, m/z $[M+H]^+ = 398$.

[00972] Composto 44

[00973] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,37 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,17-1,93 (m, 6H).

[00974] LCMS (Método E): $T_R = 1,60$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386$.

[00975] Composto 45

[00976] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 6H).

[00977] LCMS (Método E): $T_R = 1,77$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418/420$.

[00978] Composto 48

[00979] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,02 (s l, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,41 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,43 (t, $J = 7,2$, 3H).

[00980] LCMS (Método E): $T_R = 2,38$ min, m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362$

Parte Farmacológica

Ensaio biológico A

Inibição da atividade da quinase indutora de NF-kappaB de humano recombinante (NIK/MAP3K14)

[00981] O tampão de ensaio foi Tris a 50 mM pH 7,5 contendo EG-TA (ácido tetra-acético de etileno glicol) a 1 mM, DTT (ditiotreitól) a 1 mM, Na_3VO_4 a 0,1 mM, MgCl_2 a 5 mM, Tween® a 0,01%. Os ensaios foram levados a cabo em placas de elevada ligação Mesoscale de 384 poços que tinham sido revestidas com proteína básica de mielina (MBP) e bloqueadas com albumina de soro bovino para prevenir ligação de proteína não específica. Todos os compostos testados foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO) e diluições adicionais foram feitas em tampão de ensaio. A concentração de DMSO final foi 1% (v/v) nos ensaios. As incubações consistiram em composto (DMSO

a 1% em poços de controle e vazios), Adenosina-5'-trifosfato (ATP) a 25 μ M, e enzima de substituição de NIK/MAP3K14 a 10 nM com tampão nos poços vazios. As incubações foram levadas a cabo durante 1 h a 25 °C e foram seguidas por lavagem e incubação sequencial com anticorpo anti-fosfo-MBP de coelho e Sulfotag para Ig anticoelho antes da leitura de Sulfotag ligado em um Mesoscale Discovery. O sinal obtido nos poços contendo amostras vazias foi subtraído de todos os outros poços e as IC₅₀'s foram determinadas por ajuste de uma curva sigmoidal à % de inibição de controle *versus* Log₁₀ da concentração de composto.

Ensaio biológico A2

Inibição da autofosforilação da atividade da quinase indutora de NF-kappaB de humano recombinante (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®)

[00982] A atividade de autofosforilação de NIK/MAP3K14 foi medida usando o formato AlphaScreen® (α screen) (Perkin Elmer). Todos os compostos testados foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (DMSO) e diluições adicionais foram feitas em tampão de ensaio. A concentração de DMSO final foi 1% (v/v) nos ensaios. O tampão de ensaio foi Tris a 50 mM pH 7,5 contendo EGTA (ácido tetra-acético de etileno glicol) a 1 mM, DTT (ditiotretol) a 1 mM, Na₃VO₄ a 0,1 mM, MgCl₂ a 5 mM, Tween® a 0,01%. Os ensaios foram levados a cabo em Alphaplates de 384 poços (Perkin Elmer). As incubações consistiram em composto, Adenosina-5'-trifosfato (ATP) a 25 microM, e NIK/MAP3K14 a 0,2 nM. As incubações foram iniciadas por adição de enzima NIK/MAP3K14 marcada com GST, levadas a cabo durante 1 h a 25 °C e terminadas por adição de tampão de paragem contendo anticorpo anti-fosfo-IKK Ser176/180. Esférulas Aceitadoras de Proteína A e Dadoras de Glutathione foram adicionados antes da leitura usando um Leitor de Placas de Várias Etiquetas EnVision® (Perkin Elmer). O sinal obtido nos poços contendo amostras vazias foi subtraído de to-

dos os outros poços e as IC₅₀'s foram determinadas por ajuste de uma curva sigmoideal à % de inibição de controle *versus* Log₁₀ da concentração de composto.

Ensaio biológico B

Efeito de compostos nos níveis de P-IKK α em células L363

[00983] Todos os compostos testados foram dissolvidos em DMSO e diluições adicionais foram feitas em meio de cultura. A concentração de DMSO final foi 1% (v/v) nos ensaios de células. As células L363 de humano (ATCC) foram cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com Glutamax e soro de vitelo fetal a 10% (PAA). As células foram rotineiramente mantidas a densidades de $0,2 \times 10^6$ células por mL – 1×10^6 células por mL a 37 °C em uma atmosfera umidificada com atmosfera de CO₂ a 5%. As células foram passadas duas vezes por semana se dividindo novamente para se obter a baixa densidade. As células foram inoculadas em placas de 96 poços (Nunc 167008) a 2×10^6 por mL de meio em um volume de 75 μ L por poço mais 25 μ L de fator de ativação de células B de humano recombinantes a 1 μ g/mL (BAFF/BLyS/TNFSF13B). As células inoculadas foram incubadas a 37 °C em uma atmosfera umidificada de CO₂ a 5% durante 24 horas. Fármacos e/ou solventes foram adicionadas (20 μ L) até um volume final de 120 μ L. Após 2 hr de tratamento, as placas foram removidas do incubador e a lise celular foi alcançada pela adição de 30 μ L de 5x tampão de lise seguido por agitação em um agitador de placas a 4 °C durante 10 min. No final desta incubação, as células lisadas foram centrifugadas a 800 x g durante 20 min a 4 °C e o lisado foi avaliado quanto aos níveis de P-IKK α por imunensaio em sanduíche levado a cabo em placas Mesoscale revestidas com anticorpos anticoelho. Dentro de uma experiência, os resultados para cada tratamento foram a média de 2 poços em replicado. Para propósitos de rastreio inicial, os compostos foram testados usando uma curva de diluição de 8 pontos

(diluições em série 1:3). Para cada experiência, controles (contendo MG132 e BAFF mas sem fármaco de teste) e uma incubação em vazio (contendo MG132 e BAFF e ADS125117 a 10 μ M, uma concentração de teste que se sabe que dá inibição total) foram operados em paralelo. O valor da incubação em vazio foi subtraído de todos os valores de controle e amostras. Para se determinar a IC₅₀, uma curva sigmoidal foi ajustada à representação gráfica da % de inibição de níveis de P-IKK α de controle *versus* Log₁₀ da concentração de composto.

Ensaio biológico C

Determinação da atividade antiproliferativa em células LP-1, L-363 e JJN-3

[00984] Todos os compostos testados foram dissolvidos em DMSO e diluições adicionais foram feitas em meio de cultura. A concentração de DMSO final foi 0,3% (v/v) nos ensaios de proliferação de células. A viabilidade foi avaliada usando um estojo de viabilidade celular CellTiter-Glo (Promega). As células LP-1, L-363 e JJN-3 de humano (DSMZ) foram cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com L-glutamina a 2 mM, e soro de vitelo fetal a 10% (PAA). As células foram rotineiramente mantidas como células em suspensão a 37 °C em uma atmosfera umidificada de CO₂ a 5%. As células foram passadas a uma densidade de inoculação de 0,2 x 10⁶ /mL duas vezes por semana. As células foram inoculadas em placas de 96 poços tratadas com cultura de tecido preto (Perkin Elmer). As densidades usadas para plaqueação variaram de 2.000 a 6.000 células por poço em um volume total de 75 μ L de meio. Após vinte e quatro horas, fármacos e/ou solventes foram adicionados (25 μ L) até um volume final de 100 μ L. Após 72 hr de tratamento, as placas foram removidas do incubador e se permitiu que equilibrassem até à temperatura ambiente durante aprox 10 min. 100 μ L de reagente CellTiter-Glo foram adicionados a cada poço que foi depois coberto (Topseal da Perkin Elmer) e agitado em agitador de

placas durante 10 min. A luminescência foi medida em um HTS Topcount (Perkin Elmer). Dentro de uma experiência, os resultados para cada tratamento foram a média de 2 poços em replicado. Para propósitos de rastreio inicial, os compostos foram testados usando uma curva de diluição de 9 pontos (diluições em série 1:3). Para cada experiência, controles (não contendo nenhum fármaco) e uma incubação em vazio (contendo células lidas aquando da adição do composto) foram operados em paralelo. O valor em vazio foi subtraído de todos os valores de controle e amostra. Para cada amostra, o valor médio para o crescimento celular (em unidades de luz relativas) foi expressa como uma percentagem do valor médio para o crescimento celular do controle.

[00985] Os dados para os compostos da invenção nos ensaios acima são proporcionados na Tabela 20 (os valores na Tabela 20 são valores em média em relação a todas as medições em todos os lotes de um composto).

Tabela 20:

Composto	IC₅₀ Bioquímica (MSD MBP) (nM)	IC₅₀ de Alpha-Screen (nM)	IC₅₀ Celular de IKKα (nM)	EC₅₀ de JJN-3 (nM)	EC₅₀ de L-363 (nM)	EC₅₀ de LP-1 (nM)
1	60	53	736	3337	6976	>30000
2	129	83	829	3949	4342	21344
3	58	28	173	2374	4037	7238
4	28	11	210	1151	1030	4718
5	16	14	71	1204	791	18811
6	19	26	1121	6876	10655	>30000
7	9	9	882	>30000	5393	>30000
8	21	7	406	3329	5856	9540
9	9	n.c.	89	526	553	3057
10	9	23	113	1214	3181	5073
11	6	21	20	258	283	916

Com- posto	IC₅₀ Bioquímica (MSD MBP) (nM)	IC₅₀ de Alpha- Screen (nM)	IC₅₀ Celular de IKKα (nM)	EC₅₀ de JJN-3 (nM)	EC₅₀ de L-363 (nM)	EC₅₀ de LP-1 (nM)
12	47	22	185	1503	2449	8501
13	14	17	242	23780	11032	>30000
14	18	108	132	1400	1329	12074
15	10	43	47	3846	>30000	>30000
16	92	99	523	4053	3143	20353
17	88	69	418	5859	11922	>30000
18	45	41	167	1867	2538	6822
19	65	98	602	704	570	11636
20	29	30	187	2652	2260	>30000
21	55	25	119	629	427	1118
22	224	232	1767	6075	5531	5227
23	57	43	302	848	625	1082
24	48	65	191	744	519	647
25	14	55	460	1898	2265	4981
26	n.c.	141	n.c.	3869	3334	5022
27	n.c.	290	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
28	n.c.	43	338	1527	1025	7381
29	n.c.	4	632	4174	2434	27150
30	29	23	149	1692	2410	8233
31	9	35	214	2378	3935	4902
32	68	44	1009	5671	22571	>30000
33	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
34	76	171	377	3660	2198	>30000
35	n.c.	23	n.c.	820	439	2667
36	n.c.	63	n.c.	1624	565	9589
37	n.c.	274	n.c.	5663	4908	>30000
38	n.c.	13	n.c.	1658	1323	3199
39	n.c.	47	n.c.	4607	3925	7998
40	n.c.	38	n.c.	547	260	1946

Composto	IC₅₀ Bioquímica (MSD MBP) (nM)	IC₅₀ de Alpha-Screen (nM)	IC₅₀ Celular de IKKα (nM)	EC₅₀ de JJN-3 (nM)	EC₅₀ de L-363 (nM)	EC₅₀ de LP-1 (nM)
41	n.c.	79	n.c.	1314	478	6111
42	n.c.	63	n.c.	2217	1026	2672
43	n.c.	44	n.c.	354	127	976
44	n.c.	84	n.c.	391	269	1539
45	n.c.	111	n.c.	415	277	1451
46	n.c.	13	n.c.	530	343	709
48	n.c.	14	n.c.	621	350	6093
49	n.c.	14	n.c.	1296	861	1696

n.c.: não calculado

Exemplos de composições proféticas

[00986] "Ingrediente ativo" (i.a.) como usado ao longo destes exemplos se relaciona com um composto da Fórmula (I), incluindo qualquer seu tautômero ou forma estereoisomérica, ou um seu sal de adição farmacologicamente aceitável ou um solvato; em particular com qualquer um dos compostos exemplificados.

[00987] Exemplos típicos de receitas para a formulação da invenção são como se segue:

1. Comprimidos

Ingrediente ativo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactose	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Amido de batata	ad 200 mg

2. Suspensão

[00988] Uma suspensão aquosa é preparada para administração oral tal que cada mililitro contenha 1 a 5 mg de ingrediente ativo, 50 mg de celulose de carboximetila de sódio, 1 mg de benzoato de sódio,

500 mg de sorbitol e água *ad* 1 mL.

3. Injetável

[00989] Uma composição parenteral é preparada por agitação de 1,5% (peso/volume) de ingrediente ativo em solução de NaCl a 0,9% ou em propileno glicol a 10% por volume em água.

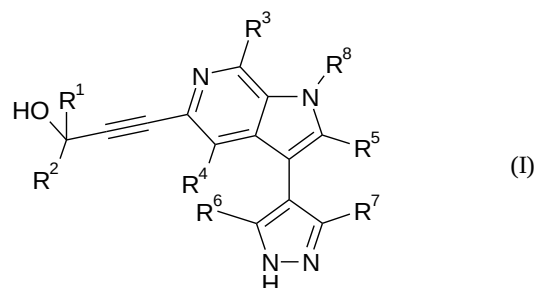
4. Pomada

Ingrediente ativo	5 a 1000 mg
Álcool de estearila	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina	15 g
Água	<i>ad</i> 100 g

[00990] Neste Exemplo, o ingrediente ativo pode ser substituído pela mesma quantidade de qualquer um dos compostos de acordo com a presente invenção, em particular pela mesma quantidade de qualquer um dos compostos exemplificados.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I)



em que

R^1 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R^2 é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C_{1-4} ;

ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

R^3 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; cicloalquila C_{3-6} ; alquila C_{1-6} ; alquila C_{1-6} substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C_{1-6} ; -Oalquila C_{1-6} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C_{1-6} substituída por um substituinte selecionado de $-NR^{3a}R^{3b}$, $-OH$, e -Oalquila C_{1-4} ;

R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C_{1-4} ;

R^4 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R^5 é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R^6 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C_{1-4} ; e alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; alquila C_{1-4} substituída por um ou mais substituintes de flúor; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que

R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por OH, $-O$ alquila C_{1-4} , e

$-alquil C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

- (i) flúor,
- (ii) Het^3 ,
- (iii) Ar^1 ,
- (iv) $-NR^{8a}R^{8b}$,
- (v) $-NR^{8c}C(=O)R^{8d}$,
- (vi) $-NR^{8c}C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (vii) $-NR^{8c}C(=O)OR^{8e}$,
- (viii) $-NR^{8c}S(=O)_2NR^{8a}R^{8b}$,
- (ix) $-NR^{8c}S(=O)_2R^{8d}$,
- (x) $-OR^{8f}$,
- (xi) $-OC(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (xii) $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$,
- (xiii) $-S(O)_2R^{8d}$, e
- (xiv) $-S(O)_2NR^{8a}R^{8b}$;

R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} e R^{8f} são, cada um, independentemente selecionados do grupo hidrogênio; alquila C_{1-6} ; cicloalquila C_{3-6} ; e

alquila C₂₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

R^{8d} é selecionado do grupo alquila C₁₋₆, que pode estar opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄; e cicloalquila C₃₋₆;

R^{8e} é selecionado do grupo alquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; e alquila C₂₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

em que R^{8x} e R^{8y} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄;

Ar¹ é selecionada do grupo fenila, tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila e pirazinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C₁₋₄, e -Oalquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄

substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

ou um sal de adição farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

R³ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₆; alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C₁₋₆; -Oalquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C₁₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{3a}R^{3b}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurana, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurana, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de alquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor.

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

R¹ é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄; alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; cicloalquila C₃₋₆; e Het¹;

Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tienila,

tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, e isotiazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio e alquila C₁₋₄;

ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

R³ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; cicloalquila C₃₋₆; alquila C₁₋₆; alquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; -Oalquila C₁₋₆; -Oalquila C₁₋₆ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e alquila C₁₋₆ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{3a}R^{3b}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, e alquila C₁₋₄;

R⁴ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R⁵ é selecionado do grupo hidrogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R⁶ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₄; alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor; e -NR^{7a}R^{7b}; em que

R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C₁₋₄;

R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio; -SO₂alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por fenila; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por OH, -Oalquila C₁₋₄, e -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

(i) flúor,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio; alquila C₁₋₆; cicloalquila C₃₋₆; e alquila C²⁻⁶ substituída por um substituinte selecionado de -NR^{8x}R^{8y}, -OH, e -Oalquila C₁₋₄;

Ar¹ é selecionada do grupo fenila, tienila, tiazolila, pirrolila, oxazolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila e pirazinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, ciano, alquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor, -Oalquila C₁₋₄, e -Oalquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetrahidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurana, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetrahidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurana, azetidinila e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor.

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

R^1 é selecionado do grupo hidrogênio; e alquila C_{1-4} ;

R^2 é selecionado do grupo alquila C_{1-4} ; cicloalquila C_{3-6} ; e Het^1 ;

Het^1 é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila e isoxazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de alquila C_{1-4} ;

ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C_{3-6} ;

R^3 é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;

R^4 é hidrogênio;

R^5 é selecionado do grupo hidrogênio e ciano;

R^6 é hidrogênio;

R^7 é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C_{1-4} ; e $-NR^{7a}R^{7b}$; em que R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} ;

R^8 é selecionado do grupo hidrogênio; $-SO_2$ alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por fenila; Het^2 ; cicloalquila C_{3-6} opcionalmente substituída por -alquila $C_{1-4}OH$; e alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

(i) flúor,

(ii) Het^3 ,

(iii) Ar^1 ,

(x) $-OR^{8f}$,

R^{8f} é selecionado do grupo hidrogênio e alquila C_{1-6} ;

Ar^1 é fenila;

Het^2 é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, pirrolidinila e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de

alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo tetraidrofurânila e oxetanila.

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

R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

R⁸ é selecionado do grupo -SO₂alquila C₁₋₆; Het²; cicloalquila C₃₋₆ opcionalmente substituída por -alquila C₁₋₄OH; e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo

(i) flúor,

(ii) Het³,

(iii) Ar¹,

(x) -OR^{8f},

R^{8f} é alquila C₁₋₆;

Ar¹ é fenila;

Het² é uma heterociclila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, selecionada do grupo piperidinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurânila, e oxetanila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₆, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor;

Het³ é uma heterociclila selecionada do grupo morfolinila, piperidinila, piperazinila, tetraidropiranila, pirrolidinila, tetraidrofurânila, e azetidinila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes independentemente

selecionados de flúor, alquila C₁₋₄, -Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ substituída por uma -Oalquila C₁₋₄, e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor.

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

R¹ é selecionado do grupo alquila C₁₋₄;

R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄ e Het¹;

Het¹ é uma heteroarila selecionada do grupo tiazolila e isoxazolila, cada uma das quais pode estar opcionalmente substituída por um ou dois substituintes de alquila C₁₋₄;

ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆;

R³ é hidrogênio;

R⁴ é hidrogênio;

R⁵ é hidrogênio;

R⁶ é hidrogênio;

R⁷ é hidrogênio;

R⁸ é selecionado do grupo hidrogênio, Het² e alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de OH.

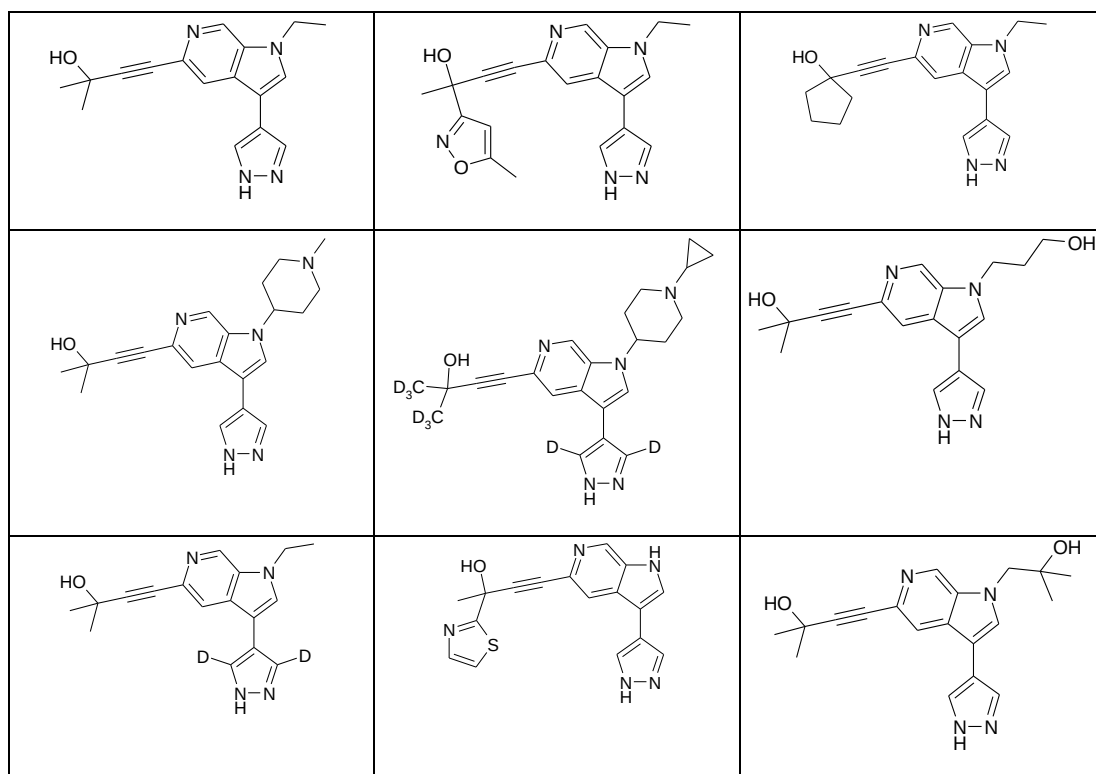
Het² é piperidinila, ligada através de qualquer átomo de carbono disponível, substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁₋₄ e cicloalquila C₃₋₆.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado pelo fato de que R¹ é alquila C₁₋₄; R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄ e Het¹; ou R¹ e R² em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão anexados formam uma cicloalquila C₃₋₆.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R¹ é alquila C₁₋₄; R² é selecionado do grupo alquila C₁₋₄ e Het¹.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 3 caracterizado pelo fato de que R⁶ é hidrogênio; e R⁷ é selecionado do grupo hidrogênio; halogênio; ciano; alquila C₁₋₄; e alquila C₁₋₄ substituída por um ou mais substituintes de flúor.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado de



e sais de adição farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e um transportador ou diluente farmacologicamente aceitável.