

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

(21) **PI 0712016-8 A2**



(22) Data de Depósito: 21/05/2007
(43) Data da Publicação: 27/12/2011
(RPI 2138)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/52
A61P 35/00

(54) **Título:** PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINAS

(30) **Prioridade Unionista:** 22/05/2006 US 60/802,577

(73) **Titular(es):** Schering Corporation

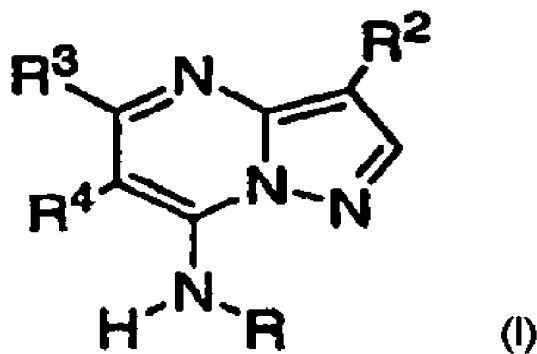
(72) **Inventor(es):** Amin A. Nomeir, Ronald J. Doll, Timothy J. Guzi

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007011991 de 21/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/139732de 06/12/2007

(57) **Resumo:** PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS. Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece certos compostos de pirazolo [1,5-a]pirimidina que podem ter utilidade como inibidores de cinases dependentes de ciclinas ("CDKs"), bem como métodos de preparação de tais compostos. Os compostos podem ter utilidade potencial para o tratamento, prevenção, inibição, ou melhora de uma ou mais doenças associadas com as CDKs





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**PIRAZO-
LO[1,5-a]PIRIMIDINAS**".

Campo da Invenção

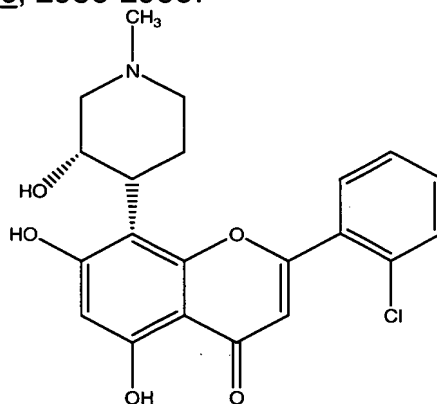
A presente invenção descreve certos compostos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que podem ser úteis como inibidores de proteína cinase com potencial utilidade para tratar doenças tais como, por exemplo, câncer, inflamação, artrite, doenças virais, doenças neurodegenerativas tais como Doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, e doenças fúngicas.

Antecedentes da Invenção

10 Inibidores de proteína cinase incluem cinases tais como, por exemplo, os inibidores das cinases dependentes de ciclina(CDKs), proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK/ERK), glicogênio sintase cinase 3 (GSK3beta), e similares. Inibidores de proteína cinase são descritos, por exemplo, por M. Hale e outro no WO02/22610 A1 e por Y. Mettey e outro em *J. Med. Chem.*,
15 (2003) 46 222-236. As cinases dependentes de ciclina são serina/treonina proteína cinases, que são a força impulsionadora atrás do ciclo celular e proliferação celular. As CDK's individuais, tais como, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 e CDK7, CDK8, CDK9 e similares, desempenham distintos papéis na progressão do ciclo celular e podem ser classificadas como
20 enzimas de fase G1, S, ou G2M. A proliferação descontrolada é uma marca de células de câncer, e a regulação imperfeita de função de CDK ocorre com alta frequência em muitos tumores sólidos importantes. CDK2 e CDK4 são de particular interesse, por que suas atividades são freqüentemente mal reguladas em uma ampla variedade de cânceres humanos. A atividade de
25 CDK2 é requerida para o progresso através da fase G1 até a S do ciclo celular, e CDK2 é um dos componentes essenciais da barreira G1. As barreiras servem para manter a seqüência apropriada de eventos do ciclo celular e permitem a célula responder aos insultos ou a sinais proliferativos, ao mesmo tempo que a perda de controle da barreira apropriada em células de
30 câncer contribui para a tumorigênese. A série de reação de CDK2 influencia a tumorigênese no nível de função supressoras de tumor (por exemplo, p52, p53, RB, e p27) e ativação de oncogene (ciclina E). Muitos relatos têm de

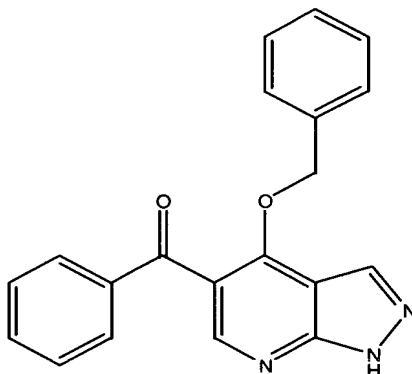
monstrado que tanto o co-ativador, ciclina E, quanto o inibidor, p27, de CDK2 são ou super ou subexpressos, respectivamente, em câncer de mama, cólon, pulmão de célula não-pequena, gástrico, próstata, bexiga, linfoma de não-Hodgkin, ovariano, e outros. Sua expressão alterada foi mostrada correlacionar-se com os níveis de atividade de CDK2 aumentados e má sobrevivência geral. Esta observação faz a CDK2 e suas séries de reação reguladoras compeli-rem alvos para a descoberta de fármaco, diversas moléculas orgânicas pequenas competitivas de adenosina 5'-trifosfato (ATP) bem como peptídeos foram reportados na literatura como inibidores de CDK inibidores para o tratamento potencial de câncers. A U.S. 6.413.974, col. 1, linha 23- col. 15, linha 10 oferece uma boa descrição das várias CDKs e sua ligação a vários tipos de câncer.

Inibidores de CDK são conhecidos. Por exemplo, flavopiridol (Fórmula mostrada abaixo) é um inibidor de CDK não seletivo que está atualmente sofrendo experiências clínicas humanas, A. M. Sanderowicz e outro, *J. Clin. Oncol.* (1998) 16, 2986-2999.



Flavopiridol

Outros inibidores conhecidos das CDKs incluem, por exemplo, olomucina (J. Vesely e outro, *Eur. J. Biochem.*, (1994) 224, 771-786) e roscovitina (I. Meijer e outro, *Eur. J. Biochem.*, (1997) 243, 527-536). A U.S. 6.107.305 descreve certos compostos de pirazolo[3,4-b piridina como inibidores de CDK. Um composto ilustrativo da patente '305 tem a Fórmula:



K. S. Kim e outro, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 3905-3927 e WO 02/10162 descrevem certos compostos de aminotiazol como inibidores de CDK.

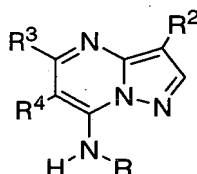
Pirazolopirimidinas são conhecidas. Por exemplo, WO 92/18504, WO 02/50079, WO 95/35298, WO02/40485, EP94304104.6, EP0628559 (equivalent to US Patents 5,602,136, 5,602,137 e 5,571,813), U.S. 6,383,790, *Chem. Pharm. Bull.*, (1999) **47** 928, *J. Med. Chem.*, (1977) **20**, 296, *J. Med. Chem.*, (1976) **19** 517 e *Chem. Pharm. Bull.*, (1962) **10** 620 descreve várias pirazolopirimidinas. Outras publicações de interesse são: WO 03/101993 (publicada em 11 de dezembro de 2003), WO 03/091256 (publicada em 6 de novembro de 2003), e DE 10223917 (publicada em 11 de dezembro de 2003).

Descrição da Invenção

Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece certos compostos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que podem ter utilidade como inibidores de proteína cinases, especialmente cinases dependentes de ciclina, e métodos de preparação de tais compostos. Os compostos descritos aqui podem ser pró-fármacos de certas pirazolo[1,5-a]pirimidinas que são descritos em pedidos de patente dos Estados Unidos de pendência, Serial nº 10/654.546 depositado em 3 de setembro de 2003 (publicado como WO2004/022561 em 18 de março de 2004) e Serial nº 10/776.988 depositado em 11 de fevereiro de 2004 (publicado como US 2004/0209878 em 21 de outubro de 2004). As descrições dos referidos pedidos de patente Seriais nºs 10/654.546 e 10/776.988 são incorporadas aqui em sua totalidade por referência.

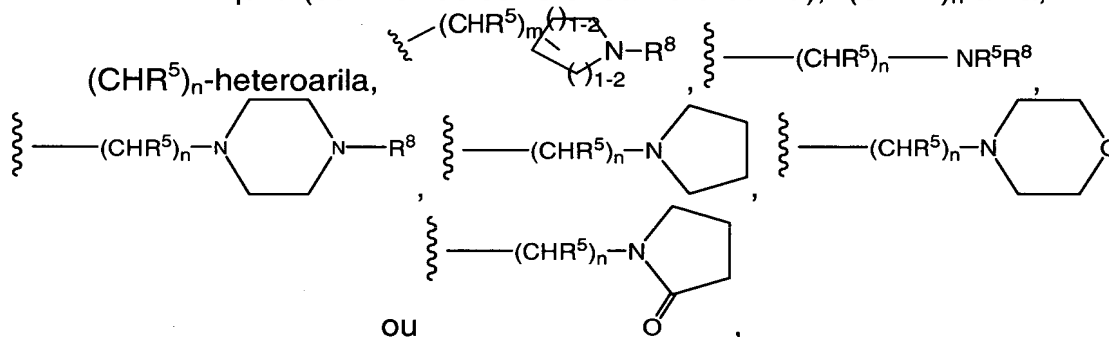
Aplicações Seriais nºs 10/654546 e 10/776.988:

O Serial dos Estados Unidos nº 10/776.988 e Serial nº 10/654.546 genericamente descreve um composto, ou sais farmaceuticamente aceitáveis ou solvatos do referido composto, o referido composto tendo a estrutura geral mostrada na seguinte Fórmula:



em que:

R é H, alquila, alquenila, alquinila, arilalquila, arilalquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenilalquila, alquinilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarilalquila (ou N-óxido da referida heteroarila), $-(\text{CHR}^5)_n$ -arila, -

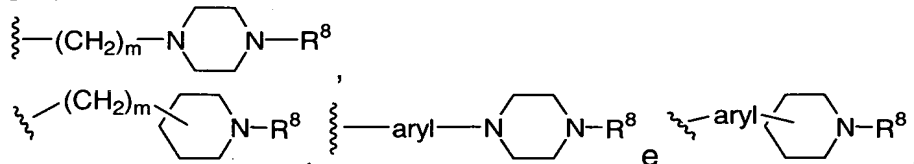


em que cada das referidas alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterociclila, e heteroarila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterociclilalquila, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p-\text{R}^9$,

$-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ e $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em R^9 , alquila, alquenila, alquinila, CF_3 , heterociclila, heterociclilalquila, halogênio, haloalquila, arila, arilalquila, heteroarilalquila, alquinilalquila, cicloalquila, heteroarila, alquila substituída com 1-6 R^9 grupos que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados da lista de R^9 mostrada abaixo, arila substituída com 1-3 grupos arila ou heteroarila que podem ser iguais ou diferentes e são inde-

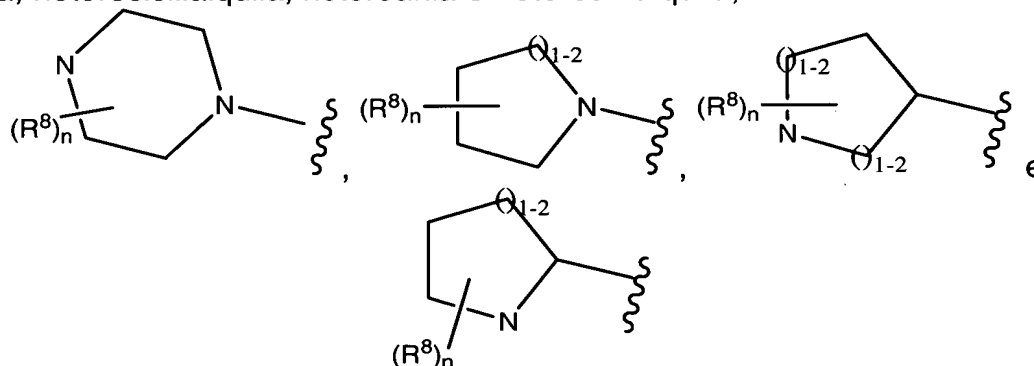
pendentemente selecionados de fenila, piridila, tiofenila, furanila e grupos tiazolo, arila fundida com um grupo arila ou heteroarila, heteroarila substituída com 1-3 grupos arila ou heteroarila que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de fenila, piridila, tiofenila, furanila e grupos tiazolo, heteroarila fundida com um grupo arila ou heteroarila ,



em que uma ou mais da arila e/ou uma ou mais da heteroarila nas definições acima mencionadas para R^2 pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo

5 em halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, CF_3 , alquila, arila e OCF_3 ;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H, halogênio, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, alquila, alquinila, cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila,



- 10 em que cada das referidas alquila, cicloalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila for R^3 e as porções heterociclilas cujas estruturas são mostradas imediatamente acima para R^3 podem ser não substituídas ou opcionalmente independentemente substituídas com
- 15 do independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, CF_3 , CN , $-\text{OCF}_3$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ e $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, com a condição de que nenhum carbono adjacente a um átomo de nitrogênio em um anel heterociclila transporta uma porção de $-\text{OR}^5$;

5 R^4 é H, halo ou alquila;

R^5 é H, alquila, arila ou cicloalquila;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, arila, arilalquila, arilalquenila, cicloalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, em que cada das referidas alquila, arila, arilalquila, cicloal-

10 quila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicilalquila, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p\text{-R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$,

15 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ e $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;
 R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, em
 20 que cada das referidas alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterocicilalquila, CF_3 ,
 25 OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$,

$-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p\text{-R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ e $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$;

ou opcionalmente (i) R^5 e R^{10} na porção $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, ou (ii) R^5 e R^6
 30 na porção $-\text{NR}^5\text{R}^6$, podem ser unidos entre si para formar uma porção cicloalquila ou heterociclila, com cada das referidas porções cicloalquila ou hete-

rociclila sendo não substituídas ou opcionalmente independentemente sendo substituída com um ou mais grupos R^9 ;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, arilalquenila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heterociclila, em que cada das referidas alquila, cicloalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila e arilalquila podem ser não substituídas ou opcionalmente independentemente substituídas com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, CF_3 , OCF_3 , CN , -
 5 OR^5 , $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$,
 10 $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$,
 $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ e $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em R^6 , $-OR^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$,
 $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^7$, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^5$, heterociclila, e
 15 $-S(O_2)R^7$;

R^9 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, $-NR^5R^{10}$,
 $-C(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$,
 $-N(R^5)C(O)R^7$ and $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

m é 0 to 4;

20 n é 1 to 4; e

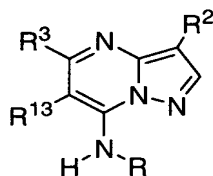
p é 1 to 4,

com a condição de que quando R^2 for fenila, R^3 não seja alquila, alquinila ou
 halogênio, e que quando R^2 for arila, R não seja $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} (CHR^5)_n \text{---} NR^5R^8$, e
 com a condição de que quando R for arilalquila, então qualquer substituinte
 25 heteroarila na arila da referida arilalquila contenha pelo menos três heteroátomos.

Além disso, os pedidos 10/654.546 e 10/776.988 especificamente descrevem diversos compostos de pirazolopirimidina.

A presente invenção:

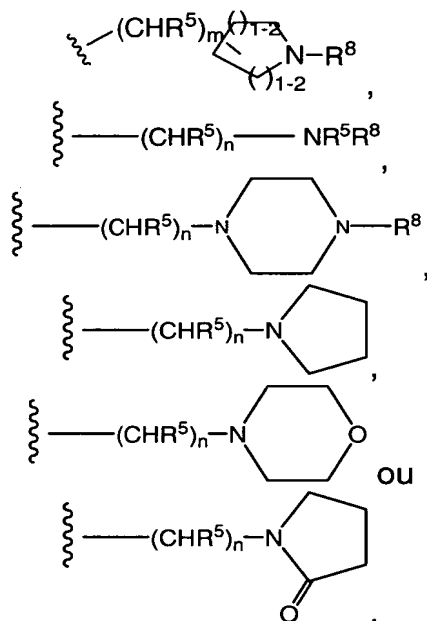
30 Em uma modalidade, a presente invenção descreve pirazolopirimidinas, ou sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos e ésteres de Fórmula I:



em que:

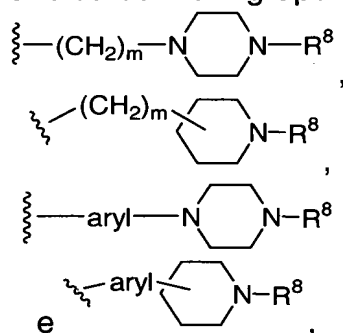
R é H, alquila, alquenila, alquinila, arilalquila, arilalquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenilalquila, alquinilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarilalquila (ou N-óxido da referida heteroarila),

- 5 -(CHR⁵)_n-arila,
 -(CHR⁵)_n-heteroarila,

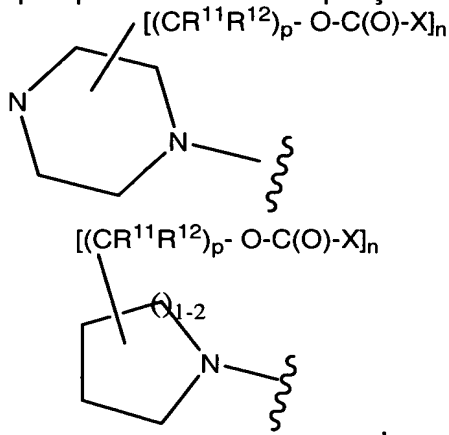


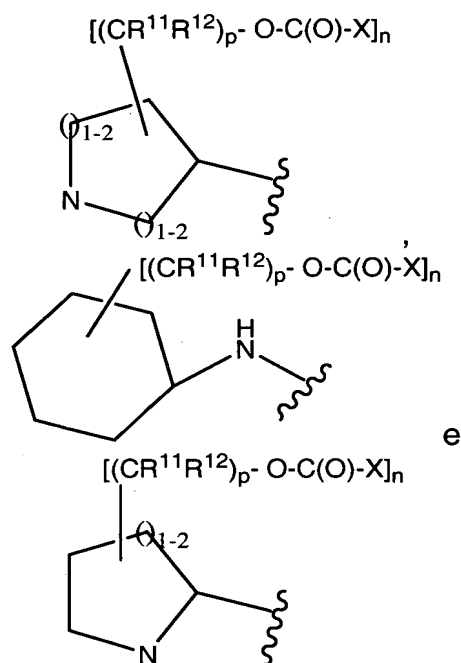
- em que cada das referidas alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterociclila, e heteroarila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterociclilalquila, CF₃, OCF₃, CN, -OR⁵, -NR⁵R¹⁰, -C(R⁴R⁵)_p-R⁹,
 -N(R⁵)Boc, -(CR⁴R⁵)_pOR⁵, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R¹⁰, -SO₃H, -SR¹⁰,
 -S(O₂)R⁷, -S(O₂)NR⁵R¹⁰, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ e -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰;
 15 R² é selecionado do grupo que consiste em R⁹, alquila, alquenila, alquinila, CF₃, heterociclila, heterociclilalquila, halogênio, haloalquila, arila, arilalquila, heteroarilalquila, alquinilalquila, cicloalquila, heteroarila, alquila substituída

- com 1-6 R^9 grupos que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados da lista de R^9 mostrada abaixo, arila substituída com 1-3 grupos arila ou heteroarila que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de fenila, piridila, tiofenila, furanila e grupos tiazolo, arila fundida com um grupo arila ou heteroarila, heteroarila substituída com 1 a 3 grupos arila ou heteroarila que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de fenila, piridila, tiofenila, furanila e grupos tiazolo, heteroarila fundida com um grupo arila ou heteroarila,



- em que uma ou mais da arila e/ou uma ou mais da heteroarila nas definições acima mencionadas for R^2 pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, CF_3 , alquila, arila e OCF_3 ;
- R^3 é selecionado do grupo que consiste nas porções heterociclila:





em que:

X é selecionado do grupo que consiste em

- $(\text{CHR}^4)_{1-3}\text{-NH}_2$;
- $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NHR}^8$;
- 5 - $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-N(R}^8)_2$;
- $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-O-P(O)(OH)}_2 \cdot 2\text{NMG}$
- $\text{P(O)(OH)}_2 \cdot 2\text{NMG}$;
- $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2)_{5000}\text{-OCH}_3$;
- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{NH}_2)$;
- 10 - $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)(\text{NH}_2)$;
- $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NHR}^8$;
- $\text{O-(CH}_2)_{1-3}\text{-N(R}^8)_2$;
- $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-(O-CH}_2\text{CH}_2)_{2000}\text{-OCH}_3$;
- $(\text{CHR}^4)\text{-OPO}_3\text{H}_2 \cdot 2\text{NMG}$;
- 15 - $(\text{CHR}^4)\text{-OPO}_3\text{H}_2$; e
- O-C(O)-OR^{11} ;

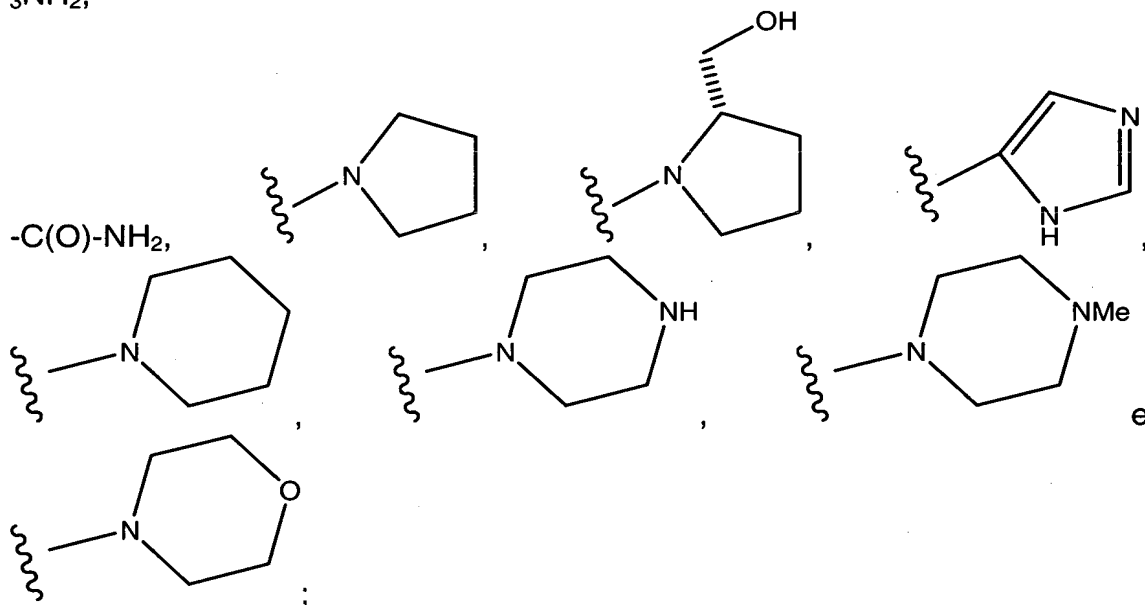
R^{11} é H ou alquila;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em:

- H, halo, alquila, arilalquil-, em que cada das referidas alquila e arila podem
 20 ser não substituídas ou opcionalmente independentemente substituídas com

uma ou mais porções independentemente selecionados de halo, hidróxi, alcóxi, amino, $-O-P(O)(OH)_2$ ou $-O-P(O)(OH)_2 \cdot 2NMG$;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(CH_2)_1-3NH_2$,



5 R^4 é H, halo ou alquila;

R^5 é H, alquila, arila ou cicloalquila;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, arila, arilalquila, arilalquenila, cicloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, em que cada das referidas alquila, arila, arilalquila, cicloal-

10 quila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterociclilalquila, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^4R^5)_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$,

15 $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ e $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, em que cada das referidas alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, heterociclila, he-

20 terociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila pode ser não substituída ou

opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterociclilalquila, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$,

- 5 $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p-\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{Boc}$, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ e $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$;

- ou opcionalmente (i) R^5 e R^{10} na porção $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, ou (ii) R^5 e R^6 na porção $-\text{NR}^5\text{R}^6$, podem ser unidos entre si para formar uma porção cicloalquila ou heterociclila, com cada das referidas porções cicloalquila ou heterociclila sendo não substituídas ou opcionalmente independentemente sendo substituída com um ou mais grupos R^9 ;
- 10

- R^7 é selecionado do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, arilalquenila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heterociclila, em que cada das referidas alquila, cicloalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila e arilalquila podem ser não substituídas ou opcionalmente independentemente substituídas com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, CF_3 , OCF_3 , CN , $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$,
- 15 $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ e $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;
- 20

- R^9 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^5\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$,
- 25 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ and $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{10}$;

R^{13} é H, halo ou alquila;

m é 0 to 4;

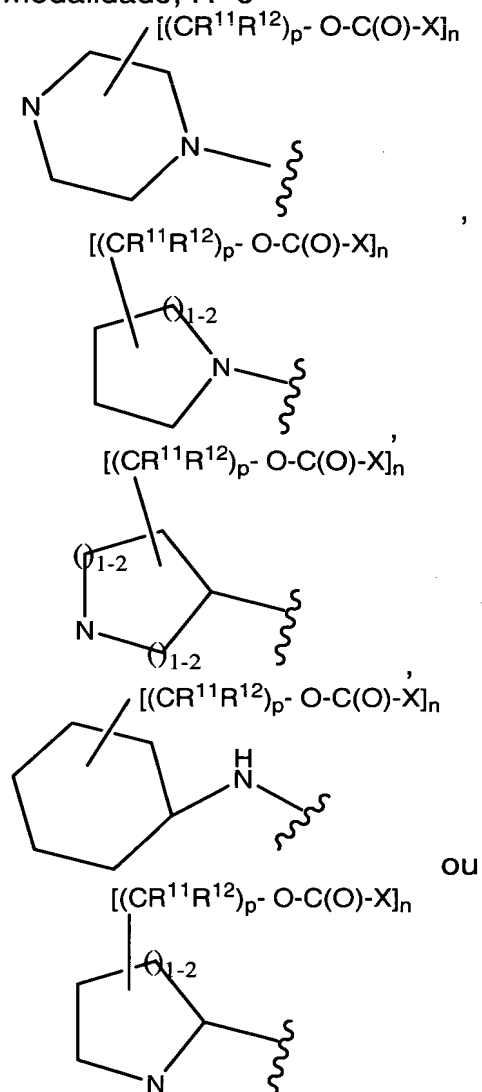
$n = 1-4$ que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados; e

- 30 $p = 1-3$ que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados;

com a condição de que quando R^2 é arila, R não é $\text{---}(\text{CHR}^5)_n\text{---NR}^5\text{R}^8$, e com a condição de que quando R for arilalquila, então qualquer substituinte heteroarila na arila da referida arilalquila contenha pelo menos três heteroátomos.

5 Na descrição inclusa, NMG refere-se a N-metilglucamina.

Em outra modalidade, R^3 é



em que:

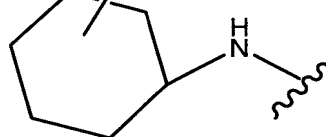
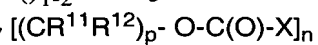
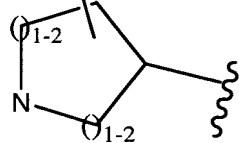
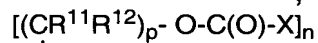
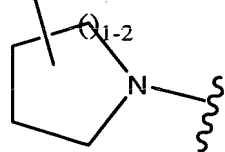
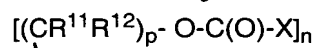
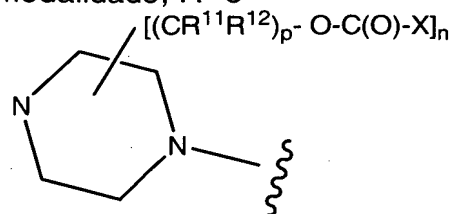
X é selecionado do grupo que consiste em

$\text{---}(\text{CHR}^4)_{1-3}\text{---NH}_2$;

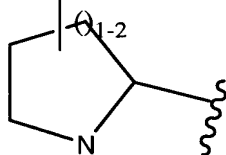
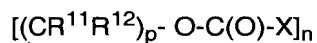
10 $\text{---}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{---NHR}^8$; e

$\text{---}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{---N(R}^8)_2$.

Em outra modalidade, R^3 é

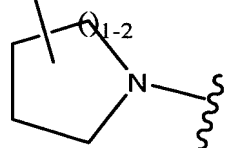
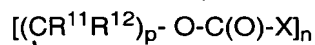
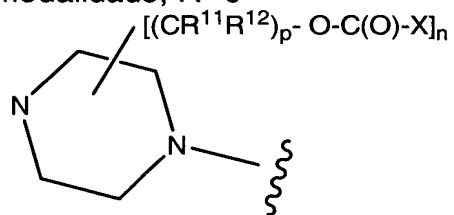


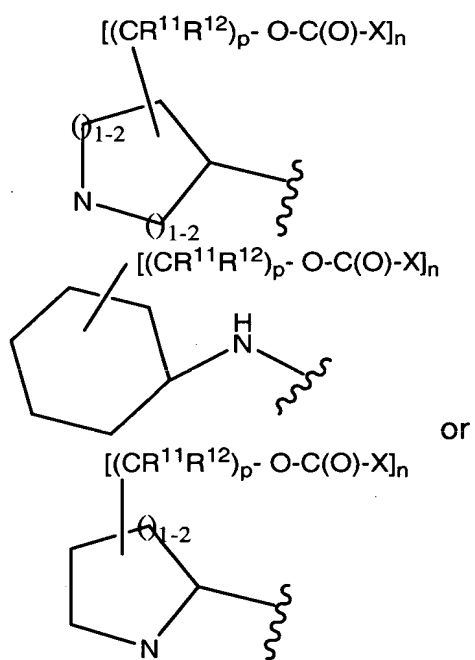
or



em que X é $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$.

Em outra modalidade, R^3 é

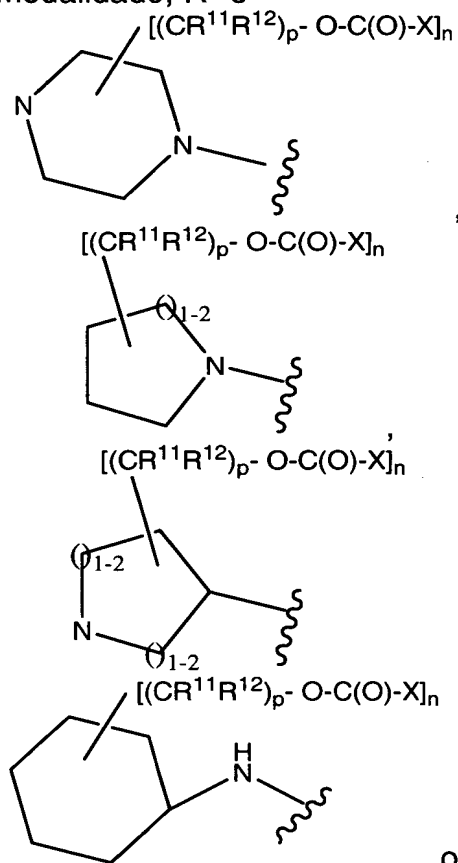




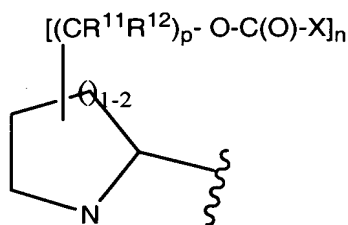
or

em que X é $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$.

Em outra modalidade, R^3 é

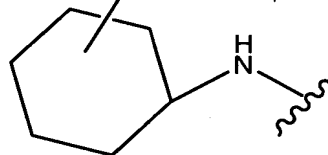
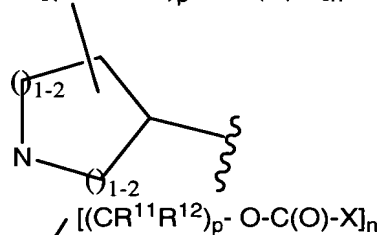
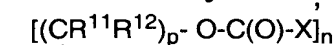
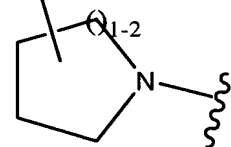
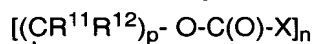
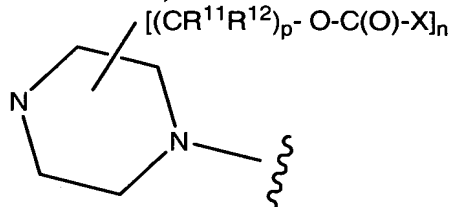


or

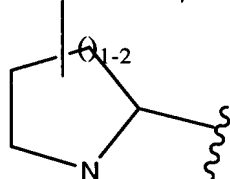
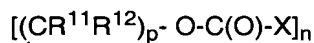


em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$.

Em outra modalidade, R^3 é



or



em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. 2NMG ou $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. 2NMG.

Em outra modalidade, R^{11} é H.

5

Em outra modalidade, R^{11} é alquila.

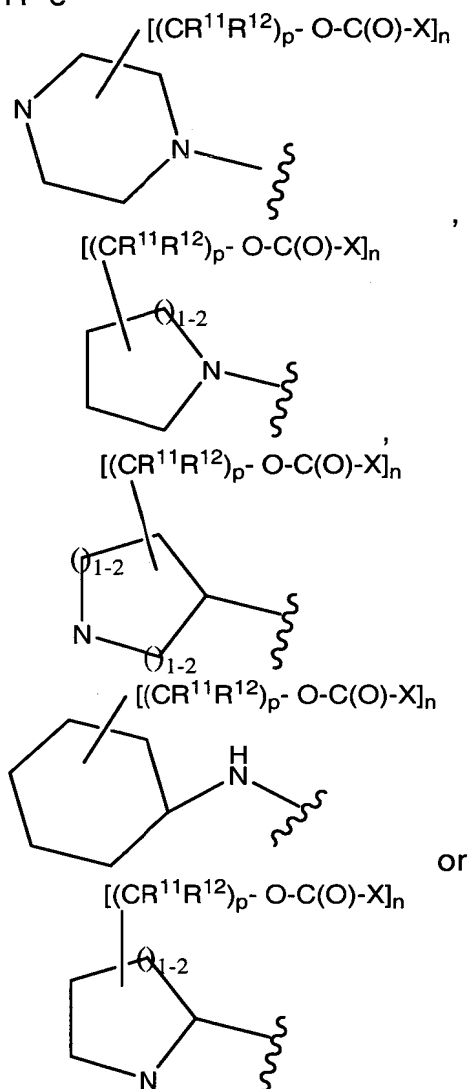
Em outra modalidade, R^{12} é H.

Em outra modalidade, R^{12} é alquila.

Em outra modalidade, R^8 é H.

Em outra modalidade, R^8 é alquila.

Em outra modalidade, R^3 é



5 em que:

X é selecionado do grupo que consiste em

$-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

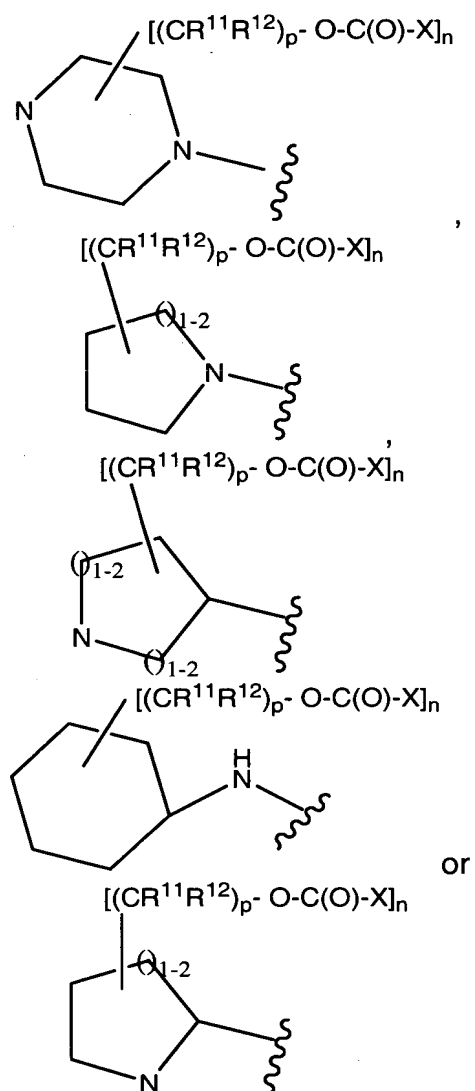
$-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$; e

$-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;

10 R^{11} é H; e

R^{12} é H.

Em outra modalidade, R^3 é



em que:

X é selecionado do grupo que consiste em

$-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

$-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$; e

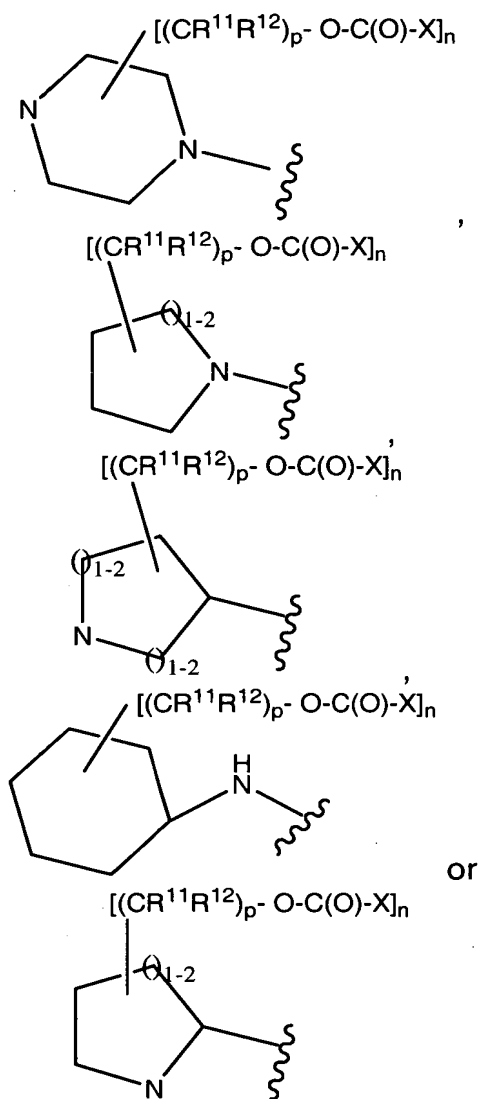
5 $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;

R^{11} é alquila; e

R^{12} é H.

Em outra modalidade, R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é



em que X é selecionado do grupo que consiste em $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

$-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$; e $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;

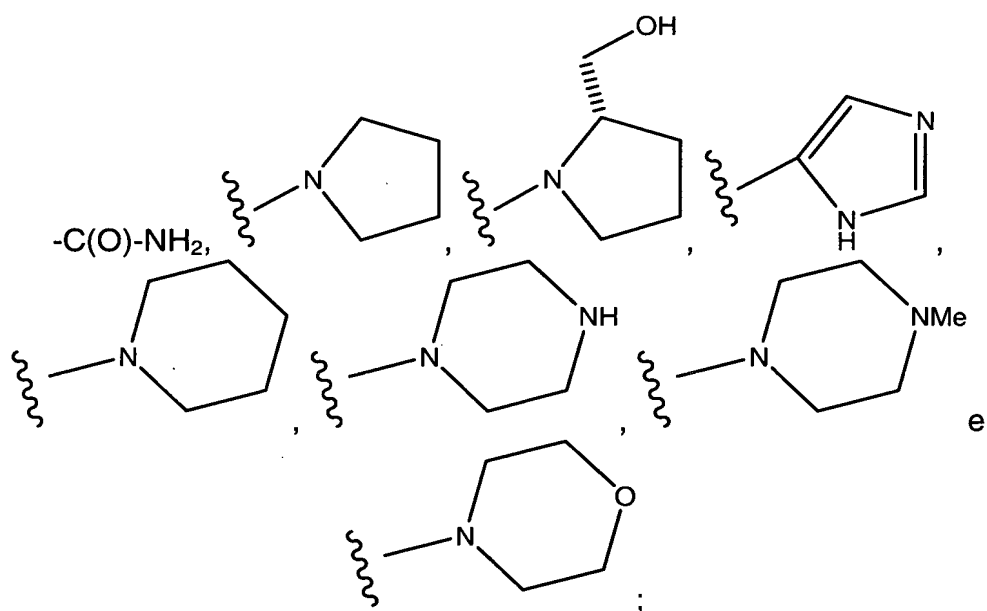
R^{11} é H;

R^{12} é H;

n é 1;

p é 1 ou 2;

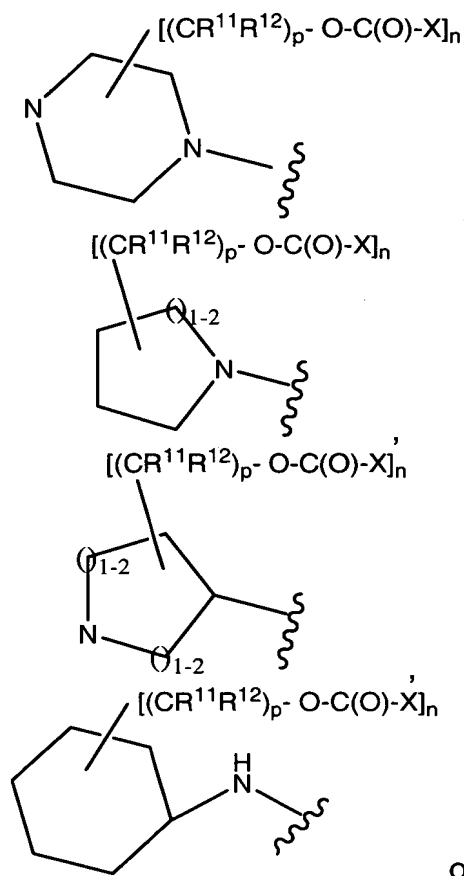
R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$,



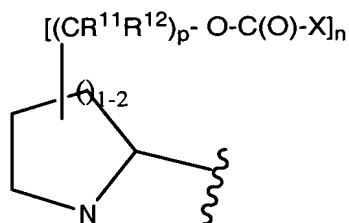
e R^{13} é H.

Em outra modalidade, R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é



ou



em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$;

R^{11} é H;

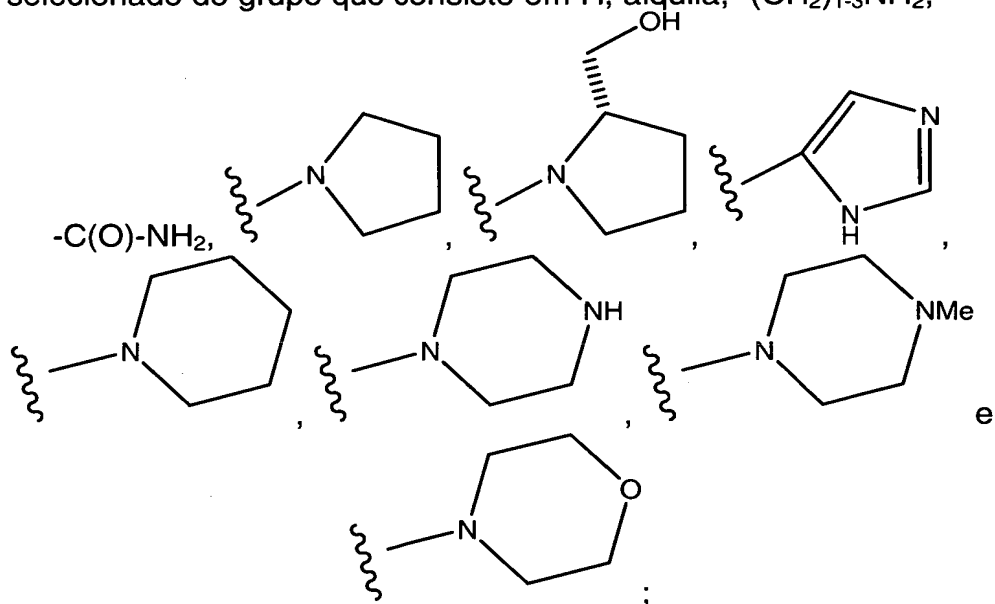
R^{12} é H;

n é 1;

5

p é 1 ou 2;

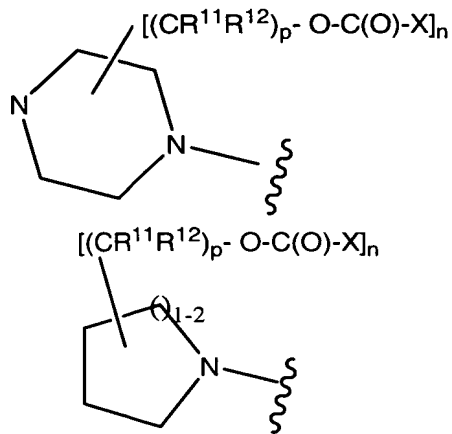
R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$,

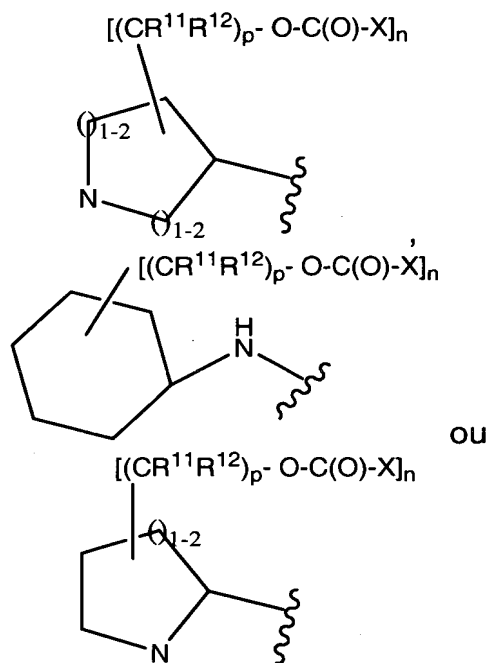


e R^{13} é H.

Em outra modalidade, R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é





em que X é $-(\text{CHR}^4)_{1-3}-\text{NH}_2$;

R^{11} é H;

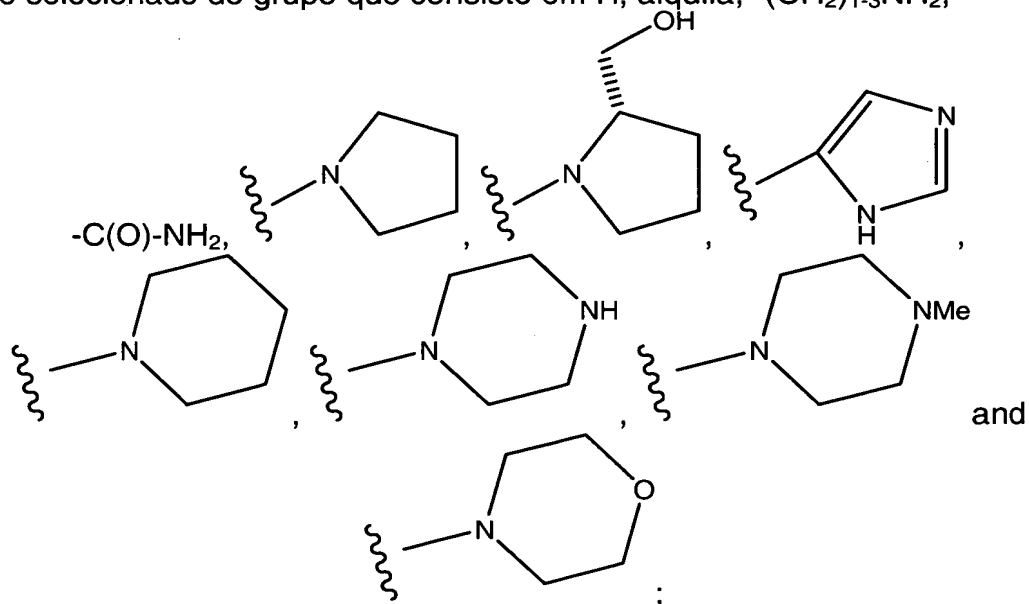
R^{12} é H;

n é 1;

5

p é 1 ou 2;

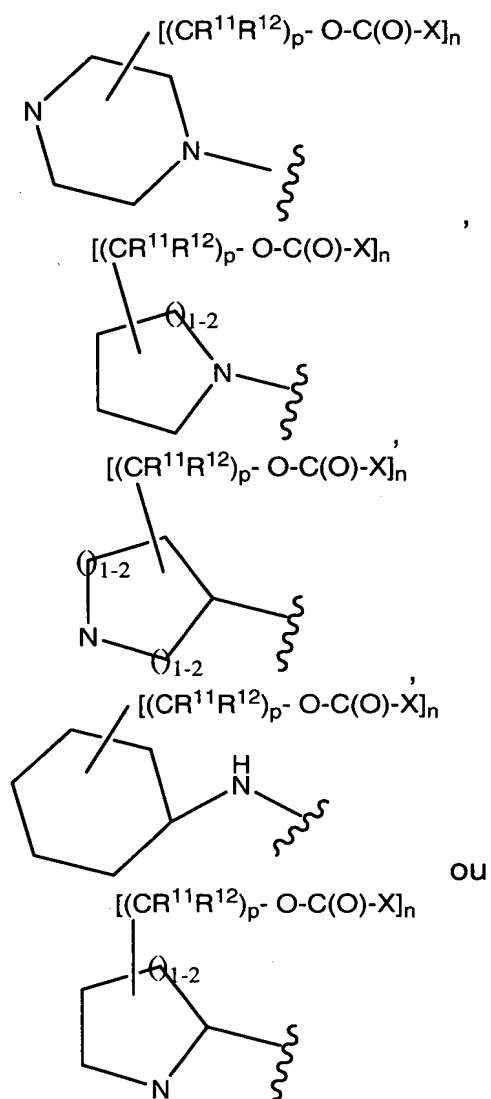
R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$,



e R^{13} é H.

Em outra modalidade, R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é



ou

em que X é $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$;

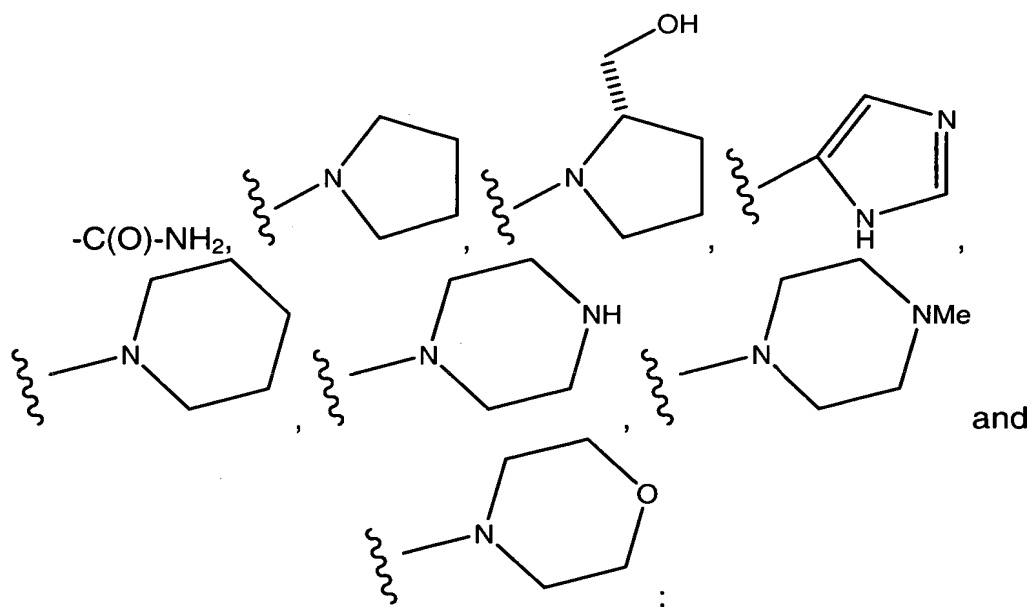
R^{11} é H;

R^{12} é H;

n é 1;

5 p é 1 ou 2;

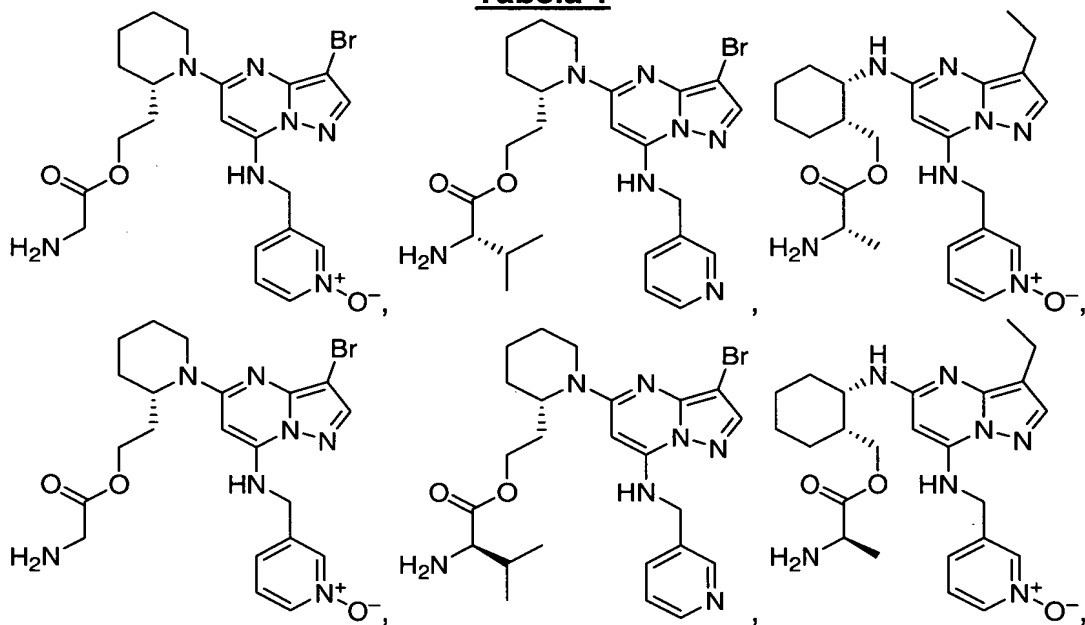
R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$,

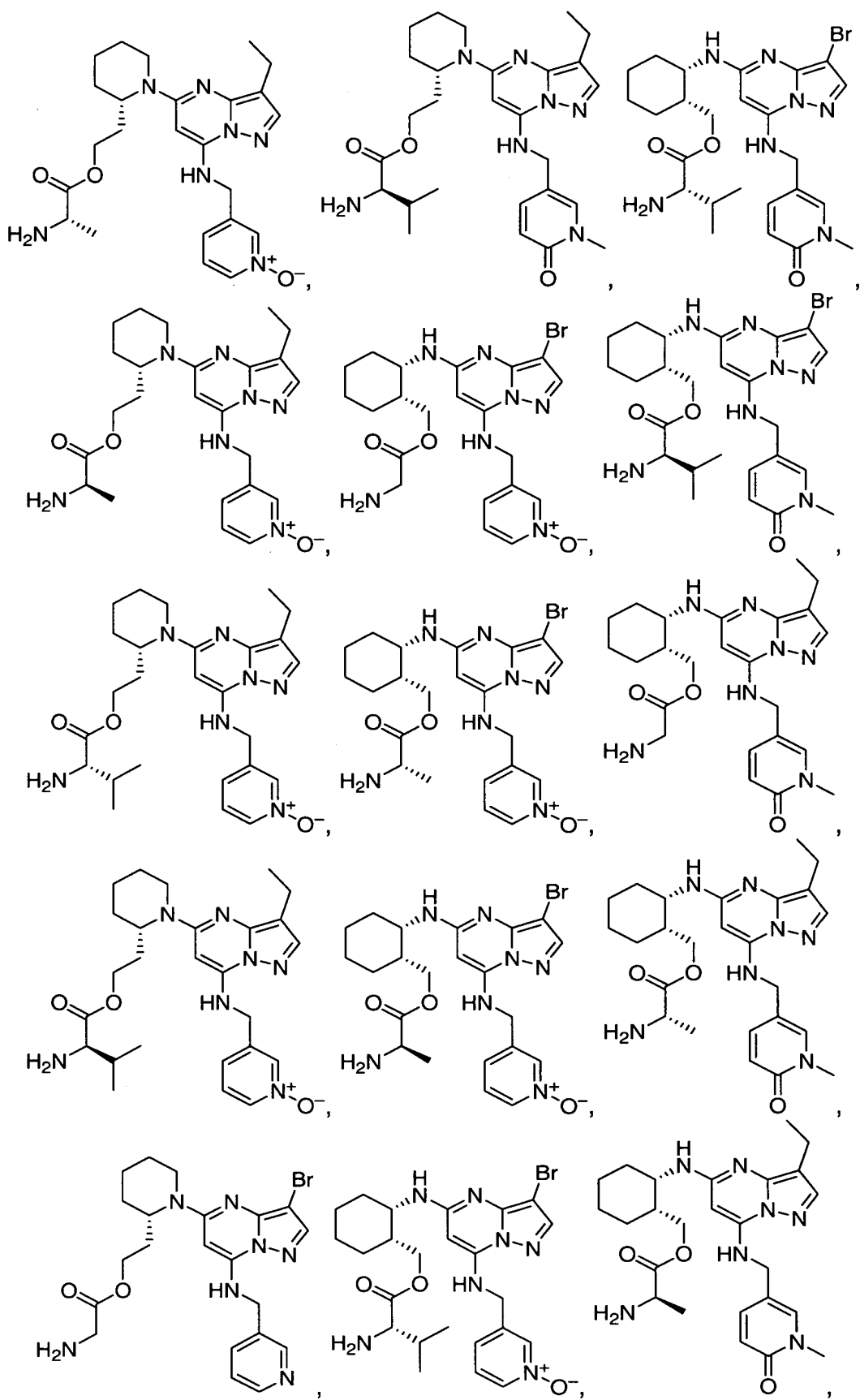


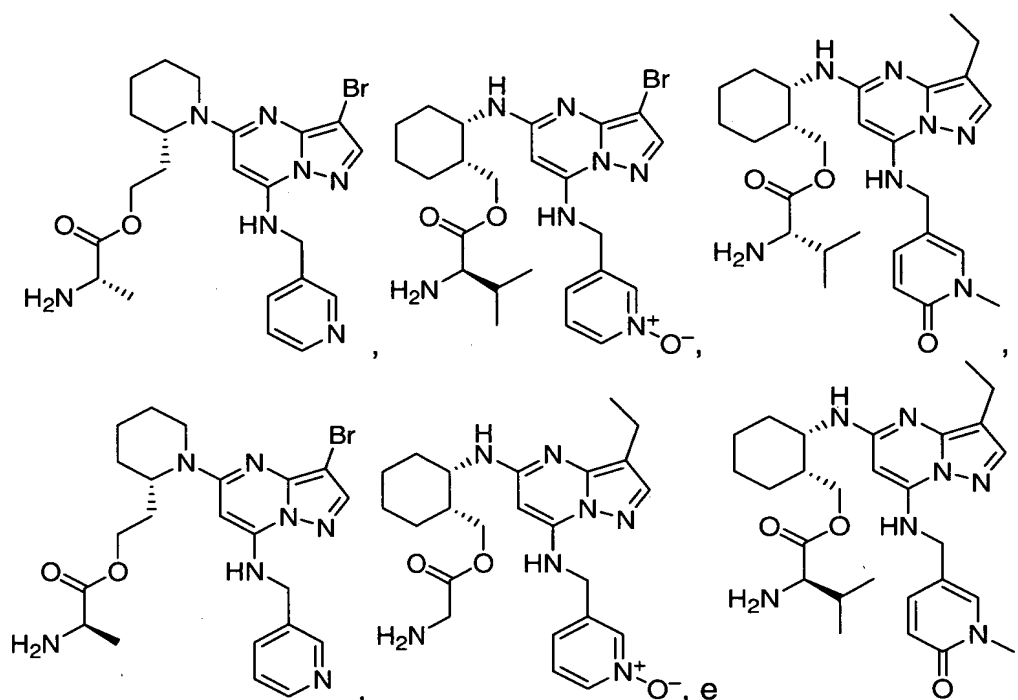
e R^{13} é H.

Todavia em outra modalidade, a presente invenção descreve as pirazolopirimidinas mostradas na **Tabela 1**.

Tabela 1







e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos, e ésteres destas.

Como estabelecido acima, os presentes compostos podem ser pró-fármacos de algumas das pirazolopirimidinas descritas nos Pedidos de Patente acima mencionados e aqui incorporados, Seriais Nos. 10/654.546 e 10/776.988.

Os compostos da invenção podem ser úteis como inibidores de proteína cinase e podem ser úteis no tratamento e prevenção de doenças proliferativas, por exemplo, câncer, inflamação e artrite. Eles podem também ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas tais como Doença de Alzheimer, doenças cardiovasculares, doenças virais e doenças fúngicas. Como utilizado acima, e em toda esta descrição, os seguintes termos, a menos que de outro modo indicado, devem ser entendidos como tendo os seguintes significados:

"Paciente" inclui tanto humanos quanto animais.

"Mamífero" significa humanos e outros animais mamíferos.

"Alquila" significa um grupo de hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado e compreendendo cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquila preferidos contêm cerca de 1 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquila mais preferidos contêm

cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquila linear. "Alquila inferior" significa um grupo tendo cerca de 1 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. "Alquila" pode ser não substituída ou opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, hidróxi, alcóxi, alquiltio, amino, -NH(alquil), -NH(cicloalquil), -N(alquil)₂, -O-C(O)-alquila, -O-C(O)-arila, -O-C(O)-cicloalquila, carbóxi e -C(O)O-alquila. Exemplos não-limitantes de grupos alquila adequados incluem metila, etila, n-propila, isopropila e t-butila.

"Alquenila" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquenila preferidos têm cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquenila linear. "Alquenila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. "Alquenila" pode ser não substituída ou opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em halo, alquila, arila, cicloalquila, ciano, alcóxi e -S(alquil). Exemplos não-limitantes de grupos alquenila adequados incluem etenila, propenila, n-butenila, 3-metilbut-2-enila, n-pentenila, octenila e decenila.

"Alquilenos" significa um grupo difuncional obtido por remoção de um átomo de hidrogênio de um grupo alquila que é definido acima. Exemplos não-limitantes de alquilenos incluem metileno, etileno e propileno.

"Alquenilenos" significa um grupo difuncional obtido por remoção de um hidrogênio de um grupo alquenila que é definido acima. Exemplos

não-limitantes de alquenileno incluem $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, e $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$.

"Alquinila" significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificada e compreendendo cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquinila preferidos têm cerca de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila inferior tais como metila, etila ou propila, são ligados a uma cadeia alquinila linear. "Alquinila inferior" significa cerca de 2 a cerca de 6 átomos de carbono na cadeia que pode ser linear ou ramificada. Exemplos não-limitantes de grupos alquinila adequados incluem etinila, propinila, 2-butinila e 3-metilbutinila. "Alquinila" pode ser não substituída ou opcionalmente substituída por um ou mais substituintes que podem ser iguais ou diferentes, cada substituinte sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila, arila e cicloalquila.

"Arila" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 6 a cerca de 14 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 a cerca de 10 átomos de carbono. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos aqui. Exemplos não-limitantes de grupos arila adequados incluem fenila e naftila.

"Heteroarila" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico aromático compreendendo cerca de 5 a cerca de 14 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que uma ou mais dos átomos de anel é um elemento exceto carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Heteroarilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. A "heteroarila" pode ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos aqui. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome raiz heteroarila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente, está presen-

te como um átomo de anel. Um átomo de nitrogênio de uma heteroarila podem ser opcionalmente oxidado no correspondente N-óxido. "Heteroarila" pode também incluir uma heteroarila como definido acima fundida a uma arila como definido acima. Exemplos não-limitantes de heteroarilas adequadas incluem piridila, pirazinila, furanila, tienila, pirimidinila, piridona (incluindo N-substituído piridonas), isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, tiazolila, pirazolila, furazanila, pirrolila, pirazolila, triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, pirazinila, piridazinila, quinoxalinila, ftalazinila, oxindolila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, benzofurazanila, indolila, azaindolila, benzimidazolila, benzotienila, quinolinila, imidazolila, tienopiridila, quinazolinila, tienopirimidila, pirrolopiridila, imidazopiridila, isoquinolinila, benzoazaindolila, 1,2,4-triazinila, benzotiazolila e similares. O termo "heteroarila" também refere-se às porções heteroarila parcialmente saturadas, tais como, por exemplo, tetraidroisoquinolila, tetraidroquinolila e similares.

"Aralquila" ou "arilalquila" significa um grupo aril-alquil- em que a arila e alquila são como previamente descrito. As aralquilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Exemplos não-limitantes de grupos aralquila adequados incluem benzila, 2-fenetila e naftalenilmetila. A ligação à porção origem é por meio da alquila.

"Alquilarila" significa um grupo alquil-aril- em que a alquila e arila são como previamente descrito. As alquilarilas preferidas compreendem um grupo alquila inferior. Exemplo não-limitante de um grupo alquilarila adequado é tolila. A ligação à porção origem é por meio da arila.

"Cicloalquila" significa um sistema de anel mono- ou multicíclico não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono. Anéis cicloalquila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel. A cicloalquila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definido acima. Exemplos não-limitantes de cicloalquila monocíclicas adequadas incluem ciclopropila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e similares. Exemplos

não-limitantes de cicloalquilas multicíclicas adequadas incluem 1-decalinila, norbornila, adamantila e similares.

"Cicloalquilalquila" significa uma porção cicloalquila como definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de cicloalquilalquilas adequadas incluem cicloexilmetila, adamantilmetila e similares.

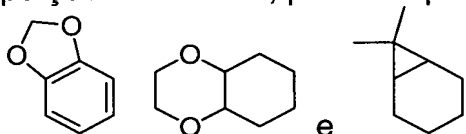
"Cicloalquenila" significa um sistema de anel mono ou multicíclico não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de carbono que contém pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Anéis cicloalquenila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 7 átomos de anel. A cicloalquenila pode ser opcionalmente substituída com um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definido acima. Exemplos não-limitantes de cicloalquenilas monocíclicas adequadas incluem ciclopentenila, cicloexenila, ciclohepta-1,3-dienila, e similares. Exemplo não-limitante de uma cicloalquenila multicíclica adequada é norbornilenila.

"Cicloalquenilalquila" significa uma porção cicloalquenila como definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de cicloalquenilalquilas adequadas incluem ciclopentenilmetila, cicloexenilmetila e similares.

"Halogênio" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo. Os preferidos são flúor, cloro e bromo.

"Substituinte de sistema de anel" significa um substituinte ligado a um sistema de anel aromático ou não-aromático que, por exemplo, substitui um hidrogênio disponível no sistema de anel. Substituintes de sistema de anel pode ser igual ou diferente, cada qual sendo independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, aralquila, alquilarila, heteroaralquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquini-la, alquilheteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, acila, aroyl, halo, nitro, ciano, carbóxi, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, aralcoxicarbonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquila, heterociclila, -O-C(O)-alquila, -O-

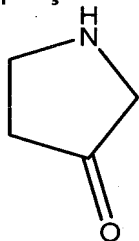
C(O)-arila, -O-C(O)-cicloalquila, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alquil), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alquil-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- e -SO₂NY₁Y₂, em que Y₁ e Y₂ podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, arila, cicloalquila, e aralquila. "Substituinte de sistema de anel" pode também significar uma única porção que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis nos dois átomos de carbono adjacentes (um H em cada carbono) em um sistema de anel. Exemplos de tal porção são metilenodióxi, etilenodióxi, -C(CH₃)₂- e similares que formam porções tais como, por exemplo:



"Heteroarilalquila" significa uma porção heteroarila como definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de heteroarilas adequadas incluem 2-piridinilmetila, quinolinilmetila e similares.

"Heterociclila" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico saturado não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento exceto carbono, por exemplo nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação. Não existe nenhum átomo de oxigênio e/ou enxofre adjacente presente no sistema de anel. Heterociclilas preferidas contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome de raiz heterociclila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente está presente como um átomo de anel. Qualquer -NH em um anel heterociclila pode existir protegido tal como, por exemplo, como um grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) e similares; tais proteções são também consideradas parte desta invenção. A heterociclila podem ser opcionalmente substituída por um ou mais "substituintes de sistema de anel" que podem ser iguais ou diferentes, e são como definidos aqui. O átomo de nitrogênio ou enxofre de uma heterociclila pode ser opcionalmente oxidado no correspondente N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido. Exemplos não-limitantes de anéis

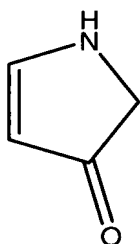
heterociclila monocíclicos adequados incluem piperidila, pirrolidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, 1,4-dioxanila, tetraidrofuranila, tetraidrotiofenila, lactam, lactona, e similares. "Heterociclila" pode também significar uma porção única (por exemplo, carbonila) que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis no mesmo átomo de carbono em um sistema de anel. Exemplo de tal porção é a pirrolidona:



"Heterociclilalquila" significa uma porção heterociclila como definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo origem. Exemplos não-limitantes de heterociclilalquilas adequados incluem piperidinilmetila, piperazinilmetila e similares.

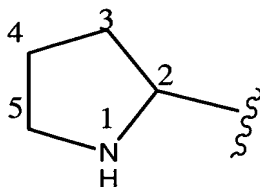
"Heterociclenila" significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico não-aromático compreendendo cerca de 3 a cerca de 10 átomos de anel, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 10 átomos de anel, em que um ou mais dos átomos no sistema de anel é um elemento exceto carbono, por exemplo, átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sozinho ou em combinação, e que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono ou ligação dupla carbono-nitrogênio. Não existe nenhum átomo de oxigênio e/ou enxofre adjacente presente no sistema de anel. Anéis heterociclenila preferidos contêm cerca de 5 a cerca de 6 átomos de anel. O prefixo aza, oxa ou tia antes do nome raiz heterociclenila significa que pelo menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, respectivamente está presente como um átomo de anel. A heterociclenila pode ser opcionalmente substituída por um ou mais substituintes de sistema de anel, em que "substituinte de sistema de anel" é como definido acima. O átomo de nitrogênio ou enxofre da heterociclenila pode ser opcionalmente oxidado no correspondente N-óxido, S-óxido ou S,S-dióxido. Exemplos não-limitantes de grupos heterociclenila adequados incluem 1,2,3,4- tetraidropiridinila, 1,2-diidropiridinila, 1,4-diidropiridinila, 1,2,3,6-tetraidropiridinila, 1,4,5,6-tetraidropirimidinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila,

2-imidazolinila, 2-pirazolinila, diidroimidazolila, diidrooxazolila, diidrooxadiazolila, diidrotiazolila, 3,4-diidro-2H-piranila, diidrofuranila, fluorodiidrofuranila, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenila, diidrotiofenila, diidrotiopiranila, e similares. "Heterociclenila" pode também significar uma única porção (por exemplo, carbonila) que simultaneamente substitui dois hidrogênios disponíveis no mesmo átomo de carbono em um sistema de anel. Exemplo de tal porção é pirrolidinona:



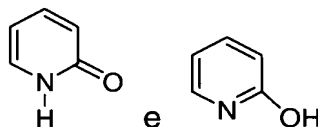
"Heterociclenilalquila" significa uma porção heterociclenila como definido acima ligada por meio de uma porção alquila (definida acima) a um núcleo

Deve-se observar que em heteroátomo contendo sistemas de anel desta invenção, não existe nenhum grupo hidroxila nos átomos de carbono adjacentes a um N, O ou S, bem como não existe nenhum grupo N ou S no carbono adjacente a outro heteroátomo. Desse modo, por exemplo, no anel:



não existe nenhum -OH ligado diretamente aos carbonos marcados 2 e 5.

Deve-se também observar que formas tautoméricas tais como, por exemplo, as porções:



são consideradas equivalentes em certas modalidades desta invenção.

"Alquinilalquila" significa um grupo alquinil-alquil- em que a alquinila e alquila são como previamente descrito. As alquinilalquilas preferidas contêm um grupo alquinila inferior e um alquila inferior. A ligação à por-

ção origem é por meio da alquila. Exemplos não-limitantes de grupos alquini-
alquila adequados incluem propargilmetila.

"Heteroaralquila" significa um grupo heteroaril-alquil- em que a
heteroarila e alquila são como previamente descrito. Heteroaralquilas prefe-
5 ridas contêm um grupo alquila inferior. Exemplos não-limitantes de grupos
aralquila adequados incluem piridilmetila, e quinolin-3-ilmetila. A ligação à
porção origem é por meio da alquila.

"Hidroxialquila" significa um grupo HO-alquil- em que alquila é
como previamente definido. As hidroxialquilas preferidas contêm alquila in-
10 ferior. Exemplos não-limitantes de grupos hidroxialquila adequados incluem
hidroximetila e 2-hidroxietila.

"Acila" significa um grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- ou cicloalquil-
C(O)-, em que os vários grupos são como previamente descrito. A ligação à
porção origem é por meio da carbonila. Acilas preferidas contêm uma alqui-
15 la inferior. Exemplos não-limitantes de grupos acila adequados incluem for-
mula, acetila e propanoíla.

"Aroíla" significa um grupo aril-C(O)- em que o grupo arila é co-
mo previamente descrito. A ligação à porção origem é por meio da carbonila.
Exemplos não-limitantes de grupos adequados incluem benzoíla e 1- naftoí-
20 la.

"Alcóxi" significa um grupo alquil-O- em que o grupo alquila é
como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos alcóxi ade-
quados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e n-butóxi. A ligação à
porção origem é por meio do oxigênio de éter.

25 "Arilóxi" significa um grupo aril-O- em que o grupo arila é como
previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos arilóxi adequados
incluem fenóxi e naftóxi. A ligação à porção origem é por meio do oxigênio
de éter .

"Aralquilóxi" significa um grupo aralquil-O- em que o grupo aral-
30 quila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos aral-
quilóxi adequados incluem benzilóxi e 1- ou 2-naftalenometóxi. A ligação à
porção origem é por meio do oxigênio de éter.

"Alquiltio" significa um grupo alquil-S- em que o grupo alquila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos alquiltio adequados incluem metiltio e etiltio. A ligação à porção origem é por meio do enxofre.

5 "Arltio" significa um grupo aril-S- em que o grupo arila é como previamente descrito. Exemplos não-limitantes de grupos ariltio adequados incluem feniltio e naftiltio. A ligação à porção origem é por meio do enxofre.

"Aralquiltio" significa um grupo aralquil-S- em que o grupo aralquila é como previamente descrito. Exemplo não limitante de um grupo aralquiltio adequado é benziltio. A ligação à porção origem é por meio do enxofre.

"Alcoxicarbonila" significa um grupo alquil-O-CO-.

Exemplos não-limitantes de grupos alcoxicarbonila adequados incluem metoxicarbonila e etoxicarbonila. A ligação à porção origem é por meio da carbonila.

"Arlloxicarbonila" significa um grupo aril-O-C(O)-. Exemplos não-limitantes de grupos arilloxicarbonila adequados incluem fenoxicarbonila e naftoxicarbonila. A ligação à porção origem é por meio da carbonila.

20 "Aralcoxicarbonila" significa um grupo aralquil-O-C(O)-. Exemplos não-limitantes de um grupo aralcoxicarbonila adequado é benziloxicarbonila. A ligação à porção origem é por meio da carbonila.

"Alquilsulfonila" significa um grupo alquil-S(O₂)-. Grupos preferidos são aqueles em que o grupo alquila é alquila inferior. A ligação à porção origem é por meio da sulfonila.

25 "Arilsulfonila" significa um grupo aril-S(O₂)-. A ligação à porção origem é por meio da sulfonila.

O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios no átomo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado sob as circunstâncias existentes não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. As combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis. Por "composto está-

vel' ou "estrutura estável" entende-se um composto que é suficientemente forte para sobreviver ao isolamento em um grau útil de pureza de uma mistura reacional, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

5 O termo "opcionalmente substituído" significa substituição opcional com os grupos especificados, radicais ou porções.

O termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico do referido composto após ser isolado de um processo sintético (por exemplo, de uma mistura reacional), ou fonte natural ou combinação destes. Desse modo, o
10 termo "purificado", "em forma purificada" ou "em forma isolada e purificada" para um composto refere-se ao estado físico do referido composto após ser obtido de um processo de purificação ou processos descritos aqui ou bem conhecidos pelo técnico versado (por exemplo, cromatografia, recristalização e similares), em pureza suficiente a ser caracterizável por técnicas analíticas
15 padrão descritas aqui ou bem conhecidas pelo técnico versado.

Deve-se também observar que qualquer carbono bem como heteroátomo com valências não satisfeitas no texto, esquemas, exemplos e tabelas aqui é assumido ter o número suficiente de átomo(s) de hidrogênio para satisfazer as valências.

20 Quando um grupo funcional em um composto é denominado "protegido", isto significa que o grupo está em forma modificada para impedir reações colaterais indesejadas no sítio protegido quando o composto é submetido a uma reação. Grupos de proteção adequados serão reconhecidos por aqueles com experiência ordinária na técnica, bem como por referência a livros didáticos padrão, tais como, por exemplo, T. W. Greene e outro,
25 *Protective Groups In Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nova Iorque.

Quando qualquer variável (por exemplo, arila, heterociclo, R², etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou na Fórmula I, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em ocorrência sim, ocorrência não.
30

Como aqui utilizado, o termo "composição" destina-se a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantida-

des especificadas, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, de combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

O termo "pró-fármaco" significa um composto (por exemplo, um precursor de fármaco) que é transformado *in vivo* para produzir outro composto ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato ou solvato do composto. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos (por exemplo, por processos metabólicos ou químicos), tais como, por exemplo, por meio de hidrólise no sangue. Uma descrição de pró-fármacos é fornecida em T. Higuchi e V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association e Pergamon Press. Uma descrição de Utilização de pró-fármacos é fornecida por T. Higuchi e W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

Por exemplo, se um composto de, por exemplo, pedido Serial nº 10/654.546 ou um sal farmaceuticamente aceitável, hidrato ou solvato do composto contiver um grupo funcional de ácido carboxílico, um pró-fármaco pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo de ácido com um grupo tal como, por exemplo, (C₁-C₈)alquila, (C₂-C₁₂)alcanoiloximetila, 1-(alcanoiloxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquila (tais como β-dimetilaminoetil), carbamoil-(C₁-C₂)alquila, N,N-di (C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C₂-C₃)alquila, e similares.

Similarmente, se um composto de, por exemplo, pedido Serial nº 10/776.988 contém um grupo funcional de álcool, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo de álcool com um grupo tal como, por exemplo, (C₁-C₆)alcanoiloximetila, 1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etila, 1-metil-1-((C₁-C₆)alcanoiloxi)etila, (C₁-C₆)alcoxicarboniloximetila, N-(C₁-C₆)alcoxicarbonilaminometila, sucinoíla, (C₁-C₆)alcanoíla, •-amino(C₁-C₄)alcanila, arilacila e •-aminoacila, ou •-aminoacil-•-aminoacila, onde cada grupo •-aminoacila é independentemente selecionado dos L-aminoácidos de ocorrência natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alquil)₂ ou glicosila (o radical que resulta da remoção de um grupo hidroxila da forma hemiacetal de um carboidrato), e similares.

Se um composto de, por exemplo, pedido Serial nº 10/776.988 incorpora um grupo amina funcional, um pró-fármaco pode ser formado pela substituição de um átomo de hidrogênio no grupo amina com um grupo tal como, por exemplo, R-carbonila, RO-carbonila, NRR'-carbonila onde R e R' são cada qual independentemente (C₁-C₁₀)alquila, (C₃-C₇) cicloalquila, benzila, ou R-carbonila é a •-aminoacila natural ou •-aminoacila natural, —C(OH)C(O)OY¹ em que Y¹ é H, (C₁-C₆)alquila ou benzila, —C(OY²)Y³ em que Y² é (C₁-C₄) alquila e Y³ é (C₁-C₆)alquila, carbóxi (C₁-C₆)alquila, amino(C₁-C₄)alquila ou mono-N— ou di-N,N-(C₁-C₆)alquilaminoalquila, —C(Y⁴)Y⁵ em que Y⁴ é H ou metila e Y⁵ é mono-N— ou di-N,N-(C₁-C₆)alquilamino morfolino, piperidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila, e similares.

Um ou mais compostos da invenção podem existir em formas não-solvatadas bem como solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis tais como água, etanol, e similares, e pretende-se que a invenção abranja ambas as formas solvatadas e não-solvatadas. "Solvato" significa uma associação física de um composto desta invenção com uma ou mais moléculas solventes. Esta associação física envolve graus variáveis de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos casos o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas solventes são incorporadas na treliça de cristal do sólido cristalino. "Solvato" abrange ambos os solvatos de fase de solução e isoláveis. Exem-

plos não-limitantes de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e similares. "Hidrato" é um solvato em que a molécula solvente é H₂O.

Um ou mais compostos da invenção pode opcionalmente ser convertido em um solvato. Preparação de solvatos é geralmente conhecida.

5 Desse modo, por exemplo, M. Caira e outro, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) descreve a preparação de solvatos do fluconazol antifúngico em acetato de etila bem como a partir de água. Preparações similares de solvatos, hemissolvato, hidratos e similares são descritas por E. C. van Tonder e outro, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artigo 12 (2004); e A. L. Bingham e
10 outro, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Um processo, não-limitante, típico envolve dissolver o composto inventivo em quantidades desejadas do solvente desejado (orgânico ou água ou misturas destes) em uma temperatura maior do que a ambiente, e resfriar a solução em uma taxa suficiente para formar cristais que são então isolados por métodos padrão. Técnicas analí-
15 cas tais como, por exemplo, espectroscopia de Infravermelho, mostraram a presença do solvente (ou água) nos cristais como um solvato (ou hidrato).

"Quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz " é entendido descrever uma quantidade de composto ou uma composição da presente invenção eficaz na inibição das doenças acima mencionadas e
20 desse modo produzindo o efeito terapêutico, melhorativo, inibidor ou preventivo desejado.

Os compostos da invenção podem formar sais que incluem-se também no escopo desta invenção. Referência a um composto da invenção aqui é entendida incluir referência a sais deste, a menos que de outro modo
25 indicado. O termo "sal(is)", como aqui empregado, denota sais acídicos formados com ácidos inorgânicos e/ou orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto da invenção contém tanto uma porção básica, tal como, porém não limitada a uma piridina ou imidazol, e uma porção acídica, tal como, po-
30 rém não limitada a um ácido carboxílico, zuitérions ("sais internos") podem ser formados e são incluídos no termo "sal(is)" como aqui utilizado. Sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitá-

veis) são preferidos, embora outros sais sejam também úteis. Sais dos compostos da invenção podem ser formados, por exemplo, reagindo-se um composto da invenção com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como aquele em que o sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos, ascorbatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, cloridratos, hidrobrometos, hidroiodetos, lactatos, maleatos, metanossulfonatos, naftalenossulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos (também conhecidos como tosilatos,) e similares. Adicionalmente, ácidos que são geralmente considerados adequados para a formação de sais farmacologicamente úteis de compostos farmacêuticos básicos são descritos, por exemplo, por P. Stahl e outro, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection e Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge e outro, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) - 33 201-217; e erson e outro, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nova Iorque; e em *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. em sua *website*). Estas descrições são incorporadas aqui por referência também.

Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal de álcali tais como sais de sódio, lítio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais como dicicloexilaminas, t-butil aminas, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos básicos contendo nitrogênio pode ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, e dibutila), haletos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, e estearila), haletos de arquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila), e outros.

Todos os tais sais de ácido e sais de base destinam-se a sais farmaceuticamente aceitáveis dentro do escopo da invenção e todos os sais de ácido e base são considerados equivalentes nas três formas dos correspondentes compostos para os propósitos da invenção.

5 Ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos incluem os seguintes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtidos por esterificação dos grupos hidróxi, em que a porção de não-carbonila da porção de ácido carboxílico do grupamento de éster é selecionado de alquila de cadeia linear ou ramificada (por exemplo, acetila, n-propila, t-butila, ou n-
10 butila), alcóxialquila (por exemplo, metoximetila), aralquila (por exemplo, benzila), ariloxialquila (por exemplo, fenoximetila), arila (por exemplo, fenila opcionalmente substituídas com, por exemplo, halogênio, C₁₋₄ alquila, ou C₁₋₄ alcóxi ou amino); (2) ésteres de sulfonato, tais como alquil- ou aralkilsulfonila (por exemplo, metanossulfonila); (3) ésteres de aminoácido (por exemplo, L-valila ou L-isoleucila); (4) ésteres de fosfonato e (5) ésteres de mono-,
15 di- ou trifosfato. Os ésteres de fosfato podem ser também esterificados, por exemplo, por um C₁₋₂₀ álcool ou derivado reativo deste, ou por um 2,3-di (C₆₋₂₄)acil glicerol.

Os compostos da invenção, e sais, solvatos, e ésteres destes,
20 podem existir em sua forma tautomérica (por exemplo, como um éter de amida ou imino). Todas as tais formas tautoméricas são contempladas aqui como parte da presente invenção.

Os compostos da invenção podem conter centros assimétricos ou quirais, e , portanto, existir em diferentes formas estereoisoméricas. É
25 pretendido que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, bem como misturas destes, incluindo misturas racêmicas, fazem parte da presente invenção. Além disso, a presente invenção abrange todos os isômeros geométricos posicionais. Por exemplo, se um composto da invenção incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, ambas as formas cis- e
30 trans-, bem como misturas, são abrangidas no escopo da invenção.

Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base em suas diferenças físicoquímicas por mé-

todos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, tal como, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracional. Enantiômeros podem ser separados convertendo a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral tal como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, por hidrólise) os diastereômeros individuais para os correspondentes enantiômeros puros. Além disso, alguns dos compostos da invenção podem ser atropisômeros (por exemplo, biarilas substituídas) e são considerados como parte desta invenção. Enantiômeros podem also ser separados pelo uso de coluna de HPLC quiral.

É também possível que os compostos da invenção possam existir em diferentes formas tautoméricas, e todas as tais formas são abrangidas dentro do escopo da invenção. Além disso, por exemplo, todas as formas de ceto-enol e imina-enamina dos compostos são incluídas na invenção.

Todos os estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros óticos e similares) dos presentes compostos (incluindo aqueles dos sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos bem como os sais, solvatos e ésteres de pró-fármacos), tais como aqueles que podem existir devido aos carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros, e formas diastereoméricas, são contempladas dentro do escopo desta invenção, quando são isômeros posicionais (tais como, por exemplo, 4-piridila e 3-piridila). (Por exemplo, se um composto da invenção incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, tanto as formas cis- quanto trans, bem como misturas, são abrangidas dentro do escopo da invenção. Além disso, por exemplo, todas as formas ceto-enol e imina-enamina dos compostos são incluídas na invenção.) Estereoisômeros individuais dos compostos da invenção podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isômeros, ou podem ser misturados, por exemplo, como racematos ou com todos os outros estereoisômeros, ou outros selecionados. Os centros quirais da presente invenção podem ter a configu-

ração S ou R como definido pelas Recomendações *IUPAC* 1974. A utilização dos termos "sal", "solvato", "éster" e similares, é destinada aplicar-se igualmente ao sal, solvato e éster de enantiômeros, estereoisômeros, rotâ-
5 meros, tautômeros, isômeros posicionais ou racematos dos compostos inventivos.

A presente invenção também abrange compostos isotopicamente rotulados da presente invenção que são idênticos àqueles mencionados aqui, porém para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa
10 atômica ou número de massa usualmente encontrado em natura. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , e ^{36}Cl , respectivamente.

15 Certos compostos isotopicamente rotulados da invenção (por exemplo, aqueles rotulados com ^3H e ^{14}C) são úteis em ensaios de distribuição de composto e/ou tecido de substrato. Isótopos tritiados (isto é, ^3H) e de carbono-14 (isto é, ^{14}C) são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tal como deutério (isto é, ^2H) pode fornecer certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica (por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem aumentada) e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente rotulados de Fórmula (I) podem geralmente ser preparados se-
20 guindo procedimentos análogos àqueles descritos nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, substituindo um reagente isotopicamente rotulado apropriado para um reagente não-isotopicamente rotulado.

Formas polimórficas dos compostos da invenção, e dos sais, solvatos e ésteres dos compostos da invenção, são destinadas a serem in-
30 cluídas na presente invenção.

O termo "composição farmacêutica" é também destinado a abranger tanto a composição de volume quanto as unidades de dosagem in-

dividuais compreendidas de mais do que um (por exemplo, dois) agentes farmacologicamente ativos tal como, por exemplo, um composto da presente invenção e um agente adicional selecionado das listas dos agentes adicionais descritos aqui, juntamente com quaisquer excipientes farmacologicamente inativos. A composição de volume e cada dosagem individual, podem conter quantidades fixas dos "agentes farmacologicamente ativos" supracitados". A composição de volume é material que ainda não foi formado em unidades de dosagem individual. Uma unidade de dosagem ilustrativa é uma unidade de dosagem oral tal como comprimidos, pílulas e similares. Similarmente, o método aqui descrito de tratamento de um paciente administrando-se composição farmacêutica da presente invenção é também destinado a abranger a administração da composição de volume supracitada e unidades de dosagem individual.

Os compostos de acordo com a invenção podem ter propriedades farmacológicas; em particular, os compostos da invenção podem ser inibidores de proteína cinases tais como, por exemplo, os inibidores das cinases dependentes de ciclina, proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK/ERK), glicogênio sintase cinase 3(GSK3beta) e similares. As cinases dependentes de ciclina (CDKs) incluem, por exemplo, CDC2 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 CDK8 e CDK9. Os novos compostos da invenção são esperados serem úteis na terapia de doenças proliferativas tais como câncer, doenças auto-imunes, doenças virais, doenças fúngicas, distúrbios neurológicos/neurodegenerativos, artrite, inflamação, anti-proliferativos (por exemplo, retinopatia ocular), neuronal, alopecia e doença cardiovascular. Muitas destas doenças e distúrbios são listados na U.S. 6.413.974 citados anteriormente, a descrição da qual é incorporada aqui.

Mais especificamente, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de uma variedade de cânceres, incluindo (porém não limitados a) os seguintes:

carcinoma, incluindo da bexiga, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não-pequena, cabeça e pescoço, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas,

estômago, cérvix, tireóide, próstata, e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa;

tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, Linfoma de célula T, linfoma de Hodgkins, linfoma não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa, linfoma de célula manto, mieloma, e linfoma de Burkett;

tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemia mielogenosa aguda e crônica, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica;

tumores de origem mesenquimatosa, incluindo fibrossarcoma e rabdomiossarcoma;

tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas; e

outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xenoderoma pigmentoso, ceratocantoma, câncer folicular de tireóide e sarcoma de Kaposi.

Devido ao papel chave das CDKs na regulação de proliferação celular em geral, inibidores podem agir como agentes citostáticos reversíveis que podem ser úteis no tratamento de qualquer processo de doença que caracteriza proliferação celular anormal, por exemplo, hiperplasia de próstata benigna, polipose de adenomatose familiar, neuro-fibromatose, aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulonefrite, restenose seguindo angioplastia ou cirurgia vascular, formação de cicatriz hipertrófica, doença do intestino inflamatória, rejeição a transplante, choque endotóxico, e infecções fúngicas.

Os compostos da invenção podem também ser úteis no tratamento de doença de Alzheimer, como sugerido pela recente descoberta de que a CDK5 está envolvida na fosforilação de proteína tau (*J. Biochem*, (1995) 117, 741-749).

Os compostos da invenção podem induzir ou inibir a apoptose. A resposta apoptótica é aberrante em uma variedade de doenças humanas.

Os compostos da invenção como moduladores de apoptose podem ser úteis no tratamento de câncer (incluindo, porém não limitado àqueles tipos mencionados acima), infecções virais (incluindo, porém não limitadas a herpesvírus, poxvírus, Epstein- Barr vírus, Sindbis vírus e adenovírus), prevenção de desenvolvimento de AIDS em indivíduos infectados com HIV, doenças autoimunes (incluindo porém não limitadas a lúpus sistêmico eritematoso, glomerulonefrite mediada por autoimunidade, artrite reumatóide, psoríase, doença do intestino inflamatória, e diabetes melito autoimune), distúrbios neurodegenerativos (incluindo porém não limitados à doença de Alzheimer, demência relacionada com a AIDS, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar), síndromes mielodisplásicas, anemia aplásica, dano isquêmico associado com infartos do miocárdio, acidente vascular cerebral e dano de reperfusão, arritmia, aterosclerose, doenças hepáticas relacionadas com o álcool ou induzidas por toxina, doenças hematológicas (incluindo porém não limitadas à anemia crônica e anemia aplásica), doenças degenerativas do sistema musculoesquelético (incluindo porém não limitadas à osteoporose e artrite), rinosinusite sensível à aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças dos rins e dor de câncer.

Os compostos da invenção, como inibidores das CDKs, podem modular o nível de síntese de RNA e DNA celular. Estes agentes, portanto, seriam úteis no tratamento de infecções virais (incluindo porém não limitadas a HIV, papiloma vírus humano, herpesvírus, poxvírus, Epstein-Barr vírus, Sindbis vírus e adenovírus).

Os compostos da invenção podem também ser úteis na quimioprevenção de câncer. A quimioprevenção é definida como inibindo o desenvolvimento de câncer invasivo ou bloqueando o evento mutagênico ou bloqueando a progressão de células pré-malignas que já sofreram um insulto ou inibindo a reincidência de tumor.

Os compostos da invenção podem também ser úteis na inibição de angiogênese e metástase de tumor.

Os compostos da invenção podem também agir como inibidores de outras proteína cinases, por exemplo, proteína cinase C, her2, raf 1, MEK1, MAP cinase, receptor de EGF, receptor de PDGF, receptor de IGF, PI3 cinase, wee1 cinase, Src, Abl e desse modo ser eficazes no tratamento de doenças associadas com outras proteína cinases.

Outro aspecto desta invenção é um método de tratar a mamífero (por exemplo, humano) tendo uma doença ou condição associada com as CDKs administrando uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do referido composto ao mamífero.

Uma dosagem preferida é de cerca de 0,001 a 500 mg / kg de peso corporal / dia do composto da invenção. Uma dosagem especialmente preferida é de cerca de 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal / dia de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do referido composto.

Os compostos desta invenção podem também ser úteis em combinação (administrados juntos, concomitantemente, por dose fixa ou seqüencialmente ou em uma forma (por exemplo, formulação) ou mais do que uma forma) com um ou mais dos tratamentos anticâncer tal como terapia de radiação, e/ou um ou mais agentes anticâncer selecionados do grupo consistindo em agentes citostáticos, agentes citotóxicos (tais como, por exemplo, porém não limitados a, agentes interativos de DNA (tais como cisplatina ou doxorubicina)); taxanos (por exemplo, taxotere, taxol); inibidores de topoisomerase II (tais como etoposida); inibidores de topoisomerase I (tais como irinotecan (ou CPT-11), camptostar, ou topotecan); agentes de interação de tubulina (tais como paclitaxel, docetaxel ou as epotilonas); agentes hormonais (tais como tamoxifeno); inibidores de sintase de timidilato (tais como 5-fluorouracila); anti-metabólitos (tais como metoxtrexato); agentes de alquilação (tais como temozolomida (TEMODARTM de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nova Jersey), ciclofosfamida); Inibidores de Farnesil proteína transferase (tais como, SARASARTM (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-diidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-

1-piperidinacarboxamida, ou SCH 66336 de Schering-Plough Corporation, Kenilworth, Nova Jersey), tipifarnib (Zarnestra® ou R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778123 (um inibidor de farnesil proteína transferase de Merck & Company, Whitehouse Station, Nova), BMS 214662 (um inibidor de farnesil proteína transferase de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, Nova); inibidores de transdução de sinal (tais como, Iressa® (ou gefitinib de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva® (cloridrato de erlotinib) (inibidores de EGFR cinase), anticorpos para EGFR (por exemplo, C225), GLEEVEC® (imatinib, um inibidor de C-abl cinase de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, Nova); interferons tais como, por exemplo, íntron (de Schering-Plough Corporation), Peg-Íntron (de Schering-Plough Corporation); combinações de terapia hormonal; combinações de aromatase; ara-C, adriamicina, citoxan, e gencitabina.

Outros agentes anticâncer (também conhecidos como anti-neoplásicos) incluem porém não estão limitados a Mostarda de uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, oxaliplatina (ELOXATIN™ de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, France), Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Teniposida 17β-Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoxomestersona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, MetilTestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansa crina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux® (cetuximab de Bristol-Myers Squibb), Lipossômico,

Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225 (from Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha), e Campath.

Os compostos desta invenção podem especificamente ser úteis em combinação (administrados juntos, concomitantemente ou seqüencialmente) com temozolomida e/ou terapia de radiação.

Se formulados como dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem descrita aqui e o outro agente farmaceuticamente ativo ou tratamento dentro de sua faixa de dosagem. Por exemplo, o inibidor de CDC2 olomucina foi descoberto agir sinergicamente com agentes citotóxicos conhecidos na indução da apoptose (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897. Os compostos da invenção podem também ser administrados seqüencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos conhecidos quando uma formulação de combinação é imprópria. A invenção não é limitada na seqüência de administração; compostos da invenção podem ser administrados ou antes de, ou após a administração do agente anticâncer ou citotóxico conhecido. Por exemplo, a atividade citotóxica do inibidor de cinase dependente de ciclina flavopiridol é afetada pela seqüência de administração com agentes anticâncer. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Tais técnicas incluem-se nas experiências de pessoas versadas na técnica, bem como médicos atendentes.

Conseqüentemente, em um aspecto, esta invenção inclui combinações compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato destes, e uma quantidade de um ou mais tratamentos anticâncer e agentes anticâncer listados acima em que as quantidades dos compostos / tratamentos resultam em efeito terapêutico desejado.

As propriedades farmacológicas dos compostos desta invenção podem ser confirmadas por diversos ensaios farmacológicos. Os ensaios farmacológicos exemplificados que são descritos posteriormente foram realizados com os compostos de acordo com a invenção e seus sais.

Esta invenção é também direcionada às composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster do referido composto e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 Para preparar composições farmacêuticas dos compostos descritos por esta invenção, veículos farmaceuticamente aceitáveis, inertes, podem ser sólidos ou líquidos. Preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, selos e supositórios. Os pós e comprimidos podem ser compreendidos de cerca de 5 a cerca de 95 por
10 cento de ingrediente ativo. Veículos sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar ou lactose. Comprimidos, pós, selos e cápsulas podem ser utilizados com formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral. Exemplos de veículos farmaceuticamente aceitáveis e métodos de fabricação
15 para várias composições podem ser encontrados em A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edição, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Preparações em forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo pode ser mencionado água ou soluções de
20 água – propileno glicol para injeção parenteral ou adição de adoçantes e opacificantes para soluções, suspensões e emulsões orais. Preparações de forma líquida podem também incluir soluções para administração intranasal.

Preparações aerossóis adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que podem ser em combinação com um
25 veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um gás comprimido inerte, por exemplo, nitrogênio.

São também incluídas preparações em forma sólida que são pretendidas para serem convertidas, imediatamente antes do uso, para preparações de forma líquida para administração oral ou parenteral ad-
30 ministration. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos da invenção podem também ser transdermicamente liberáveis. As composições transdérmicas podem tomar a forma de cremrs, loções, aerosóis e/ou emulsões e podem ser incluídas em um emplastro transdérmico do tipo matriz ou reservatório como são convencionais na técnica para este propósito.

Os compostos desta invenção podem também ser liberados subcutaneamente.

Preferivelmente o composto é administrado oralmente ou intravenosamente. Métodos de administração de combinação podem também ser empregados, especialmente se agentes de combinação são utilizados no tratamento.

Preferivelmente, a preparação farmacêutica é em uma forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias de tamanho adequado contendo quantidades apropriadas do componente ativo, por exemplo, uma quantidade eficaz para atingir o propósito desejado.

A quantidade de composto ativo em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg, mais preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, de acordo com a aplicação particular.

A dosagem real empregada pode ser variada dependendo dos requisitos da paciente e a severidade da condição que está sendo tratada. A determinação do regime de dosagem apropriado para uma situação particular inclui-se na experiência da técnica. Para conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia quando requerido.

A quantidade e freqüência de administração dos compostos da invenção e/ou dos sais farmaceuticamente aceitáveis destes serão reguladas de acordo com o diagnóstico do médico atendente considerando tais fatores como idade, condição e tamanho do paciente, bem como a severidade dos sintomas que estão sendo tratados. Um regime de dosagem diário recomendado típico para administração oral pode variar de cerca de 1

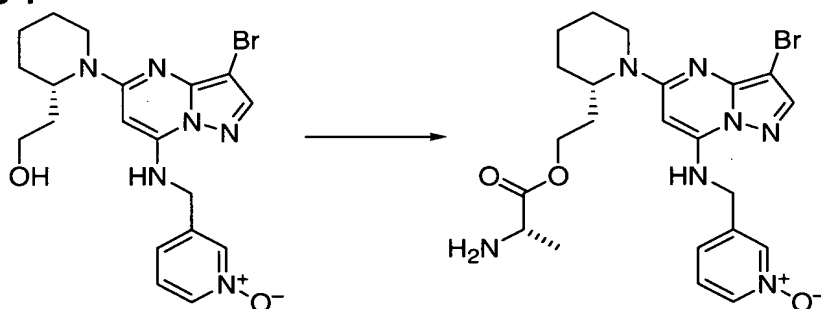
mg/dia a cerca de 500 mg/dia, preferivelmente 1 mg/dia a 200 mg/dia, em duas a quatro doses divididas.

Outro aspecto desta invenção é um *kit* compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do referido composto e um portador, veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

Todavia outro aspecto desta invenção é um *kit* compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do referido composto e uma quantidade de pelo menos uma terapia anticâncer / ou agente anticâncer listado acima, em que as quantidades dos dois ou mais ingredientes resulta em efeito terapêutico desejado.

A invenção descrita aqui é exemplificada pelas seguintes preparações e exemplos que não devem ser construídos para limitar o escopo da descrição. Séries de reação mecanísticas alternativas e estruturas análogas serão evidentes para aqueles versados na técnica.

EXEMPLO 1

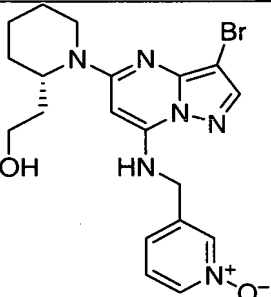
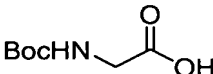
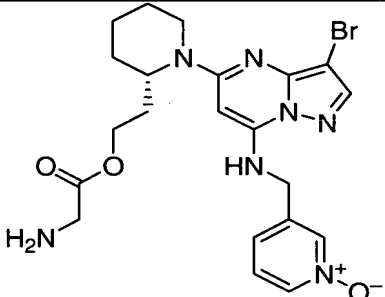
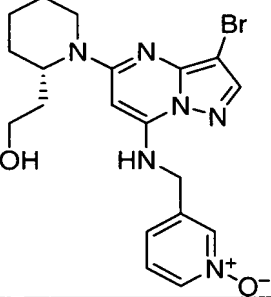
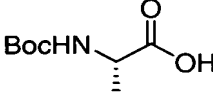
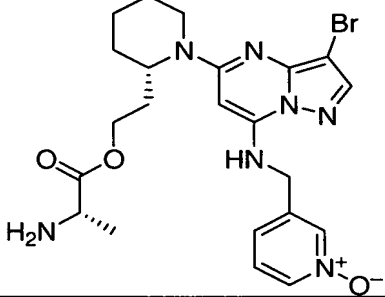
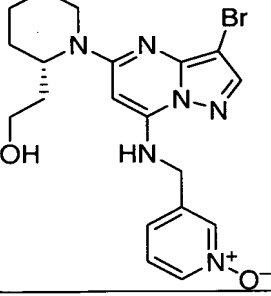
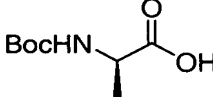
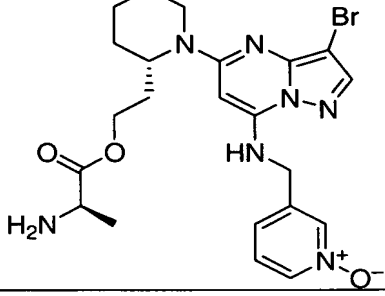


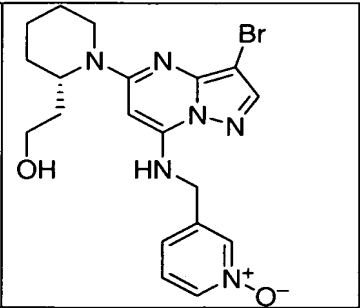
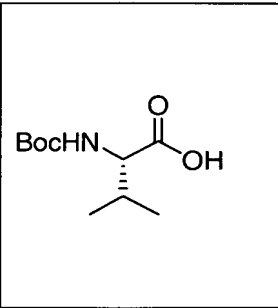
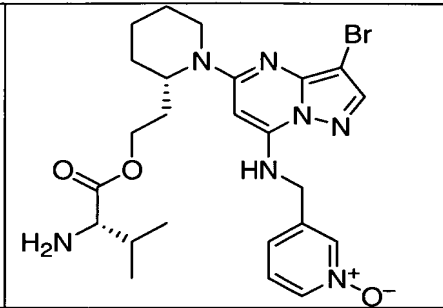
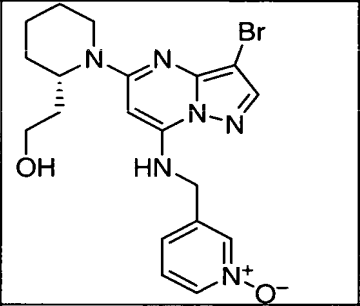
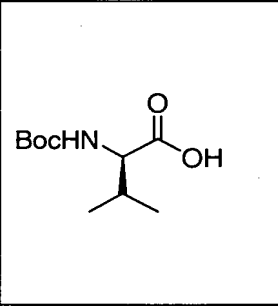
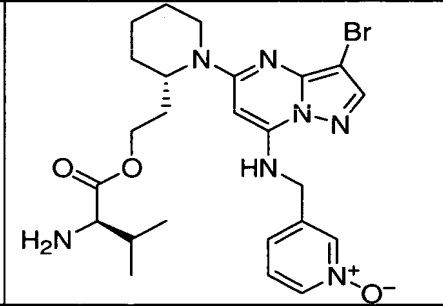
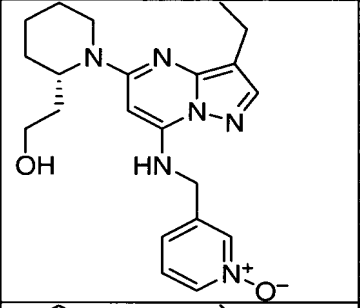
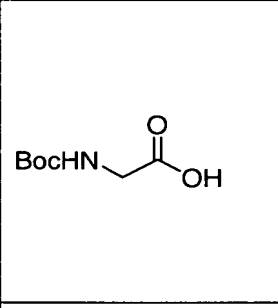
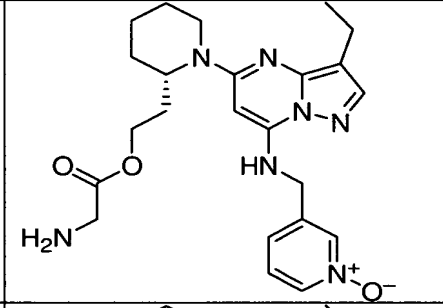
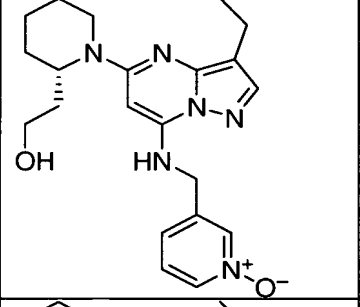
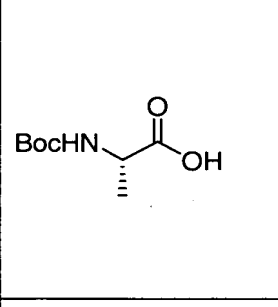
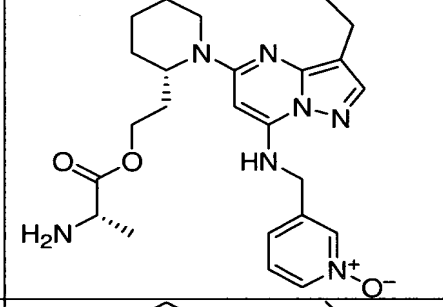
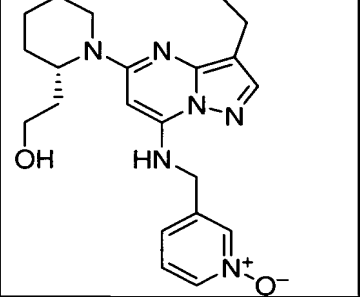
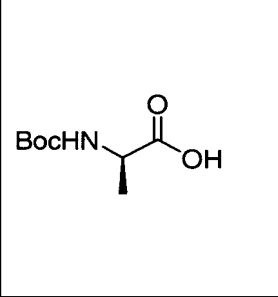
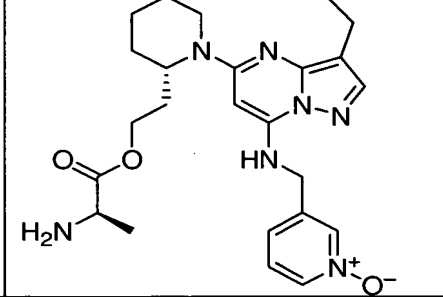
Uma solução de N-t-Boc-alanina (0,09 g) em tetraidrofurano ("THF") (0,1 mL) foi tratada com carbonildiimidazol (0,88 g) em temperatura ambiente durante uma hora. O álcool de partida (0,2 g) (como preparado no WO 2004/022561) e imidazolida de sódio (0,012g) foi adicionado à mistura reacional e a mistura resultante foi aquecida a 50 °C em tubo selado durante a noite. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e saciada com NH₄Cl saturado. A camada orgânica foi lavada com água e NaCl saturado, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo.

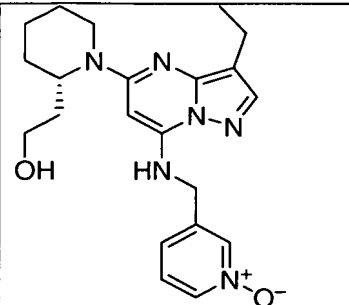
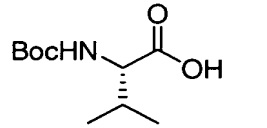
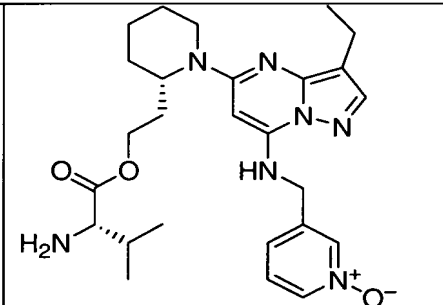
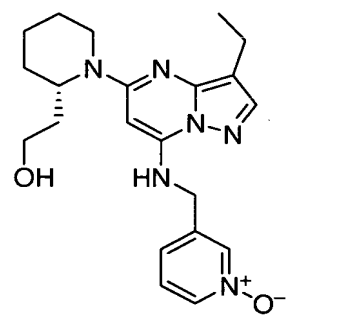
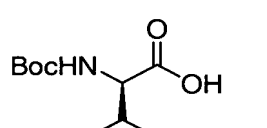
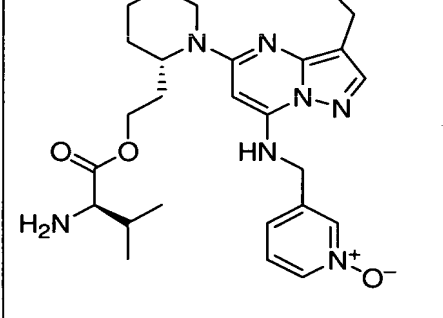
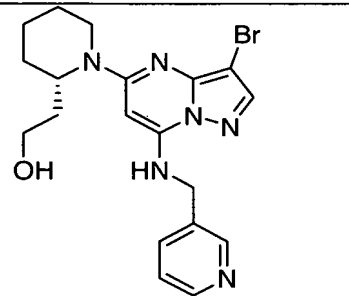
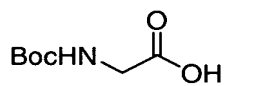
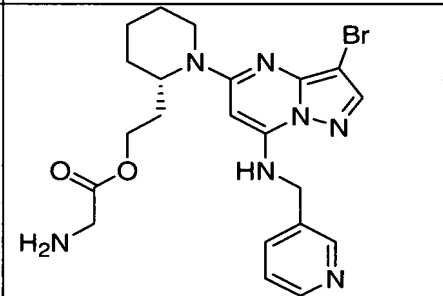
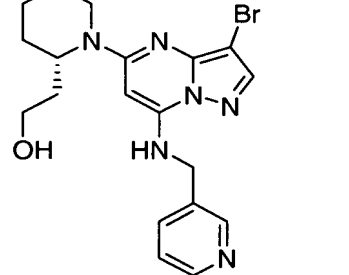
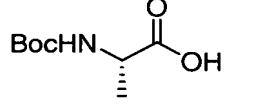
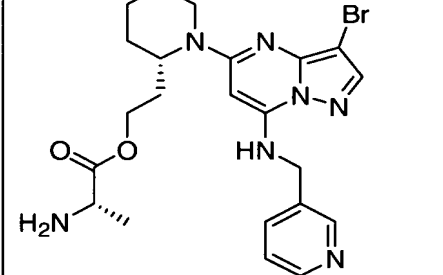
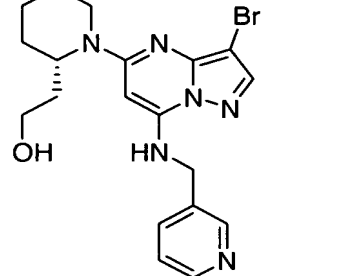
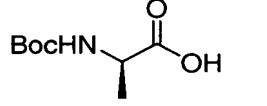
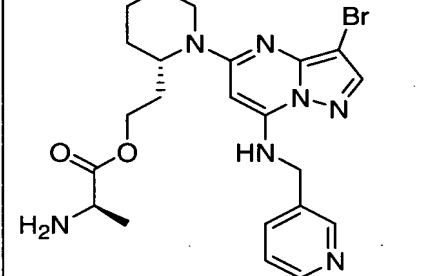
O produto cru foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando uma solução de 10:1 de CH_2Cl_2 como eluente para fornecer o produto puro (0,05g, 19% de produção). LCMS: $\text{M}+\text{H}=619$.

- O produto puro (0,05 g) foi agitado em uma solução de 4M de HCl (0,5 mL) em MeOH durante a noite e concentrado. O resíduo foi diluído com uma solução a 20% de MeOH em CH_2Cl_2 e agitado com 0,2 g de NaHCO_3 . A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por TLC preparativa para fornece o produto puro (0,01g, 25% de produção). LCMS: $\text{M}+\text{H}=519$.
- 10 Por um procedimento similar, apenas substituindo os compostos na coluna 2 de Tabela 2 e o aminoácido apropriado na Coluna 3 de Tabela 2, os compostos mostrados na Coluna 4 de **Tabela 2** são preparados.

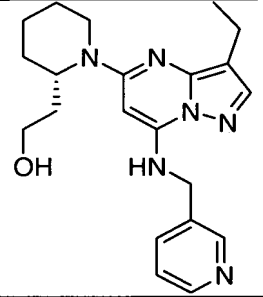
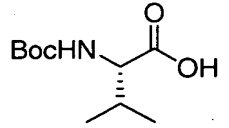
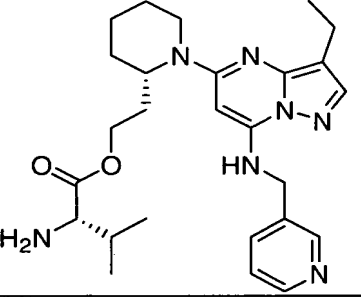
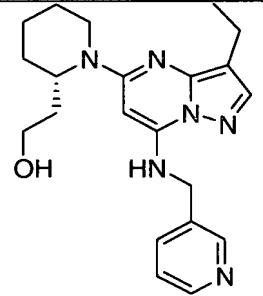
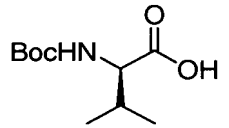
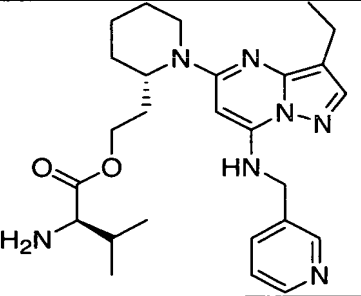
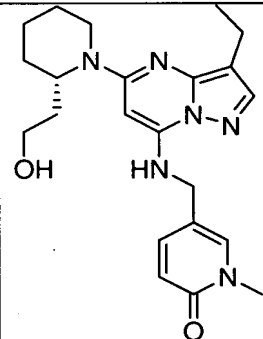
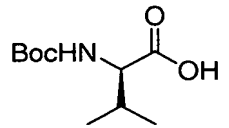
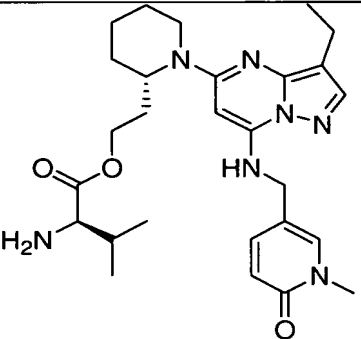
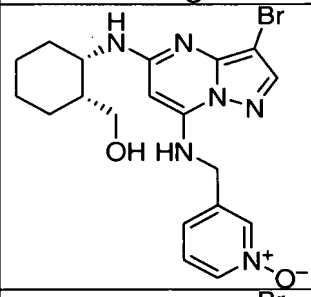
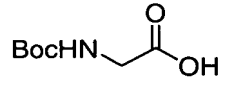
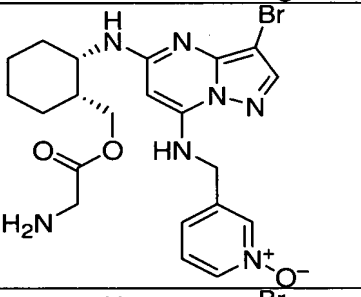
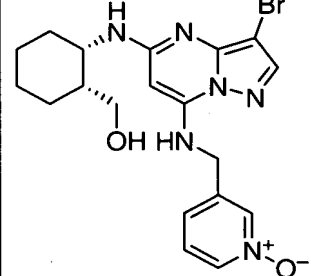
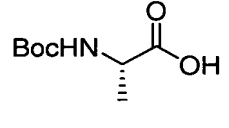
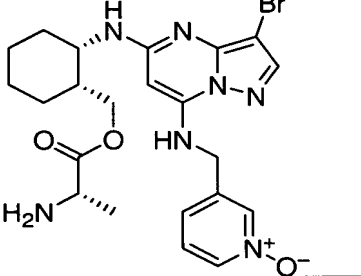
Tabela 2

Ex.	Coluna 2	Coluna 3	Coluna 4
2			
3			
4			

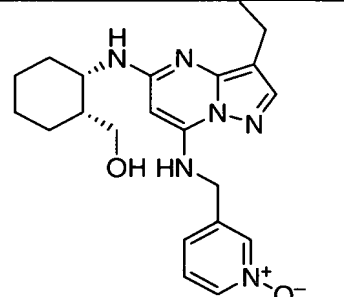
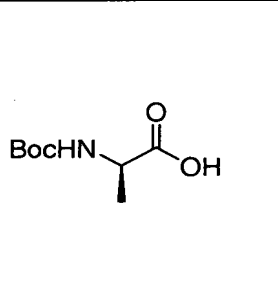
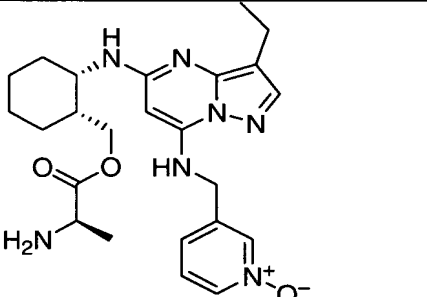
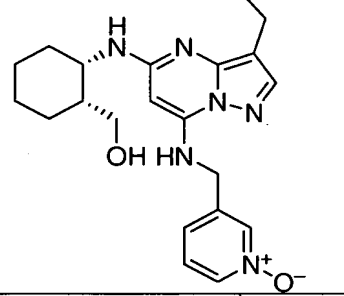
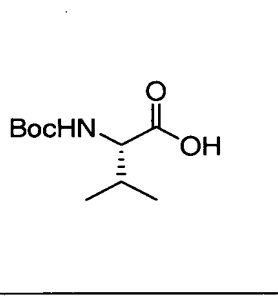
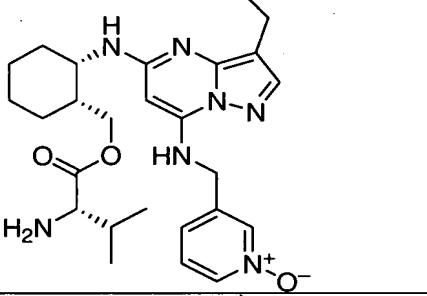
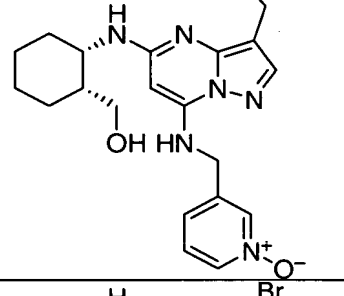
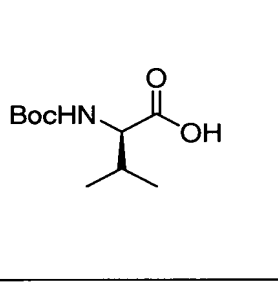
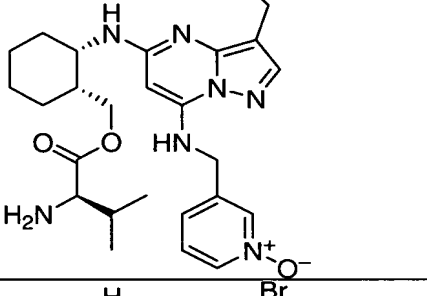
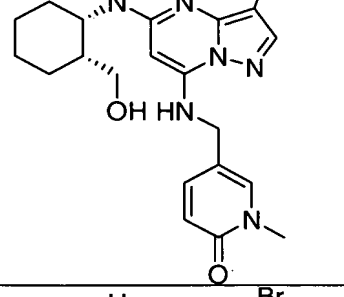
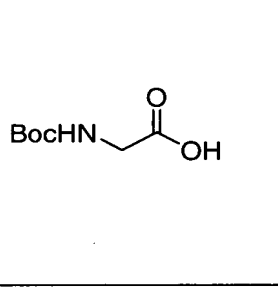
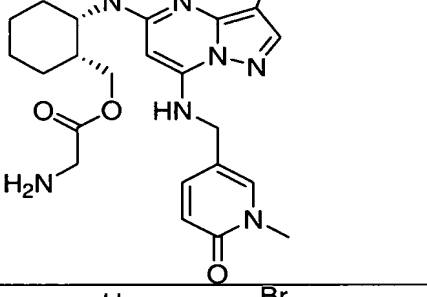
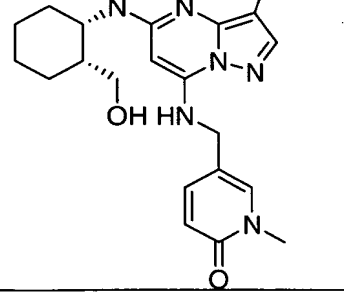
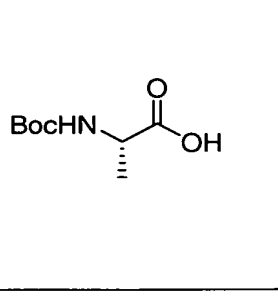
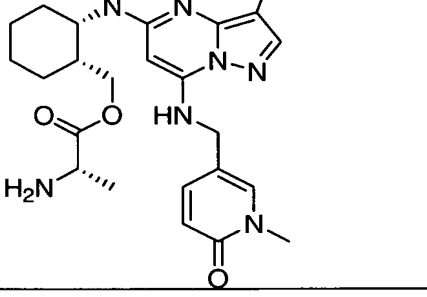
5			
6			
7			
8			
9			

10			
11			
12			
13			
14			

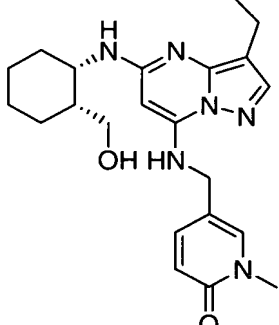
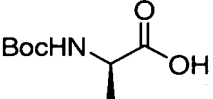
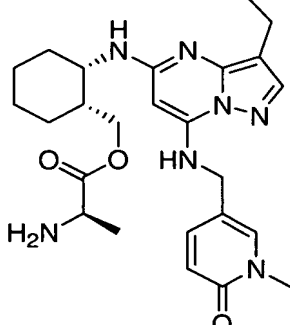
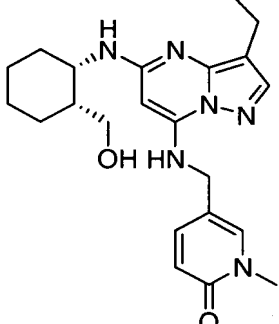
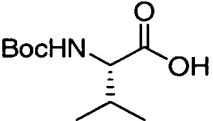
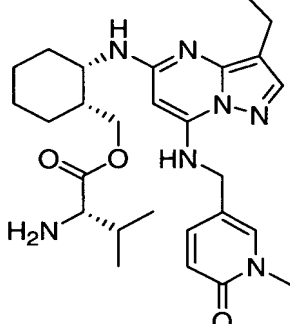
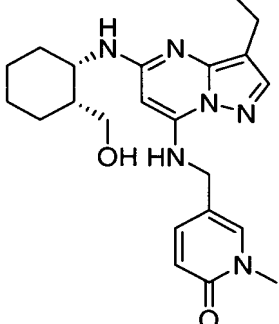
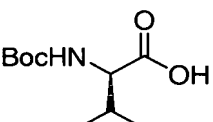
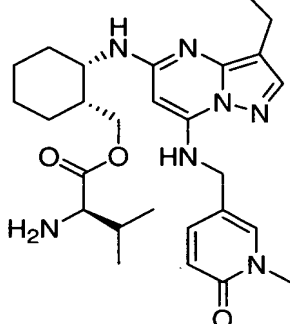
15			
16			
17			
18			
19			

20			
21			
22			
23			
24			

25			
26			
27			
28			
29			

30			
31			
32			
33			
34			

35			
36			
37			
38			
39			

40			
41			
42			

ENSAIO: O ensaio sobre os compostos da presente invenção pode ser realizado como segue. Detalhes são also descrito em U.S. 7.119.200.

CONSTRUÇÕES DE BACULOVÍRUS: Ciclinas A e E são clonadas em pVL1393 (Pharmingen, La Jolla, California) por PCR, com a adição de 5
 5 resíduos de histidina na extremidade de terminal amino para permitir a purificação na resina de níquel. As proteínas expressas são aproximadamente de 46 kDa (ciclina E) e 50 kDa (ciclina A). A CDK2 é também clonada em pVL1393 por PCR, com a adição de um rótulo de epítipo de hemaglutinina
 10 na extremidade de terminal carbóxi (YDVPDYAS). A proteína expressa é aproximadamente de 34 kDa de tamanho.

PRODUÇÃO DE ENZIMA: Baculoviroses recombinantes expressando ciclinas A, E e CDK2 são co-infectadas em células SF9 em uma multi-

plicidade igual de infecção (MOI=5), durante 48 horas. Células são coletadas por centrifugação a 1000 RPM durante 10 minutos, em seguida péletes contendo ciclina (E ou A) lisadas em gelo durante 30 minutos em cinco vezes o volume de pélete de tampão de lise, contendo 50 mM de Tris pH 8,0, 150 mM de NaCl, NP40 a 1%, 1 mM de DTT e inibidores de protease (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). Lisados são centrifugados a 15000 RPM durante 10 minutos e o sobrenadante retido. 5 ml de contas de níquel (para um litro de células SF9) são lavados três vezes em tampão de lise (Qiagen GmbH, Alemanha). Imidazol é adicionado ao sobrenadante de baculovírus em uma concentração final de 20 mM, em seguida incubado com as contas de níquel durante 45 minutos a 4° C. Proteínas são eluídas com tampão de lise contendo 250 mM de imidazol. Eluato é dializado durante a noite em 2 litros de tampão de cinase contendo 50 mM de Tris pH 8,0, 1mM DTT, 10 mM de MgCl₂, 100 µM de ortovanadato de sódio e 20% de glicerol. Enzima é armazenada em alíquotas a -70°C.

ENSAIO DE CINASE *IN VITRO*: Ensaios de Ciclina E/CDK2 cinase são realizados em placas de 96 cavidades de ligação de pouca proteína (Corning Inc, Corning, Nova Iorque). Enzima é diluída para uma concentração final de 50 µg/ml em tampão de cinase contendo 50 mM de Tris pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1mM de DTT, e 0,1 mM de ortovanadato de sódio. O substrato usado nestas reações é um peptídeo biotinilado derivado de Histona H1 (de Amersham, UK). O substrato é descongelado sobre gelo e diluído para 2 µM em tampão de cinase. Os compostos são diluídos em 10% de DMSO para concentrações desejáveis. Para cada reação de cinase, 20 µl de 50 µg/ml de solução de enzima (1 µg de enzima) e 20 µl da solução de substrato a 2 µM são misturados, em seguida combinado com 10 µl de composto diluído em cada cavidade para teste. A reação de cinase é iniciada pela adição de 50 µl de 2 µM de ATP e 0,1 µCi de 33P-ATP (de Amersham, UK). A reação é deixada prosseguir durante 1 hora em temperatura ambiente. A reação é interrompida pela adição de 200 µl de tampão de interrupção contendo 0,1% de Triton X-100, 1 mM de ATP, 5 mM de EDTA, e 5 mg/ml de contas de SPA revestida por estreptavidina (de Amersham, UK)

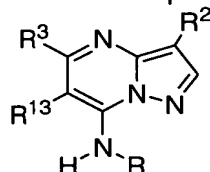
durante 15 minutos. As contas de SPA são então capturadas sobre placa filtrante GF/B de 96 cavidades (Packard/Perkin Elmer Life Sciences) utilizando uma coletora universal Filtermate (Packard/Perkin Elmer Life Sciences.). Os sinais não-específicos são eliminados lavando as contas duas vezes com 2M de NaCl, em seguida duas vezes com 2 M de NaCl com 1% de ácido fosfórico. O sinal radioativo é então medido utilizando uma registradora de cintilação líquida de 96 cavidades TopCount (de Packard/Perkin Elmer Life Sciences).

DETERMINAÇÃO DE IC₅₀: As curvas de resposta de dose são plotadas a partir de dados de inibição gerados, cada qual em duplicata, de diluições seriais de 8 pontos de compostos inibitórios. A concentração de composto é plotada contra % de atividade de cinase, calculada por CPM de amostras tratadas divididas por CPM de amostras não-tratadas. Para gerar valores de IC₅₀, as curvas de resposta de dose são então ajustadas para uma curva sigmoidal padrão e valores IC₅₀ são derivados por análise de regressão não-linear.

Enquanto que a presente invenção foi descrita em conjunto com as modalidades específicas mencionadas acima, muitas alternativas, modificações e outras variações destas serão evidentes para aqueles versados na técnica. Todas as tais alternativas, modificações e variações são destinadas a incluir-se no espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster do referido composto, o referido composto tendo a Fórmula:

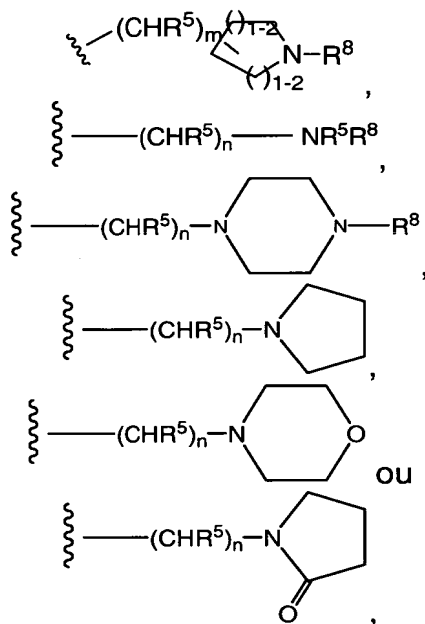


em que:

- 5 R é H, alquila, alquenila, alquinila, arilalquila, arilalquenila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquenilalquila, alquinilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarilalquila (ou N-óxido da referida heteroarila),

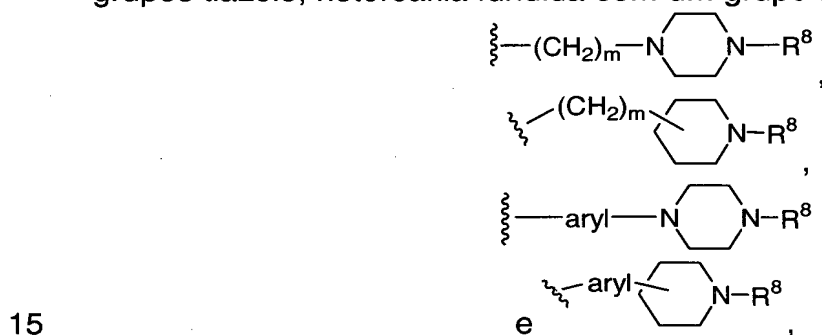
-(CHR⁵)_n-arila,

-(CHR⁵)_n-heteroarila,



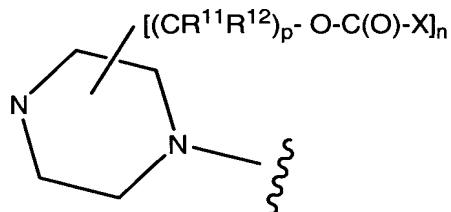
- 10 em que cada das referidas alquila, alquenila, alquinila, arila, cicloalquila, heterociclila, e heteroarila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterociclilalquila, CF₃, OCF₃, CN, -OR⁵, -NR⁵R¹⁰, -C(R⁴R⁵)_p-R⁹,
 15 -N(R⁵)Boc, -(CR⁴R⁵)_pOR⁵, -C(O₂)R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R¹⁰, -SO₃H, -SR¹⁰, -S(O₂)R⁷, -S(O₂)NR⁵R¹⁰, -N(R⁵)S(O₂)R⁷, -N(R⁵)C(O)R⁷ e -N(R⁵)C(O)NR⁵R¹⁰;

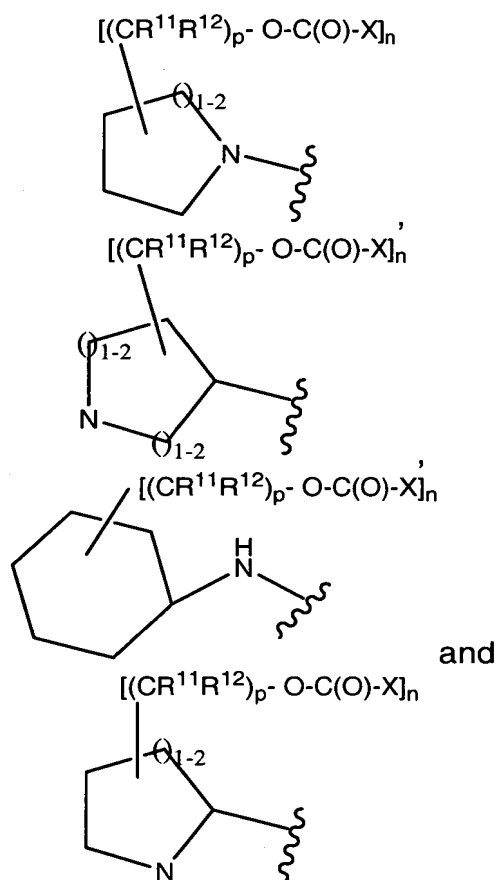
R^2 é selecionado do grupo que consiste em R^9 , alquila, alquenila, alquinila, CF_3 , heterociclila, heterociclilalquila, halogênio, haloalquila, arila, arilalquila, heteroarilalquila, alquinilalquila, cicloalquila, heteroarila, alquila substituída com 1-6 R^9 grupos que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados da lista de R^9 mostrada abaixo, arila substituída com 1-3 grupos arila ou heteroarila que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de fenila, piridila, tiofenila, furanila e grupos tiazolo, arila fundida com um grupo arila ou heteroarila, heteroarila substituída com 1-3 grupos arila ou heteroarila que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados de fenila, piridila, tiofenila, furanila e grupos tiazolo, heteroarila fundida com um grupo arila ou heteroarila,



em que uma ou mais da arila e/ou uma ou mais da heteroarila nas definições acima mencionadas for R^2 pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^6$, $-S(O_2)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, CF_3 , alquila, arila e OCF_3 ;

R^3 é selecionado do grupo que consiste nas porções heterociclila:





em que:

X é selecionado do grupo que consiste em

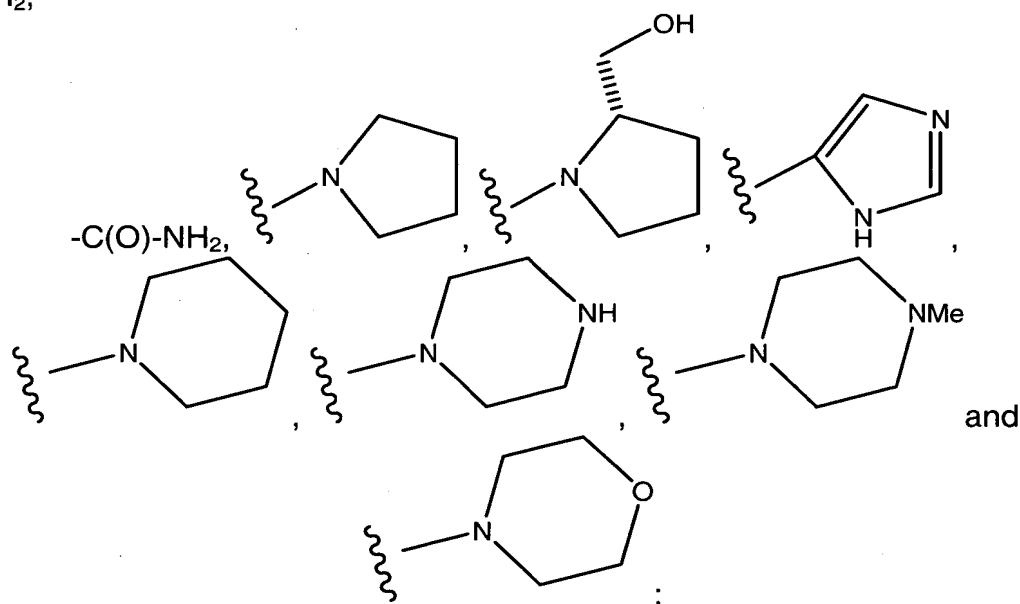
- $(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;
- $(CH_2)_{1-3}-NHR^8$;
- 5 - $(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;
- $(CH_2)_{1-3}-O-P(O)(OH)_2 \cdot 2NMG$
- $P(O)(OH)_2 \cdot 2NMG$;
- $(CH_2)_{1-3}-(O-CH_2CH_2)_{5000}-OCH_3$;
- $CH(CH_2OH)(NH_2)$;
- 10 - $CH(CH_2CH_2NH_2)(NH_2)$;
- $(CH_2)_{1-3}-NHR^8$;
- $O-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;
- $(CH_2)_{1-3}-(O-CH_2CH_2)_{2000}-OCH_3$;
- $(CHR^4)-OPO_3H_2 \cdot 2NMG$;
- 15 - $(CHR^4)-OPO_3H_2$; e
- $O-C(O)-OR^{11}$;

R^{11} é H ou alquila;

R^{12} é selecionado do grupo que consiste em:

- H, halo, alquila, arilalquil-, em que cada das referidas alquila e arila podem ser não substituídas ou opcionalmente independentemente substituídas com uma ou mais porções independentemente selecionados de halo, hidróxi, al-
- 5 cóxi, amino, $-O-P(O)(OH)_2$ ou $-O-P(O)(OH)_2$. 2NMG;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(CH_2)_1-3NH_2$,



R^4 é H, halo ou alquila;

- 10 R^5 é H, alquila, arila ou cicloalquila;

- R^6 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, arila, arilalquila, arilalquenila, cicloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, em que cada das referidas alquila, arila, arilalquila, cicloal-
- 15 quila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila pode ser não substituída ou opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, hete-
- 20 rociclilalquila, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-C(R^4R^5)_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-SO_3H$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ e $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;

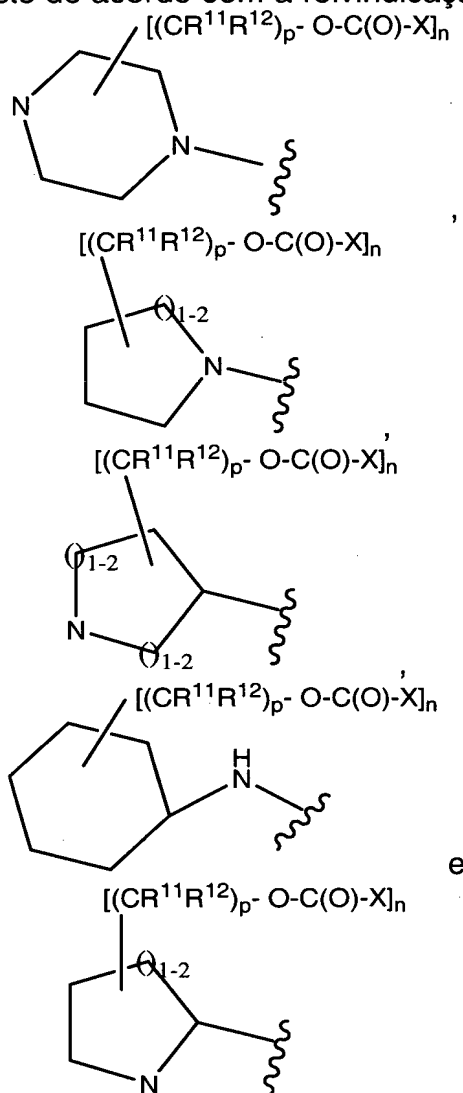
- R^{10} é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila, em que cada das referidas alquila, arila, arilalquila, cicloalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, e heteroarilalquila pode ser não substituída ou
- 5 opcionalmente substituída com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, heterociclilalquila, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^4R^5$, $-C(R^4R^5)_p-R^9$, $-N(R^5)Boc$, $-(CR^4R^5)_pOR^5$, $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^4R^5$,
- 10 $-C(O)R^5$, $-SO_3H$, $-SR^5$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^4R^5$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ e $-N(R^5)C(O)NR^4R^5$;
- ou opcionalmente (i) R^5 e R^{10} na porção $-NR^5R^{10}$, ou (ii) R^5 e R^6 na porção $-NR^5R^6$, podem ser unidos entre si para formar uma porção cicloalquila ou heterociclila, com cada das referidas porções cicloalquila ou heterociclila sendo não substituídas ou opcionalmente independentemente sendo
- 15 substituída com um ou mais grupos R^9 ;
- R^7 é selecionado do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, arilalquenila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heterociclila, em que cada das referidas alquila, cicloalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila e arilalquila podem ser não substituídas ou opcionalmente
- 20 independentemente substituídas com uma ou mais porções que podem ser iguais ou diferentes, cada porção sendo independentemente selecionada do grupo consistindo em halogênio, alquila, arila, cicloalquila, CF_3 , OCF_3 , CN, $-OR^5$, $-NR^5R^{10}$, $-CH_2OR^5$,
- 25 $-C(O_2)R^5$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-C(O)R^5$, $-SR^{10}$, $-S(O_2)R^{10}$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^{10}$, $-N(R^5)C(O)R^{10}$ e $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;
- R^9 é selecionado do grupo que consiste em halogênio, $-CN$, $-NR^5R^{10}$, $-C(O_2)R^6$, $-C(O)NR^5R^{10}$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(O_2)R^7$, $-S(O_2)NR^5R^{10}$, $-N(R^5)S(O_2)R^7$, $-N(R^5)C(O)R^7$ e $-N(R^5)C(O)NR^5R^{10}$;
- 30 R^{13} é H, halo ou alquila;
- m é 0 a 4;

$n = 1-4$ que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados; e

$p = 1-3$ que podem ser iguais ou diferentes e são independentemente selecionados;

- 5 com a condição de que quando R^2 é arila, R não é $\text{---}(\text{CHR}^5)_n\text{---NR}^5\text{R}^8$, e com a condição de que quando R for arilalquila, então qualquer substituinte heteroarila na arila da referida arilalquila contenha pelo menos três heteroátomos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é

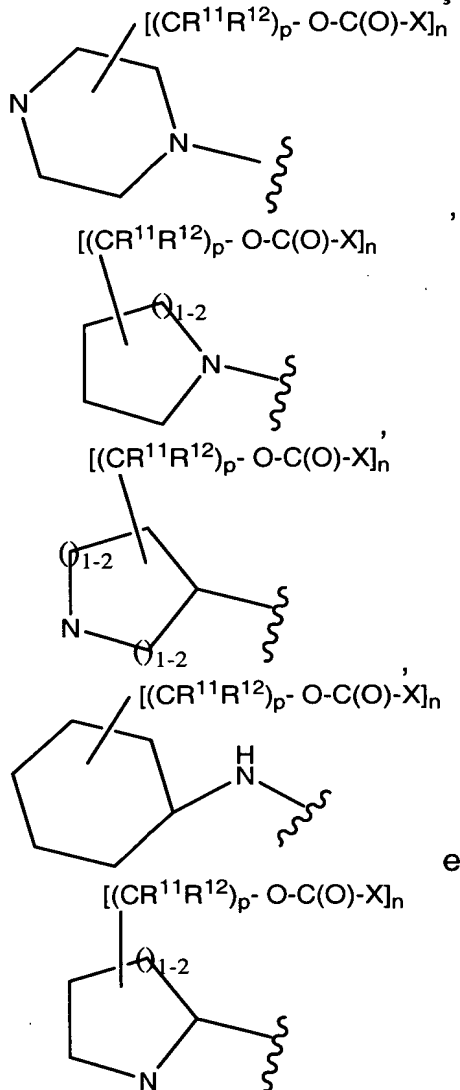


10 em que:

X é selecionado do grupo que consiste em

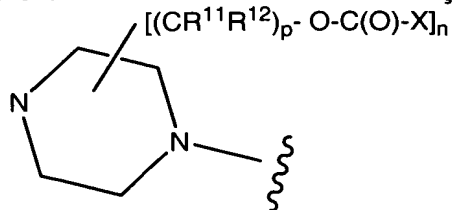
- $-(\text{CHR}^4)_{1-3}\text{-NH}_2$;
 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NHR}^8$; e
 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-N(R}^8)_2$.

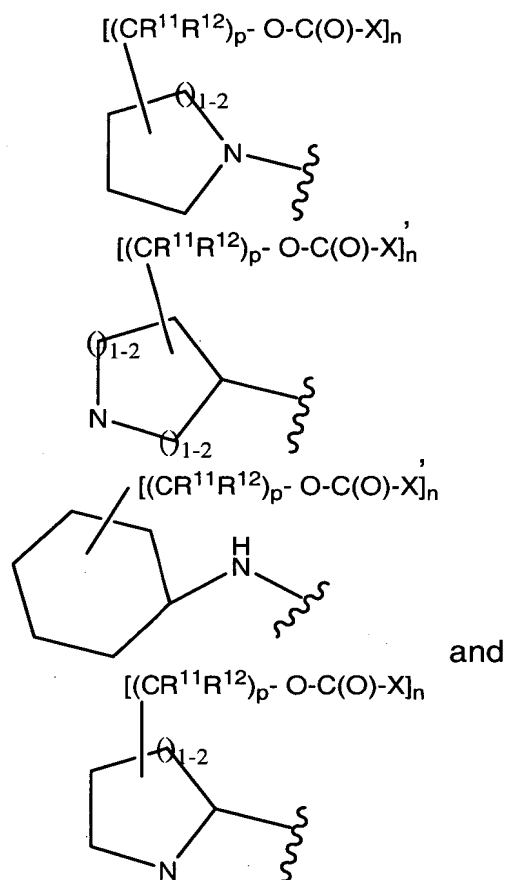
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é



5 em que X é $-(\text{CHR}^4)_{1-3}\text{-NH}_2$.

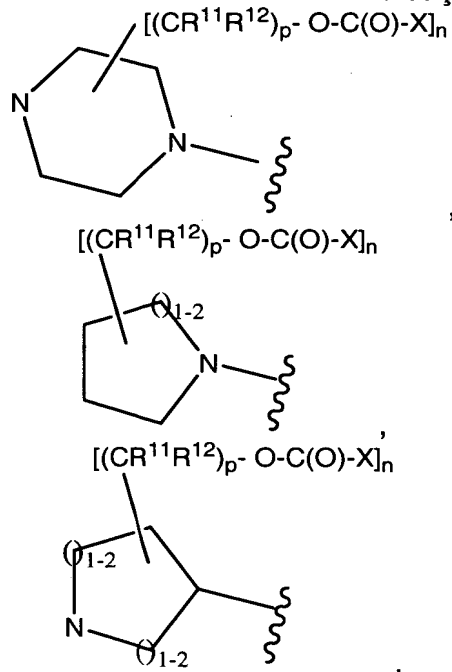
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é

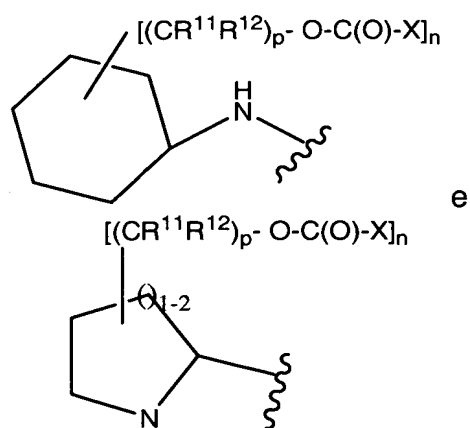




em que X é $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$.

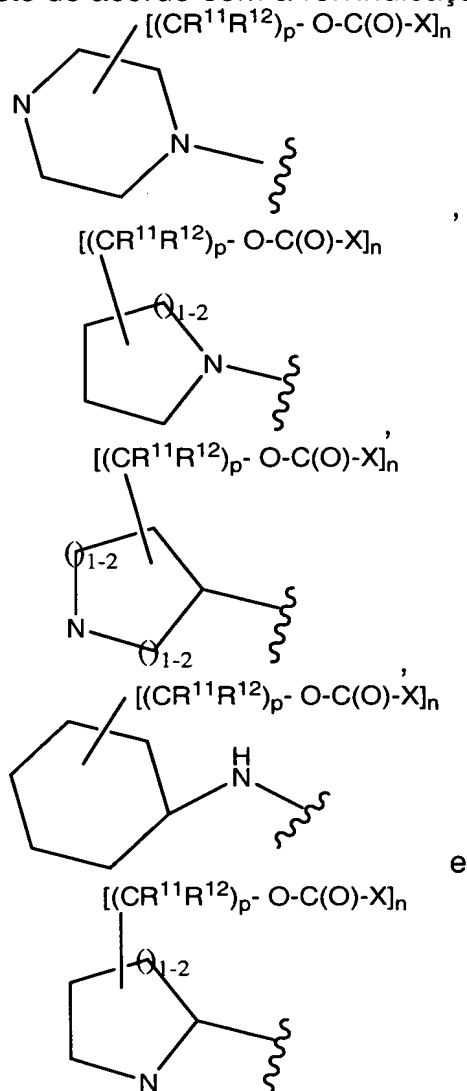
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é





em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é



em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. 2NMG ou $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$. 2NMG.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^{11} é H.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^{11} é alquila.

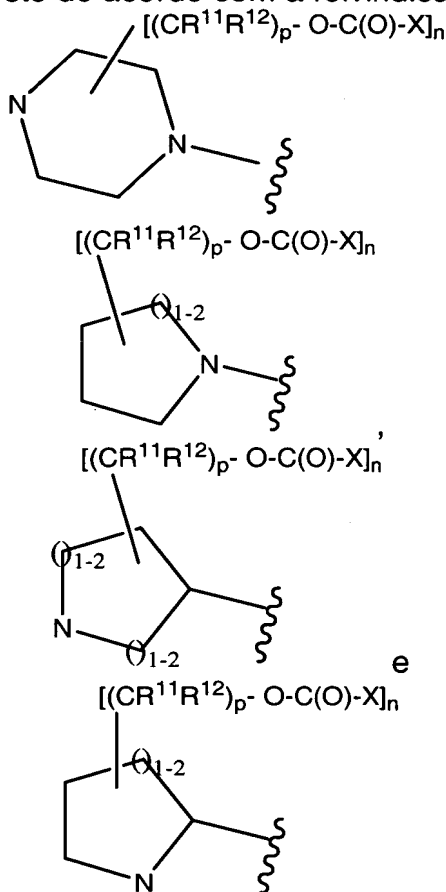
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^{12} é H.

5 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^{12} é alquila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^8 é H.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^8 é alquila.

10 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é



em que:

X é selecionado do grupo que consiste em

$-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

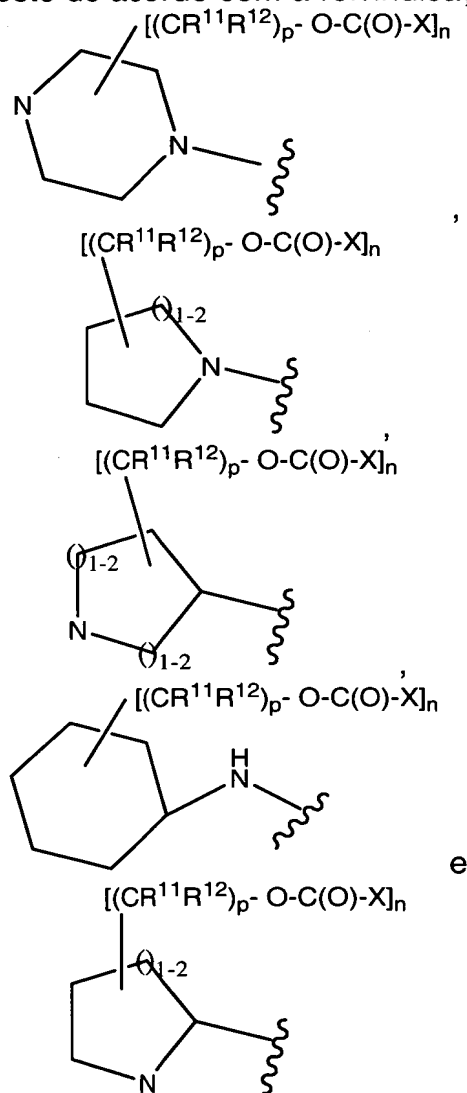
$-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$; e

15 $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;

R^{11} é H; e

R^{12} é H.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é



em que:

5 X é selecionado do grupo que consiste em

$-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

$-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$; e

$-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;

R^{11} é alquila; e

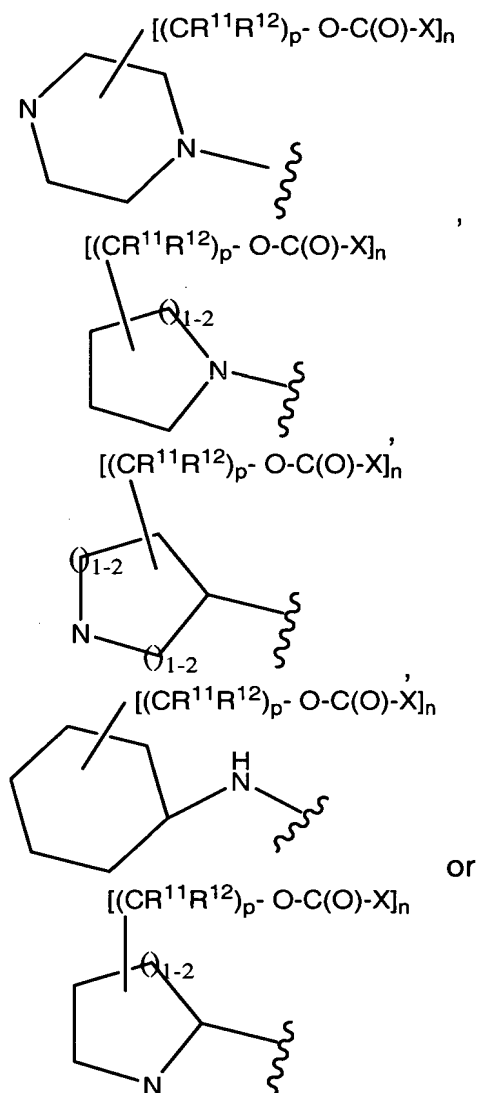
10

R^{12} é H.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é



em que X é selecionado do grupo que consiste em $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$; $-(CH_2)_{1-3}-NHR^8$; e $-(CH_2)_{1-3}-N(R^8)_2$;

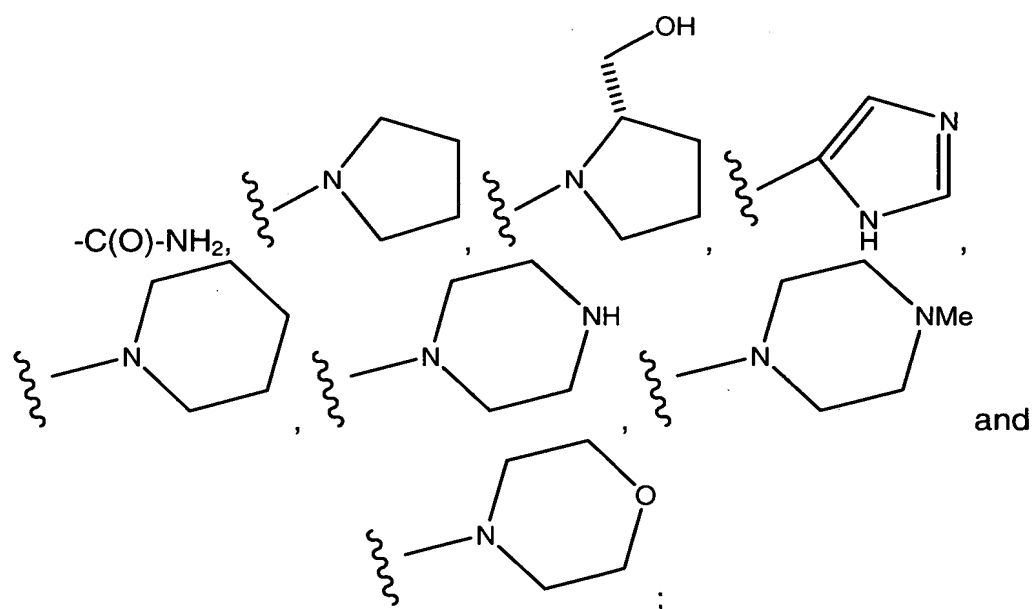
R^{11} é H;

R^{12} é H;

n é 1;

p é 1 ou 2;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$,

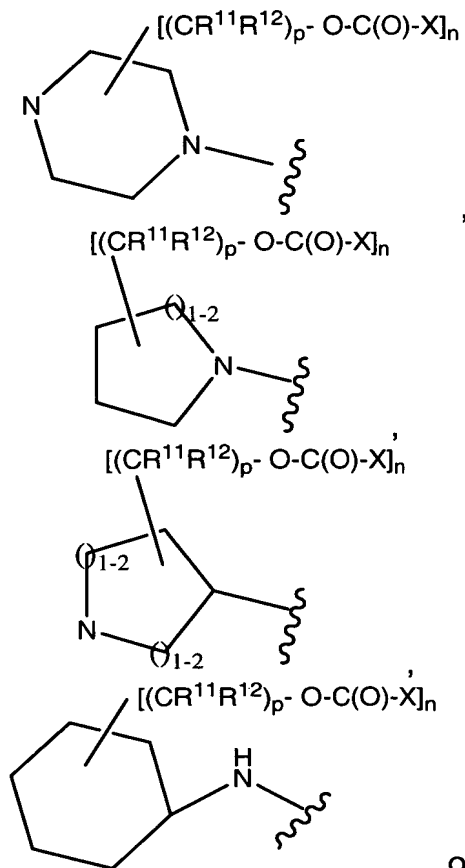


e R^{13} é H.

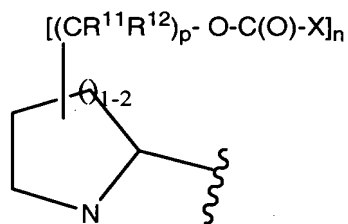
16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é



ou



em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{N}(\text{R}^8)_2$;

R^{11} é H;

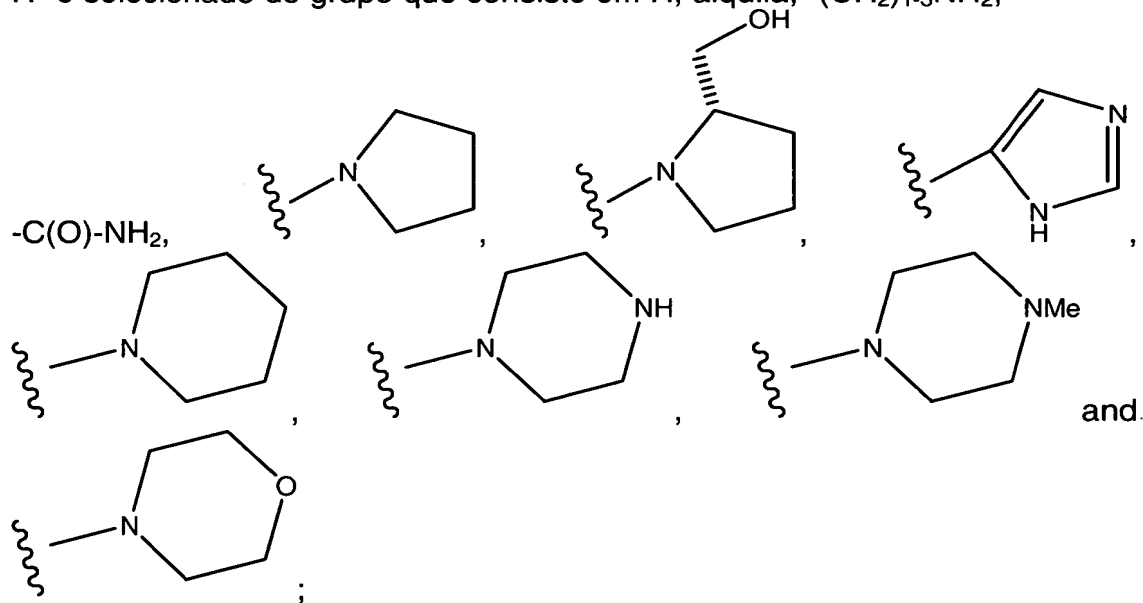
R^{12} é H;

n é 1;

5

p é 1 ou 2;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NH}_2$,



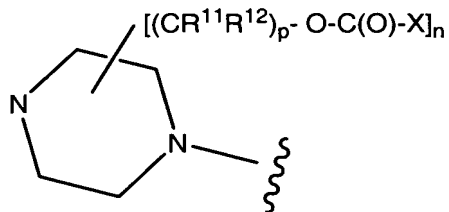
e R^{13} é H.

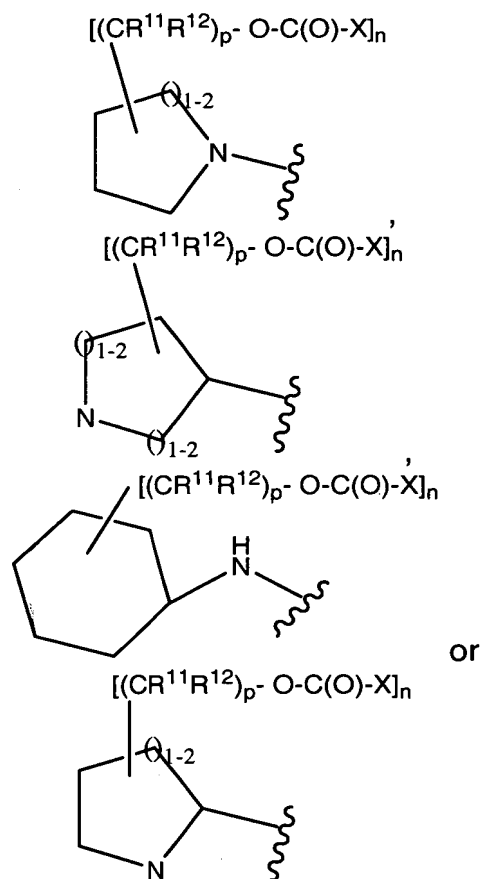
17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^2 é Halo ou alquila;

10

R^3 é





em que X é $-(CHR^4)_{1-3}-NH_2$;

R^{11} é H;

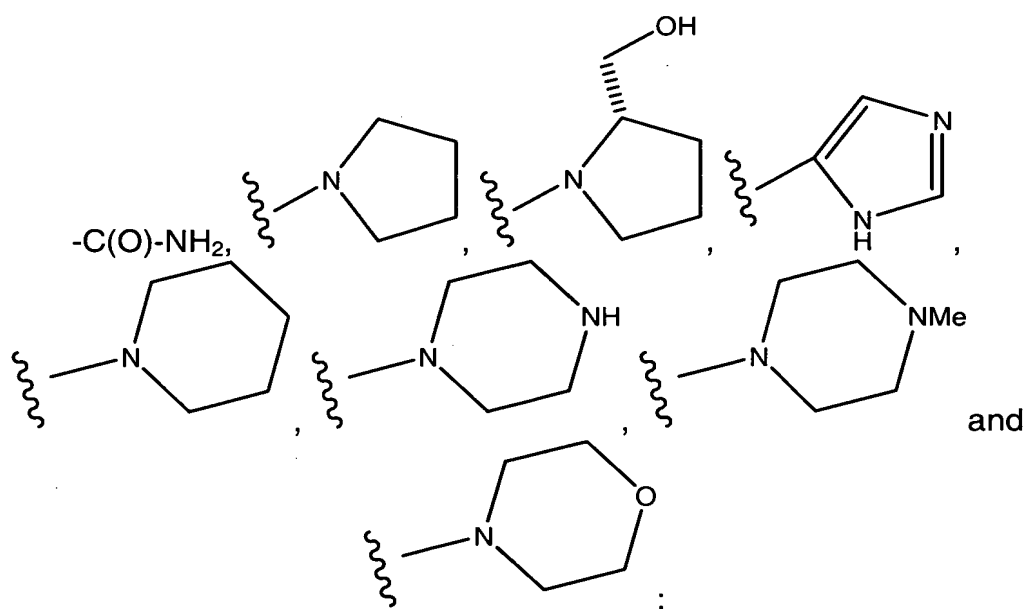
R^{12} é H;

n é 1;

5

p é 1 ou 2;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$,

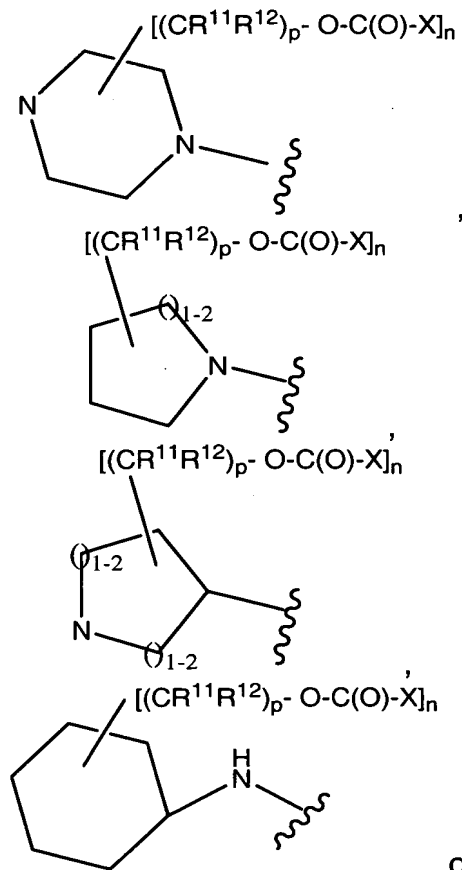


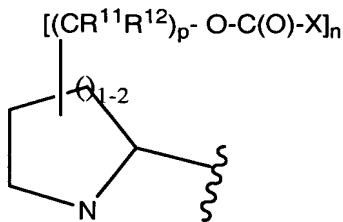
e R^{13} é H.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^2 é Halo ou alquila;

R^3 é





em que X é $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NHR}^8$;

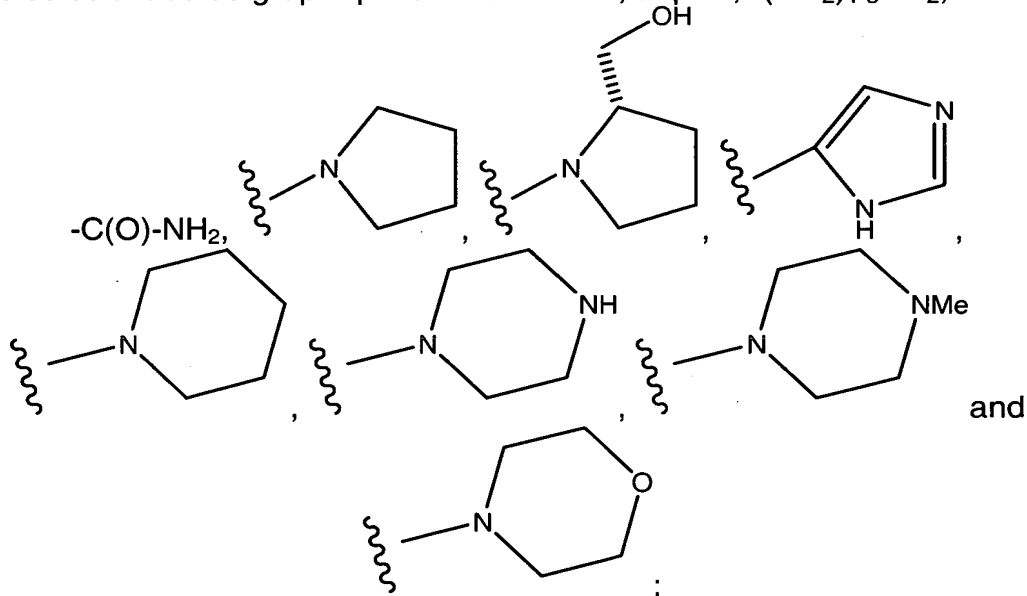
 $R^{11} \in H;$ $R^{12} \in H;$

n é 1;

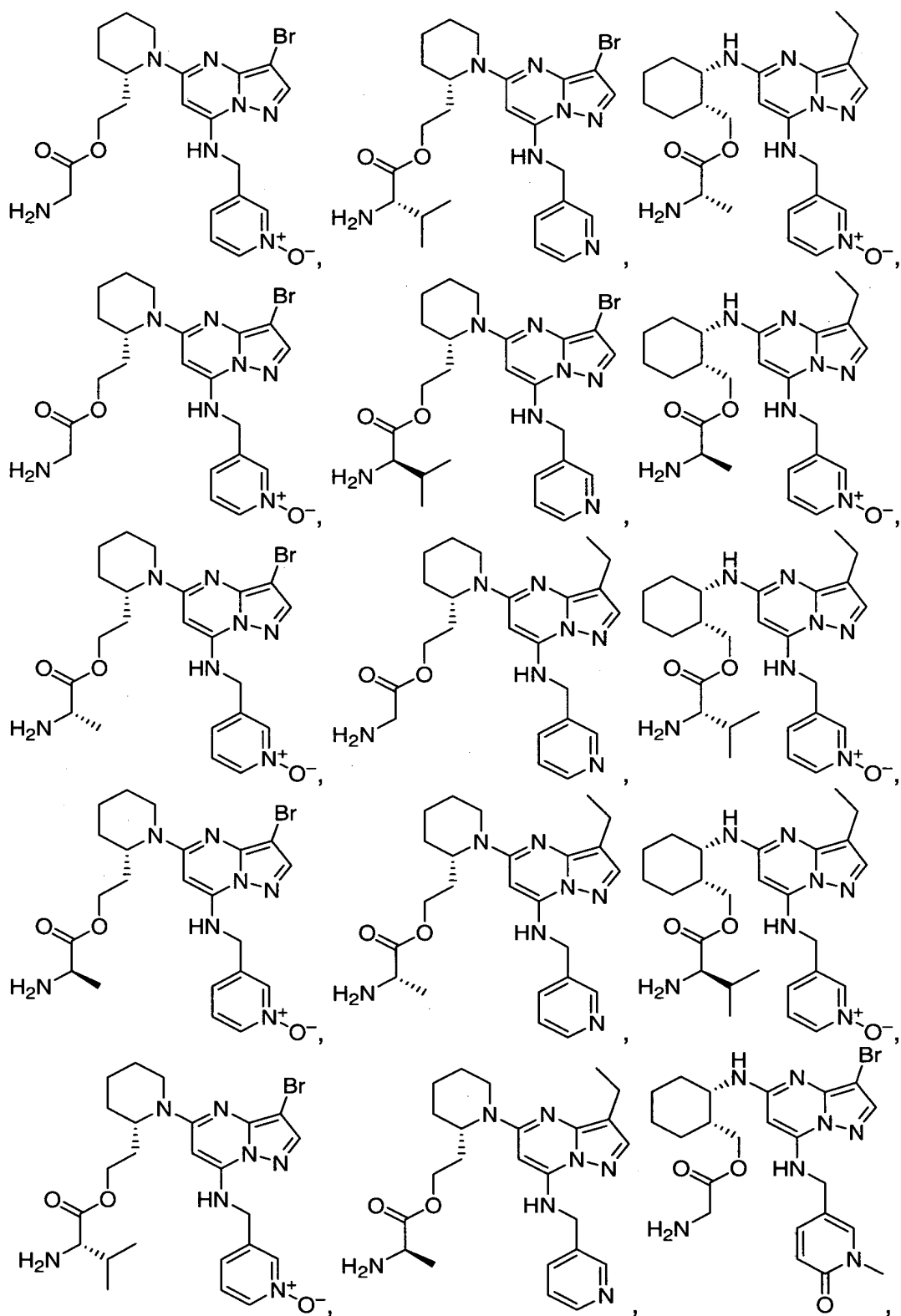
p é 1 ou 2;

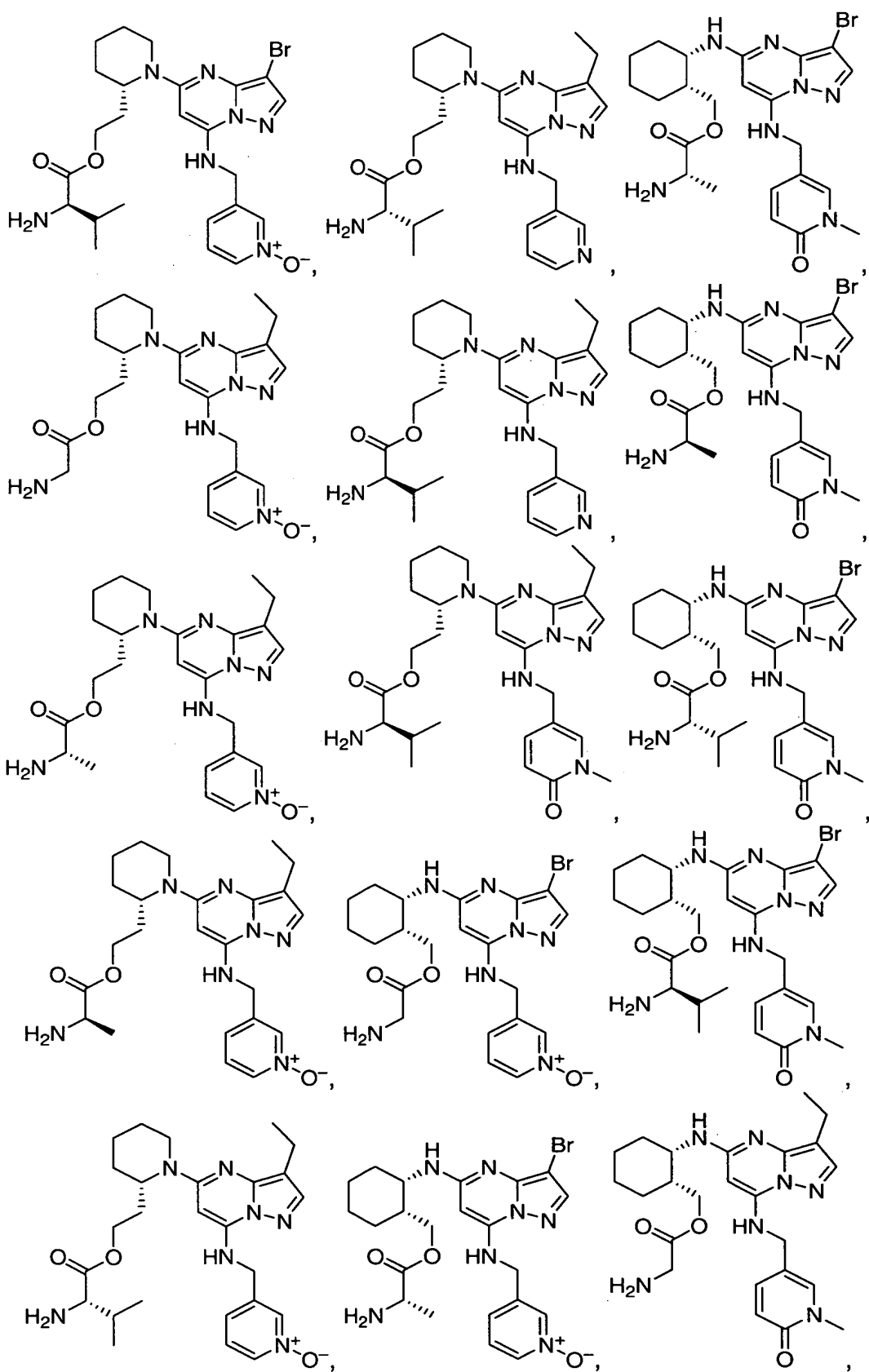
5

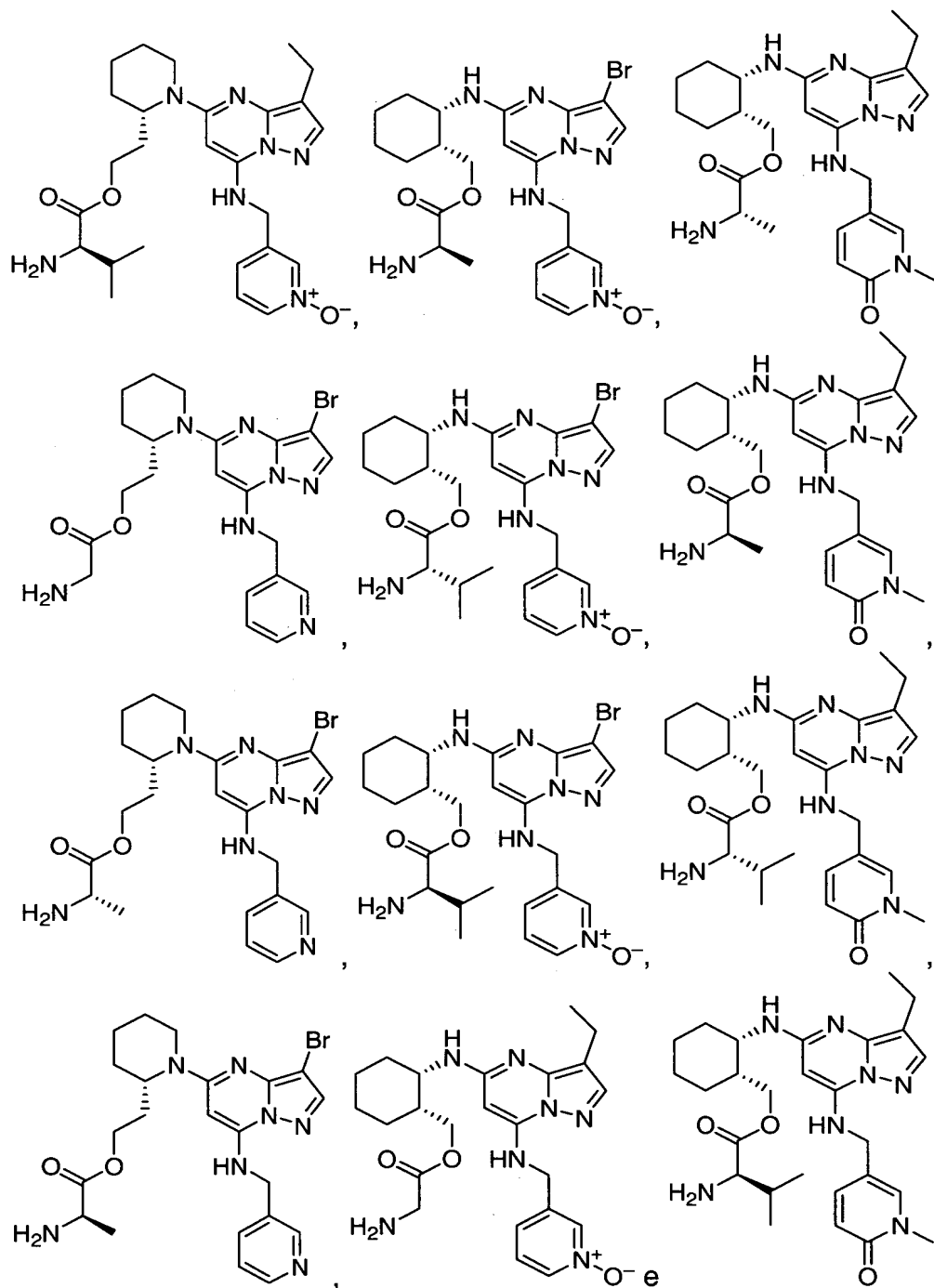
R⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila, -(CH₂)₁₋₃NH₂,

 $e \in R^{13}$ é H.

19. Composto selecionado do grupo que consiste nos compostos da
Fórmula:







ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, e éster destes.

20. Utilização de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste, para a fabricação de um medicamento para inibir uma ou mais cinases dependentes de ciclina em um paciente.

21. Utilização de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste, para a fabricação de um medicamento para tratar uma ou mais doenças associadas com uma ou mais cinases dependentes de ciclina em um paciente.

22. Utilização de acordo com a reivindicação 21, em que a referida cinase é uma cinase dependente de ciclina.

23. Utilização de acordo com a reivindicação 22, em que a referida cinase dependente de ciclina é CDK1, CDK2 ou CDK9.

24. Utilização de acordo com a reivindicação 23, em que a referida cinase é CDK2.

25. Utilização de acordo com a reivindicação 21, em que a referida cinase é proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK/ERK).

26. Utilização de acordo com a reivindicação 21, em que a referida cinase é glicogênio sintase cinase 3 (GSK3beta).

27. Utilização de acordo com a reivindicação 21, em que a referida doença é selecionada do grupo que consiste em:

câncer da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não-pequena, cabeça e pescoço, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cér-
vix, tireóide, próstata, e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa;

leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma de Hodgkins, linfoma não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa, linfoma de célula manto, mieloma e
Linfoma de Burkett;

leucemia mielogenosa aguda e crônica, síndrome mielodisplásica e leucemia promielocítica;

fibrossarcoma, rabdomiossarcoma;

cabeça e pescoço, linfoma de célula manto, mieloma;

astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas;

melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentoso, ceratocantoma, câncer folicular de tireóide e sarcoma de Kaposi.

28. Utilização de uma combinação compreendendo (i) uma
 5 quantidade de um primeiro composto, que é composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster deste; e (ii) uma quantidade de pelo menos um segundo composto, o referido segundo composto sendo um agente anticâncer, para a fabricação de um medicamento para tratar uma ou mais doenças associadas com a cinase de-
 10 pendente de ciclina em um mamífero.

29. Utilização de acordo com a reivindicação 28, também compreendendo terapia de radiação.

30. Utilização de acordo com a reivindicação 28, em que o referido agente anticâncer é selecionado do grupo que consiste em um agente
 15 citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, Iressa®, Tarceva®, anticorpos para EGFR, Gleevec®, Íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, mostarda de uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina,
 25 Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Teniposida 17β-Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoxomestersona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metil-Testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbe-

no, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux®, Lipossômico, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerazol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, e Campath.

31. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou éster destes, em combinação com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

32. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, adicionalmente compreendendo um ou mais agentes anticâncer selecionados do grupo consistindo em um agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778123, BMS 214662, Iressa®, Tarceva®, anticorpos para EGFR, Gleevec®, íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, Mostarda de uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Teniposida 17β-Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoxomestersona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, MetilTestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxi-progesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Ze-

valina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux®, Lipossômico, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, e Campath.

5 33. Utilização de composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 31, para a fabricação de um medicamento para inibir uma ou mais cinases dependentes de ciclina em um paciente.

34. Utilização de uma combinação compreendendo (i) uma quantidade de um primeiro composto, que é composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster destes; e (ii) temozolomida, para a fabricação de um medicamento para tratar
10 uma ou mais doenças associadas com a cinase dependente de ciclina em um mamífero.

35. Utilização de acordo com a reivindicação 34, também compreendendo terapia de radiação.

15 36. Composição farmacêutica compreendendo (i) uma quantidade terapêuticamente eficaz de composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster destes, e (ii) temozolomida.

20 37. Utilização de composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 36, para a fabricação de um medicamento para inibir uma ou mais cinases em um paciente.

38. Utilização de acordo com a reivindicação 37, em que a referida cinase é uma cinase dependente de ciclina.

25 39. Utilização de composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 36, para a fabricação de um medicamento para tratar uma ou mais doenças associadas com a cinase.

40. Utilização de composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 36, para a fabricação de um medicamento para tratar um câncer .

30 41. Utilização de uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farma-

ceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste, para a fabricação de um medicamento para tratar um câncer.

42. Utilização de acordo com a reivindicação 41, em que o referido câncer é selecionado do grupo que consiste em:

- 5 câncer da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não-pequena, cabeça e pescoço, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cér-
vix, tireóide, próstata, e pele, incluindo carcinoma de célula escamosa;
- 10 leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica agu-
da, Linfoma de célula B, Linfoma de célula T, linfoma de Hodgkins, linfoma não-Hodgkins, linfoma de célula pilosa, linfoma de célula manto, mieloma e Linfoma de Burkett;
- leucemia mielogenosa aguda e crônica, síndrome mielodisplá-
ca e leucemia promielocítica;
- 15 fibrossarcoma, rabdomiossarcoma;
- cabeça e pescoço, linfoma de célula manto, mieloma;
- astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas;
- melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeno-
deroma pigmentoso, ceratocantoma, câncer folicular de tireóide e sarcoma
- 20 de Kaposi.

43. Utilização de uma combinação compreendendo (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster destes, e (ii) um segundo composto, o referido segundo composto sendo um agente anticâncer; para tratar um câncer .

44. Utilização de acordo com a reivindicação 43, também com-
preendendo terapia de radiação.

45. Utilização de acordo com a reivindicação 43, em que o refe-
rido agente anticâncer é selecionado do grupo que consiste em um agente
30 citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida, irinotecan,
camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-
fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336,

R115777, L778123, BMS 214662, Iressa[®], Tarceva[®], anticorpos para EGFR, Gleevec[®], íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, Mostarda de uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATIN[™], Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 β -Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoxomestersona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metil-Testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbino, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux[®], Lipossômico, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, e Campath.

46. Utilização de uma combinação compreendendo (i) uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste, e (ii) temozolomida, para tratar um câncer .

47. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 19 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou éster destes.

48. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, também compreendendo um agente anticâncer.

49. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 48, em que o referido agente anticâncer é selecionado do grupo que consiste em um agente citostático, cisplatina, doxorubicina, taxotere, taxol, etoposida,

irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifen, 5-fluorouracila, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa[®], Tarceva[®], anticorpos para EGFR, Gleevec[®], íntron, ara-C, adriamicina, citoxan, gencitabina, Mostarda de uracila, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucila, Pipobroman, Trietilenomelamina, Trietilenotiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, oxaliplatina, leucovirina, ELOXATINTM, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitramicina, Deoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginase, Teniposida 17 β -Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoxomesterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metil-Testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Medroxiprogesteronaacetato, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelina, Cisplatina, Carboplatina, Hidroxiuréia, Ansacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbino, Anastrozol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbine, Porfimer, Erbitux[®], Lipossômico, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, e Campath.

50. Utilização de pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 19, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato, éster ou pró-fármaco deste, para a fabricação de um medicamento para inibir uma ou mais cinases em um paciente.

51. Utilização de composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 47, para a fabricação de um medicamento para inibir uma ou mais cinases em um paciente.

RESUMO

Patente de Invenção: "**PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS**".

Em suas muitas modalidades, a presente invenção fornece certos compostos de pirazolo[1,5-a]pirimidina que podem ter utilidade como inibidores de cinases dependentes de ciclina ("CDKs"), bem como métodos de
5 preparação de tais compostos. Os compostos podem ter utilidade potencial para o tratamento, prevenção, inibição, ou melhora de uma ou mais doenças associadas com as CDKs.