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

(11) PI 0514537-6 B1

(22) Data do Depósito: 15/08/2005

(45) Data de Concessão: 12/05/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE AMINOETEROARILA SUBSTITUÍDOS COM PIRAZOL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 401/04; A61K 31/4439; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/06/2005 US 60/690,803; 26/08/2004 US 60/605,244.

(73) Titular(es): PFIZER INC..

(72) Inventor(es): JINGRONG JEAN CUI; LEE ANDREW FUNK; LEI JIA; PEI-PEI KUNG; JERRY JIALUN MENG; MITCHELL DAVID NAMBU; MASON ALAN PAIRISH; HONG SHEN; MICHELLE BICH TRAN-DUBE.

(86) Pedido PCT: PCT IB2005002695 de 15/08/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/021881 de 02/03/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/02/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS DE ANINOETEROARILA SUBSTITUÍDOS COM PIRAZOL COMO INIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASE São fornecidos compostos de Fórmula I, assim como métodos para sua síntese e uso. Os compostos preferidos são potentes inibidores de c-Met proteína quinase, e são úteis no tratamento de distúrbios de crescimento anormal da célula, tais como cânceres.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE AMINOETEROARILA SUBSTITUÍDOS COM PIRAZOL E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".**

Campo da invenção

[0001] A invenção relaciona-se geralmente a novos compostos químicos e métodos. Mais particularmente, a invenção fornece novos compostos de aminoeteroarila substituídos com pirazol, particularmente aminopiridinas e aminopirazinas, tendo a atividade de proteína tirosina quinase, e os métodos de sintetizar e de usar tais compostos. Os compostos preferidos são inibidores C-MET úteis para o tratamento do crescimento anormal da célula, tal como cânceres.

Histórico

[0002] Mostrou -se que a tirosina quinase de receptor (RTK) do receptor do fator de crescimento do hepatócito (HGF) (C-MET ou HGFR) em muitos cânceres humanos está envolvida na oncogênese, progressão do tumor com a mobilidade celular melhorada e invasão, assim como metástase (veja, por exemplo, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). Cancer Metastasis Rev, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, PT. & Salgia, R. (2002b). Cytokine Growth Factor Rev, 13, 41-59). C-MET (HGFR) pode ser ativado com a super-expressão ou as mutações em vários cânceres humanos incluindo o câncer pulmonar de célula pequena (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). Cancer Res, 63, 6272-6281).

[0003] C-MET é uma tirosina quinase de receptor que é codificada pela protooncogene Met e traduz os efeitos biológicos do fator do crescimento do hepatócito (HGF), que é referido também como fator de dispersão (SF). Jiang et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29, 209-248 (1999). C-MET e HGF são expressos em tecidos diversos, embora sua expressão seja normalmente confinada predominantemente às células

da origem epitelial e mesenquimal, respectivamente. C-MET e HGF são necessários para o desenvolvimento mamífero normal e foram mostrados como importantes na migração celular, proliferação celular e sobrevivência, diferenciação morfogênica, e organização de 3 estruturas tubulares dimensionais (por exemplo, células tubulares renais, formação da glândula, etc.). Além de seus efeitos em células epiteliais, HGF/SF foi relatado por ser um fator angiogênico, e a sinalização de C-MET em células endoteliais pode induzir muitas das respostas celulares necessárias para a angiogênese (proliferação, mobilidade, invasão).

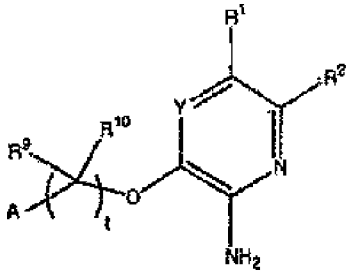
[0004] Mostrou-se que o receptor C-MET é expresso em diversos cânceres humanos. Mostrou-se que C-MET e seu ligante, HGF, são também co-expressos em níveis elevados em uma variedade de cânceres humanos (particularmente sarcomas). Entretanto, porque o receptor e o ligante são expressos geralmente por tipos diferentes de célula, a sinalização de C-MET é regulada o mais geralmente por interações tumor-estroma (tumor-hospedeiro). Além disso, a amplificação, a mutação, e o rearranjo do gene de C-MET foram observados em um subconjunto de cânceres humanos. As famílias com mutações germinativas que ativam a quinase C-MET são suscetíveis aos tumores múltiplos do rim assim como tumores em outros tecidos. Diversos estudos correlacionaram a expressão do C-MET e/ou HGF/SF com o estado da progressão da doença de tipos diferentes de câncer (incluindo de pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim, ovários, estômago, pele, e cânceres ósseos). Além disso, a super-expressão de C-MET ou HGF foi mostrada correlata com o fraco resultado da prognose e da doença em diversos cânceres humanos principais, incluindo pulmão, fígado, gástrico, e de mama. C-MET tem sido implicado também diretamente nos cânceres sem um regime de tratamento bem sucedido tal como

câncer pancreático, glioma, e carcinoma hepatocelular. Os exemplos de inibidores (HGFR) C-MET, sua síntese e uso, podem ser encontrados no pedido de Patente US nº 10/786.610, intitulado "Aminoheteroarila Compounds as Protein Kinase Inhibitors", depositado em 26 de fevereiro de 2004, e o pedido internacional correspondente PCT/US2004/005495 do mesmo título, depositado em 26 de fevereiro de 2004, cujas divulgações são incorporadas aqui por referência em suas totalidades.

[0005] Seria desejável ter os novos inibidores (HGFR) C-MET e os métodos de uso de tais inibidores para o tratamento do crescimento anormal da célula, tal como o câncer.

Resumo

[0006] Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 1



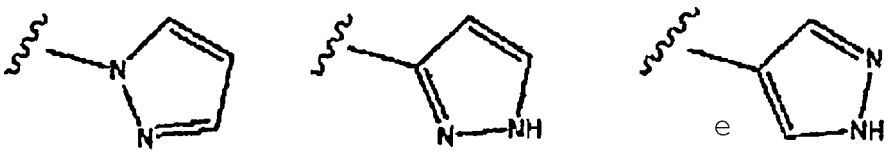
1

onde:

Y é N ou CR^{12};

[0007] A é arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e A é opcionalmente substituído por um ou mais grupos R^3;

R^1 é selecionado de



[0008] opcionalmente substituído por um, dois ou três grupos R^{13};

[0009] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12},

alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[00010] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[00011] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5,

em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[00012] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-NH_2$, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou $–O-(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[00013] cada R^9 e R^{10} é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$; R^9 ou R^{10} podem se combinar com um átomo de anel de A ou um substituinte de A para formar um anel cicloalquila C_{3-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, arila C_{6-12} ou heteroarila de 5 a 12 membros fundido a A; e cada hidrogênio em R^9 e em R^{10} é opcionalmente substituído por R^3;

[00014] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $–O-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou $-SO_2$;

[00015] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12},

alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[00016] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$(hetero-alicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[00017] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[00018] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00019] t é 1, 2, 3 ou 4, e

[00020] cada p é independentemente 1 ou 2;

[00021] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00022] com a condição de que o composto não seja 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-

3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina ou 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

[00023] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[00024] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[00025] Em um aspecto particular desta modalidade, A é arila C6-12 ou heteroarila de 5 a 12 membros, opcionalmente substituída por

um ou mais grupos R^3.

[00026] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, A é fenila substituída por um, dois ou três grupos R3, por preferivelmente um, dois ou três halogênios.

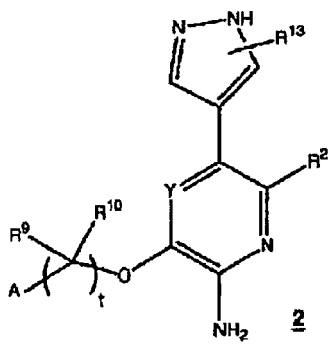
[00027] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, t é 1, R^9 é metila e R^{10} é hidrogênio.

[00028] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, Y é N e R^2 é hidrogênio.

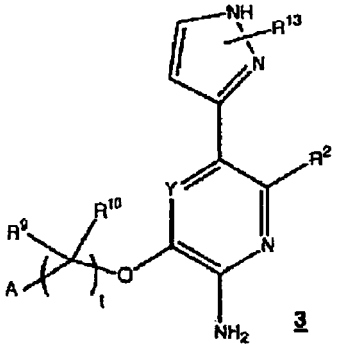
[00029] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, Y é CR^{12}, R^2 é hidrogênio, e R^{12} é hidrogênio.

[00030] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, t é 1, R^{10} é hidrogênio, e R^9 é combinado com um átomo de anel de A para formar o anel cicloalquila C3-12 fundido ao A.

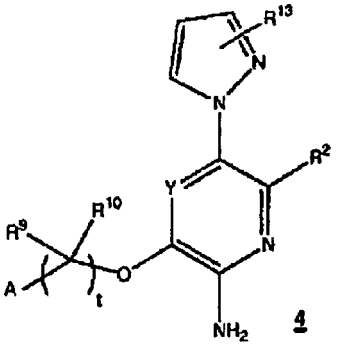
[00031] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 2, 3 ou 4



2



3



4

onde:

[00032] Y é N ou CR^{12},

[00033] A é o arila C6-12, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C3-12 ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e A é

opcionalmente substituído por um ou mais grupos R^3;

[00034] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[00035] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[00036] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um

grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[00037] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -NH_2, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou –O-$(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[00038] cada R^9 e R^{10} é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -$S(O)_mR^4$, -$SO_2NR^4R^5$, -$S(O)_2OR^4$, -NO_2, -NR^4R^5, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, -$C(O)R^4$, -$OC(O)R^4$, -$NR^4C(O)R^5$, -$(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, -$(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, -$NR^4C(O)NR^5R^6$, -$NR^4S(O)_pR^5$ ou -$C(O)NR^4R^5$; R^9 ou R^{10} podem se combinar com um átomo de anel de A ou um substituinte de A para formar um anel cicloalquila C_{3-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, arila C_{6-12} ou heteroarila de 5 a 12 membros fundido a A; e cada hidrogênio em R^9 e em R^{10} é opcionalmente substituído por R^3;

[00039] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , –O-$(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou

inteiramente halogenado, -CO, -SO ou $-SO_2$;

[00040] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[00041] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (hetero-alicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[00042] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[00043] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00044] t é 1, 2, 3 ou 4, e

[00045] cada p é independentemente 1 ou 2;

[00046] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00047] com a condição de que o composto não seja 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, 3- [1- (2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-

piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina ou 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

[00048] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nOR4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[00049] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}. heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[00050] Em um aspecto particular desta modalidade, A é arila C6-12 ou heteroarila de 5 a 12 membros, opcionalmente substituída por um ou mais grupos R^3.

[00051] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, A é fenila substituída por um, dois ou três grupos R3, por preferivelmente um, dois ou três halogênios.

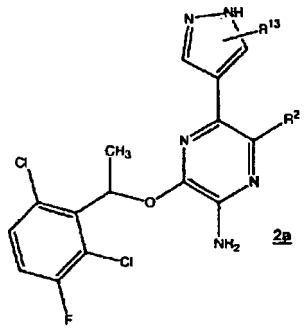
[00052] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, t é 1, R^9 é metila e R^{10} é hidrogênio.

[00053] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, Y é N e R^2 é hidrogênio.

[00054] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, Y é CR^{12}, R^2 é hidrogênio, e R^{12} é hidrogênio.

[00055] Em um outro aspecto particular desta modalidade, e em combinação com qualquer outro aspecto particular não inconsistente, t é 1, R^{10} é hidrogênio, e R^9 é combinado com um átomo de anel de A para formar o anel cicloalquila C3-12 fundido ao A.

[00056] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 2a



onde:

[00057] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12},

alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[00058] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_nR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOFt4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[00059] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5,

em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[00060] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -NH_2, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(hetero-alicíclico de 3 a 12 membros) ou –O-$(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[00061] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , –O-$(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenada, -CO, -SO ou -SO_2;

[00062] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -$S(O)_mR^4$, -$SO_2NR^4R^5$, -$S(O)_2OR^4$, -NO_2, -NR^4R^5, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, -$C(O)R^4$, -$OC(O)R^4$, -$O(CR^6R^7)_nR^4$, -$NR^4C(O)R^5$, -$(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -$(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, -$(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, -$C(=NR^6)NR^4R^5$, -$NR^4C(O)NR^5R^6$, -$NR^4S(O)_pR^5$, -$C(O)NR^4R^5$, -$(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), -$(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), -$(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), -$(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), -$(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou -$(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12

membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[00063] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[00064] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00065] cada p é independentemente 1 ou 2;

[00066] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

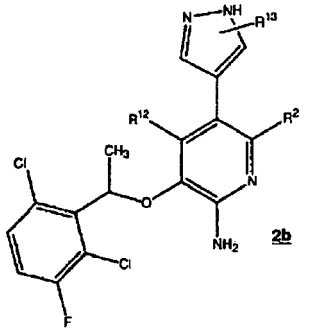
[00067] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nOR4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[00068] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, R^5, R^6 e R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que é ligado, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5

a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[00069] Em um aspecto particular desta modalidade, R^2 é hidrogênio.

[00070] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 2b



2b

onde:

[00071] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio dentro R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[00072] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12},

heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[00073] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[00074] cada R^8 é independentemente o halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -NH_2, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(hetero-alicíclico de 3 a 12 membros) ou -O-$(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[00075] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , –O-$(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -

OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou $-SO_2$;

[00076] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[00077] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$ (cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)R^4$, R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[00078] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[00079] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00080] cada p é independentemente 1 ou 2;

[00081] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo,

[00082] com a condição de que o composto não seja 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina, 3- [1-(2,6-

dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina ou 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

[00083] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[00084] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5,

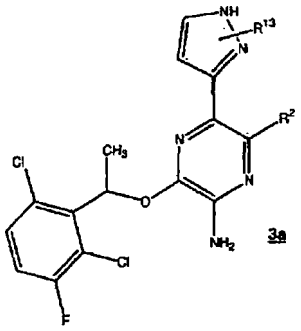
em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[00085] Em um aspecto particular desta modalidade, R^2 é hidrogênio.

[00086] Em um outro aspecto particular desta modalidade, R^{12} é hidrogênio.

[00087] Em um outro aspecto particular desta modalidade, R^2 e R^{12} são hidrogênios.

[00088] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 3a



onde:

[00089] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[00090] cada R^3 é independentemente o halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)01R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, -

$NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[00091] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, C_{2-12}alquynila, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}. heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_6-C_{12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[00092] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-NH_2$, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou $-O-(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[00093] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-

cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , –O-$(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou -SO_2;

[00094] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -$S(O)_mR^4$, -$SO_2NR^4R^5$, -$S(O)_2OR^4$, -NO_2, -NR^4R^5, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, -$C(O)R^4$, -$OC(O)R^4$, -$O(CR^6R^7)_nR^4$, -$NR^4C(O)R^5$, -$(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -$(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, -$(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, -$C(=NR^6)NR^4R^5$, -$NR^4C(O)NR^5R^6$, -$NR^4S(O)_pR^5$, -$C(O)NR^4R^5$, -$(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), -$(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), -$(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), -$(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), -$(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou -$(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[00095] cada m é independentemente 0, 1 ou 2;

[00096] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[00097] cada p é independentemente 1 ou 2;

[00098] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

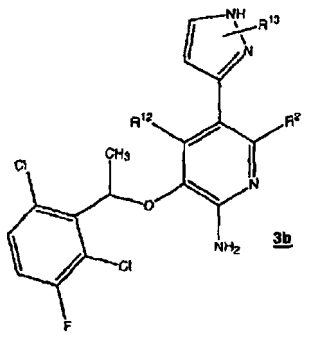
[00099] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -$S(O)_mR^4$, -$SO_2NR^4R^5$, -$S(O)_2OR^4$, -NO_2, -NR^4R^5, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, -$C(O)R^4$, -$OC(O)R^4$, -$O(CR^6R^7)_nR^4$, -$O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, -$O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nOR4$, -$NR^4C(O)R^5$, -

$(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^8R^7)_n$ $C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[000100] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligado ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[000101] Em um aspecto particular desta modalidade, R^2 é hidrogênio.

[000102] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 3b



onde:

[000103] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, C_{2-12} alquenila, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[000104] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[000105] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros

ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[000106] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, C_{1-12} alquinila, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-NH_2$, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-ciclo-alquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou $–O-(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[000107] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $–O-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou $-SO_2$;

[000108] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio dentro R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[000109] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -

$S(O)01R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$ (cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)R^4$, R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[000110] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[000111] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000112] cada p é independentemente 1 ou 2;

[000113] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000114] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[000115] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12

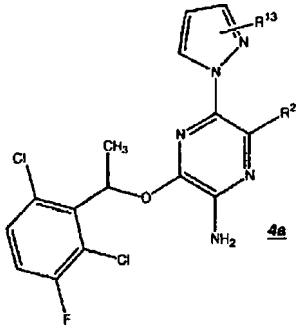
membros; ou quaisquer dois de R^4, R^5, R^6 e R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que é ligado, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[000116] Em um aspecto particular desta modalidade, R^2 é hidrogênio.

[000117] Em um outro aspecto particular desta modalidade, R^{12} é hidrogênio.

[000118] Em um outro aspecto particular desta modalidade, R^2 e R^{12} são hidrogênio.

[000119] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 4a



onde:

[000120] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-CN$, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, -

$C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[000121] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[000122] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[000123] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12},

alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-NH_2$, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-ciclo-alquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou $–O-(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[000124] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_nC_{8-12}$ arila, $-O-(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , $–O-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou $-SO_2$;

[000125] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[000126] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[000127] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000128] cada p é independentemente 1 ou 2;

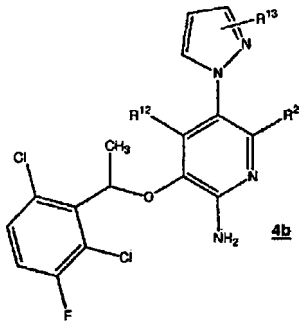
[000129] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000130] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nOR4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_n$ $C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

[000131] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[000132] Em um aspecto particular desta modalidade, R2 é hidrogênio.

[000133] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 4b



onde:

[000134] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[000135] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)\ (CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8,e grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[000136] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao

mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4 , de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[000137] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -NH_2, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou –O-$(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[000138] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , –O-$(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, o -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou -SO_2;

[000139] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -$S(O)_mR^4$, -$SO_2NR^4R^5$, -

$S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[000140] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ NCR^4R^5, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

[000141] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[000142] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000143] cada p é independentemente 1 ou 2;

[000144] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000145] Em um aspecto particular destas modalidades, cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, C2-12 alquenila, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)$ $(CR^6R^7)_nOR^4$,$-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, -o $NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada

hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros; e

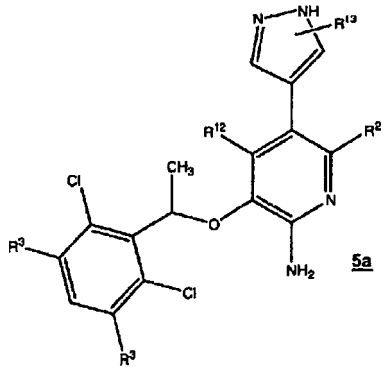
[000146] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8.

[000147] Em um aspecto particular desta modalidade, R^2 é hidrogênio.

[000148] Em um outro aspecto particular desta modalidade, R^{12} é hidrogênio.

[000149] Em um outro aspecto particular desta modalidade, R^2 e R^{12} são hidrogênio.

[000150] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 5a



5a

onde:

[000151] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heterocíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R;

[000152] cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C1-12, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[000153] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são

ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[000154] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -NH_2, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou –O-$(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[000155] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, o -O-alquila C_{1-12}, -O-$(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, -O-$(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, -O-$(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , –O-$(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou -SO_2;

[000156] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -$S(O)_mR^4$, -$SO_2NR^4R^5$, -$S(O)_2OR^4$, -NO_2, -NR^4R^5, -$(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, -$C(O)R^4$, -$OC(O)R^4$, -

$O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[000157] cada R^{13} é independentemente halogênio, o alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$ (cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$ (arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC$ $(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

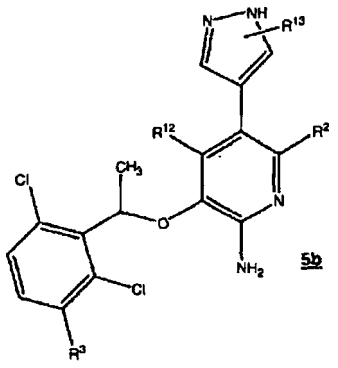
[000158] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

[000159] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000160] cada p é independentemente 1 ou 2;

[000161] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[000162] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula 5b



5b

onde:

[000163] R^2 é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^2 é opcionalmente substituído por R^8;

[000164] R^3 é halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, cada hidrogênio em R^3 é opcionalmente substituído por R^8, e os grupos R^3 em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros;

[000165] cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de nitrogênio podem, junto com o nitrogênio a que são ligados, ser combinados para formar um grupo heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros que contém opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados de N, de O, e de S; ou quaisquer dois de R^4, de R^5, de R^6 e de R^7 ligados ao mesmo átomo de carbono podem ser combinados para formar um grupo cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros ou heteroarila de 5 a 12 membros; e cada hidrogênio em R^4, em R^5,

em R^6 e em R^7 é opcionalmente substituído por R^8, ou dois átomos de hidrogênio no mesmo átomo de carbono em R^4, em R^5, em R^6 e em R^7 são opcionalmente um substituinte oxo;

[000166] cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-NH_2$, -CN, -OH, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-ciclo-alquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) ou $–O-(CH_2)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros); e cada hidrogênio em R^8 é opcionalmente substituído por R^{11};

[000167] cada R^{11} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alcóxi C_{1-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, -O-alquila C_{1-12}, $-O-(CH_2)_n$-cicloalquila C_{3-12}, $-O-(CH_2)_n$-arila C_{6-12}, $-O-(CH_2)_n$(heteroalicíclico de 3 a 12 membros) , $–O-(CH_2)_n$ (heteroarila de 5 a 12 membros) ou -CN, e cada hidrogênio em R^{11} é opcionalmente substituído por halogênio, -OH, -CN, -alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -O-alquila C_{1-12} que pode ser parcialmente ou inteiramente halogenado, -CO, -SO ou $-SO_2$;

[000168] R^{12} é hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$ ou $-C(O)NR^4R^5$, e cada hidrogênio em R^{12} é opcionalmente substituído por R^3;

[000169] cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros, heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$,

$-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-C(O)NR^4R^5$, $-(CR^6R^7)_n$ (heteroalicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído por R^3;

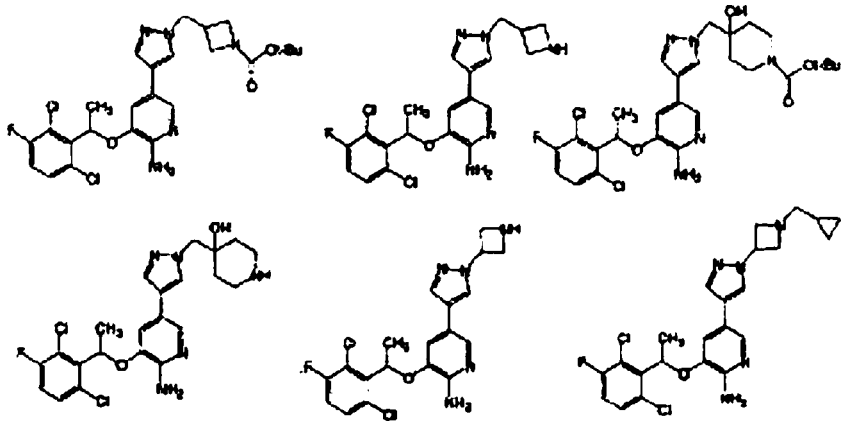
[000170] cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

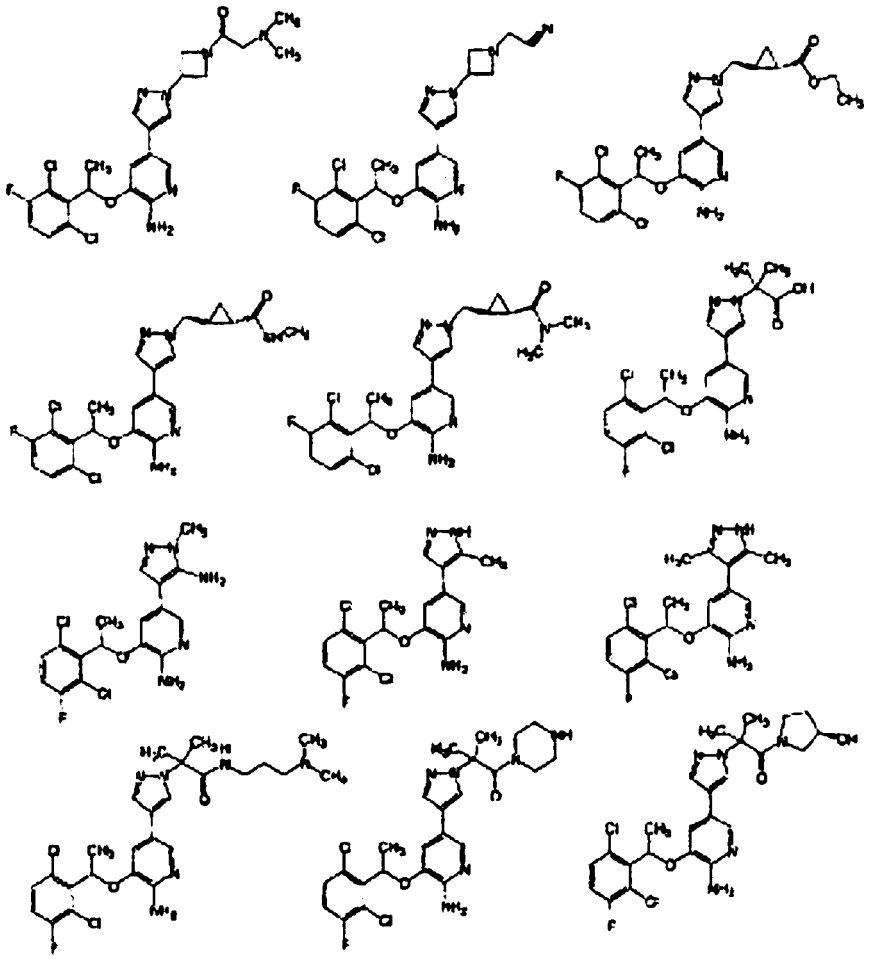
[000171] cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

[000172] cada p é independentemente 1 ou 2;

[000173] ou um sal, um hidrato ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo.

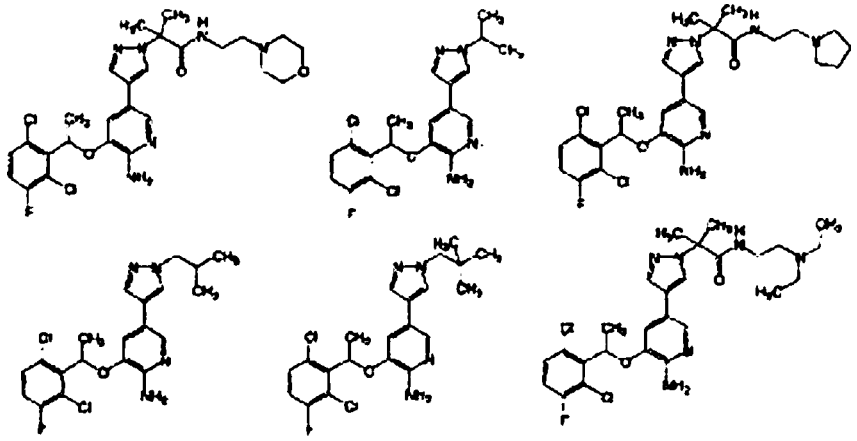
[000174] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

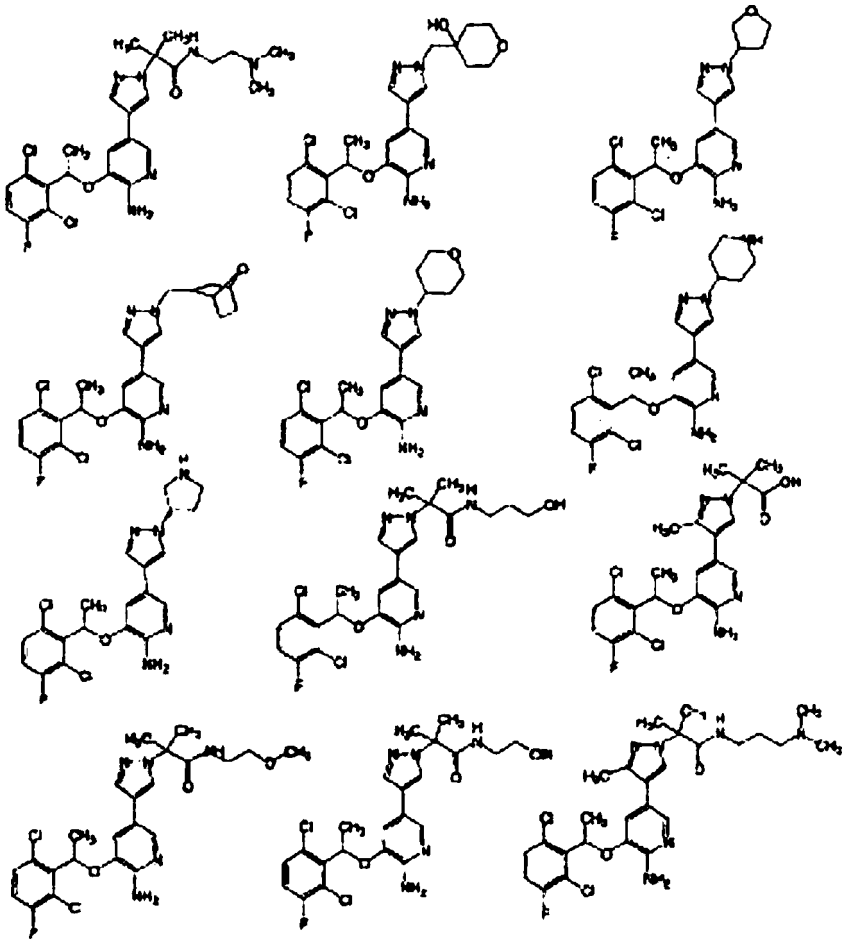




[000175] ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

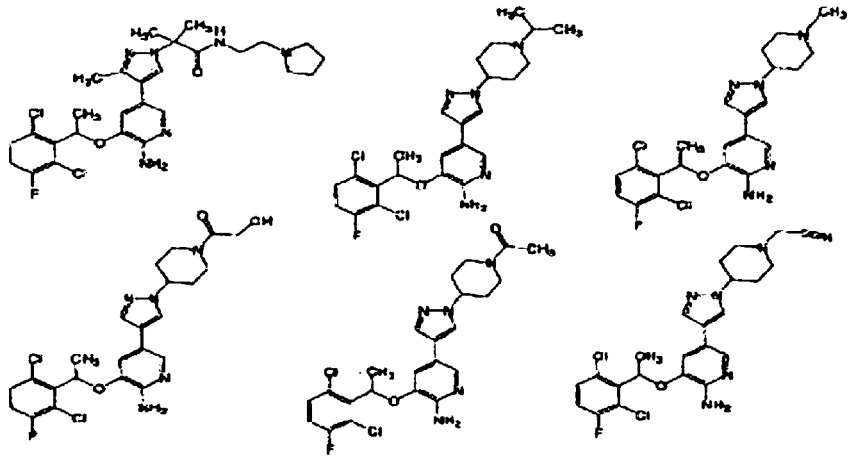
[000176] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

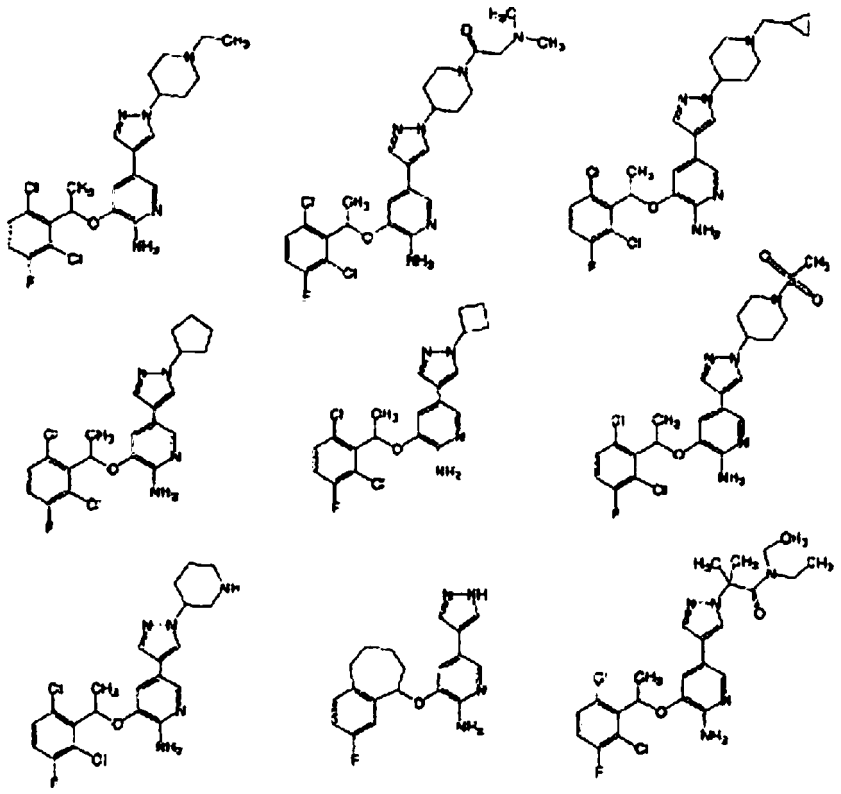




[000177] ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

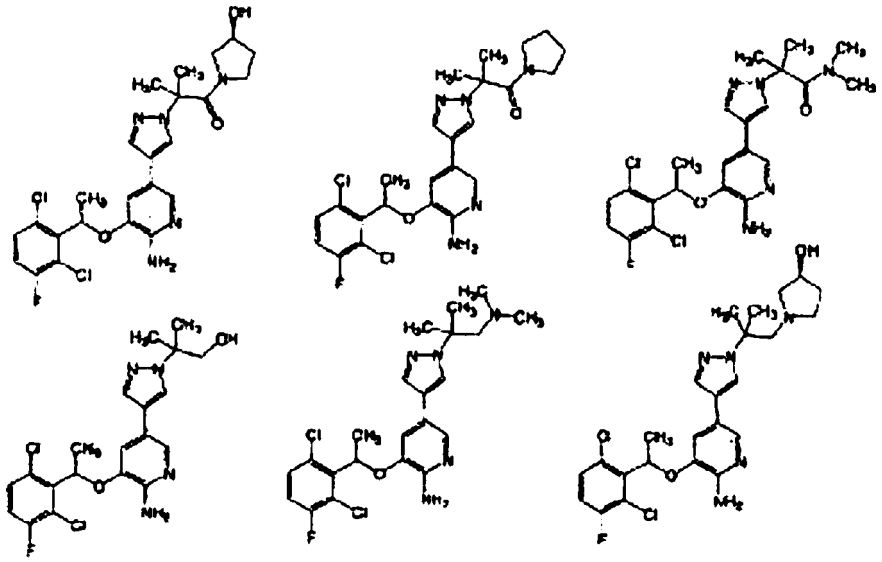
[000178] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

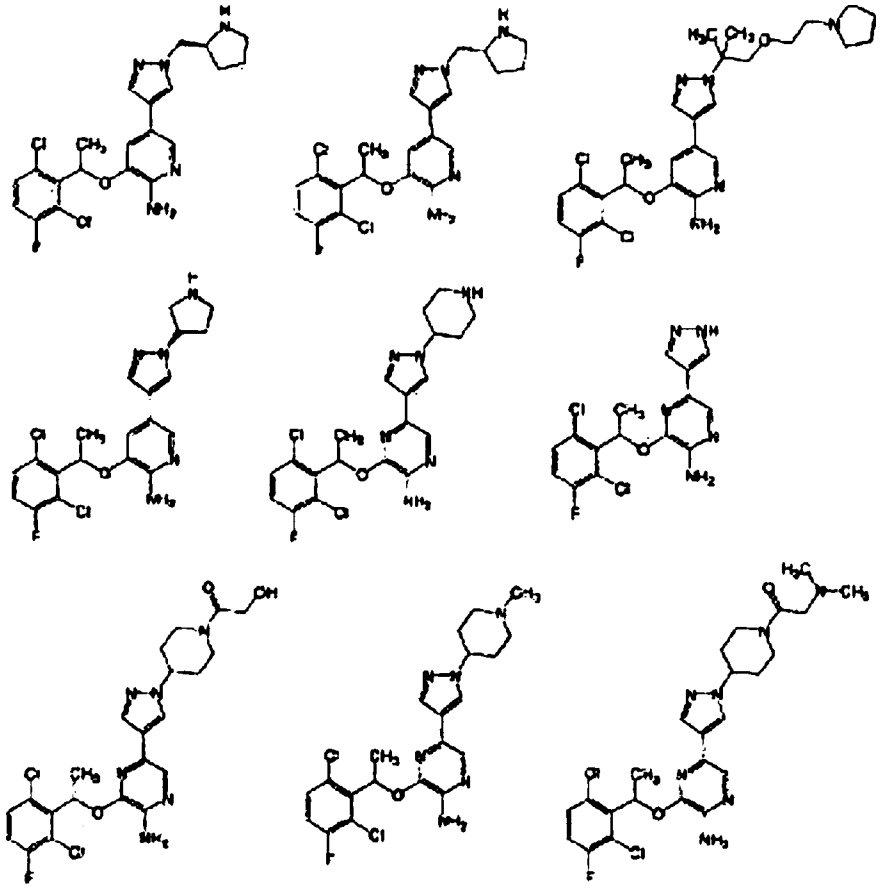




[000179] ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

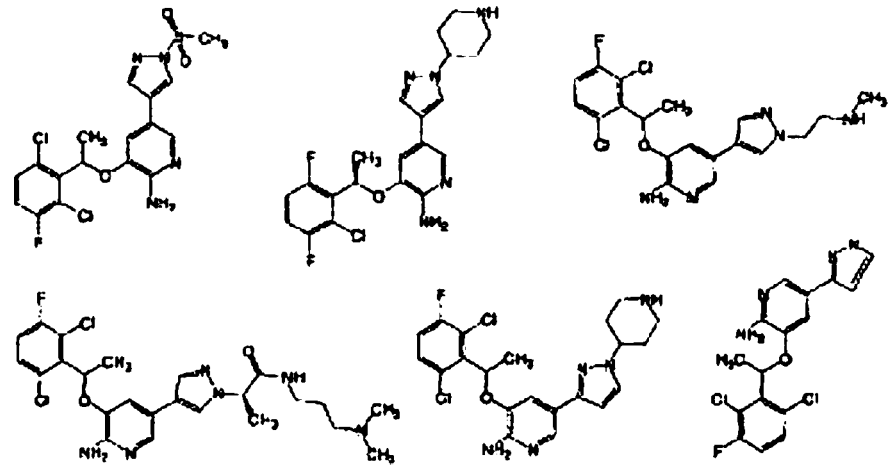
[000180] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

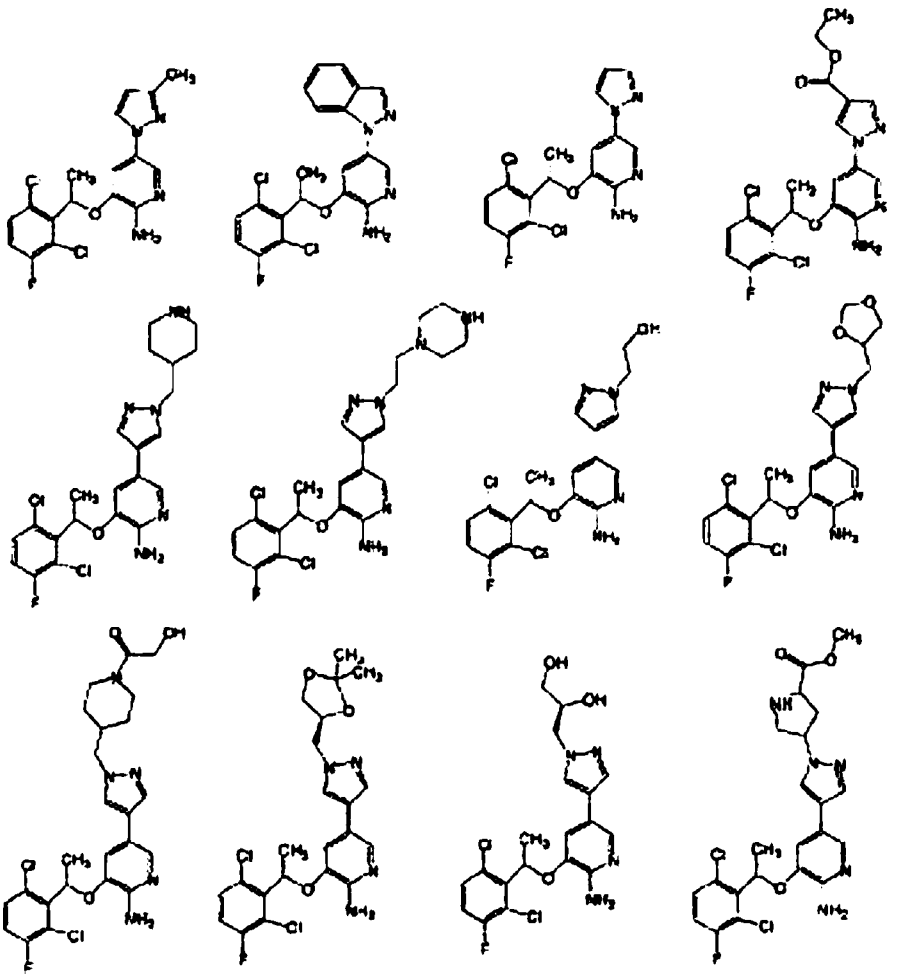




[000181] ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

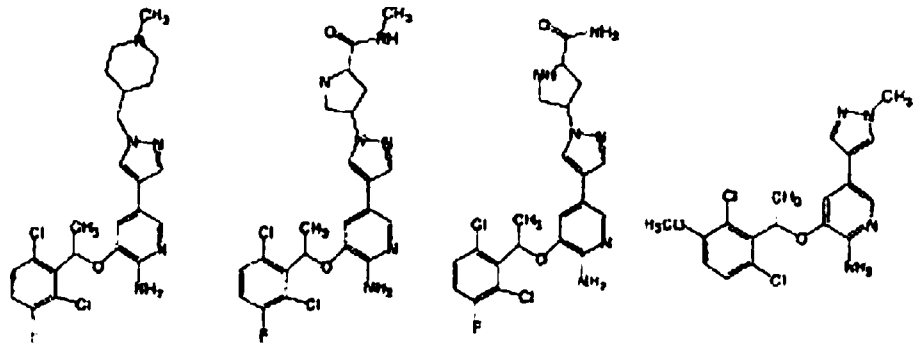
[000182] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

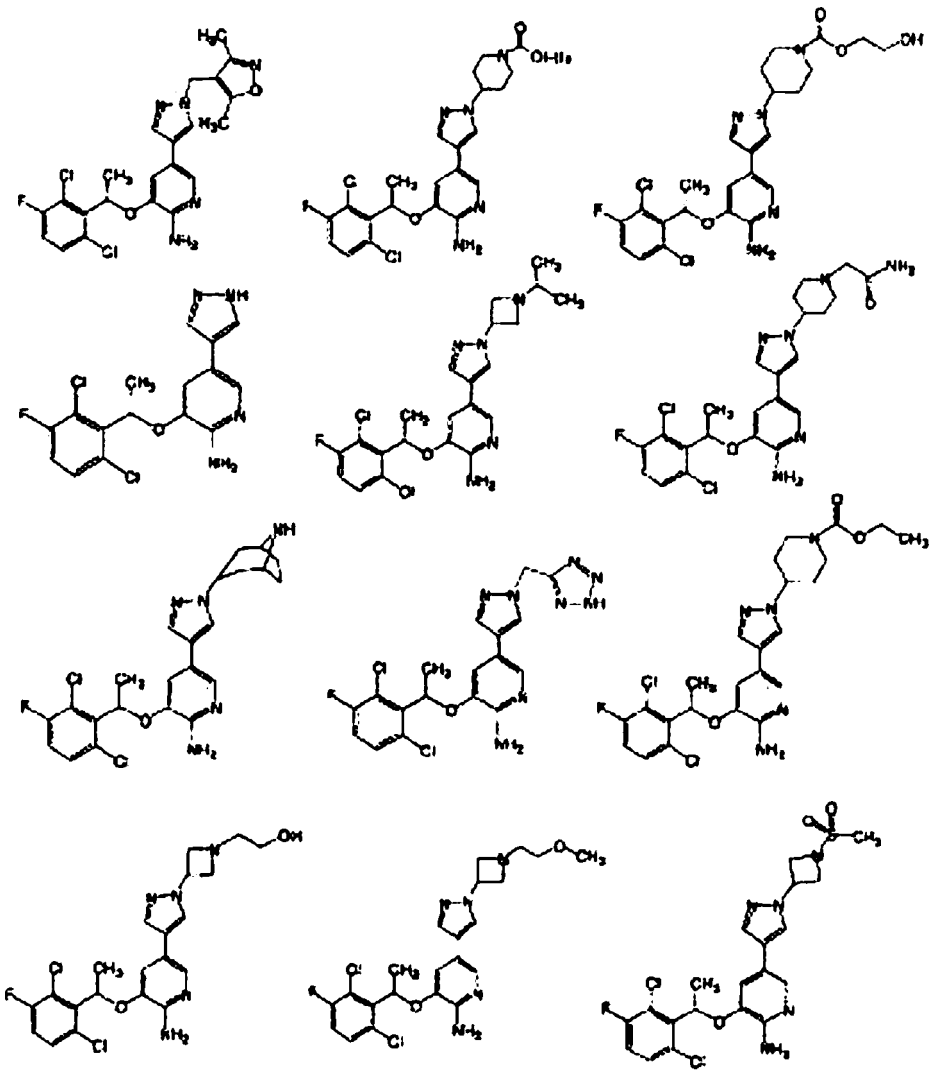




[000183] ou um sal, solvato ou hidrato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

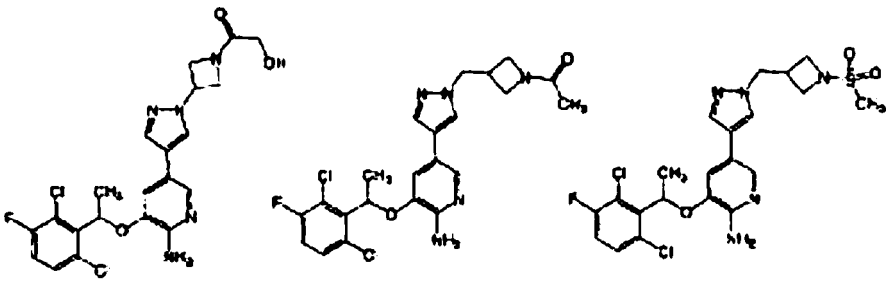
[000184] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

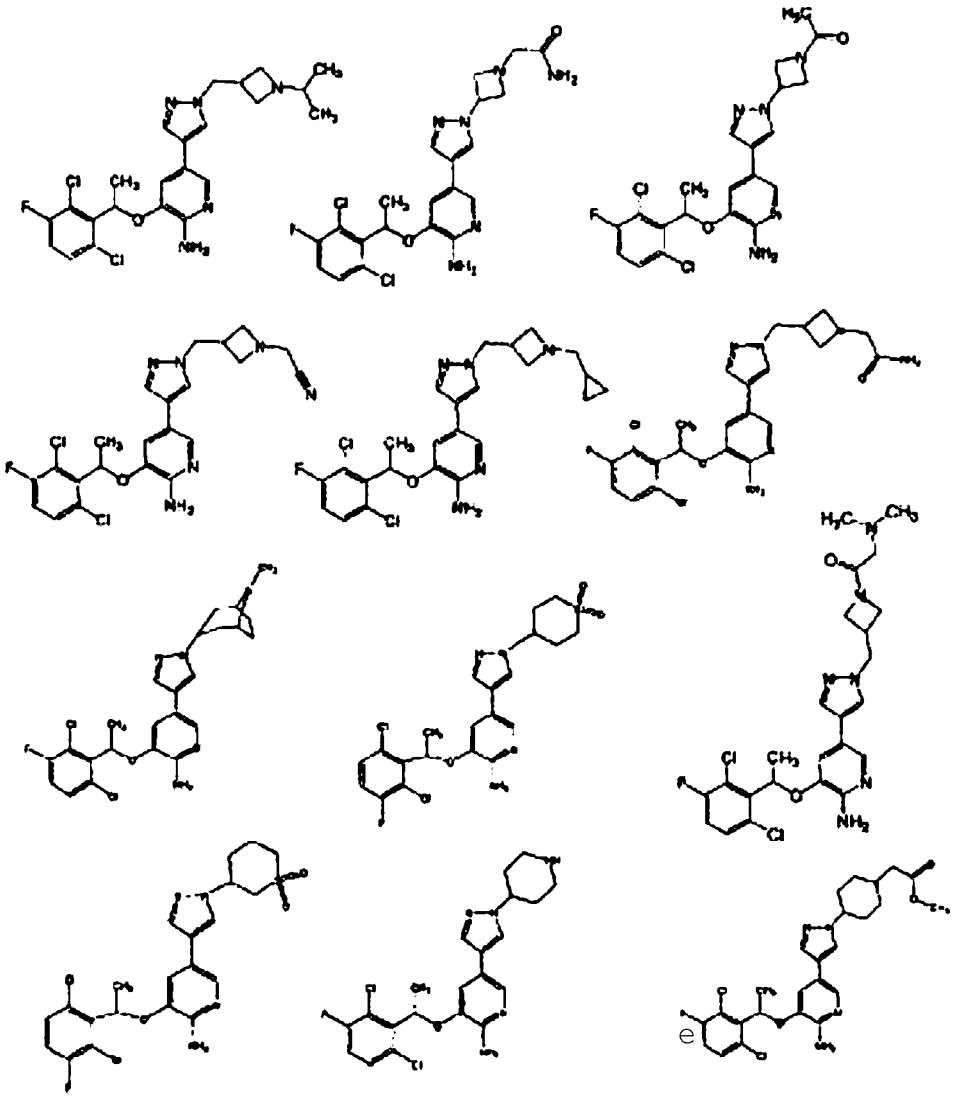




[000185] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

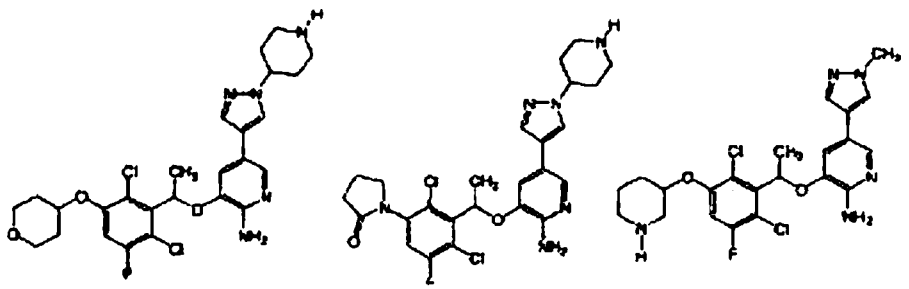
[000186] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

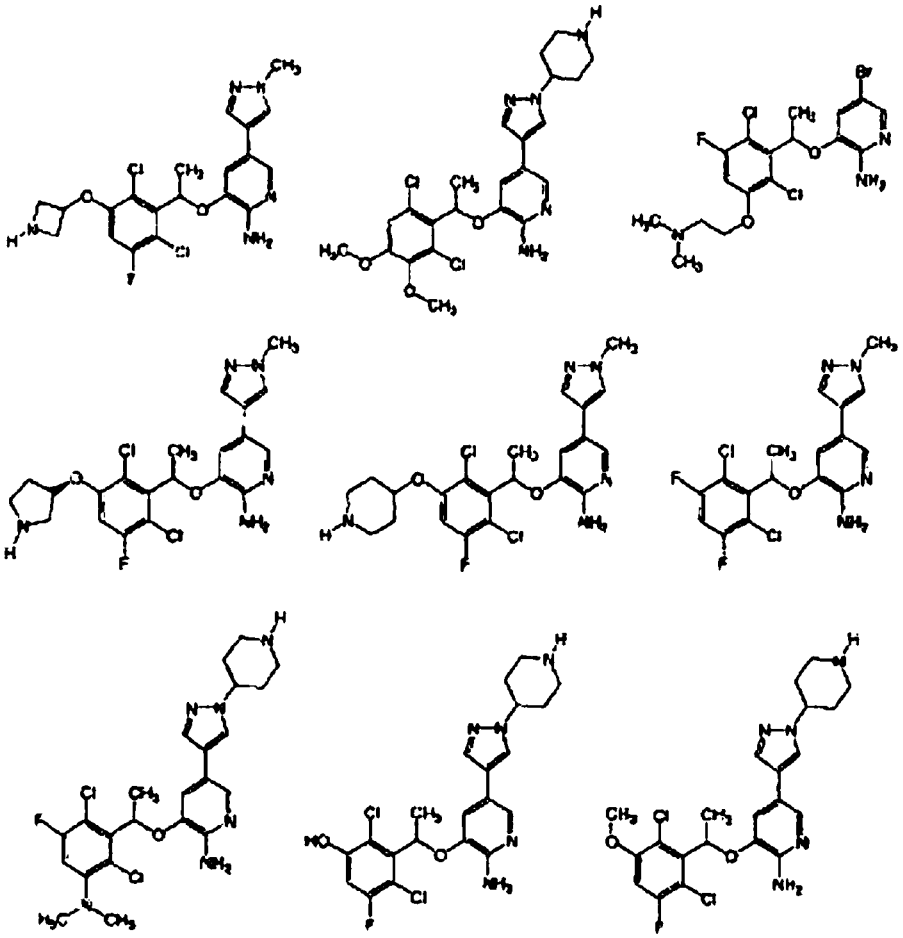




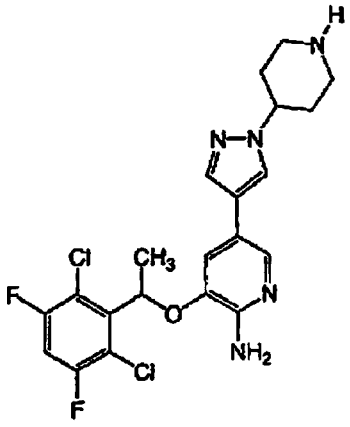
[000187] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000188] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:

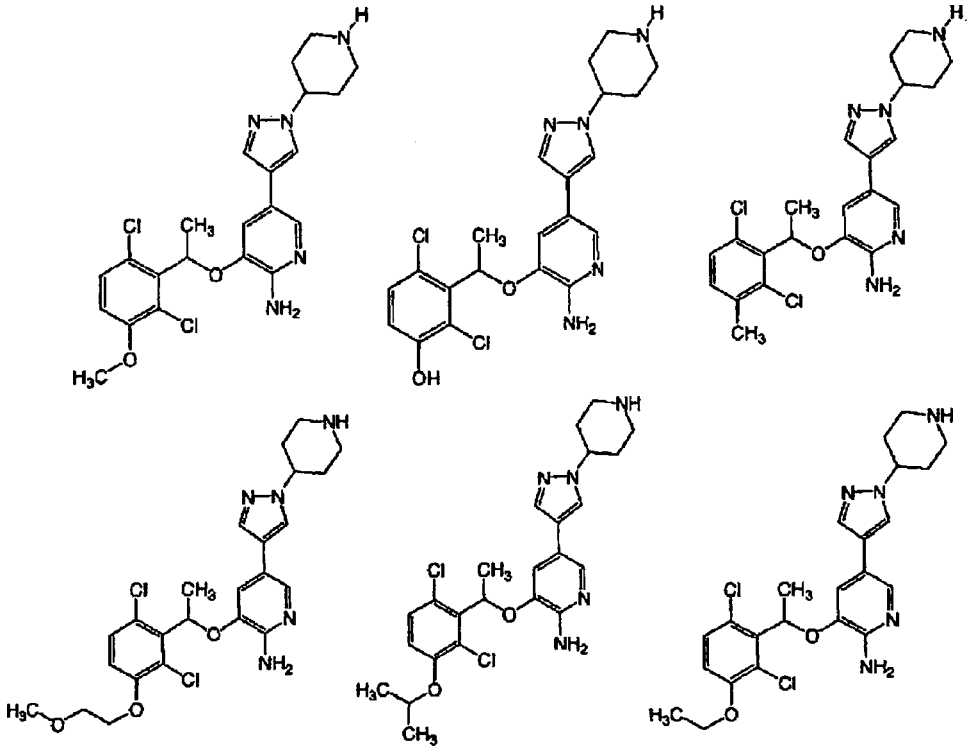




e

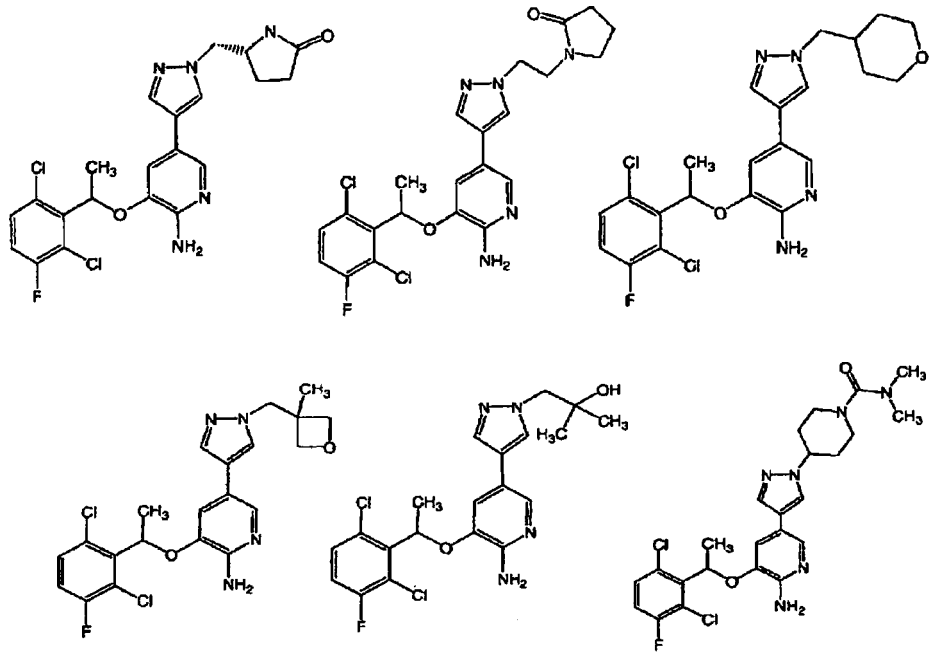


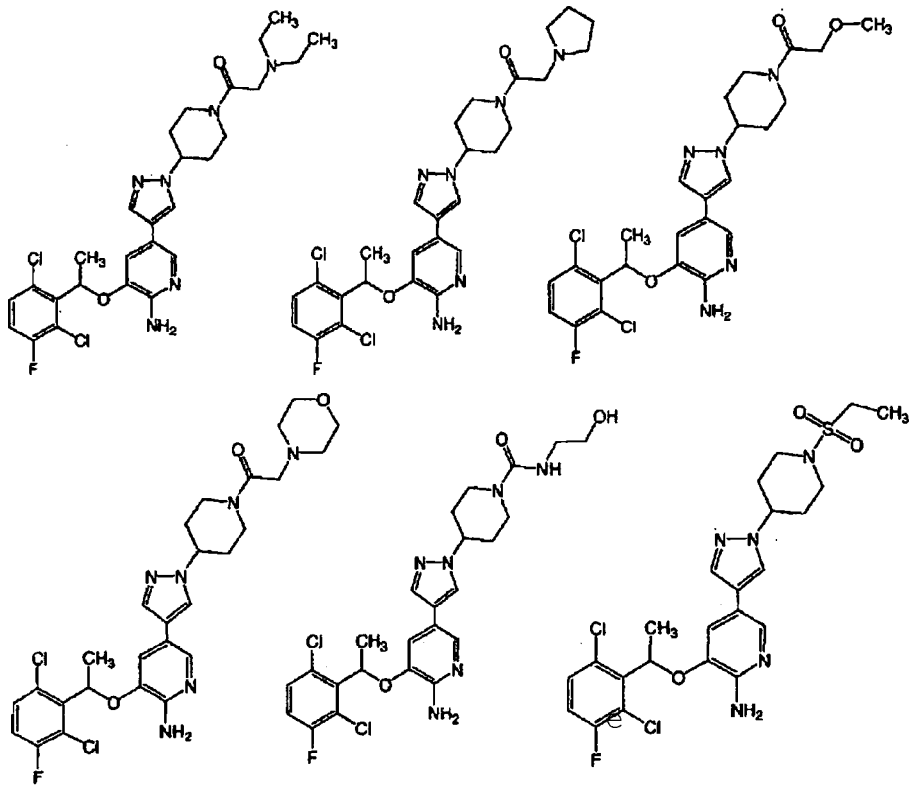
[000189] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:



[000190] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

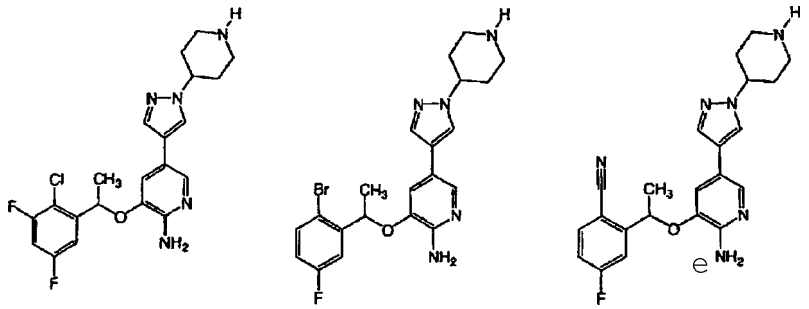
[000191] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:





[000192] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000193] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:



[000194] ou um sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[000195] Em uma outra modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende alguns dos compostos da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. Os exemplos de tais composições são descritos abaixo.

[000196] Os compostos preferidos da invenção incluem aqueles

tendo atividade inibitória de c-MET como definida por qualquer um ou mais de IC_{50}, Ki, ou percentual de inibição (%I). Uma pessoa especializada pode prontamente determinar se um composto tiver tal atividade realizando a análise apropriada, e as descrições de tais análises estão mostradas na seção dos exemplos neste. Em uma modalidade, os compostos particularmente preferidos têm um Ki de c-MET de menos de 5 μM ou menos de 2 μM, ou menos de 1 μM, ou menos de 500 nm ou menos de 200 nm ou menos de 100 nm. Em uma outra modalidade, os compostos particularmente preferidos têm uma inibição de c-MET a 1 μM de pelo menos de 10% ou pelo menos 20% ou pelo menos 30% ou pelo menos 40% ou pelo menos 50% ou pelo menos 60% ou pelo menos 70% ou pelo menos 80% ou pelo menos 90%. Os métodos para medir a atividade de c-MET/HGFR são descritos nos exemplos neste.

[000197] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método de tratar o crescimento anormal da célula em um mamífero, incluindo um ser humano, o método compreendendo a administração ao mamífero das composições farmacêuticas da invenção.

[000198] Em uma modalidade específica de alguns dos métodos inventivos descritos neste, o crescimento anormal da célula é câncer, incluindo, mas não limitado a, câncer pulmonar, câncer ósseo, câncer pancreático, câncer de pele, câncer de cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intra-ocular, câncer uterino, câncer de ovário, câncer retal, câncer de região anal, câncer de estômago, câncer de cólon, câncer de mama, câncer uterino, carcinoma dos trompas de Falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma do cérvix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, doença de Hodgkin, câncer de esôfago, câncer de intestino delgado, câncer de sistema endócrino, câncer de glândula tiroidal, câncer de glândula paratiroidal, câncer de glândula adrenal, sarcoma do tecido macio, câncer de uretra, câncer de pênis, câncer de

próstata, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfocíticos, câncer de bexiga, câncer de rim ou de ureter, carcinoma da célula renal, carcinoma de pélvis renal, neoplasmas do sistema nervoso central (SNC), linfoma preliminar do SNC, tumores de medula, glioma da haste do cérebro, adenoma pituitário, ou uma combinação de um ou mais dos cânceres antecedentes. Em uma outra modalidade do referido método, o referido crescimento anormal da célula é uma doença proliferativa benigna, incluindo, mas não limitada a, psoríase, hipertrofia prostática benigna ou restenose.

[000199] Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método de tratar um distúrbio mediado por HGFR em um mamífero, incluindo um ser humano, método compreendendo a administração ao mamífero das composições farmacêuticas da invenção.

[000200] Em umas modalidades específicas mais adicionais de alguns dos métodos inventivos descritos neste, o método compreende ainda a administração ao mamífero de uma quantidade de uma ou mais substâncias selecionadas de agentes antitumorais, agentes anti-angiogênese, inibidores de transdução de sinal, e agentes antiproliferativos, cujas quantidades são eficazes no tratamento do referido crescimento anormal da célula. Tais substâncias incluem aquelas divulgadas na publicação nº PCT WO 00/38715, WO 00/38716, WO 00/38717, WO 00/38718, WO 00/38719, WO 00/38730, WO 00/38665, WO 00/37107 e WO 00/38786, cujas divulgações são incorporadas aqui por referência em suas totalidades.

[000201] Os exemplos de agentes antitumorais incluem inibidores mitóticos, por exemplo, derivados de alcalóides vinca tais como vimblastina, vinorelbina, vindescina e vincristina; colquinas, alocoquina, halicondrina, ácido colquicínico N-benzoiltrimetil-metil éter, dolastatina 10, maitansina, rizoxina, taxanos tais como taxol (paclitaxel), docetaxel (Taxotere), 2'-N-[3-

(dimetilamino)propil]glutaramato (derivado de taxol), tiocolquicina, tritil cisteína, teniposídeo, metotrexato, azatioprina, fluoruricila, citocina arabinosídea, 2'2'-difluordeoxicitidina (gemcitabina), adriamicina e mitamicina. Agentes de alquilação, por exemplo, cis-platina, carboplatina, oxiplatina, iproplatina, Etil éster de N-acetil-DL-sarcosil-L-leucina (Asaley ou Asalex), ácido 1,4-ciclo-hexadieno-1,4-dicarbâmico, 2,5-di(1-azirdinil)-3,6-dioxo-, dietil éster (diaziquona), 1,4-di(metanoesulfoniloxi) butano (bisulfan ou leucosulfan) clorozotocina, clomesona, cianomorfolinodoxorubicina, ciclodisona, dianidroglactitol, flúordopan, hepsulfam, mitomicina C, hicanteonemitomicina C, mitozolamida, diidrocloreto de 1-(2-cloroetil)-4-(3-cloro-propil)-piperazina, piperazinediona, pipobroman, porfiromicina, mostarda de spiro-hidantoína, teroxirona, tetraplatina, tiotepa, trietilenemelamina, mostarda de uracila nitrogenada, hidrocloreto de di(3-mesiloxipropil)amina, mitomicina, agentes nitrosoureicos tais como ciclo-hexil-cloro-etilnitrosouréia, metilciclo-hexil-cloroetilnitrosouréia 1-(2-cloroetil)-3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-nitrosouréia, di(2-cloroetil)nitrosouréia, procarbazina, dacarbazina, compostos relacionados à mostarda nitrogenada tais como mecloroetamina, ciclofosfamida, ifosamida, melfalan, clorambucila, fosfato de sódio de estramustina, estreptozoína, e temozolamida. Antimetabólitos de DNA, por exemplo, 5-fluoruracila, citosina arabinosídeo, hidroxiuréia, 2-[(3-hidroxi-2-pirino-dinil)metileno]-hidrazinecarbotioamida,
deoxifluoruridina, tiosemicarbazona de 5-hidróxi-2-formilpiridina, alfa-2'-deoxi-6-tioguanosina, glicinato de afidicolina, 5-azadeoxicitidina, beta-tioguanina deoxiribosídeo, ciclocitidina, guanazol, inosina glicodialdeído, macbecina II, pirazolimidazol, cladribina, pentostatina, tioguanina, mercaptopurina, bleomicina, 2-clorodeoxiadenosina, inibidores de timidilato sintase tais como raltitrexed e pemetrexed dissódico, clofarabina, floxuridina e fludarabina. Antimetabólitos de

DNA/RNA, por exemplo, L-alanosina, 5-azacitidina, acivicina, aminopterina e derivados dos mesmos tais como ácido N-[2-cloro-5-[[(2,4-diamino-5-metil-6-quinazolinol)metil]amino]benzoil]-L-aspártico, ácido N-[4-[[(2,4-diamino-5-etil-6-quinazolinil) metil]amino] benzoil]-L-aspártico, ácido N-[2-cloro-4-[[(2,4-diaminopte-ridinil)metil]amino]benzoil]-L-aspártico, antifol de Baker solúvel, dicloroalil lawsona, brequinar, ftoraf, diidro-5-azacitidina, metotrexato, ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico sal de tetrasódio, pirazofuran, trimetrexato, plicamicina, actinomicina D, criptoficina, e análogos tais como criptoficina-52 ou, por exemplo, um dos antimetabólitos preferidos divulgados em Pedido de Patente Européia nº 239362, tais como ácido N-(5-[N-(3,4-diidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-trimetilamino]-2-tenoil)-L-glutâmico; inibidores do fator de crescimento; inibidores do ciclo celular; antibióticos intercalantes, por exemplo, adriamicina e bleomicina; proteínas, por exemplo, interferon; e anti-hormônios, por exemplo, anti-estrogênios tais como NolvadexD (tamoxifen) ou, por exemplo, anti-androgênios tais como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorfenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluormetil)próprio-nanilida). Tal tratamento conjunto pode ser conseguido por dosagens simultâneas, seqüenciais ou separadas dos componentes individuais do tratamento.

[000202] Os agentes anti-angiogênicos incluem os inibidores MMP-2 (metaloproteinase de matriz 2), os inibidores MMP-9 (metaloproteinase de matriz 9), e os inibidores de COX-II (ciclooxigenase II). Os exemplos de inibidores úteis de COX-II incluem CELEBREX ™ (alecoxib), valdecoxib, e rofecoxib. Os exemplos de inibidores úteis do metaloproteinase de matriz são descritos em WO 96/33172 (publicado em 24 de outubro de 1996), WO 96/27583 (publicado em 7 de março de 1996), Pedido de Patente Européia nº 97304971,1 (depositado em 8 de julho de 1997), Pedido de Patente Européia nº 99308617,2 (depositado em 29 de outubro de 1999), WO 98/07697 (publicado em

26 de fevereiro de 1998), WO 98/03516 (publicado em 29 de janeiro de 1998), WO 98/34918 (publicado em 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado em 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado em 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado em 16 de julho de 1998), Publicação de Patente Européia 606.046 (publicada em 13 de julho de 1994), Publicação de Patente Européia 931.788 (publicada em 28 de julho de 1999), WO 90/05719 (publicado em 331 de maio de 1990), WO 99/52910 (publicado em 21 de outubro de 1999), WO 99/52889 (publicado em 21 de outubro de 1999), WO 99/29667 (publicado em 17 de junho de 1999), Pedido Internacional PCT nº PCT/IB98/01113 (depositado em 21 de julho de 1998), Pedido de Patente Européia nº 99302232.1 (depositado em 25 de março de 1999), Pedido de Patente do Reino Unido nº 9912961.1 (depositado em 3 de junho de 1999), Patente Provisória US nº 60/148.464 (depositado em 12 de agosto de 1999), Patente US nº 5.863.949 (emitido em 26 de janeiro de 1999), Patente US nº 5.861.510 (emitido em 19 de janeiro de 1999), e Publicação de Patente Européia 780.386 (publicada em 25 de junho de 1997), que são incorporados neste pela referência em sua totalidade. Os inibidores de MMP-2 e MMP-9 preferidos são aqueles que têm quase nenhuma atividade para inibir MMP-1, Mais preferidos, são aqueles que inibem seletivamente MMP-2 e/ou MMP-9 relativo às outros metaloproteinases de matriz (isto é MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, e MMP-13).

[000203] Os exemplos de inibidores de MMP incluem AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, e os seguintes compostos: ácido 3-[[4- (4-flúor-fenóxi)-benzenosulfonil]-(1- hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiônico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3- [4- (4- flúor-fenóxi)-benzenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo [3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R,3R) 1-[4-(2-cloro-4-flúor-benzilóxi)-

benzenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-flúor-fenóxi)-benzenosulfonilamino]-tetraidro-piran-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-flúor-fenóxi)-benzenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiônico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzenosulfonilamino]-tetraidro-piran-4-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-[4-(4- cloro-fenóxi) -benzenosulfonilamino] -tetraidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-flúor-2-metil-benzilóxi)-benzenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperi-dina-2-carboxílico; ácido 3- [[4-(4-flúor-fenóxi)-benzeno-sulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiônico; ácido 3-[[4-(4-flúor-fenóxi)-benzenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetraidro-piran-4-il)-amino]-propiônico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenóxi)-benzenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-flúor-fenóxi)-benzenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido 3-[4-(4-flúor-fenóxi)-benzenosulfonilamino]-tetraidro-furan-3-carboxílico; e farmaceuticamente sais, solvatos e hidratos aceitáveis dos mesmos.

[000204] Os exemplos de inibidores de transdução de sinal incluem os agentes que podem inibir respostas de EGFR (receptor epidérmico do fator do crescimento), tais como anticorpos de EGFR, anticorpos de EGF, e as moléculas que são inibidoras de EGFR; Inibidores de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular); e inibidores do receptor erbB2, tais como as moléculas ou os anticorpos orgânicos que ligam erbB2 ao receptor, por exemplo, HERCEPTIN ™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, Califórnia, EUA).

[000205] Os inibidores de EGFR são descritos em, por exemplo, em WO 95/19970 (publicado em 27 de julho de 1995), em WO 98/14451 (publicado em 9 de abril de 1998), em WO 98/02434 (publicado em 22 de janeiro de 1998), e Patente US nº 5.747.498 (emitida em 5 maio de

1998). Os agentes EGFR-inibindo incluem, mas não são limitados a, os anticorpos monoclonal C225 e o anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, Nova York, EUA), os compostos ZD-1839 (AstraZeneca), da fusão de BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), de MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, Nova Jersey, EUA), e de OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, Nova Jersey, EUA), de VRCTC-310 (Ventech Research) e de EGF o toxin (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts). Inibidores de VEGF, por exemplo, SU-5416 e SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, Califórnia, EUA), pode também ser combinada ou co-administrado com a composição. Os inibidores de VEGF são descritos dentro, por exemplo, em WO 99/24440 (publicado em 20 de maio de 1999), a aplicação internacional PCT/IB99/00797 do PCT (depositado em 3 de maio de 1999), em WO 95/21613 (publicado em 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado em 2 de dezembro de 1999), Patente US nº 5.834.504 (emitido em 10 de novembro de 1998), WO 98/50356 (publicado em 12 de novembro de 1998), Patente US nº 5.883.113 (emitido em 16 de março de 1999), Patente US nº 5.886.020 (emitido em 23 de março de 1999), Patente US nº 5.792.783 (emitido em 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado em 4 de março de 1999), WO 97/32856 (publicado em 12 de setembro de 1997), WO 97/22596 (publicado em 26 de junho de 1997), WO 98/54093 (publicado em 3 de dezembro de 1998), WO 98/02438 (publicado em 22 de janeiro de 1998), WO 99/16755 (publicado em 8 de abril de 1999), e WO 98/02437 (publicado em 22 de janeiro de 1998), que são incorporados neste pela referência em sua totalidade. Outros exemplos de alguns inibidores específicos de VEGF são IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, EUA); bevacizumab monoclonal do anticorpo do anti-VEGF (Genentech, Inc. of South San Francisco, Califórnia); e angiozima, uma ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) e

Chiron (Emeryville, Califórnia).

[000206] Os inibidores do receptor ErbB2, tais como GW-282974 (Glaxo Wellcome pic), e os anticorpos monoclonal AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. das florestas, Texas, EUA) e 2B-1 (Chiron), podem ser administrados em combinação com a composição. Tais inibidores erbB2 incluem aqueles descritos em WO 98/02434 (publicado em 22 de janeiro de 1998), WO 99/35146 (publicado em 15 de julho de 1999), WO 99/35132 (publicado em 15 de julho de 1999), WO 98/02437 (publicado em 22 de janeiro de 1998), WO 97/13760 (publicado em 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado em 27 de julho de 1995), Patente US nº 5.587.458 (emitido em 24 de dezembro de 1996), e Patente US nº 5.877.305 (emitido em 2 de março de 1999), cada qual é incorporado neste pela referência em sua totalidade. Os inibidores do receptor ErbB2 úteis na presente invenção são descritos também em Pedido de Patente Provisório US nº 60/117.341, depositado em 27 de janeiro de 1999, e em Pedido de Patente Provisório US nº 60/117.346, depositado em 27 de janeiro de 1999, ambos são incorporados neste pela referência em sua totalidade.

[000207] Outros agentes antiproliferativos que podem ser usados incluem inibidores do transferase da proteína do farnesila de enzima e inibidores da quinase PDGFr da tirosina do receptor, incluindo os compostos divulgados e reivindicados nos seguintes Pedidos de Patente US: 09/221946 (depositado em 28 de dezembro de 1998); 09/454058 (depositado em 2 de dezembro de 1999); 09/501163 (depositado em 9 de fevereiro de 2000); 09/539930 (depositado em 31 de março de 2000); 09/202796 (depositado em 22 de maio de 1997); 09/384339 (depositado em 26 de agosto de 1999); e 09/383755 (depositado em 26 de agosto de 1999); e os compostos divulgados e reivindicados nos seguintes Pedidos de Patente Provisórios US:

60/168207 (depositado em 30 de novembro de 1999); 60/1701 de 19 (depositado em 10 de dezembro de 1999); 60/177718 (depositado em 21 de janeiro de 2000); 60/168217 (depositado em 30 de novembro de 1999), e 60/200834 (depositado em 1 de maio de 2000). Cada uma das aplicações de patente antecedentes e de aplicações de patente provisionais é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

[000208] As composições da invenção também podem ser usadas com outros agentes úteis em tratar o crescimento anormal ou o câncer de célula, incluindo, mas sem ser limitadas a, agentes capazes de realçar respostas imunes antitumorais, tais como (antígeno citotóxico 4 do linfócito) os anticorpos CTLA4, e os outros agentes capazes de obstruir CTLA4; e agentes antiproliferativos tais como outros inibidores do transferase da proteína do farnesila. Os anticorpos CTLA4 específicos que podem ser usados na presente invenção incluem aqueles descritos na aplicação provisional 60/113,647 de Estados Unidos (arquivada em 23 de dezembro de 1998) que é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

Definições

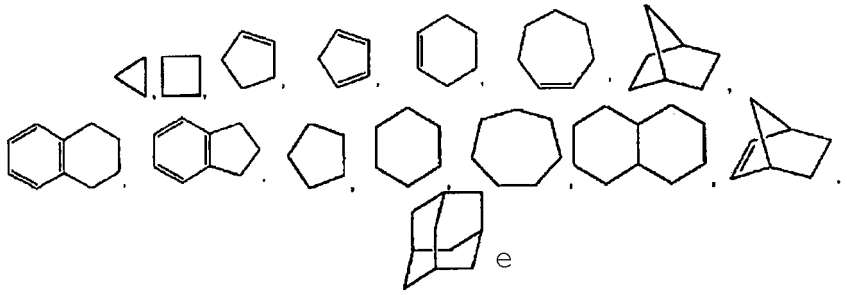
[000209] A menos que indicados de outra maneira, os seguintes termos usados na especificação e as reivindicações têm os significados discutidos abaixo. As variáveis definidas nesta seção, tal como R, X, n e similares, são para referência nesta seção somente, e não pretendem ter o mesmo significado como pode ser usado fora desta seção de definições. Ainda, muitos dos grupos definidos nesta podem opcionalmente ser substituídos. A lista de substituintes típicos nesta seção de definições é exemplar e não é pretende limitar os substituintes definidos em outra parte dentro destas especificações e reivindicações.

[000210] “Alquila” refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturada incluindo a corrente reta e grupos de cadeia ramificados de 1

a 20 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 8 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono, ou 1 a 4 átomos de carbono. Uma "alquila menor" refere-se especificamente a um grupo alquila com 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, 2-propila, n-butila, iso-butila, terc-butila, pentila, e similares. A alquila pode ser substituída ou não substituída. Os grupos típicos de substituintes incluem cicloalquila, arila, heteroarila, heteroalicíclicos, hidróxi, alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonila, tiocarbonila, O-carbamil, N-carbamil, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, C-carbóxi, O-carbóxi, nitro, silila, amino e -NR^xR^y, onde R^x e R^y são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, carbonila, acetila, sulfonila, trifluormetanosulfonila e, combinados, um anel heteroalicíclico de cinco ou seis membros.

[000211] "Cicloalquila" refere-se a um anel monocíclico do todo-carbono de 3 a 8 membros, a um membro composto exclusivamente de carbono de 5/6 membros ou a um anel bicíclico fundido de 6/6 membros, ou a um grupo fundido de anel multicíclico (um sistema anelar "fundido" significa que cada anel no sistema compartilha de um par adjacente de átomos de carbono com cada anel no sistema) onde um ou mais dos anéis podem conter um ou mais ligação dobro mas nenhum dos anéis tem um sistema completamente conjugado do elétron pi. Os exemplos, sem limitação, de grupos cicloalquila são ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclo-hexano, ciclo-hexadieno, adamantano, ciclo-heptano, ciclo-heptatrieno, e similares. Um grupo cicloalquila pode ser substituído ou não substituído. Os grupos típicos do substituinte incluem alquila, arila, heteroarila, heteroalicíclicos, hidróxi, alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonila, tiocarbonila, C-carbóxi, O-carbóxi, O-carbamil,

N-carbamil, C-amido, N-amido, nitro, amino e -NR^xR^y, com R^x e R^y como definido acima. Os exemplos ilustrativos do cicloalquila são derivados de, mas não limitados a, o seguinte:



e

[000212] "Alquenila" refere-se a um grupo alquila, como definido neste, consistindo pelo menos em dois átomos de carbono e pelo menos em uma ligação dobro do carbono-carbono. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-, 2-, ou 3-butenila, e similares.

[000213] "Alquinila" refere-se a um grupo alquila, como definido neste, consistindo em pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos em uma ligação tripla do carbono-carbono. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-, 2-, ou 3-butinila, e similares.

[000214] "Arila" refere-se a um grupo monocíclico composto exclusivamente de carbono ou policíclico de anel fundido de 6 a 12 átomos de carbono que têm um sistema completamente conjugado de elétron pi. Os exemplos, sem limitação, de grupos arila são fenila, naftalenila e antracenila. O grupo arila pode ser substituído ou não substituído. Os substituintes típicos incluem halo, trialometila, alquila, hidróxi, o alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonila, tiocarbonila, tiocarbamil, C-carbóxi, O-carbóxi, O-carbamil, N-carbamil, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, sulfinila, sulfonila, amino e -NR^xR^y, com R^x e R^y como definido acima.

[000215] "Heteroarila" refere-se a um grupo anelar monocíclico ou fundido de 5 a 12 átomos anelares contendo um, dois, três ou quatro

heteroátomos anelares selecionados de N, O, e S, os átomos restantes de anel que são C, e, além disso, tendo um sistema completamente conjugado do elétron pi. Os exemplos, sem limitação, de grupos de heteroarila não substituídos são pirrol, furan, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina, e carbazol. O grupo heteroarila pode ser substituído ou não substituído. Os substituintes típicos incluem alquila, cicloalquila, halo, trialometila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonila, tiocarbonila, sulfonamida, C-carbóxi, O-carbóxi, sulfinila, sulfonila, tiocarbamil de O-carbamil, de N-carbamil, O-tiocarbamila, n, C-amido, N-amido, amino e $-NR^xR^y$ com R^x e R^y como definido acima.

[000216] Uma heteroarila farmaceuticamente aceitável é uma que seja suficientemente estável sendo unida a um composto da invenção, seja formulada em uma composição farmacêutica e seja administrada subseqüentemente a um paciente na necessidade disso.

[000217] Os exemplos de grupos monocíclicos típicos de heteroarila incluem, mas não são limitados:



Pirrol
(pirrolil)



Furan
(furanil)



Tiofeno
(tiofenil)



Pirazol
(pirazolil)



Imidazol
(imidazolil)



Isoxazol
(isoxazolil)



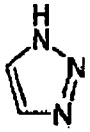
Oxazol
(oxazolil)



Isotiazol
(isotiazolil)



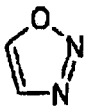
Tiazolil
(Tiazolil)



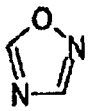
1,2,3-Triazol
(1,2,3-Triazolil)



1,3,4-Triazol
(1,3,4-Triazolil)



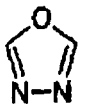
1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolil)



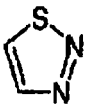
1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolil)



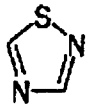
1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolil)



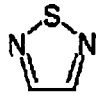
1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolil)



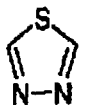
1-tia-2,3-diazol
(1-tia-2,3-diazolil)



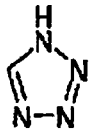
1-tia-2,4-diazol
(1-tia-2,4-diazolil)



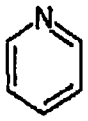
1-tia-2,5-diazol
(1-tia-2,5-diazolil)



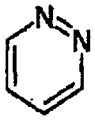
1-tia-3,4-diazol
(1-tia-3,4-diazolil)



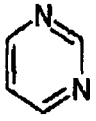
Tetrazol
(tetrazolil)



Piridina
(piridinil)



Piridazina
(piridazinil)

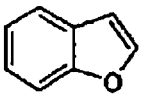


Pirimidina
(pirimidinil)

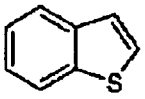


Pirazina
(pirazinil)

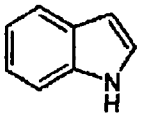
[000218] Os exemplos de grupos fundidos apropriados do heteroarila de anel incluem, mas não são limitados:



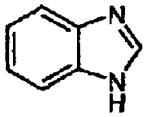
Benzofurano
(benzofuranil)



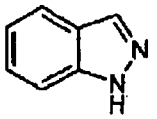
Benzotiofeno
(benzotiofenil)



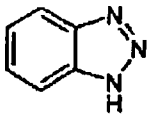
Iodol
(iodolil)



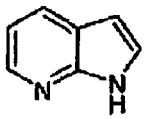
Benzimidazol
(benzimidazolil)



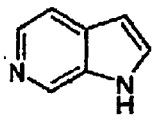
Indazol
(indazolil)



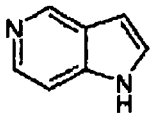
Benzotriazol
(benzotriazolil)



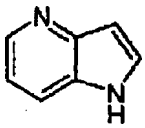
Pirrol[2,3-b]
piridina
(Pirrol[2,3-b]
piridinil)



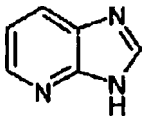
Pirrol[2,3-c]
piridina
(Pirrol[2,3-c]
piridinil)



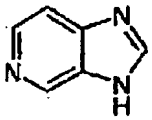
Pirrol[3,2-c]
piridina
(Pirrol[3,2-c]
piridinil)



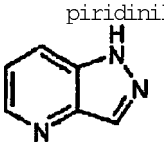
Pirrol[3,2-b]
piridina
(Pirrol[3,2-b]
piridinil)



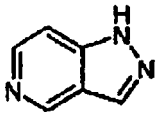
Imidazol[4,5-b]
piridina
(Imidazol[4,5-b]
piridinil)



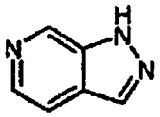
Imidazol[4,5-c]
piridina
(Imidazol[4,5-c]
piridinil)



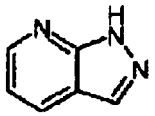
Pirazol[4,3-d]
piridina
(Pirazol[4,3-d]
piridinil)



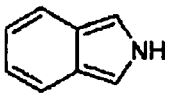
Pirazol[4,3-c]
piridina
(Pirazol[4,3-c]
piridinil)



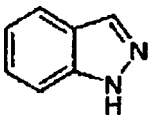
Pirazol[3,4-c]
piridina
(Pirazol[3,4-c]
piridinil)



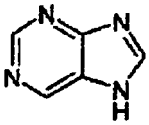
Pirazol[3,4-b]
piridina
(Pirazol[3,4-b]
piridinil)



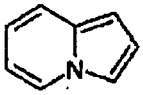
Isoindol
(isoindolil)



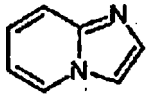
Indazol
(indazoil)



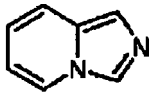
Purina
(purinil)



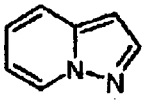
Indolizina
(indolizinil)



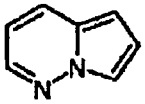
Imidazol[1,2-a]
piridina
(Imidazol[1,2-a]
piridinil)



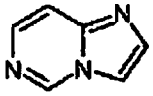
Imidazol[1,5-a]
piridina
(Imidazol[1,5-a]
piridinil)



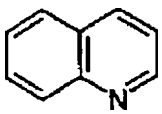
Pirazol[1,5-a]
piridina
(Pirazol[1,5-a]
piridinil)

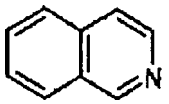


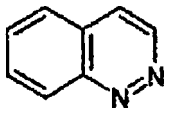
Pirrol[1,2-b]
piridazina
(Pirrol[1,2-b]
piridazinil)

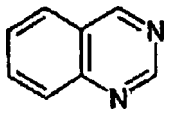


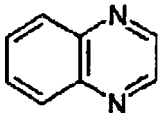
Imidazol[1,2-c]
pirimidina
(Imidazol[1,2-c]
pirimidinil)

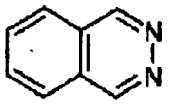

Quinolina
(Quinolinil)

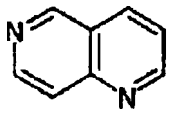

Isoquinolina
(isoquinolinil)

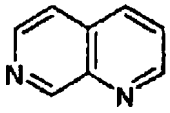

Cinolina
(cinolinil)

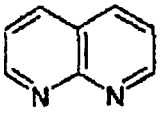

Quinazolina
(Quinazolinil)

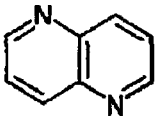

Quinoxalina
(Quinoxalinil)

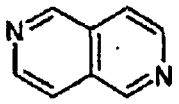

Ftalazina
(ftalazinil)

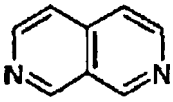

1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinil)

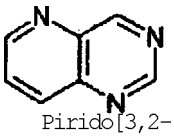

1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinil)

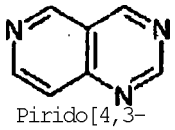

1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinil)

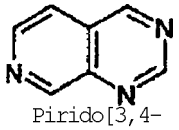

1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinil)

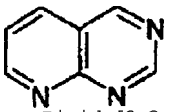

2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinil)

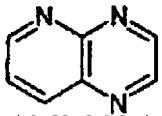

2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinil)

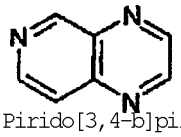

Pirido[3,2-d]pirimidina
(Pirido[3,2-d]pirimidinil)

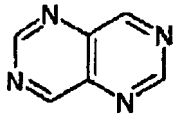

Pirido[4,3-d]pirimidina
(Pirido[4,3-d]pirimidinil)

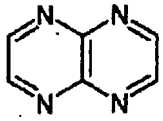

Pirido[3,4-d]pirimidina
(Pirido[3,4-d]pirimidinil)

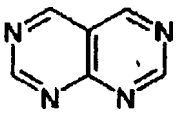

Pirido[2,3-d]pirimidina
(Pirido[2,3-d]pirimidinil)


Pirido[2,3-b]pirazina
(Pirido[2,3-b]pirazinil)


Pirido[3,4-b]pirazina
(Pirido[3,4-b]pirazinil)

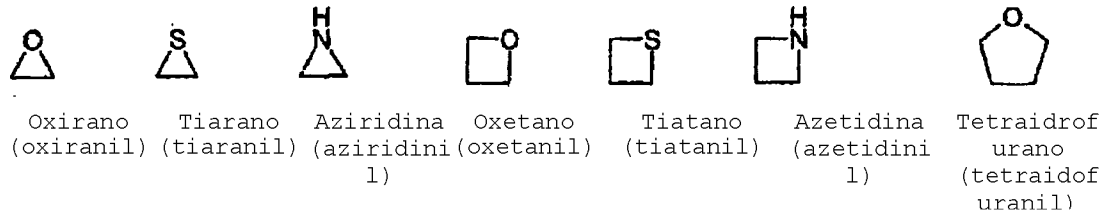

Pirimido[5,4-d]pirimidina
(Pirimido[5,4-d]pirimidinil)


Pirazino[2,3-b]pirazina
(Pirazido[2,3-b]pirazinil)


Pirimido[4,5-d]pirimidina
(Pirimido[4,5-d]pirimidinil)

[000219] “Heteroalicíclicos” ou o “heterociclo” referem-se a um grupo anelar monocíclico ou fundido que tem no(s) anel (anéis) de 3 a 12 átomos anelares, em que um ou dois átomos anelares são heteroátomos selecionados de N, O, e $S(O)_n$ (onde n é 0, 1 ou 2), os átomos restantes do anel sendo C. Os anéis podem ter também uma ou mais ligações duplas. Entretanto, os anéis não têm um sistema completamente conjugado de elétron pi. Adicionalmente, um ou mais

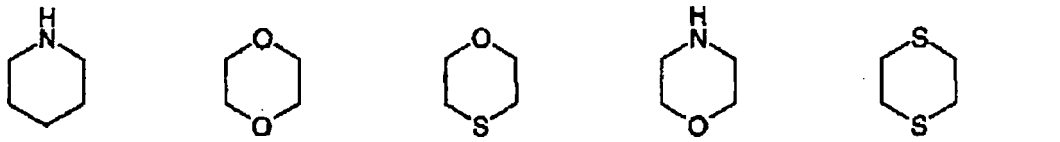
dos átomos anelares podiam ser substituídos por um grupo oxo. Os exemplos de grupos heteroalicíclicos saturados apropriados incluem, mas não são limitados a:



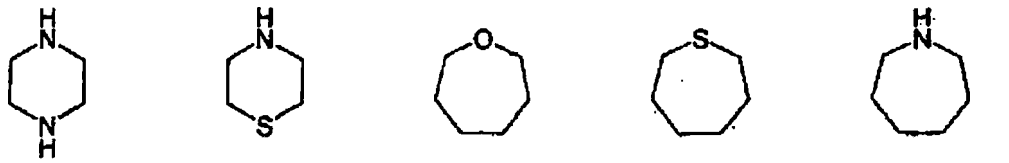
Oxirano (oxiranil) | Tiarano (tiaranil) | Aziridina (aziridinil) | Oxetano (oxetanil) | Tiatano (tiatanil) | Azetidina (azetidinil) | Tetraidrofurano (tetraidofuranil)



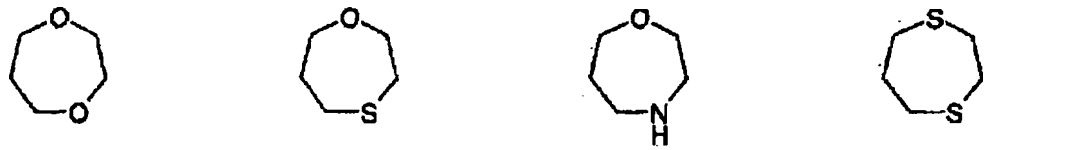
Tetraidrotiofeno (tetraidrotiofenil) | Pirrolidina (pirrolidinil) | Tetraidropirano (tetraidropiranil) | Tetraidrotiopirano (tetraidrotiopiranil)



Piperidina (piperidinil) | 1,4-Dioxano (1,4-dioxanil) | 1,4-Oxatiano (1,4-oxatianil) | Morfolina (morfolinil) | 1,4-Ditino (1,4-ditianil)



Piperazina (piperazinil) | 1,4-Azatiano (1,4-azatianil) | Oxepano (oxepanil) | Tiepano (tiepanil) | Azepano (azepanil)

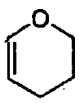


1,4-Dioxepano (1,4-dioxepanil) | 1,4-Oxatiepano (1,4-oxatiepanil) | 1,4-Oxaazepano (1,4-oxaazepanil) | 1,4-Ditiepano (1,4-ditiepanil)



1,4-tieazepano (1,4-tieazepanil) | 1,4-Diazepano (1,4-diazepanil)

[000220] Os exemplos de grupos heteroalicíclicos parcialmente insaturada apropriados incluem, mas não são limitados a:



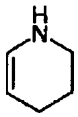
3,4-diidro-2H-piran
(3,4-diidro-2H-piranil)



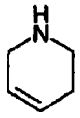
5,6-diidro-2H-piran
(5,6-diidro-2H-piranil)



2H-piran
(2H-piranil)



1,2,3,4-
tetraidropiridina
(1,2,3,4-
tetraidropiridinil)



1,2,5,6-
tetraidropiridina
(1,2,5,6-
tetraidropiridinil)

[000221] O grupo heterocíclico é opcionalmente substituída com os um ou dois substituintes independentemente selecionados de halo, alquila menor, alquila menor substituída com carbóxi, éster hidróxi, mono ou dialquilamino.

[000222] "Hidróxi" refere-se a um grupo OH.

[000223] "Alcóxi" refere-se tanto a -O-(alquila) ou a um –O-(grupo cicloalquila não substituído). Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, ciclo-hexilóxi, e similares.

[000224] "Haloalcóxi" refere-se a um grupo -O-(haloalquila). Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, trifluormetóxi, tribromometóxi, e similares.

[000225] "Arilóxi" refere-se a um grupo -O-arila ou a –O-grupo heteroarila, como definido neste. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, fenóxi, piridinilóxi, furanilóxi, tienilóxi, pirimidinilóxi, pirazinilóxi, e similares, e derivados dos mesmos.

[000226] "Mercapto" refere-se a um grupo SH.

[000227] "Alquiltio" refere-se um grupo –S-(alquila) ou a –S-(cicloalquila não substituídos). Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, ciclopropiltio,

ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclo-hexiltio, e similares.

[000228] "Ariltio" refere-se a um grupo -S-arila ou –S-heteroarila, como definido neste. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, feniltio, piridiniltio, furaniltio, tieniltio, pirimidiniltio, e similares e os derivados dos mesmos.

[000229] "Acila" ou "carbonila" refere-se a grupos -C(O)R", onde de R" é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, trialometila, cicloalquila não substituída, arila opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois, ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila menor, trialometila, alcóxi menor, halo e grupos -NR^xR^y, heteroarila (ligado através de um carbono anelar) substituídos opcionalmente com um ou o mais, preferivelmente um, dois, ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila menor, tri-haloalquila, alcóxi menor, halo e grupos -NR^xR^y e heteroalicíclicos (ligado através de um carbono anelar) opcionalmente substituídos com um ou o mais, preferivelmente um, dois, ou três substituintes selecionados do grupo consistindo em alquila menor, tri-haloalquila, alcóxi menor, halo e grupos -NR^xR^y. Os grupos representativos do acila incluem, mas não são limitados a, acetila, trifluoracetila, benzoíla, e similares.

[000230] "Aldeído" refere-se a um grupo acila em que R" é hidrogênio.

[000231] "Tioacila" ou o "tiocarbonila" refere-se a um grupo –C(S)R", com R" como definido acima.

[000232] Um grupo "tiocarbonila" refere-se a um grupo –C(S)R", com R" como definido acima.

[000233] Um grupo "C-carbóxi" refere-se a um grupo -C(O)OR", com R" como definido acima.

[000234] Um grupo "O-carbóxi" refere-se a um grupo -OC(O)R", com R" como definido acima.

[000235] “Éster” refere-se a um grupo -C(O)OU” com R” como definido neste, exceto que R” não pode ser hidrogênio.

[000236] Grupo “acetila” refere-se a um grupo -C(O)-CH_3.

[000237] Grupo “halo” refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo, preferivelmente flúor ou cloro.

[000238] Grupo “trialometila” refere-se a um grupo metila que tem três substituintes halo, tais como um grupo trifluormetila.

[000239] “Ciano” refere-se a um grupo -C=N.

[000240] Um grupo “sulfinila” refere-se a um grupo -S(O)R” onde, além a ser como definido acima, R” pode também ser um grupo hidróxi.

[000241] Um grupo “sulfonila” refere-se a um grupo -$S(O)_2$R” onde, além a ser como definido acima, R” pode também ser um grupo hidróxi.

[000242] “S-sulfonamido” refere-se a um grupo -$S(O)_2NR^xR^y$, com R^x e R^y como definido acima.

[000243] “N-sulfonamido” refere-se a um grupo -$NR^xS(O)_2R^y$, com R^x e R^y como definido acima.

[000244] Grupo “O-carbamil” refere-se a um grupo -$OC(O)NR^xR^y$ com R” e R^y como definido acima.

[000245] “N-carbamil” refere-se a um grupo de $R^yOC(O)NR^x$-, com R^x e R^y como definido acima.

[000246] “O-tiocarbamil” refere-se a um grupo –$OC(S)NR^xR^y$ com R^x e R^y como definido acima.

[000247] “N-tiocarbamil” refere-se a um grupo de $R^yOC(S)NR^x$-, com R^y e R^x como definido acima.

[000248] “Amino” refere-se a um grupo de -NR^xR^y, onde R^x e R^y são ambos hidrogênio.

[000249] “C-amido” refere-se a um grupo -$C(O)NR^xR^y$ com R^x e R^y como definido acima.

[000250] “N-amido” refere-se a um grupo de $R^xC(O)NR^y$-, com R^x e R^y como definido acima.

[000251] “Nitro” refere-se a um grupo -NO_2.

[000252] “Haloalquila” significa uma alquila, preferivelmente uma alquila menor, que seja substituída com um ou mais átomos iguais ou diferentes de halo, por exemplo, -CH_2Cl, -CF_3, -CH_2CF_3, -CH_2CCl_3, e similares.

[000253] “Hidroxialquila” significa uma alquila, preferivelmente uma alquila menor, que é substituída com um, dois, ou três grupos hidróxi; por exemplo, hidroximetila, 1 ou 2-hidroxietila, 1,2-, 1,3-, ou 2,3-diidroxipropila, e similares.

[000254] “Aralquila” significa alquila, preferivelmente uma alquila menor, que seja substituída com um grupo arila como definido acima; por exemplo, -CH_2fenila, -$(CH2)_2$fenila, -$(CH_2)_3$fenila, $CH_3CH(CH_3)CH_2$fenila, e similares e os derivados dos mesmos.

[000255] Grupo “heteroaralquila” significa alquila, preferivelmente uma alquila menor, que seja substituída com um grupo heteroarila; por exemplo, -CH_2piridinila, -$(CH_2)_2$pirimi-dinila, -$(CH_2)_3$imidazolila, e similares, e derivados dos mesmos.

[000256] “Monoalquilamino” significa um radical -NHR onde R seja uma alquila ou um grupo cicloalquila não substituído; por exemplo, metilamino, (1-metiletil)amino, ciclo-hexilamino, e similares.

[000257] “Dialquilamino” significa um radical -NRR onde cada R seja independentemente uma alquila ou um grupo cicloalquila não substituído; dimetilamino, dietilamino, (1-metiletil)-etilamino, ciclo-hexilmetilamino, ciclopentilmetilamino, e similares.

[000258] “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou a circunstância subseqüentemente descrita podem, mas não necessitam ocorrer, e que a descrição inclui os exemplos onde o evento ou a circunstância ocorrem e casos em qual não ocorre. Por exemplo,

"grupo heterociclo opcionalmente substituído com um grupo alquila" significa que a alquila pode, mas não necessita estar presente, e a descrição inclui as situações onde o grupo heterociclo é substituído com um grupo alquila e situações onde o grupo heterociclo não é substituído com o grupo alquila.

[000259] "Uma composição farmacêutica" refere-se a uma mistura de um ou de mais dos compostos descritos neste, ou a sais, solvatos, hidratos ou pró-fármacos fisiologicamente/farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, com outros componentes químicos, tais como portadores e excipientes fisiologicamente/farmaceuticamente aceitáveis. A finalidade de uma composição farmacêutica é facilitar a administração de um composto a um organismo.

[000260] Como usado aqui, "veículo fisiologicamente/ farmaceuticamente aceitável" refere-se a um veículo ou o diluente que não cause irritação significativa a um organismo e não revogue a atividade e as propriedades biológicas do composto administrado.

[000261] "Um excipiente farmaceuticamente aceitável" refere-se a uma substância inerte adicionada a uma composição farmacêutica para facilitar ainda a administração de um composto. Os exemplos, sem limitação, dos excipientes incluem o carbonato de cálcio, o fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados da celulose, gelatina, os óleos vegetais e os polietilenoglicóis. Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a aqueles sais que retêm a eficácia e as propriedades biológicas do composto de origem. Tais sais incluem:

(i) sais da adição ácida, que podem ser obtidos pela reação da base livre do composto de origem com ácidos inorgânicos tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, e ácido perclórico e similares, ou com ácidos orgânicos tais como o ácido acético, ácido oxálico, (D) ou (L) ácido málico, ácido

maléico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido p-toluenosulfônico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico e similares; ou

(2) sais formados quando um próton acídico presente no composto de origem for tanto substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon alcalino, um íon alcalino terroso, ou um íon de alumínio; como coordenado com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e similares.

[000262] "PK" refere-se à tirosina quinase da proteína do receptor (RTKs), à tirosina quinase não-receptora ou "celular" (CTKs) e às serina-treonina quinases (STKs).

[000263] "Modulação" ou "modular" referem-se à alteração da atividade catalítica de RTKs, CTKs e STKs. Em particular, modular refere-se à ativação da atividade catalítica de RTKs, CTKs e STKs, preferivelmente a ativação ou a inibição da atividade catalítica de RTKs, CTKs e STKs, dependendo da concentração do composto ou do sal a que RTK, CTK ou STK são expostos ou, mais preferivelmente, a inibição da atividade catalítica de RTKs, CTKs e STKs.

[000264] "Atividade catalítica" refere-se à taxa de fosforilação de tirosina sob a influência, direta ou indireta, de RTKs e/ou CTKs ou a fosforilação de serina e de treonina sob a influência, direta ou indireta, de STKs.

[000265] "Contatar" refere-se a aproximar um composto desta invenção e um alvo PK de tal maneira que o composto possa afetar a atividade catalítica de PK, ou diretamente, isto é, interagindo com a próprio quinase, ou indiretamente, isto é, interagindo com uma outra molécula de qual a atividade catalítica da quinase seja dependente. Tais "contatos" podem ser realizados "in vitro," isto é, em um tubo de ensaio, uma placa de Petri ou similares. Em um tubo de ensaio,

contatar pode envolver somente um composto e uma PK de interesse ou pode envolver células inteiras. As células podem também ser mantidas ou cultivadas em pratos de cultura de célula e ser contatadas com um composto nesse ambiente. Neste contexto, a capacidade de um composto particular de afetar uma PK relacionado ao distúrbio, isto é, o IC_{50} do composto, definido abaixo, pode ser determinado antes que o uso dos compostos in vivo com organismos vivos mais complexos seja tentado. Para células fora do organismo, os métodos múltiplos existem, e são bem conhecidos àqueles versados na técnica, para ter PKs em contato com os compostos incluindo, mas não limitado a, micro-injeção direta da célula e técnicas diversas de veículo transmembrana.

[000266] "In vitro" refere-se aos procedimentos executados em um ambiente artificial como, por exemplo, sem limitação, em um tubo de ensaio ou em um meio de cultura.

[000267] "In vivo" refere-se aos procedimentos executados dentro de um organismo vivo como, sem limitação, um rato, um rato ou um coelho.

[000268] "PK relacionado ao distúrbio," "distúrbio direcionado por PK," e "a atividade anormal" toda de PK refere-se a uma circunstância caracterizada por impróprio, isto é, abaixo ou, mais geralmente, sobre, atividade catalítica de PK, onde a PK particular pode ser RTK, CTK ou STK. A atividade catalítica imprópria pode surgir como o resultado de qualquer um: (1) Expressão de PK nas células que normalmente não expressam PKs, (2) expressão aumentada de PK que conduz a proliferação não desejado da célula, diferenciação e/ou crescimento, ou, (3) expressão de PK que conduz às reduções não desejadas no proliferação da célula, diferenciação e/ou crescimento diminuídos. A super-atividade de uma PK refere-se á amplificação do gene que codifica uma PK particular ou à produção de um nível da atividade de

PK que possa correlacionar com um distúrbio da proliferação, da diferenciação e/ou do crescimento da célula (isto é, enquanto o nível da PK aumenta, a severidade de uma ou mais dos sintomas dos aumentos celulares do distúrbio). A sob-atividade é, naturalmente, o inverso, onde a severidade de um ou mais sintomas de um aumento do distúrbio celular à medida que o nível da atividade de PK diminui.

[000269] "Tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se a um método de aliviar ou de revogar um distúrbio celular mediado por PK e/ou seus sintomas assistentes. Com consideração particularmente ao câncer, estes termos significam simplesmente que a expectativa de vida de um indivíduo afetado com um câncer estará aumentada ou que um ou mais dos sintomas da doença estarão reduzidos.

[000270] "Organismo" refere-se a qualquer entidade viva compreendida pelo menos de uma célula. Um organismo vivo pode ser tão simples quanto, por exemplo, uma única célula eucariótica, ou tão complexo quanto um mamífero, incluindo ser humano.

[000271] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a essa quantidade do composto que está sendo administrada que aliviará em alguma extensão um ou mais dos sintomas do distúrbio que está sendo tratado. Na referência ao tratamento de câncer, uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se a essa quantidade que tem pelo menos um dos seguintes efeitos:

(1) reduzir o tamanho do tumor;

(2) inibir (isto é, retardando em alguma extensão, parando preferivelmente) a metástase do tumor;

(3) inibindo em alguma extensão (isto é, retardando a alguma extensão, parando preferivelmente) o crescimento do tumor, e

(4) aliviando em alguma extensão (ou, preferivelmente, eliminando) um ou mais sintomas associados com o câncer.

[000272] "Monitorar" significa observar ou detectar o efeito de

contatar um composto com uma célula que expressa uma PK particular. O efeito observado ou detectado pode ser uma mudança no fenótipo da célula, na atividade catalítica de uma PK ou em uma mudança na interação de uma PK com um parceiro de ligação natural. As técnicas para observar ou detectar tais efeitos são bem conhecidas na técnica. O efeito é selecionado de uma mudança ou de uma ausência da mudança em um fenótipo da célula, de uma mudança ou de uma ausência da mudança na atividade catalítica de quinase de proteína referido ou de uma mudança ou da ausência da mudança na interação de quinase de proteína referido com um parceiro de ligação natural em um aspecto final desta invenção.

[000273] "Fenótipo celular" refere-se à aparência externa de uma célula ou de um tecido ou à função biológica da célula ou do tecido. Os exemplos, sem limitação, de um fenótipo celular são tamanho de célula, crescimento da célula, proliferação da célula, diferenciação da célula, sobrevivência da célula, apoptose, e absorção e uso nutrientes. Tais características fenotípicas são mensuráveis por técnicas bem conhecidos na técnica.

[000274] "Parceiro de ligação natural" refere-se a um polipeptídeo que se ligue a uma PK particular em uma célula. Os parceiros de ligação naturais podem desempenhar um papel em propagar um sinal em um processo mediado por PK de transdução do sinal. Uma mudança na interação do parceiro de ligação natural com a PK pode manifestar-se como uma concentração aumentada ou diminuída do complexo PK/parceiro de ligação natural e, em conseqüência, em uma mudança observável na capacidade da PK de transdução intermediária do sinal.

[000275] Como usado aqui, os termos "oticamente puro", "enantiomericamente puro", "enantiômero puro", e "enantiômero oticamente puro" significam uma composição que compreenda um

enantiômero de um composto e esteja substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. Um composto oticamente puro típico compreende mais extremamente do que aproximadamente 80% por peso de um enantiômero do composto e menos do que aproximadamente 20% por peso do enantiômero oposto do composto, mais preferivelmente mais extremamente do que aproximadamente 90% por peso de um enantiômero do composto e menos do que aproximadamente 10% por peso do enantiômero oposto do composto, ainda mais preferivelmente mais extremamente do que aproximadamente 95% por peso de um enantiômero do composto e menos do que aproximadamente 5% por peso do enantiômero oposto do composto, e a maioria preferivelmente mais extremamente do que aproximadamente de 97% por peso de um enantiômero do composto e menos do que aproximadamente 3% por peso do enantiômero oposto do composto.

Descrição Detalhada

[000276] Os esquemas gerais para sintetizar os compostos da invenção podem ser encontrados na seção de exemplos neste.

[000277] A menos que indicado de outra maneira, todas as referências neste aos compostos inventivos incluem referências aos sais, aos solvatos, aos hidratos e aos complexos dos mesmos, e aos solvatos, aos hidratos e aos complexos dos sais dos mesmos, incluindo polimorfos, estereoisômeros, e versões isotopicamente marcadas dos mesmos.

[000278] Os sais aceitáveis farmaceuticamente incluem os sais de adição ácida e básica (incluindo dissais). Os sais apropriados de adição ácida são formados dos ácidos que formam sais atóxicos. Os exemplos incluem acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/ sulfato, borato, cansilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato,

glucuronato, hexafluorfosfato, hibenzato, hidrocloreto/cloreto, hidrobrometo/ brometo, hidroiodeto/iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, sais de fosfato/fosfato de hidrogênio/fosfato de diidrogênio, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato e trifluoracetato.

[000279] Os sais básicos apropriados são formados das bases que formam sais atóxicos. Os exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

[000280] Para uma revisão em sais apropriados, veja o “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” de Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002), cuja divulgação é incorporada neste pela referência em sua totalidade. Um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos inventivos pode ser prontamente preparado misturando as soluções do composto e o ácido ou a base desejada, como apropriado. O sal pode ser precipitado da solução e ser coletado por filtragem ou pode ser recuperado pela evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar de completamente ionizado a quase não-ionizado.

[000281] Os compostos da invenção podem existir em formas não solvatadas e solvatadas. O termo “solvato” é usado neste para descrever um complexo molecular que compreende o composto de a invenção e uma ou mais moléculas solventes farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo “hidrato” é empregado quando o solvente é água. Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem hidratos e solvatos onde o solvente da cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

[000282] São incluídos também dentro do âmbito da invenção os

complexos tais como clatratos, complexos de inclusão do fármaco-hospedeiro onde, no contraste aos solvatos acima mencionados, a fármaco e o hospedeiro estão presentes em quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas. São incluídos também os complexos da fármaco contendo dois ou componentes mais orgânicos e/ou mais inorgânicos que podem estar em quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizados, ou não-ionizados. Para uma revisão de tais complexos, veja J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (August 1975), cuja divulgação é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

[000283] Também dentro do âmbito da invenção estão os polimorfos, os pró-fármacos, e os isômeros (incluindo isômeros óticos, geométricos e tautoméricos) dos compostos inventivos.

[000284] Os derivados dos compostos da invenção que podem ter quase nenhuma atividade farmacológica por si, mas podem, quando administrados a um paciente, ser convertidos nos compostos inventivos, por exemplo, pela clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como “pró-fármacos”. Uma informação mais adicional no uso dos pró-fármacos pode ser encontrada em ‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi e W Stella) e ‘Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), cujas divulgações são incorporadas aqui por referência em suas totalidades.

[000285] Os pró-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos substituindo as funcionalidades apropriadas presentes nos compostos inventivos com determinadas frações conhecidas por aqueles versados na técnica como “pro-frações” como descrito, por exemplo, em “Design of Prodrugs” de H Bundgaard (Elsevier, 1985), cuja divulgação é incorporada neste pela referência

em sua totalidade. Alguns exemplos dos pró-fármacos de acordo com a invenção incluem:

(i) onde o composto contém uma funcionalidade de ácido carboxílico (-COOH), um éster do mesmo, por exemplo, recolocação do hidrogênio com alquila (C_1-C_8);

(ii) onde o composto contém uma funcionalidade de álcool (-OH), um éter do mesmo, por exemplo, recolocação do hidrogênio com o alcanoiloximetila (C_1-C_6); e

(iii) onde o composto contém uma funcionalidade de amina primária ou secundária (-NH_2 ou -NHR onde R ≠ H), uma amida do mesmo, por exemplo, recolocação de um ou ambos hidrogênios com alcanoíla (C_1-C_{10}).

[000286] Exemplos mais adicionais de grupos de recolocação de acordo com os exemplos antecedentes e os exemplos de outros tipos de pró-fármaco podem ser encontrados nas referências acima mencionadas.

[000287] Finalmente, determinados compostos inventivos podem eles mesmos agir como pró-fármacos de outros dos compostos inventivos.

[000288] Os compostos da invenção contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto da invenção contém um grupo do alquenila ou do alquenileno, os isômeros geométricos cis/trans (ou Z/E) são possíveis. Onde o composto contém, um grupo, por exemplo, ceto ou oxima ou uma fração aromática, o isomerismo tautomérico ("tautomerismo") pode ocorrer. Um único composto pode exibir mais de um tipo de isomerismo.

[000289] São incluídos dentro do âmbito da invenção todos os estereoisômeros, os isômeros geométricos e as formas tautoméricas dos compostos inventivos, incluindo os compostos que exibem mais

de um tipo de isomerismo, e as misturas de um ou mais dos mesmos. São incluídos também os sais de adição ácida e básica onde o contra-íon é oticamente ativo, por exemplo, D-lactato, L-lisina ou, ou racêmico, por exemplo, DL-arginina do ou DL-tartrato.

[000290] Os isômeros cis/trans podem ser separados pelas técnicas convencionais bem conhecidas por aqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionária.

[000291] As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem a síntese quiral ótica de um precursor puro apropriado ou resolução de racemato (ou um derivado de racemato ou de sal) que usa, por exemplo, cromatografia líquida quiral de alta pressão (HPLC).

[000292] Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto oticamente ativo apropriado, por exemplo, um álcool, ou, no caso onde o composto contém uma fração ácida ou básica, um ácido ou base tal como ácido tartárico ou 1-feniletilamina. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionária e um ou ambos os diastereoisômeros convertidos aos enantiômeros puros correspondentes por meios bem conhecidos por uma pessoa especializada.

[000293] Os compostos quirais da invenção (e os precursores quirais dos mesmos) podem ser obtidos na forma enantiomericamente enriquecido usando a cromatografia, tipicamente HPLC, em uma resina assimétrica com uma fase móvel que consiste em um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo o isopropanol de 0 a de 50%, tipicamente 2 a 20%, e 0 a 5% de uma alquilamina, dietilamina de tipicamente 0,1%. A concentração do eluente fornece a mistura enriquecida.

[000294] Os conglomerados estereoisoméricos podem ser

separados pelas técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica; veja, por exemplo, “Stereochemistry of Organic Compounds” de E L Eliel (Wiley, Nova York, 1994), cuja divulgação é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

[000295] A invenção inclui também compostos isotopicamente-marcados da invenção, onde um ou o mais átomo é substituído por um átomo que tem o mesmo número atômico, mas de uma massa atômica ou de um número da massa diferente da massa atômica ou do número da massa encontrada geralmente na natureza. Os exemplos dos isótopos apropriados para o inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, tais como ^{2}H e ^{3}H, o carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C e ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I, nitrogênio, tal como ^{13}N e ^{15}N, oxigênio, tal como ^{15}O, ^{17}O e ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P, e enxofre, tal como de ^{35}S. Determinados compostos isotopicamente-marcados da invenção, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis nos estudos de distribuição tecidual de fármacos e/ou substratos. Os isótopos radioativos trítio, ^{3}H, e o carbono-14 , ^{14}C, são particularmente úteis para esta finalidade em vista de sua facilidade de incorporação e prontos meios da detecção. A substituição com os isótopos mais pesados tais como o deutério, ^{2}H, pode fornecer determinadas vantagens terapêuticas resultando em uma estabilidade metabólica maior, por exemplo, meia- vida in vivo aumentada ou as exigências de dosagem reduzidas, e assim podem ser preferidos em algumas circunstâncias. A substituição com o pósitron que emite isótopos, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, pode ser útil em estudos de topografia de emissão de pósitron (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato.

[000296] Os compostos isotopicamente marcados da invenção podem ser geralmente preparados pelas técnicas convencionais

conhecidas por aqueles versados na técnica ou pelos processos análogos àqueles descritos neste, usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar de reagente não-marcado empregado de outra maneira.

[000297] Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles onde o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

[000298] Os compostos da invenção pretendidos para o uso farmacêutico podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos, ou misturas dos mesmos. Podem ser obtidos, por exemplo, como plugues sólidos, pós, ou películas por métodos tais como a precipitação, a cristalização, a liofilização, a secagem em pulverizador, ou a secagem evaporativa. A secagem de microondas ou de radiofreqüência pode ser usada para esta finalidade.

[000299] Os compostos podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais outros compostos da invenção, ou em combinação com um ou mais outros fármacos (ou como alguma combinação dos mesmos). Geralmente, serão administrados como uma formulação na associação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O termo “excipiente” é usado neste para descrever qualquer ingrediente à exceção dos compostos da invenção. A escolha da vontade do excipiente a uma extensão grande depende dos fatores tais como a modalidade particular da administração, o efeito do excipiente na solubilidade e na estabilidade, e a natureza da forma de dosagem.

[000300] As composições farmacêuticas apropriadas para a distribuição dos compostos da invenção e dos métodos para sua preparação serão prontamente aparentes àquelas versados na técnica. Tais composições e métodos para sua preparação podem ser encontrados, por exemplo, em “Remington’s Pharmaceutical

Sciences", 19ª Edição (Mack Publishing Company, 1995), cuja divulgação é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

Administração oral

[000301] Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente. A administração oral pode envolver engolir, de modo que o composto incorpore o trato gastrintestinal, ou a administração oral ou sublingual pode ser empregada por que o composto entra na via sangüínea diretamente da boca.

[000302] As formulações apropriadas para a administração oral incluem formulações sólidas tais como comprimidos, cápsulas contendo particulados, líquidos, ou pós, pastilhas (incluindo as recheadas com líquido), gomas de mascar, multi- e nano- particulados, géis, solução sólida, lipossomas, películas (incluindo muco-adesivas), óvulos, pulverizadores e formulações líquidas.

[000303] As formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser usadas como enchimentos em cápsulas macias ou duras e tipicamente incluir um veículo, por exemplo, água, etanol, polietilenoglicol, propilonoglicol, metilcelulose, ou um óleo apropriado, e um ou mais agentes emulsificantes e/ou agentes suspensores. As formulações líquidas podem ser preparadas também pela reconstituição de um sólido, por exemplo, de um sachê.

[000304] Os compostos da invenção podem ser usados também em formas de dosagem de dissolução rápida, desintegração rápida tais como aquelas descritas na Opinião do Perito nas Patentes Terapêuticas, 11. (6), 981-986 por Liang e Chen (2001), cuja divulgação é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

[000305] Para formas de dosagem de comprimidos, dependendo da dose, o fármaco pode compor 1 % em peso a 80 % em peso da forma de dosagem, mais tipicamente 5 % em peso a 60 % em peso da forma

de dosagem. Além do fármaco, os comprimidos contêm geralmente um disintegrante. Os exemplos dos desintegrantes incluem glicolato de amido de sódio, carboximetil celulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose sódica, crospovidona, o polivinilpirrolidona, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose substituída com alquila menor, amido, amido pregelatinizado e alginato de sódio. Geralmente, o disintegrante compreenderá 1 % em peso a 25 % em peso, preferivelmente 5 % em peso a 20 % em peso da forma de dosagem.

[000306] As pastas são usadas geralmente para dar qualidades coesiva a uma formulação de comprimido. As pastas apropriadas incluem a celulose microcristalina, a gelatina, os açúcares, o polietilenoglicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pregelatinizado, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Os comprimidos podem conter também diluentes, tais como lactose (monoidrato, monoidrato seco por pulverização, anidra e similares), manitol, xilitol, dextrose, sucrose, sorbitol, celulose microcristalina, amido e diidrato de fosfato de cálcio dibásico.

[000307] Os comprimidos podem também opcionalmente incluir de agentes tensoativos, tais como o lauril sulfato de sódio e o polisorbato 80, e deslizantes tais como dióxido de silicone e talco. Quando presentes, os agentes tensoativos estão tipicamente nas quantidades de 0,2 % em peso a 5 % em peso da comprimido, e em deslizantes tipicamente 0,2 % em peso a 1 % em peso do comprimido.

[000308] Os comprimidos também contêm geralmente lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, e as misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de sódio. Os lubrificantes estão geralmente presentes nas quantidades de 0,25 % em peso a 10 % em peso, preferivelmente 0,5 % em peso a 3 % em peso da comprimido.

[000309] Outros ingredientes convencionais incluem anti-oxidantes, corantes, agentes aromatizantes, conservantes e agentes mascaradores de sabor.

[000310] Os comprimidos exemplares contêm até aproximadamente 80 % em peso de fármaco, de aproximadamente 10 % em peso a aproximadamente 90 % em peso de ligante, de aproximadamente 0 % em peso a aproximadamente 85 % em peso de diluente, de aproximadamente 2 % em peso a aproximadamente 10 % em peso de desintegrante, e de aproximadamente 0,25 % em peso a aproximadamente 10 % em peso de lubrificante.

[000311] As misturas de comprimido podem ser comprimidas diretamente ou por rolo para formar os comprimidos. A mistura de comprimido ou as parcelas das misturas podem estar alternativamente molhadas, secas, ou granuladas fundidas, congeladas fundidas, ou extruídas antes de comprimir. A formulação final pode incluir uma ou mais camadas e pode ser revestida ou sem revestimento; ou encapsulada. A formulação de comprimidos é discutida em detalhe em “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1”, de H. Lieberman e L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), cuja divulgação é incorporada neste pela referência em sua totalidade.

[000312] As formulações sólidas para a administração oral podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificadas incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

[000313] As formulações de liberação modificada apropriadas são descritas na Patente US nº 6.106.864. Os detalhes de outras tecnologias de liberação apropriadas tais como dispersões de alta energia e partículas osmóticas e revestidas podem ser encontrados em Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). O uso da goma de mascar conseguir liberação controlada é

descrito em WO 00/35298. As divulgações destas referências são incorporadas neste pela referência em suas totalidades.

Administração Parenteral

[000314] Os compostos da invenção podem também ser administrados diretamente na via sangüínea, no músculo, ou em um órgão interno. Os meios apropriados para a administração parenteral incluem intravenoso, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intra-uretral, intra-esternal, intracranial, intramuscular e subcutâneo. Os dispositivos apropriados para a administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo micro agulha), injetores sem agulhas e técnicas de infusão.

[000315] As formulações parenterais são soluções tipicamente aquosas que podem conter excipientes tais como sais, carboidratos e agentes tamponadores (preferivelmente a um pH de 3 a 9), mas, para algumas aplicações, podem ser mais apropriadamente formuladas como uma solução não-aquosa estéril ou enquanto uma forma seca a ser usado conjuntamente com um veículo apropriado tal como a água estéril, livre de pirogênio. A preparação de formulação parenteral sob condições estéreis, por exemplo, pela liofilização, pode prontamente ser realizada usando as técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

[000316] A solubilidade dos compostos da invenção usada na preparação de soluções parenteral pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, tais como a incorporação de agentes melhoradores de solubilidade.

[000317] As formulações para a administração parenteral podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada. Assim os compostos da invenção podem ser formulados como um sólido, semi-

sólido, ou líquido tixotrópico para a administração como um depósito implantado que fornece a liberação modificada do composto ativo. Os exemplos de tais formulações incluem implantes revestidos com os fármaco e micro-esferas de PGLA.

Administração Tópica

[000318] Os compostos da invenção podem também ser administrados topicamente à pele ou à mucosa, isto é, dermicamente ou transdermicamente. As formulações típicas para esta finalidade incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, ungüentos, pós finos, revestimentos, espumas, películas, adesivos dérmicos, wafers, implantes, esponjas, fibras, bandagens e micro-emulsões. Os lipossomas podem também ser usados. Os veículos típicos incluem o álcool, a água, o óleo mineral, o petrolato líquido, o petrolato branco, a glicerina, o polietilenoglicol e o propilenoglicol. Melhoradores de penetração podem ser incorporados; veja, por exemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finnin e Morgan (outubro de 1999). Outros meios da administração tópica incluem a distribuição por eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção com micro agulha ou sem agulha (por exemplo, Powderject ™, Bioject ™, etc.). As divulgações destas referências são incorporadas neste pela referência em suas totalidades.

[000319] As formulações para a administração tópica podem ser formuladas para ser liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

Administração por Inalação/Intranasal

[000320] Os compostos da invenção podem também ser administrados intranasalmente ou por inalação, tipicamente na forma de um pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula componente

misturada, por exemplo, misturada com fosfolipídios, tais como o fosfatidilcolina) de um inalador de pó seco ou como um pulverizador de aerossol de um recipiente pressurizado, de uma bomba, de um pulverizador, de um atomizador (preferivelmente um atomizador usando eletroidrodinâmica para produzir uma névoa fina), ou de um nebulizador, com ou sem o uso de um propulsor apropriado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoretano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano. Para o uso intranasal, o pó pode incluir um agente bioadesivo, por exemplo, quitosana ou ciclodextrina.

[000321] O recipiente pressurizado, a bomba, o pulverizador, o atomizador, ou o nebulizador contêm uma solução ou uma suspensão dos compostos da invenção que compreendem, por exemplo, etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo apropriado para a liberação de dispersão, solubilização, ou extensão do ativo, um propulsor como o solvente e um tensoativo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oléico, ou um ácido oligolático.

[000322] Antes do uso em uma formulação de pó seco ou suspensão, o produto fármaco é micronisado a um tamanho apropriado para a distribuição pela inalação (tipicamente menos de 5 mícrons). Isto pode ser conseguido por qualquer método de cominutação apropriado, tal como moagem a jato espiral, moagem a jato de leito fluido, processamento líquido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização de alta pressão, ou secagem de pulverizador.

[000323] As cápsulas (feitas, por exemplo, de gelatina ou o HPMC), as bolhas e os cartuchos para o uso em um inalador ou um insuflador podem ser formulados para conter uma mistura em pó do composto da invenção, uma base apropriada em pó tal como lactose ou amido e um modificador de desempenho tal como i-leucina, manitol, ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidra ou na forma do monoidrato,

preferivelmente o último. Outros excipientes apropriados incluem dextran, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sucrose e trealose.

[000324] Uma formulação apropriada da solução para o uso em um atomizador usando o eletroidrodinâmica para produzir uma névoa fina pode conter de 1 µg a 20 mg do composto da invenção por atuação e o volume da atuação pode variar de 1 µL a 100 µL. Uma formulação típica inclui um composto da invenção, propiloneglicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Os solventes alternativos que podem ser usados em vez do propilenoglicol incluem o polietilenoglicol e glicerol.

[000325] Os aromatizantes apropriados, tais como mentol e levomentol, ou os edulcorantes, tais como a sacarina ou a sacarina sódica, podem ser adicionados àquelas formulações da invenção pretendida para administração por inalação/intranasal.

[000326] As formulações para administração por inalação/intranasal podem ser formuladas para serem usadas em liberação imediata e/ou modificada, por exemplo, ácido poli(DL-lático-coglicólico (PGLA). As formulação da liberação modificada incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

[000327] No caso dos inaladores e de aerossóis de pó seco, a unidade de dosagem é determinada por meio de uma válvula que distribui uma quantidade metrada. As unidades de acordo com a invenção são arranjadas tipicamente para administrar uma dose ou um "sopro" metrado contendo uma montagem desejada do composto da invenção. A dose diária geral pode ser administrada em uma única dose ou, mais geralmente, como doses divididas durante todo o dia.

Administração Intravaginal/Retal

[000328] Os compostos da invenção podem ser administrados por via retal ou vaginal, por exemplo, na forma de um supositório, de um pessário, ou de um enema. A manteiga de cacau é uma base tradicional do supositório, mas as várias alternativas podem ser

usadas como apropriadas.

[000329] As formulação para administração retal/vaginal podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada e programada.

Administração Ocular

[000330] Os compostos da invenção podem também ser administrados diretamente ao olho ou à orelha, tipicamente na forma de gotas de uma suspensão ou de uma solução micronisada em salina isotônica, pH ajustado, estéril. Outras formulações apropriadas para a administração ocular e aural incluem os ungüentos, os implantes biodegradáveis (por exemplo, esponjas de gel absorvível, colágeno) e os não-biodegradáveis (por exemplo de silicone), wafers, lentes e sistemas particulados ou vesiculares, tais como niossomas ou lipossomas. Um polímero tal como o ácido poliacrílico reticulado, polivinilálcool, ácido hialurônico, um polímero celulósico, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, ou metilcelulose, ou um polímero de heteropolissacarídeo, por exemplo, goma gelan, pode ser incorporado com um conservante, tal como o cloreto de benzalcônio. Tais formulação podem também ser distribuídas por iontoforese. As formulações para administração ocular/aural podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, alvejada, ou programada.

Outras Tecnologias

[000331] Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, tais como a ciclodextrina e derivados apropriados dos mesmos ou polímeros contendo polietilenoglicol, a fim de melhorar sua solubilidade, taxa da dissolução, mascarar o sabor, melhorar a biodisponibilidade e/ou

estabilidade para o uso em algumas das modalidades acima mencionadas de administração.

[000332] Os complexos fármaco-ciclodextrina, por exemplo, são geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e de rotas da administração. Os complexos de inclusão e de não-inclusão podem ser usados. Como uma alternativa para conduzir a complexação com a fármaco, a ciclodextrina pode ser usada como um aditivo auxiliar, isto é como um veículo, um diluente, ou um solubilizante. São mais geralmente usados para estas finalidades as alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas, os exemplos das quais podem ser encontrados na publicação PCT nº WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148, cujas divulgações são incorporadas aqui por referência em suas totalidades.

Dosagem

[000333] A quantidade do composto ativo administrado será dependente do sujeito que está sendo tratado, da severidade do distúrbio ou da condição, da taxa da administração, da disposição do composto e da discreção do médico prescrevendo. Entretanto, um adosagem eficaz está tipicamente na escala de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por dia, preferivelmente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/dia, em doses únicas ou divididas. Para um ser humano de 70 kg, isto atingiria aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/dia, preferivelmente aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/dia. Em alguns exemplos, os níveis de dosagem abaixo do limite mais baixo da escala acima referida podem ser mais do que o adequado, enquanto em outros casos doses ainda maiores podem ser usadas sem causar nenhum efeito colateral prejudicial, com tais doses maiores divididas tipicamente em diversas doses menores para a administração durante todo o dia.

Conjunto de Peças

[000334] Visto que pode desejável administrar uma combinação de compostos ativos, por exemplo, com a finalidade de tratar uma doença ou uma condição particular, está dentro do âmbito da presente invenção que duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos uma contendo um composto de acordo com a invenção, podem ser convenientemente combinados na forma de um conjunto apropriado para a co-administração das composições. Assim o conjunto da invenção inclui duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma contendo um composto da invenção, e meios para composições ditas separada de retenção, tais como um recipiente, frasco dividido, ou pacote de folha de alumínio dividido. Um exemplo de tal conjunto é o blíster familiar usado para embalar os comprimidos, as cápsulas e similares.

[000335] O conjunto da invenção é particularmente apropriado para administrar as formas de dosagem diferentes, por exemplo, oral e parenteral, para administrar as composições separadas em intervalos diferentes de dosagem, ou para titular as composições separadas umas de encontro a outras. Para ajudar à aceitação, o conjunto inclui tipicamente instruções para a administração e pode ser fornecido com um auxílio de memória.

Exemplos

[000336] Nos seguintes exemplos, “Et” significa etila, “Ac” significa acetila, “Me” significa metila, “Ms” significa metanosulfonila (CH_3SO_2), “iPr” significa isopropila, “HATU” significa hexafluorfosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, “Ph” significa fenila, “Boc” significa terc-butoxicarbonila, “EtOAc” significa acetato de etila, “HOAc” significa acido acético, “NEt_3” ou “Et_3N” significa trietilamina, “THF” significa tetraidrofurano, “DIC” significa diisopropilcarbodiimida, “HOBt” significa hidróxi benzotriazol, “MeOH” significa metanol, “i-PrOAc” significa acetato de isopropila, “KOAc” significa acetato de potássio,

"DMSO" significa dimetilsulfóxido, "AcCl" significa cloreto de acetila, "$CDCl_3$" significa clorofórmio deuterado, "MTBE" significa metil t-butil éter, "DMF" significa dimetil formamida, "Ac_2O" significa anidrido acético, "Me_3SOI" significa iodeto de trimetilsulfoxônio, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "dppf" significa difeniliosino ferroceno, "DME" significa etileno glicol dimetil éter (1,2-dimetoxietano), HOBT significa 1-hidroxibenzotriazol, EDC significa 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida.

[000337] Os seguintes exemplos são dados para ilustrar a presente invenção. Deve-se compreender, entretanto, que a invenção não deve ser limitada às circunstâncias ou aos detalhes específicos descritos nestes exemplos.

[000338] Os reagentes podem ser sintetizados como mostrado neste, ou estão disponíveis das fontes comerciais (por exemplo, Aldrich, Milwaukee, WI; Acros, Morris Plains, NJ; Biosynth International, Naperville, IL; Frontier Scientific, Logan, UT; TCI America, Portland, OR; Combi-Blocks, San Diego, CA; Matrix Scientific, Columbia, SC; Acros, Morris Plains, NJ; Alfa Aesar, Ward Hill, MA; Apollo Scientific, UK; etc.) ou podem ser sintetizados pelos procedimentos conhecidos na técnica.

[000339] A síntese de diversos reagentes específicos é mostrada no Pedido de Patente US nº de série 10/786.610, intitulado "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", depositado em 26 de fevereiro de 2004, e o Pedido Internacional correspondente PCT/US2004/005495 do mesmo título, depositado em 26 de fevereiro de 2004. Outros reagentes podem ser sintetizados adaptando os procedimentos nisso, e uma pessoa especializada pode prontamente adaptar aqueles procedimentos para produzir os compostos desejados. Ainda, estas referências contêm procedimentos gerais e exemplos específicos para a preparação de um grande número

compostos de heteroarilamino, e uma pessoa especializada pode prontamente adaptar tais procedimentos e exemplos à preparação dos compostos da presente invenção. As divulgações destas referências são incorporadas neste pela referência em suas totalidades.

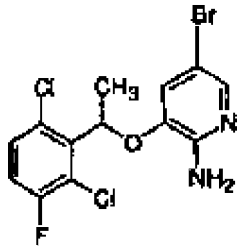
[000340] Quando um procedimento sintético geral ou exemplar é referido a, uma pessoa especializada pode prontamente determinar os reagentes apropriados, se não indicada, extrapolar dos procedimentos gerais ou exemplares. Alguns dos procedimentos gerais são dados como exemplos para preparar compostos específicos. Uma pessoa especializada pode prontamente adaptar tais procedimentos à síntese de outros compostos. Deve-se compreender que os grupos R mostrados nos procedimentos gerais pretendem ser genéricos e não limitantes, e não se corresponde às definições de grupos de R em outra parte neste original. Cada tal grupo de R representa um ou os frações químicos múltiplos que podem ser os mesmos ou diferentes de outras frações químicas representadas também pelo mesmo símbolo R. Uma pessoa especializada pode prontamente apreciar a escala de grupos R apropriada nas sínteses exemplares. Além disso, a reapresentação de uma posição não substituída nas estruturas mostradas ou referidas nos procedimentos gerais é para a conveniência e não impossibilita a substituição como descrita em outra parte neste. Para os grupos específicos que podem estar presentes, como grupos de R nos procedimentos gerais ou como os substituintes opcionais não mostrados, referir às descrições no restante deste original, incluindo as reivindicações, o resumo e a descrição detalhada.

[000341] Alguns dos procedimentos gerais são mostrados em referência à síntese dos compostos onde a fração 1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi é o isômero (R) puro, e alguns são mostrados em referência aos compostos onde a fração referida é uma mistura racêmica. Deve-se compreender que os procedimentos neste podem

ser usados para produzir compostos racêmicos ou os isômeros (R) enantiomericamente puros escolhendo o material de partida racêmico ou enantiomericamente puro correspondente.

Selecionar Materiais de Partida

[000342] 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina (racemato):



[000343] 1. 2,6-Dicloro-3-fluoracetofenona (15 g, 0,072 mol) foi agitada em THF (150 mL, 0,5 M) em 0ºC usando um banho de gelo por 10 minutos. O hidreto de alumínio lítio (2,75 g, 0,072 mol) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi refrigerada no banho de gelo, e a água (3 mL) foi adicionada por gotejamento seguida pela adição de NaOH 15% (3 mL) lentamente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Adicionou-se NaOH 15% (9 mL), $MgSO_4$ e a mistura foi filtrada para remover os sólidos. Os sólidos foram lavados com THF (50 mL) e o filtrado foi concentrado para dar 1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenila)-etanol (14,8 mg, rendimento de 95%) como um óleo amarelo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45(d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 1H).

[000344] 2. A uma solução agitada de trifenil fosfina (8,2 g, 0,03 mol) e DEAD (13,65 mL de uma solução de 40% no tolueno) em THF (200 mL) em 0ºC foi adicionada uma solução de 1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenila)-etanol (4,55 g, 0,021 mol) e de 3-hidróxi-nitropiridina (3,35 g, 0,023 mol) em THF (200 mL). A solução alaranjada brilhante resultante foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente

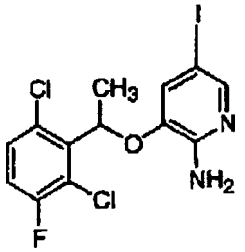
por 4 horas ao ponto em que todos os materiais de partida tinham sido consumidos. O solvente foi removido, e o material bruto foi seco e carregado em sílica gel, e eluído com acetato de etila-hexanos (20: 80) para render 3-(2,6-dicloro-3-flúor-benziloxi)-2-nitro-piridina (6,21 g, 0,021 mol, 98%) como um sólido cor-de-rosa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 6,0-6,15 (q, 1H), 7,0-7,1 (t, 1H), 7,2-7,21 (d, 1H), 7,25-7,5 (m, 2H), 8,0-8,05 (d, 1H).

[000345] 3. A uma mistura agitada de AcOH (650 mL) e de EtOH (500 mL) foi suspenso 3-(2,6-dicloro-3-flúor-benziloxi)-2-nitro-piridina (9,43 g, 0,028 mol) e microplaquetas de ferro (g 15,7, 0,28 mol). A reação foi aquecida lentamente para refluxo e permitida agitar por 1 hora. A reação foi refrigerada à temperatura ambiente e então dietil éter (500 mL) e água (500 mL) foram adicionados. A solução foi neutralizada com cuidado pela adição de carbonato de sódio. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com $NaHCO_3$ saturado (2 x 100 mL), H_2O (2 x 100 mL) e salmoura (1 x 100 mL) então seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada à secura a vácuo para render 3-(2,6-dicloro-3-flúor-benziloxi)-piridin-2-ilamina (9,04 g, 0,027 mol, 99%) como um sólido cor-de-rosa claro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1,8-1,85 (d, 3H), 4,9-5,2 (brs, 2H), 6,7-6,84 (q, 1H), 7,0-7,1 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H).

[000346] 4. Uma solução agitada de 3-(2,6-dicloro-3-flúor-benziloxi)-piridin-2-ilamina (9,07 g, 0,03 mol) em acetonitrila foi refrigerada a 0ºC usando um banho de gelo. A esta solução foi adicionada N-bromosuccinimida (NBS) (5,33 g, 0,03 mol) porção a porção. A reação foi agitada em 0ºC por 15 minutos. A reação foi concentrada à secura a vácuo. O óleo escuro resultante foi dissolvido em EtOAc (500 mL), e purificado através da cromatografia de sílica gel. Os solventes foram então removidos a vácuo para render 5-bromo-3-(2,6-dicloro-3-flúor-benziloxi)-piridin-2-ilamina (5,8 g, 0,015 mol, 51%) como um sólido

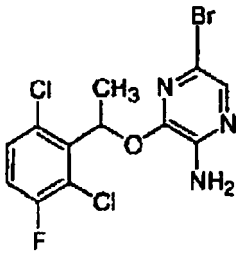
cristalino branco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz).δ 1,85-1,95 (d, 3H), 4,7-5,0 (brs, 2H), 5,9-6,01 (q, 1H), 6,8-6,95 (d, 1H), 7,01-7,2 (t, 1H), 7,4-7,45 (m, 1H), 7,8-7,85 (d, 1H).

[000347] 5-iodo-3-H-(2.6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxil-piridin-2-ilamina (racemato):



[000348] A uma solução de 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina (10,0 g, 33,2 mmol) em acetonitrila (600 mL) e em ácido acético (120 mL) foi adicionado N-iodosuccinimida (11,2 g, 49,8 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 h e a reação foi extinta com solução $Na_2S_2O_5$, Após a evaporação, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução de NaOH 2N, salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel para fornecer 5-iodo-3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina (7,1 g, rendimento de 50%). MS m/z 427 [M+1]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,74 (d, J= 6,57 Hz, 3H) 5,91-5,99 (m, 3H) 6,82 (d, J= 1,26 Hz, 1H) 7,46 (t, J= 8,72 Hz, 1H) 7,56 (dd, J= 8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,62 (d, J= 1,52 Hz, 1H).

[000349] 5-bromo-3- [1- (2.6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxil-pirazin-2-ilamina (racemato):



[000350] 1. 22,6-Dicloro-3-fluoracetofenona (15 g, 0,072 mol) foi

agitada em THF (150 mL, 0,5 M) em 0ºC usando um banho de gelo por 10 minutos. O hidreto de alumínio lítio (de Aldrich, 2,75 g, 0,072 mol) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 h. A reação foi refrigerada no banho de gelo, e foi adicionada água (3 mL) por gotejamento seguida da adição de NaOH de 15% (3 mL) lentamente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. Foi adicionado NaOH 15% (9 mL), $MgSO_4$ e a mistura foi filtrada para remover os sólidos. Os sólidos foram lavados com THF (50 mL) e o filtrado foi concentrado para dar 1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etanol (14,8 mg, rendimento de 95%) como um óleo amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,45 (d, 3H), 5,42 (m, 2H), 7,32 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H).

[000351] 2. 5-Bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-ilamina foi preparada depois do procedimento 9 abaixo, a partir de 1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etanol e 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (Br s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); Ms m/z 382 (M+1).

Materiais de Partida Enantiomericamente Puros

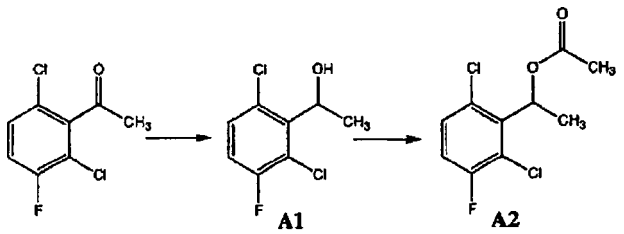
[000352] PLE é uma enzima produzida por Roche e vendida com Biocatalytics Inc. como uma preparação bruta de estearase de fígado de porco, conhecida geralmente como PLE-AS (comprados de Biocatalytics como ICR-123, vendido como uma suspensão de sulfato do amônio). A enzima é classificada no registro do CAS como do "uma hidrolase de éster carboxílico, nº 9016-18-6 do CAS". O número correspondente da classificação da enzima é EC 3.1.1.1. A enzima é conhecida por ter a especificidade ampla de substrato para a hidrólise de uma ampla escala de ésteres. A atividade da lipase é determinada usando um método baseado na hidrólise de etilbutirato em um titulador de pH. 1 LU (unidade de lipase) é a quantidade de enzima que libera 1 µmol de ácido butírico titulável por minuto em 22ºC, pH 8,2, A

preparação relatada neste (PLE-AS, como uma suspensão) é enviada geralmente como um líquido verde marrom opaco com uma atividade declarada > 45 LU/mg (índice de proteína em torno de 40 mg/mL).

(1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etanol

[000353] (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etanol, mostrado como o composto (S-1) nos esquemas abaixo, foi preparado por uma combinação de hidrólise enzimática de acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etila racêmico, esterificação e hidrólise química com inversão de acordo o esquema B. O acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etila racêmico (composto A2) foi preparado de acordo com o esquema A.

Esquema A

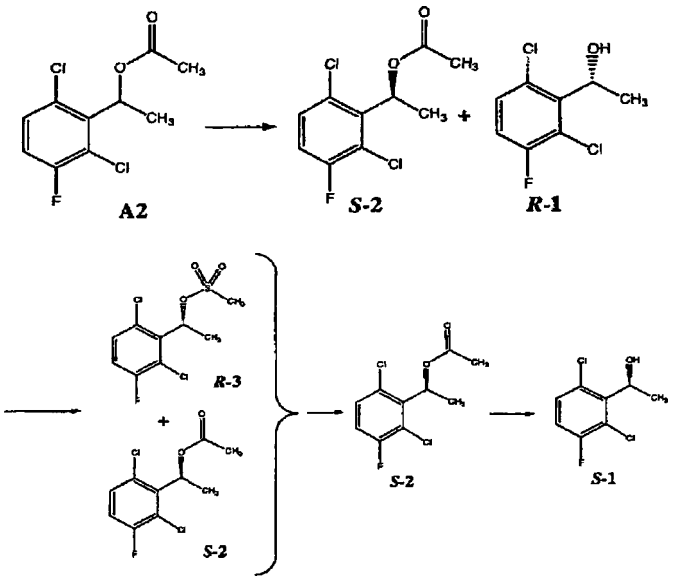


[000354] 1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etanol (A1): O boroidreto de sódio (90 mg, 2,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 2',6'-dicloro-3'-flúor-acetofenona (Aldrich, nº de catálogo 52.294-5) (207 mg, 1 mmol) em 2 mL de CH_3OH anidro. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 h a seguir evaporada para dar um resíduo incolor oleoso. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluindo com 0 → 10% EtOAc em hexanos) dando o 'composto A1 como um óleo incolor (180 mg; 0,88 mmol; rendimento 86,5%); MS (APCI) (M-H) 208; ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,64 (d, J= 6,82 Hz, 3H) 3,02 (d, J= 9,85 Hz, 1H) 6,97-7,07 (m, 1H) 7,19-7,33 (m, 1H).

[000355] Acetato de 1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etila (A2): Anidrido Acético (1,42 mL, 15 mmol) e piridina (1,7 mL, 21 mmol) foram adicionados seqüencialmente a uma solução de composto A1 (2,2 g, 10,5 mmol) em 20 mL de CH_2Cl_2, A mistura reacional foi agitada

a temperatura ambiente por 12 h e então evaporada para dar um resíduo oleoso amarelado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluindo com 7 → 9% EtOAc em hexanos) para dar o composto A2 como um óleo incolor (2,26 g; 9,0 mmol; rendimento 85,6%); ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,88 (d, J= 6,82 Hz, 3H) 2,31 (s, 3H) 6,62 (q, J= 6,82 Hz, 1H) 7,25 (t, J= 8,46 Hz, 1H) 7,49 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H).

Esquema B



[000356] A um frasco de parede dupla de 50 mL equipado com um eletrodo de pH, um agitador aéreo e uma linha de adição básica (NaOH 1 M), foram adicionados 1,2 mL do tampão de fosfato pH do potássio de 100 mM 7,0 e 0,13 mL de suspensão PLE AS. Então, o composto A2 (0,13 g, 0,5 mmol, 1,00 eq.) foi adicionado por gotejamento e a mistura resultante foi agitado a temperatura ambiente por 20 h, mantendo o pH da reação constante em 7,0 usando NaOH 1 M. Tanto a conversão como os ee da reação foram monitorados por RP-HPLC, e interrompidos depois que 50% do material de partida foi consumido (aproximadamente 17 horas sob estas circunstâncias). A mistura foi extraída então três vezes com 10 mL do acetato de etila para recuperar o éster e o álcool como uma mistura de R-1 e S-2.

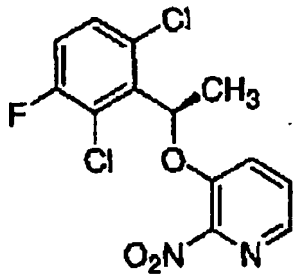
[000357] Foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,06 mL, 0,6 mmol) a uma solução de uma mistura de R-1 e de S-2 (0,48 mmol) em 4 mL de piridina sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 3 h e a seguir evaporada para obter um óleo. Água (20 mL) foi adicionada à mistura e então foi adicionado EtOAc (20 mL x 2) para extrair a solução aquosa. As camadas orgânicas foram combinadas, secas, filtradas, e evaporadas para dar uma mistura de R-3 e de S-2, Esta mistura foi usada na seguinte etapa reacional sem purificação mais adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,66 (d, J= 7,1 Hz, 3H) 1,84 (d, J= 7,1 Hz, 3H) 2,09 (s, 3H) 2,92 (s, 3H) 6,39 (q, J= 7,0 Hz, 1H) 6,46 (q, J =6,8 Hz, 1H) 6,98-7,07 (m, 1H) 7,07-7,17 (m, 1H) 7,23-7,30 (m, 1H) 7,34 (dd, J= 8,8, 4,80 Hz, 1H).

[000358] Adicionou-se acetato de potássio (0,027 g, 0,26 mmol) a uma mistura de R-3 e de S-2 (0,48 mmol) em 4 mL de DMF sob a atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 100ºC por 12 h. (20 mL). Adicionou-se água à mistura reacional e EtOAc (20 mL x 2) foi adicionado para extrair a solução aquosa. A camada orgânica combinada foi seca, filtrada, e evaporada para dar um óleo de S-2 (72 mg, rendimento de 61% em duas etapas). Ee de quiralidade: 97,6%. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,66 (d, J= 7,1 Hz, 3H) 2,09 (s, 3H) 6,39 (q, J= 6,8 Hz, 1H) 7,02 (t, J= 8,5 Hz, 1H) 7,22-7,30 (m, 1H).

[000359] Adicionou-se metóxido de sódio (19 mmol; 0,5 M em metanol) lentamente ao composto S-2 (4,64 g, 18,8 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio em 0ºC. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi evaporado e H_2O (100 mL) foi adicionada. A mistura reacional refrigerada foi neutralizada com solução de tampão acetato de sódio-ácido acético a pH 7. Acetato de etila (100 mL x 2) foi adicionado para extrair a

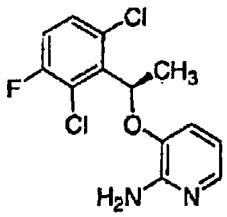
solução aquosa. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas, e evaporadas para obter rendimento (4,36 g, 94,9%) de um sólido branco; SFC-MS: 97% ee. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,65 (d, J= 6,8 Hz, 3H) 5,58 (q, J= 6,9 Hz, 1H) 6,96-7,10 (m, 1H) 7,22-7,36 (m, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-2-nitro-piridina



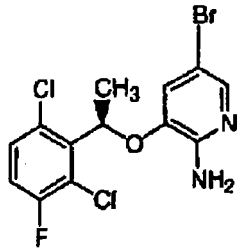
[000360] 3-Hidróxi-2-nitropiridina (175 mg, 1,21 mmol) e trifenilfosfina (440 mg, 1,65 mmol) foram adicionados seqüencialmente a uma solução agitada de (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etanol (229,8 mg, 1,1 mmol) em THF (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 1 h e então azodicarboxilato de diisopropila (0,34 mL, 1,65 mmol) foi adicionado em 0ºC. A mistura foi agitada por 12 h adicionais. A mistura reacional foi evaporada a vácuo para dar um óleo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluindo com 20 → 25% EtOAc em hexanos) para dar o composto título como um sólido branco (321,5 mg; 0,97 mmol; rendimento 88,3%); MS (APCI) $(M+H)^+$ 331; SFC-MS: 99,5%ee. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-D) δ ppm 1,85 (d, J= 6,6 Hz, 3H) 6,10 (q, J= 6,6 Hz, 1H) 7,04-7,13 (m, 1 H) 7,21 (dd, J=8,5, 1,14 Hz, 1H) 7,30 (dd, J= 9,0, 4,9 Hz, 1H) 7,37 (dd, J= 8,6, 4,6 Hz, 1H) 8,04 (dd, J= 4,6, 1,3 Hz, 1H).

3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-2-amina



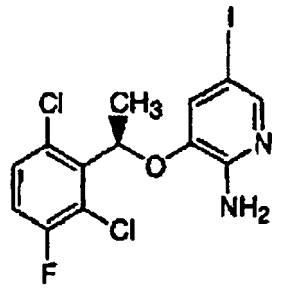
[000361] Adicionou-se ferro (365 mg) a uma solução agitada de 3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-2-nitropiridina (321 mg, 0,97 mmol) em uma mistura de EtOH (2 mL) e HCl 2M (0,2 mL) em 0ºC. A solução resultante foi aquecida a 85ºC por 2 h. Adicionou-se Celite (0,5 g) à mistura reacional refrigerada. Esta mistura foi filtrada sobre um leito de celite e evaporada para dar o composto título como um óleo escuro. MS (APCI) $(M+H)^+$ 301.

5-bromo-3-[(R)-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina:



[000362] O isômero enantiomericamente puro R foi preparado como descrito acima para o racemato, mas usando os materiais de partida enantiomericamente puros descritos acima. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,74 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 6,52 (Br s, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (s, 1H); Ms m/z 382 (M+1).

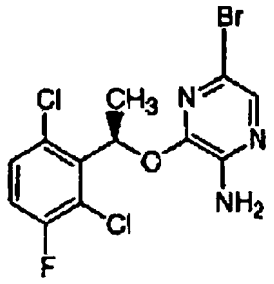
5-iodo-3-[(R)1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina:



[000363] Adicionou-se ácido periódico (60 mg, 0,24 mmol), iodo (130 mg, 0,5 mmol), e ácido sulfúrico (0,03 mL) seqüencialmente a uma solução agitada de 3-[(1R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-2-amina (0,97 mmol) em uma mistura de ácido acético (3 mL) e de H_2O (0,5 mL). A solução resultante foi aquecida a 80ºC por 5 h. A mistura reacional refrigerada foi extinta com Na_2SO_3 (80 mg) e basificada com Na_2CO_3 saturado (2 x 100 mL) a pH 7. CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) foi adicionado para extrair a solução aquosa.

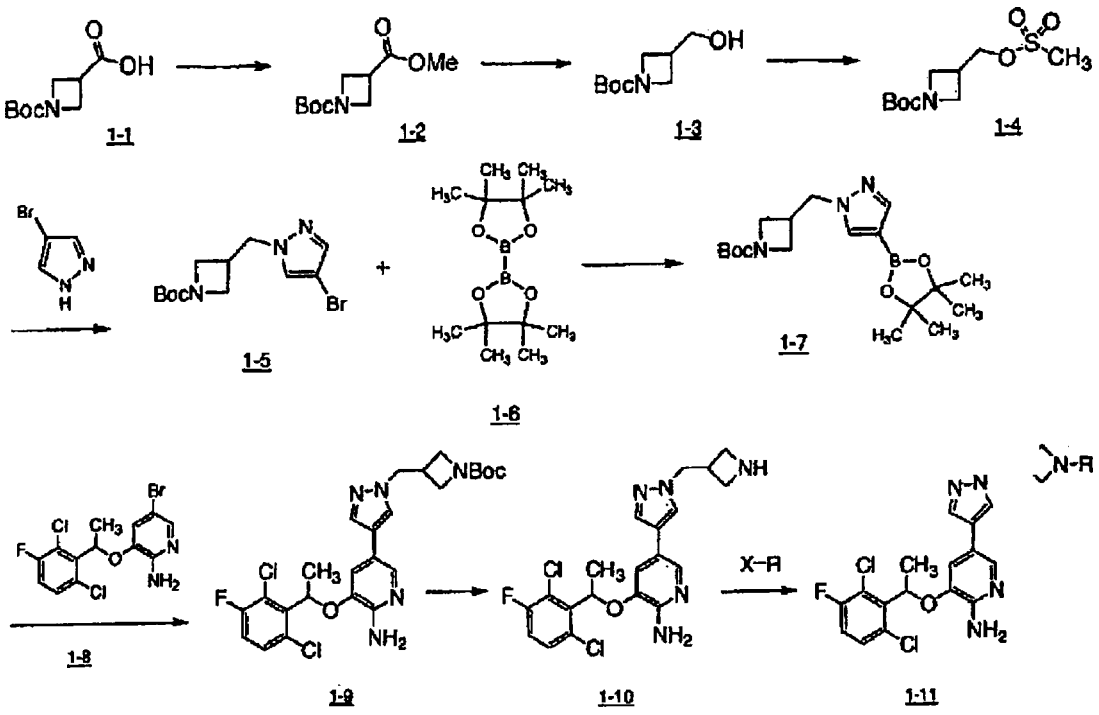
[000364] As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre o Na_2SO_4 então filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (eluindo com 35 → 40% EtOAc em hexanos) para dar o composto título como um óleo amarelo (254 mg; 0,6 mmol; rendimento 61,6%); MS (APCI) $(M+H)^+$ 426, ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,81 (d, J= 6,8 Hz, 3H) 4,86 (s, 2H) 5,98 (q, J= 6,57 Hz, 1H) 6,96 (d, J= 1,5 Hz, 1H) 7,08 (dd, J= 9,0, 8,0 Hz, 1H) 7,31 (dd, J= 8,8, 4,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J= 1,8 Hz, 1H).

5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-ilamina:



[000365] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2, de (1S)-1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etanol. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (s, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 6,48 (s, 2H), 6,41 (q, 1 H), 1,74 (d, 3H); LCMS: 381 [M+1]; Ki C-MET: 0,796 μM

Procedimento Geral 1



[000366] Ácido 1-(t-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (1-1) (AXL 016917, 1000 mg, 4,97 mmol) foi dissolvido em MeOH (5 mL) /Tolueno (20 mL) e então refrigerado a 0ºC. TMSCHNN (trimetilsilildiazometano) (7,45 mmol) foi adicionado então por gotejamento por 15 minutos com algum borbulhar observado. A cor começou límpida e passou lentamente a amarelo. A solução foi agitada por 10 minutos em 0ºC e aquecida então à temperatura ambiente por 30 minutos. A solução então foi concentrada e bombeada para remover o tolueno para fornecer 1,055 g de azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-t-butil-3-metila (1-2) que foi usado diretamente na etapa seguinte sem ser purificado (rendimento bruto de 99%).

[000367] Azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil 3-metila (1055 mg, 4,90 mmol) foi dissolvido em THF (17 mL) e refrigerado então a 0ºC. Adicionou-se MeOH (0,397 mL, 9,80 mmol) e $LiBH_4$ (14,7 mmol) seqüencialmente. A reação foi aquecida à temperatura ambiente por 3 h. Então tetraidrato de tartrato de sódio e potássio aquoso 10% (sal de Rochelle) (30 mL) e EtOAc (30 mL) foram adicionados e a solução foi

agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. A camada orgânica foi separada e então seca (Na_2SO_4) e concentrada para fornecer 674 mg de 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de t-butila (1-3) como um produto bruto (óleo límpido). O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

[000368] 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de t-butila (674 mg, 3,60 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (13 mL, 0,25M) e então em Et_3N (1,0 mL, 7,20 mmol), DMAP (44 mg, 0,360 mmol), e cloreto de metanosulfonila (0,31 mL, 3,96 mmol) foram adicionados seqüencialmente em 0ºC com a adição de MsCl sendo feita lentamente. A solução foi aquecida a ta por 1 h. Após 15 h, foi adicionado $NaHCO_3$ aquoso saturado (50 mL) e então o produto extraído com CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (Na_2SO_4), concentrados, e purificado por cromatografia flash (Biotage Horizon –EtOAc 10%/hexanos-EtOAc 100%) para fornecer 962 mg de (1-4) como um óleo (quantitativo).

[000369] NaH (95%, 96 mg, 3,99 mmol) foi combinado em DMF (10 mL) sob N_2 em ta. 4-Bromopirazol (533 mg, 3,63 mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada em ta. Após 30 minutos (1-4) foi adicionado e a solução foi aquecida a 95ºC. Após 2 h, NH_4Cl aquoso saturado (50 mL) foi adicionado e então EtOAc (mL 50). O extrato orgânico foi seco (Na_2SO_4) e concentrado, e passado através de uma bloco curta de sílica gel com 50% EtOAc/Hexanos para fornecer então 846 mg do óleo bruto (1-5) que foi usado diretamente na etapa seguinte (rendimento bruto de 74%).

[000370] (1-5) (846 mg, 2,68 mmol), (1-6) (815 mg, 3,21 mmol), [1,1'-di(difenilfosfino)-ferroceno)dicloropaládio (108 mg, 0,133 mmol), e KOAc (893 mg, 9,10 mmol) foram combinados em DMSO (10 mL, removido com N_2 por 10 minutos) e então a solução aquecidos a 80ºC. Após 16

h, a solução foi filtrada através de Celite e então H_2O (50 mL) e EtOAc (50 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi extraída e seca (Na_2SO_4), concentrada, e passada então através de um plugue de silicone com EtOAc 50%/Hexano. O solvente foi concentrado para fornecer 1,22 g do óleo bruto (1-7) usado diretamente na etapa seguinte.

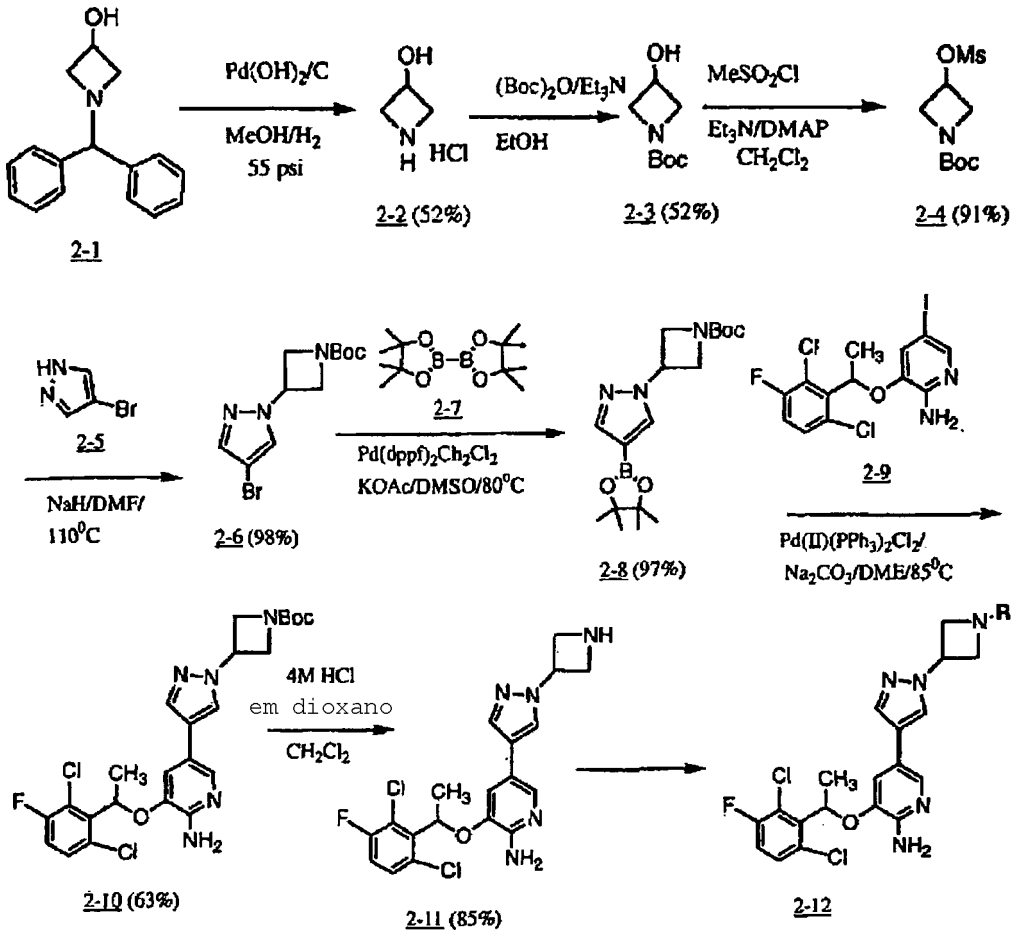
[000371] Éster borônico (W) (4144 mg, 11,4 mmol), (1-8) (2890 mg, 7,60 mmol), diclorodi(trifenilfosfina)Pd(II)(534 mg, 0,760 mmol), DME (40 mL, desgaseificado por 30 minutos com N_2), e Na_2CO_3 de 1 N (40 mL, desgaseificado por 30 minutos com N_2) foram combinados e aquecidos a 80ºC. Após 16 h, a reação foi refrigerada a ta e EtOAc (80 mL) foi adicionado. A solução foi filtrada através de celite e então água (80 mL) foi adicionada. A camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia flash para fornecer 1486 mg de (1-9) como um sólido pardo (36%).

[000372] 1 grama da resina de troca iônica DOWEX 50WX2-400 foi preparado lavando-a com H_2O (500 mL), 1:1 H_2O/MeOH, MeOH (5X 250 mL), CH_2Cl_2 (500 mL), e hexanos (500 mL). A DOWEX foi seca então em um forno a vácuo em 40ºC por 1 dia. (1-9) foi dissolvido em MeOH e então DOWEX (588 mg, 1,096 mmol) foi adicionada. A solução foi agitada em ta por 2 h. A solução então foi filtrada e a resina foi lavada com MeOH (3X 200 mL) e o resíduo de lavagem foi rejeitado. A resina então foi lavada com 3,5 M NH_3/MeOH e coletada. A solução foi concentrada então para fornecer 374 mg de (1-10) como um sólido gomoso (78%).

[000373] Para formar compostos de fórmula (1-11), o seguinte procedimento exemplar pode ser seguido. 1 equivalente molar de (1-10) é dissolvido em DMF ou CH_2Cl2 e então base (3 equivalentes molares) e/ou reagente do acoplamento (1,5 equivalente molar) é adicionado. À solução é adicionado X-R (1,1 equivalente molar), onde

X é, por exemplo, Cl, Br, I, OMs, COCl, CO, COOH, etileno ou carbonato e R é um grupo desejado tal como aqueles mostrados nos exemplos neste ou grupos similares. A solução resultante é agitada em ta por 4 h. Adiciona-se H_2O e EtOAc e a fase orgânica extraída, seca (Na_2SO_4), e concentrada. O produto bruto pode ser purificado por HPLC preparativa ou por outros métodos bem conhecidos na técnica para fornecer o produto (1-11).

Procedimento Geral 2



[000374] 3-Azetidinol (2-2): Uma mistura reacional do sal de N-benzidrilazetidin-3-ol HCl (2,76 g, 10,0 mmol) com hidróxido de paládio, Pd 20% (base seca) em C (400 mg) em 50 mL de MeOH hidrogenado em 55 psi por 48 h. A mistura reacional foi filtrada através de bloco de celite e bem lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado a vácuo em banho de água a temperatura ambiente. O resíduo foi

tratado com éter (3 x 30ml) e o solvente decantado. O sólido foi seco ao ar para dar 571 mg do produto de sal de HCl (2-2) como o sólido branco (rendimento de 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 3,33 (s, 1H) 3,63-3,80 (m, 2H) 3,93-4,09 (m, 2 H) 4,40-4,58 (m, 1 H) 6,18 (d, J= 6,32 Hz, 1 H).

[000375] Éster de terc-butila ácido 3-Hidróxi-azetidina-1-carboxílico (3-3): A uma solução fria (banho a 0ºC) do composto (2-2) (570 mg, 5,20 mmol) em 10 mL de EtOH foram adicionados Et_3N (1,8 mL, 13,0 mmol) e di-terc-butildicarbonato (1,702 g, 7,38 mmol). A mistura resultante da solução límpida foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo foi repartido entre EtOAc (200mL) e solução de ácido cítrico 0,5 N (30 mL; salmoura (30 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo para dar 899 mg (2-3) como um óleo límpido (52%). ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 3,78 (dd, J= 9,47, 4,42 Hz, 2 H) 4,13 (dd, J= 9,35, 6,57 Hz, 2 H) 4,49-4,63 (m, 1 H).

[000376] Éster de terc-butila ácido S-metanosulfonilóxi-azetidina-i-carboxílico (2-4): A uma solução de composto (2-3) (466 mg; 2,69 mmol) com Et_3N (0,75 mL; 5,38 mmol) e 4-(dimetilamino)-piridina (33 mg, 0,269 mmol) em 10 mL de CH_2Cl_2 em 0ºC foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,25 mL 3,23 mmol). A mistura resultante de solução de cor marrom foi agitada de 0ºC à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi extinta com $NaHCO_3$, e então dividida entre CH_2Cl_2 (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir filtrada através de bloco de sílica gel, eluída com hexano:EtOAc/1:1; o filtrado foi concentrado a vácuo para dar 614 mg (2-4) como o óleo amarelo (rendimento de 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,05 (s, 3 H) 4,08 (dd, J =10,36, 4,29 Hz, 2 H) 4,26 (dd, J=10,36,

6,82 Hz, 2 H) 5,11-5,26 (m, 1 H).

[000377] 1-(éster de terc-butila de ácido 3-azetidina-1-carboxílico)-4-bromoprazol (2-6): Um tubo de microondas de 5 mL foi carregado com 1,21 mmol do composto (2-4) (304 mg); 4-bromopirazol (2-5, 178 mg, 1,21 mmol) e NaH 60% em óleo mineral (73 mg, 1,82 mmol) com 2 mL de DMF. A mistura resultante foi submetida a microondas em 110ºC por 30 minutos. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo para fornecer 360 mg de (2-5) como um óleo amarelo (98%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,36-1,43 (m, 9 H) 4,08 (s, 2 H) 4,18-4,31 (m, 2 H) 5,12-5,22 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

[000378] 3- [4- (4,4,5,5-Tetrametil-1,3-dioxoborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butila (2-8): Uma mistura reacional do composto (2-6) (225 mg, 0,74 mmol) e de di(pinacolato)diboro (2-7, 227 mg, 0,89 mmol) com KOAc (247 mg, 2,52 mmol) em 3 mL de DMSO foi removida com N_2 por 15 minutos, a seguir $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$ (30 mg, 2,52 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em 80ºC sob N_2 durante a noite. Depois de resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de bloco de celite e lavada bem com EtOAc. O filtrado foi extraído com H_2O (2 x 50 mL), salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo. O resíduo foi filtrado então através de bloco de sílica gel, eluído com hexano:EtOAc/3:2. O filtrado foi concentrado a vácuo para dar 250 mg de (2-8) como um óleo desobstruído (rendimento de 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,18-1,27 (m, 9 H) 1,28-1,34 (m, 6 H) 1,41-1,49 (m, 6 H) 4,22-4,33 (m, 2 H) 4,36 (t, J= 8,59 Hz, 2 H) 4,98-5,13 (m, 1 H) 7,83 (s, 2 H).

[000379] 3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butila (2-10): Uma mistura

reacional do composto (2-8) (459 mg; 1,31 mmol) e 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-iodopiridin-2-amina (2-9) (374 mg; 0,88 mmol) em 13 mL de dimetiléter de etilenoglicol, anidro (DME) foram removidos com N_2 por 15 minutos, a seguir $Pd(II)(PPh_3)_2Cl_2$ (46 mg, 0,07 mmol) foram adicionados e a remoção com N_2 continuou por outros 15 minutos. Uma outra solução de Na_2CO_3 a 1,0 N (3,9 mL; 3,9 mmol) foi adicionada após removeção com N_2 por 15 minutos. A mistura resultante foi agitada em 85ºC sob N_2 durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de bloco de celite e bem lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pelo sistema de Biotage (25 M, CH_2Cl_2 100%; CH_2Cl_2 100% a CH_2Cl_2 90% com MeOH 10%) para coletar a fração desejada para fornecer 421 mg de (2-10) como uma graxa de cor marrom (rendimento de 92%). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-D) δ ppm 1,17-1,26 (m, 9 H) 1,80-1,87 (m, 3 H) 4,04-4,18 (m, 2 H) 4,20-4,33 (m, 2 H) 4,34-4,41 (m, 1 H) 4,79 (s, 2 H) 5,02 (d, J= 7,58 Hz, 1 H) 7,04 (t, J= 8,46 Hz, 1 H) 7,33-7,41 (m, 1 H) 7,44-7,52 (m, 1 H) 7,53-7,58 (m, 1 H) 7,59-7,65 (m, 1 H) 7,72-7,78 (m, 1 H); LCMS calculado para $C_{24}H_{26}Cl_2FN_5O_3$ (M+H) 523, encontrado 523.

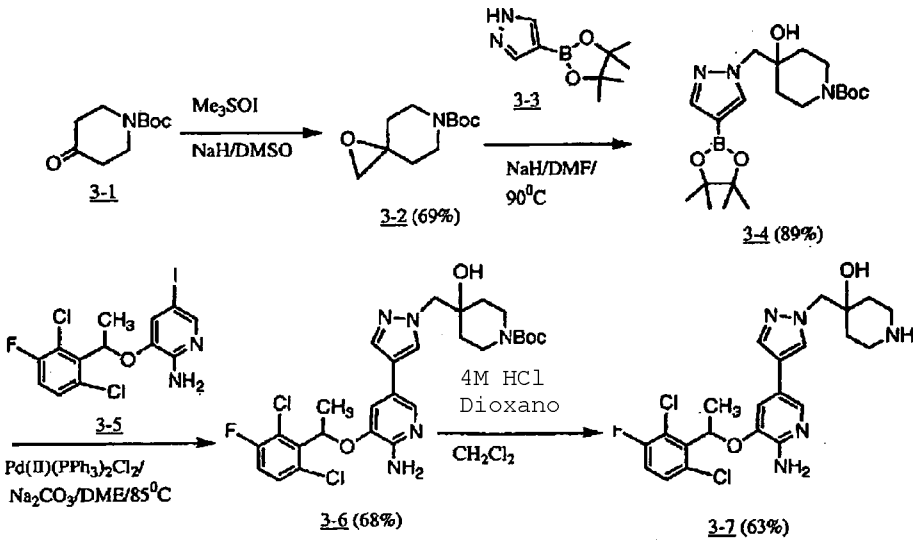
[000380] 5-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]iridin-2-amina (2-11): Uma mistura reacional do composto (2-10) (421mg ; 0,81 mmol) com HCl 4,0 M em dioxano (2,0 mL; 8,1mmol) em 5mL de CH_2Cl_2 foi agitada a temperatura ambiente por 2,0 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo foi tratado com EtOAc. O sólido precipitado foi filtrado e bem lavado com EtOAc, hexano, então seco a vácuo para dar 275 mg de (2-11) como um sólido de cor de areia do sal de HCl (rendimento de 81%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79-1,89 (m, 3 H) 3,56 (s, 1 H)

4,35 (s, 4H) 5,40 (s, 1 H) 6,23 (d, J= 6,57 Hz, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,40-7,54 (m, 1 H) 7,59 (dd, J= 8,84, 5,05 Hz, 1 H) 7,73-7,83 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H), LCMS calculado para $C_{19}H_{18}Cl_2FN_5O$ (M+H) 423, encontrado 423.

[000381] Os compostos de fórmula 2-12 podem ser preparados pelo seguinte procedimento exemplar: A uma mistura reacional do composto (2-11) (1,0 eq.) com Et_3N (eq 2,0) em 2,0 mL de DMF a temperatura ambiente é adicionado brometo de alquila (1,1eq.). A mistura resultante é agitada sob N_2 a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é dividida entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica é seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pelo sistema de Dionex (MeCN 5% a 95%:H_2O w tampão de HOAc 0,1%) para coletar a fração desejada para fornecer (2-12).

[000382] Alternativamente, os compostos de fórmula 2-12 podem ser preparados pelo seguinte procedimento exemplar: A uma solução reacional da alquila amina (1,0eq.) com iPr_2EtN (diisopropiletilamina) (3,0eq.) em 2,0 mL de DMF é adicionado HATU (1,5eq.). Após agitar por 30 minutos, o composto (2-11) (1,0 eq.) é adicionado. A mistura resultante é agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é dividida entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica é seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por sistema Dionex (McCN 5% a 95%: H_2O w HOAc 0,1%) para coletar o produto desejado para fornecer (2-12).

Procedimento Geral 3:



[000383] 1-Oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butila (3-2): Uma solução de metilida de dimetilsulfoxônio foi preparada sob N_2 da dispersão de NaH 60% em óleo mineral (440 mg; 11,0 mmol) e iodeto de trimetilsulfoxônio (2,421 g; 11,0 mmol) em 5 ml de DMSO anidro. Uma outra solução de 1-Boc-4-oxo-1-piperidincarboxilato (3-1, 1,993 g; 10,0 mmol) em 5 mL de DMSO foi adicionada por gotejamento. A mistura resultante foi agitada em 55ºC por 6 horas. A mistura reacional refrigerada foi vertida em H_2O gelada e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (50 mL); salmoura (50 mL) e então secas (Na_2SO_4), então concentradas a vácuo para dar 1,4791 g de (3-2) como um óleo amarelo (rendimento de 69%). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,37-1,52 (m, 11 H) 1,71-1,84 (m, 2 H) 2,63-2,72 (m, 2 H) 3,35-3,49 (m, 2 H) 3,62-3,78 (m, 2 H).

[000384] 4-Hidróxi-4-{[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il] metil}piperidina-1-carboxilato de terc-butila (3-4): Uma mistura reacional do composto (3-2) (214mg; 1,0 mmol) e 4-(4,4,5, 5 tetrametil-1, 3,2-dioxabo-rolan-2-il)-1H-pirazole (3^3, mg 194; mmol 1,0) com dispersão de NaH 60% em óleo mineral (mg 60; mmol 1,5) em 3mL de DMF foi agitado em 90ºC por 3 horas. A mistura reacional foi dividida

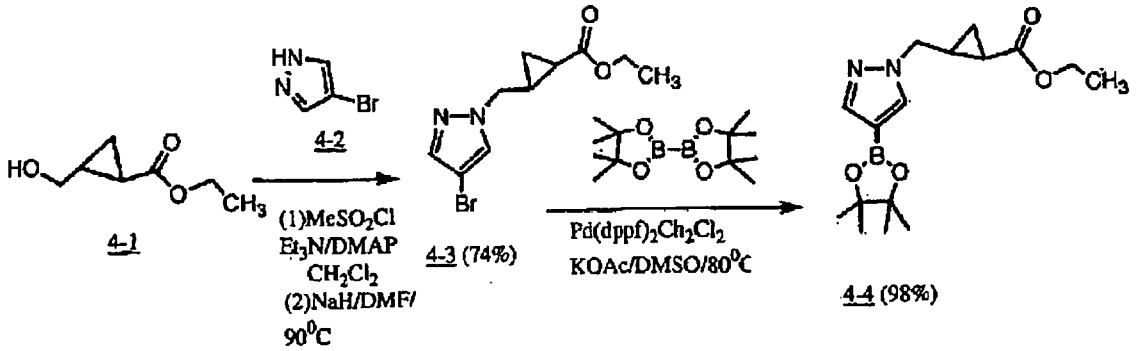
entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) e a salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo para dar a 361 o mg de (3-4) como uma graxa amarela (rendimento de 89%). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,21-1,34 (m, 12 H) 1,39-1,50 (m, 9 H) 1,56-1,78 (m, 4 H) 3,14 (s, 2 H) 3,72-3,91 (m, J=32,34 Hz, 2 H) 4,05 (s, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H). LCMS calculado para $C_{20}H_{34}BN_3O_5$ (M+H) 408, encontrado 408, 85% de pureza HPLC.

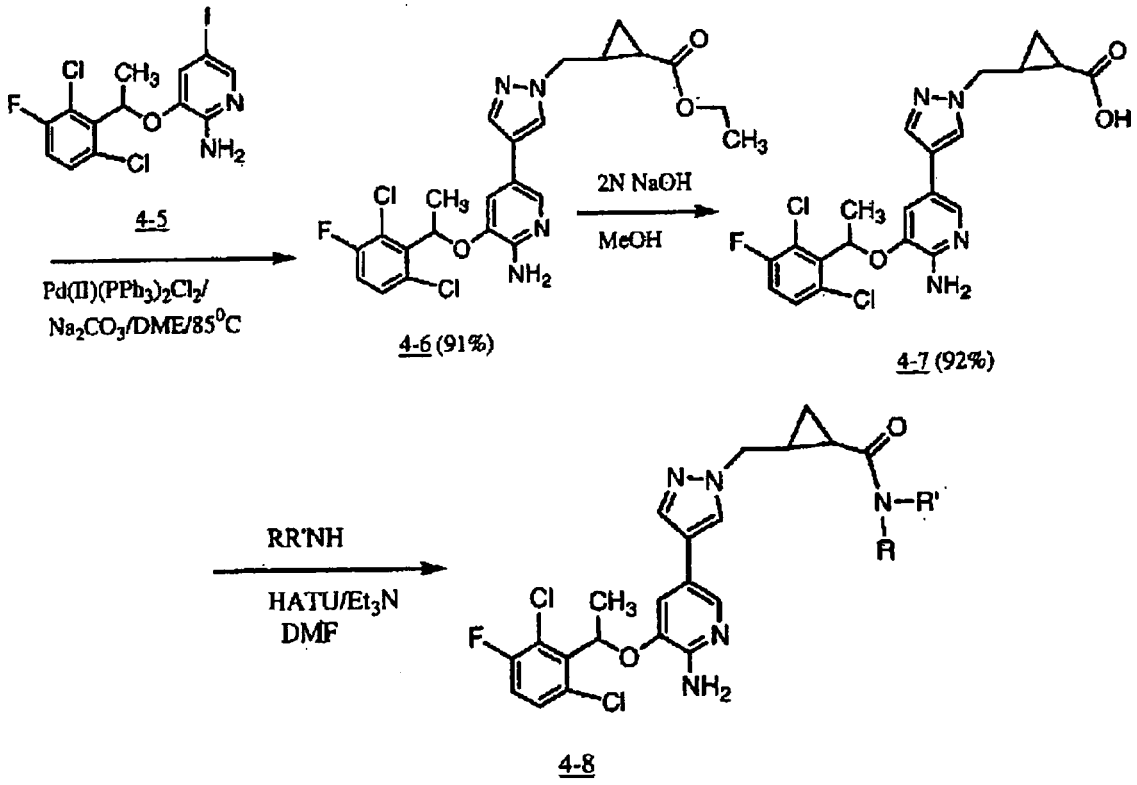
[000385] terc-Butil 4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato (3-6): Uma mistura reacional do composto (3-4) (361mg ; 0,89 mmol) e 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-iodopiridin-2-amina (3-5) (378mg ; 0,89 mmol) em 9,0 mL de dimetiléter de etilenoglicol, anidro (DME) foram removidos com N_2 por 15 minutos, a seguir $Pd(II)(PPh_3)_2Cl_2$ (32 mg, 0,05 mmol) foram adicionados e foi mantida a remoção com N_2 por outros 15 minutos. Uma outra solução de Na_2CO_3 a 1,0 N (3,9 mL; 3,9 mmol) foi adicionado após remoção com N_2 por 15 minutos. A mistura resultante foi agitada em 85ºC sob N_2 durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de bloco de celite e bem lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pelo sistema de Dionex (25% a tampão de 95% MeCNiH_2O w 0,1% HOAc) para coletar a fração desejada para fornecer 147 mg de (3-6) como um sólido branco (rendimento de 28%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,34-1,39 (m, 9 H) 1,70-1,77 (m, 2 H) 1,79 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 3,06 (d, J= 12,63 Hz, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 4,03 (S, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 5,66 (S, 2 H) 6,08 (d, J= 6,82 Hz, 1 H) 6,86 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,44 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,51-7,58 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 2 H) 7,73 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H). LCMS calculado

para $C_{27}H_{32}CL_2FN_5O_4$ (M+H) 581, encontrado 581, 87% de pureza HPLC.

[000386] 4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il) metil] piperidin-4-ol (3-7): Uma mistura reacional do composto (3-6) (145mg; 0,25 mmol) com HCl 4,0 M em dioxano (2,0 mL; 8,1 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 foi agitada a temperatura ambiente por 2,0 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pelo sistema de Dionex (MeCN 5% a 95%:H_2O w tampão HOAc 0,1%) para coletar a fração desejada para fornecer 76 mg de (3-7) como uma graxa amarela (rendimento de 63%). ^{1}H RMN (400 MHz1 DMSO-D_6) δ ppm 1,41-1,55 (m, 2 H) 1,59-1,71 (m, 2 H) 1,81 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 2,88-3,00 (m, 2 H) 3,02-3,14 (m, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 6,14-6,27 (m, J= 6,57 Hz, 1 H) 7,05 (S, 1 H) 7,40-7,49 (m, J= 8,72, 8,72 Hz, 1 H) 7,51-7,60 (m, J= 9,09, 4,80 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H). LCMS calculado para $C_{22}H_{24}Cl_2FN_5O_2$ (M+H) 481, encontrado 481, 98% de pureza HPLC. Anal. ($C_{22}H_{24}Cl_2FN_5O_2$ x 2,2HOAc x 2,3H_2O) C, H, N.

Procedimento Geral 4:





[000387] 2-[(4-bromo-1H-pirazol-1-il)metil]ciclopropanocarbo-xilato de etila (4-3): A uma solução reacional de 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de etila (4-1) (577mg ; 4,0 mmol) com Et_3N (1,1mL ; 8,0 mmol) e DMAP (49mg ; 0,4 mmol) em 12 mL de CH_2Cl_2 em 0ºC foi adicionado cloreto de metanosulfonila (0,4 mL; 4,8 mmol). A mistura resultante de suspensão de cor marrom foi agitada de 0ºC à temperatura ambiente sob N_2 durante a noite. A mistura reacional foi extinta com $NaHCO_3$, dividida então entre CH_2Cl_2 (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir filtrada através de bloco de sílica gel, eluído com hexano: EtOAc/1:1. O filtrado foi concentrado a vácuo para dar 880 mg de 2-{[(metil-sulfonil)óxi]metil}ciclopropanocarboxilato de etila como um óleo amarelo (rendimento de 99%). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 0,91-1,02 (m, 1 H) 1,26 (q, J= 6,99 Hz, 3 H) 1,29-1,36 (m, 1 H) 1,63-1,74 (m, 1 H) 1,79-1,92 (m, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 3,99-4,24 (m, 4 H).

[000388] Uma mistura reacional do 2-{[(metilsulfonil)óxi]

metil}ciclopropanocarboxilato de etila (880mg ; 4,0 mmol), 4-bromopirazol (4-2, 588 mg, 4,0 mmol) e NaH 60% em óleo mineral (240 mg, 6,0 mmol) com 3,0 mL de DMF foi formada. A mistura resultante foi agitada em 90ºC sob N_2 por quatro horas. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo para fornecer 812 mg de (4-3) como um óleo amarelo (74%). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 0,85 (dd, J= 7,96, 3,16 Hz, 1 H) 0,88-0,98 (m, 1 H) 1,18-1,29 (m, 3 H) 1,56-1,71 (m, 1 H) 1,79-1,94 (m, 1 H) 3,96-4,08 (m, 2 H) 4,07-4,17 (m, 2 H) 7,45 (d, J= 3,79 Hz, 2 H). LCMS calculado para $C_{10}H_{13}BrN_2O_2$ (M+H) 274, encontrado 274, 95% de pureza HPLC.

[000389] 2- {[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxoborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}ciclopropanocarboxilato de etila (4-4): Uma mistura reacional do composto (4-3) (812mg , 2,97 mmol) e di(pinacolato)diboro (906mg , 3,57mmol) com KOAc (991 mg, 10,10 mmol) em 10,0 mL de DMSO foi removido com N_2 por 15 minutos, a seguir $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$ (122 mg, 0,15 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em 80ºC sob N_2 durante a noite. Após refrigerar à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de bloco de celite e bem lavada com EtOAc. O filtrado foi extraído com H_2O (2 x 50 mL), salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo. O resíduo foi filtrado então através de bloco de sílica gel, e eluído com hexano:EtOAc/3:1, O filtrado foi concentrado a vácuo para dar a 945 mg de (4-4) como um óleo amarelo (rendimento de 98%). ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 0,85 (dd, J= 7,83, 3,03 Hz, 1 H) 0,90-0,96 (m, 1 H) 1,20-1,24 (m, 3 H) 1,29-1,34 (m, 12 H) 1,62-1,71 (m, 1 H) 1,84-1,97 (m, 1 H) 3,96-4,07 (m, 1 H) 4,06-4,14 (m, 2 H) 4,15-4,23 (m, J= 14,27, 6,44 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H).

[000390] 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi] piridin-3-il}-

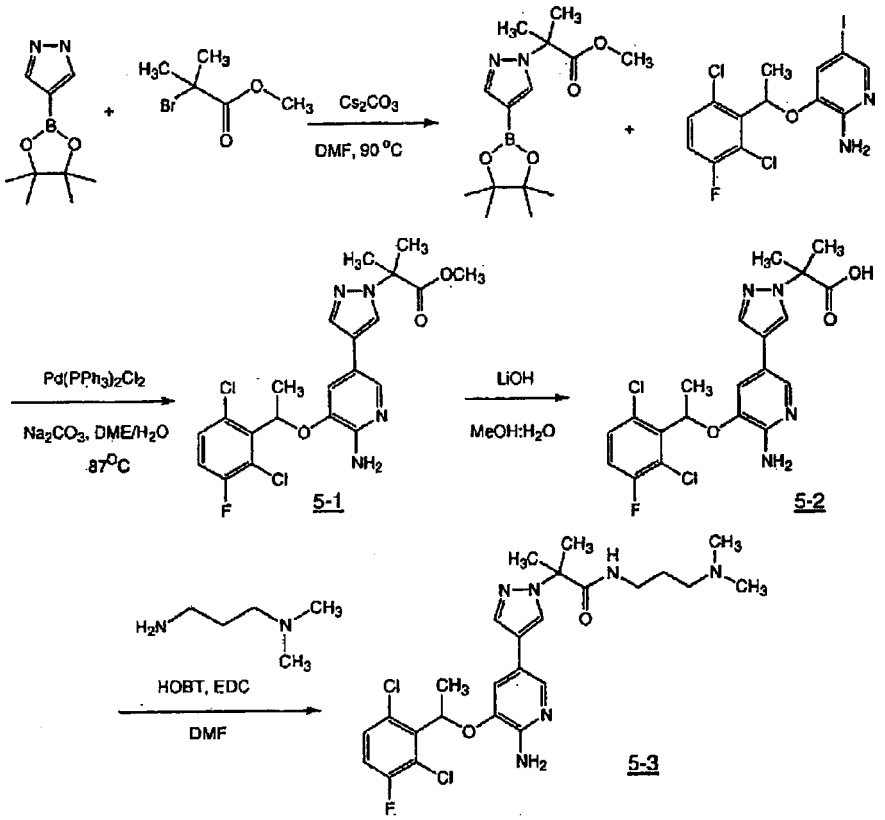
1H-pirazol-1-il)metil]ciclopropanocarboxilato de etila (4-6): Uma mistura reacional do composto (4-4) (643mg ; 2,01 mmol) e 33-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-iodopiridin-2-amina (4-5) (572mg ; 1,34 mmol) em 20,0 mL do dimetileter de etilenoglicol, anidro (DME) foi removido com N_2 por 15 minutos, a seguir $Pd(II)(PPh_3)_2Cl_2$ (71 mg, 0,1 mmol) foi adicionado e continuou a remoção com N_2 por outros 15 minutos. Uma outra solução de Na_2CO_3 a 1,0 N (6,0 mL; mmol 6,0) foi adicionada após remoção com N_2 por 15 minutos. A mistura resultante foi agitada em 85ºC sob N_2 durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de bloco de celite e bem lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL); salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), a seguir concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pelo sistema de Biotage (CH_2Cl_2 25 M, CH_2Cl_2 100%; CH_2Cl_2 100% a 90%, MeOH 10%) para coletar a fração desejada para fornecer 600 mg de (4-6) como uma graxa de cor marrom (rendimento de 91%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,96-1,10 (m, 2 H) 1,15 (t, J= 7,07 Hz, 2 H) 1,74 (s, 3 H) 1,79 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 3,95-4,14 (m, 4 H) 5,66 (s, 2 H) 6,08 (d, J= 6,57 Hz, 1 H) 6,88 (S, 1 H) 7,43 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,49-7,62 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H). LCMS calculado para $C_{23}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ (MH-H) 494, encontrado 494, 95% de pureza HPLC.

[000391] Ácido 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]ciclopropanocarbo-xílico (4-7): A uma solução reacional do composto (4-6) (377 mg, 0,76 mmol) em 5,0 mL de MeOH a temperatura ambiente sob N_2 foi adicionado uma outra solução de NaOH 2,0 N (2) (1,5 mL, 3,04 mmol). A mistura resultante foi agitada em 80ºC por 3 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo para remover a maioria do MeOH e acidificada por HCl 2 M a pH 4,0. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 200 mL); as camadas orgânicas

foram lavadas com salmoura (50 mL), e secas (Na_2SO_4) e concentradas a vácuo para dar 324 mg de (4-7) como um sólido amarelo. (rendimento de 92%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,92-1,04 (m, 2 H) 1,57-1,72 (m, 2 H) 1,76-1,90 (m, 3 H) 3,98-4,18 (m, 2 H) 6,46 (S, 2 H) 6,89-7,02 (m, 1 H) 7,29-7,52 (m, 2 H) 7,52-7,63 (m, 2 H) 7,73 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 12,19 (s, 1 H). LCMS calculado para $C_{21}H_{19}Cl_2FN_4O_3$ (M-H) 463, encontrado 463, 87% de pureza HPLC.

[000392] 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-N-metilciclopropanocar-boxamida (4-5) (R = Me, R' = H): A uma solução reacional de (4-7) (1,0 eq.) com iPr_2EtN (2,0 eq.) em 1,0 mL de DMF foi adicionado HATU (1,5 eq.). Após agitar por 30 minutos, alquilamina (1,1 eq.) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 50 mL) e a salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. A amostra foi baseada livre dividindo entre EtOAc (200 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada a vácuo. O resíduo foi tratado com 1,0 mL de H_2O e liofilizado para fornecer (4-8).

Procedimento geral 5:



[000393] A uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5 g, 25,77 mmol) e metil éster de ácido 2-bromo-2-metil-propiônico (12,6 g, 27,06 mmol) em DMF (85 mL), foi adicionado Cs_2CO_3 (12,6 g, 38,65 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 90ºC em um banho do óleo durante a noite. A solução reacional foi refrigerada à temperatura ambiente, e dividida entre a água e o acetato de etila. A solução combinada de acetato de etila foi lavada com água cinco vezes, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada para dar o produto metil éster de ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il] propiônico (4,776 g, rendimento de 63%).

[000394] A uma solução de 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-iodo-piridin-2-ilamina (6,363 g, 14,901 mmol) e metil éster de ácido 2-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]propiônico (4,6 g, 15,64 mmol) em DME (27 mL) foi adicionado uma

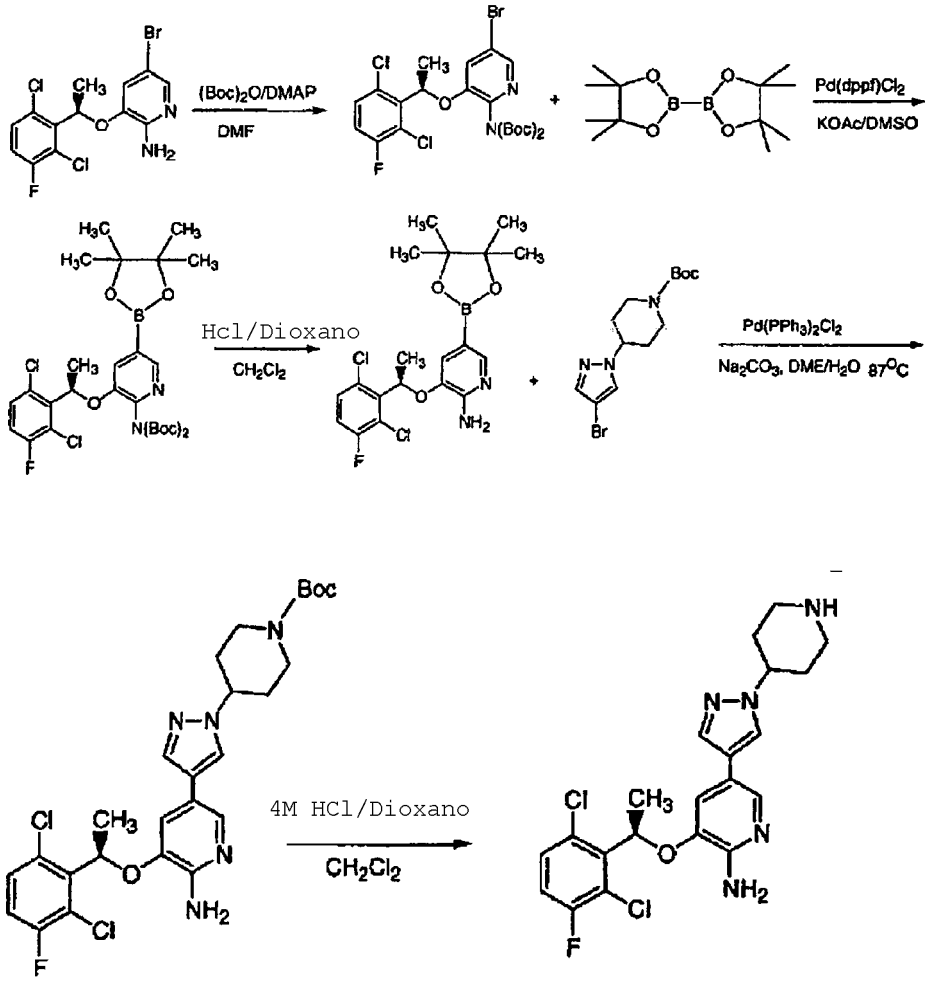
solução (6,79 g, 44,7 mmol) de CsF em água (9,3mL). A mistura reacional foi degaseificada 3 vezes com N_2, $Pd(dppf)CH_2Cl_2$ foi adicionado e a mistura reacional degaseificada 3 vezes com N_2, A reação foi aquecida a 120ºC em microondas (foi adicionado paládio adicional nos intervalos de 30 minutos até que a reação esteve completa). Água foi adicionada e a reação foi extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada para dar metil éster de ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico. O produto bruto foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel com um gradiente de 25% a 50% EtOAc/hexanos para fornecer metil éster de ácido 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico (1,46 g, rendimento de 21%) com um R_f de 0,11 (50% EtOAc/hexanos).

[000395] A uma solução (2,92 g, 6,25 mmol) de éster de metila em MeOH (31 mL) foi adicionada uma solução de LiOH (450 mg, 18,76 mmol)em água (6,25 mL). A reação foi aquecida a 60ºC até que LCMS mostrou a hidrólise completa (aproximadamente 45 minutos). O MeOH foi removido a vácuo e MeOH (2,5 mL) e água (1 mL) foram adicionados. O pH foi ajustado a pH 5 com HCl 1 N, em que o produto foi precipitado. O produto ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico foi obtido após a filtragem (2,825 g, quant.).

[000396] A uma solução de ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico (1,00 g, 2,20 mmol) em DMF (5,5 mL) foi adicionado HOBT (300 mg, 2,20 mmol), EDC (633 mg, 3,30 mmol), e N,N-dimetil-propano-1,3-diamina (225 mg, 2,20 mmol). A reação foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A reação foi então purificada por HPLC de fase reversa da preparação C-18 eluindo com acetonitrila/água com ácido acético a 0,1% para fornecer 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-

etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida (170mg, o rendimento de 14%).

Procedimento geral 6:



[000397] A uma solução de 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina (12,83 g, 33,76 mmol) em DMF anidro (100 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (21,25 g, 97,35 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,793 g, 6,49 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas sob nitrogênio. À mistura foi adicionada solução saturada de $NaHCO_3$ (300 mL), e extraída com EtOAc (3 x 250 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (5 x 100 mL), $NaHCO_3$ saturado e salmoura, então seco sobre Na_2SO_4. Após a filtragem, a evaporação, e a secagem a alto vácuo, 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina protegida por di-boc foi obtida como um sólido espumoso branco sujo

(19,59 g, rendimento de 100%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,18 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 6,25 (q, 1 H), 1,75 (d, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,19 (s, 9H).

[000398] A uma solução de 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina protegida por di-boc (19,58 g, 33,76 mmol) em DMSO (68 mL) foi adicionado (11,26 g, 114,78 mmol) acetato de potássio e di(pinacolato)diboro (10,29 g, 40,51 mmol). A mistura foi degaseificada e carregada com nitrogênio três vezes, então Pd(dppf)Cl_2, CH_2Cl_2 (1,38 g, 1,69 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi degaseificada e carregada com nitrogênio três vezes, e agitada então em banho do óleo 80ºC sob nitrogênio por 12 horas. A reação foi refrigerada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (100 mL), e filtrada através de um bloco de celite que foi lavado com acetato de etila. A solução combinada de acetato de etila (700 mL) foi lavada com água (5 x 100 mL), salmoura (100 mL), e seca sobre Na_2SO_4. Após a filtragem e a concentração, o resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano (0% A 50%) para fornecer 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina protegida com di-boc como um solido espumoso (20,59 g, rendimento de 97%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,20 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 6,20 (q, 1 H) 1 1,73 (d, 3H), 1,50-1,13 (m, 30H).

[000399] A uma solução de 3- [(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina protegida com di-boc (20,34 g, 32,42 mmol) em CH_2Cl_2 (80 mL) foi adicionada uma solução de HCl seco em dioxano (4N, 40,5 mL, 162 mmol). A solução reacional foi agitada em banho do óleo a 40ºC sob nitrogênio por 12 horas. A mistura reacional foi refrigerada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc (400 mL), a seguir lavada com cuidado mas rapidamente com $NaHCO_3$ saturado até que a

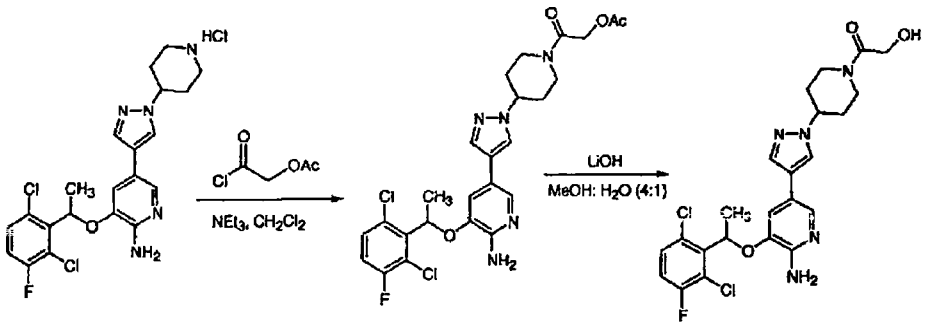
camada aquosa ficou básica (pH > 8). A camada orgânica foi lavada com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. Após a filtragem, a evaporação, e a secagem a alto vácuo, 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina foi obtida como um sólido branco sujo espumoso (13,48 g, rendimento de 97%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,01 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,12 (q, 1 H), 5,08 (bs, 2H), 1,81 (d, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

[000400] A uma solução agitada de 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina (4,2711 g, 10,0 mmol) e terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (veja o procedimento 11) (3,9628 g, 12,0 mmol) em DME (40 mL) foi adicionado uma solução (3,1787 g, 30,0 mmol) de Na_2CO_3 em água (10 mL). A solução degaseificada e foi carregada com nitrogênio três vezes. À solução foi adicionado $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (351 mg, 0,50 mmol). A solução reacional degaseificada e foi outra vez carregada com nitrogênio três vezes. A solução reacional foi agitada em banho do óleo a 87ºC por aproximadamente 16 horas (ou até o consumo do éster de borano pinacol), refrigerada à temperatura ambiente e diluída com EtOAc (200 mL). A mistura reacional foi filtrada através de uma bloco de celite e lavada com EtOAc. A solução de EtOAc foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel eluindo com sistema EtOAc/hexano (EtOAc 0% a EtOAc 100%) para fornecer terc-butil éster de ácido 4-(4-{6-amino-5-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (3,4167 g, rendimento de 65%, pureza-95%) com um R_f de 0,15 (50% EtOAc/Hexanos). Ms m/e 550 $(M+1)^+$.

[000401] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(4-{6-amino-5-[(/^-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-

1-carboxílico (566,7 mg, 1,03 mmol) em metanol (5 mL) ou diclorometano (30 mL) foi adicionado HCl 4N/dioxano (15 mL). A solução foi agitada por aproximadamente 1 hora ou até que a desproteção foi completo. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em metanol e purificados em HPLC de fase reversa C-18 preparativa eluindo com acetonitrila/água com ácido acético a 0,1% de 5% a 30% com um gradiente linear. Após a liofilização, 3- [(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina acetato foi obtido como um sólido branco (410 mg, rendimento de 78%, 100% de pureza HPLC, ee 96,4%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,84 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,02 (q, 1 H), 5,57 (bs, 2H), 4,09 (m, 1 H), 2,98 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,73 (d, 3H), 1,70 (m, 2H). Ms m/e 450 $(M+1)^+$.

Procedimento geral 7:

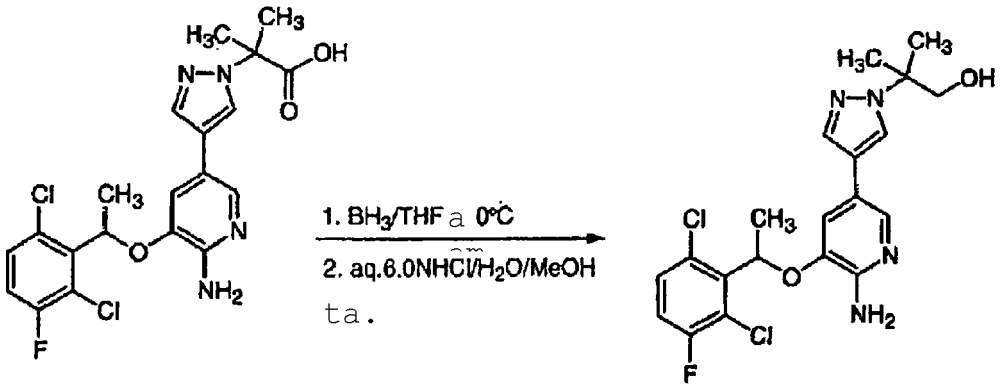


[000402] A uma suspensão de 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina como o sal de HCl (procedimento 6) (150 mg, 0,288 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) foi adicionado NEt_3 (0,121 mL, 0,863 mmol) e agitado por 30 minutos a temperatura ambiente. A reação foi refrigerada a 0ºC e clorocarbonilmetil éster de ácido acético foi adicionado e agitado por 1 hora a temperatura ambiente. A reação foi monitorada por LC-MS e após a conversão completa ao produto desejado, água (2 mL) foi adicionada. A reação foi extraída com EtOAc (4 x 10 mL), seca sobre Na_2SO_4, e concentrada para dar o rendimento quantitativo do 2-[4-(4-{6-

amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil éster de acético ácido (164 mg, quant.).

[000403] À solução de 2-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil éster de acético ácido (164 mg, 0,298 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado LiOH (7 mg, 0,298 mmol) dissolvido em 1 mL da água. A reação foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente onde LC-MS mostrou a conversão completa a 1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidróxi-etanone. O produto foi purificado em HPLC de fase reversa C-18 preparativa eluindo com o acetonitrila/água tendo ácido acético 0,1% de 10% a 40%.

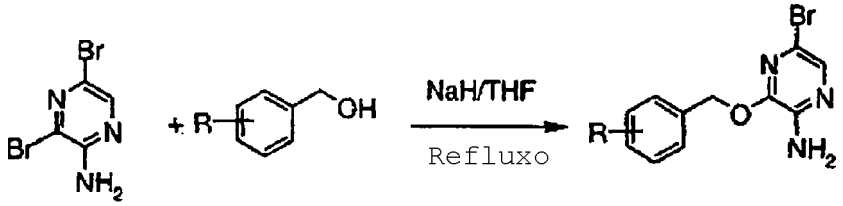
Procedimento geral 8:



[000404] Um frasco de 100 mL com uma barra agitadora foi seco em um forno e refrigerado em uma atmosfera seca de nitrogênio. O frasco foi equipado com uma tampa seringa de borracha. O frasco foi imerso em um banho de água e gelo sob nitrogênio, e 1,6 mL (1,6 mmol) da solução de borano a 1,0 M em THF foi introduzido. Então ácido 2-(4-{5-Amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico (procedimento 5) (0,1 g, 0,221 mmol) em THF anidro (1,0 mL) foi introduzido. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente sob nitrogênio por 5 horas, e HCl 6 N (1,1 mL) foi adicionado lentamente, e então H_2O (1,1 mL) e MeOH (7,4 mL) foram introduzidos. A mistura reacional foi agitada continuamente durante a noite. A maioria dos solventes foi evaporada a vácuo, e uma

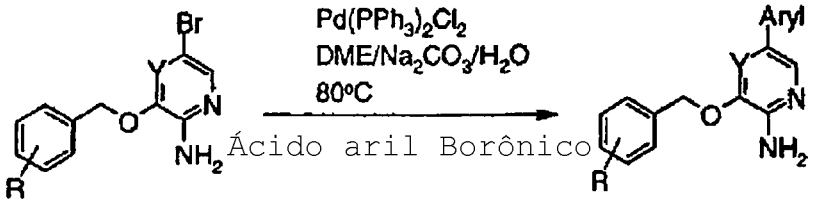
solução de NaOH a 1 N foi usada então para ajustar o pH a 11 Água foi adicionada, e a solução foi extraída com EtOAc (3x30mL) e seca sobre Na_2SO_4. Após a filtragem e a concentração, o produto bruto foi purificado com HPLC preparativa de fase reversa eluindo com acetonitrila/água contendo ácido acético a 0,1% de 10% a 60%. Após a liofilização das frações puras, acetato de 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol foi obtido como um sólido branco (21 mg, rendimento de 22%).

Procedimento geral 9:



[000405] A uma solução gelada de álcool benzílico substituído (1,0 equivalente molar) e tetraidrofurano anidro (0,14 M) é adicionado hidreto de sódio (1,0 equivalente molar) lentamente sob atmosfera de nitrogênio. Após agitar por 30 minutos, 3,5-dibromopirazin-2-ilamina (1,0 equivalente molar) em tetraidrofurano (0,56 M) é adicionada através de um funil de adição por gotejamento em uma taxa rápida. Uma vez que a adição é completa, o banho de gelo é removido e a reação submetida a refluxo sob nitrogênio e monitorada por HPLC de fase reversa. Depois de 18 h HPLC mostra tipicamente que a maioria da 3,5-dibromopirazin-2-ilamina de partida foi consumida e a reação é permitida refrigerar a temperatura ambiente. A mistura reacional é concentrada, diluída com acetato de etila, e lavada com salmoura. A camada orgânica é seca sobre sulfato anidro de magnésio e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado usando sílica gel eluindo com 1:1 acetato de etila/diclorometano para render 5-bromo-3-(substituído com benzilóxi)-pirazin-2-ilamina como um sólido branco em rendimento 60 a 90%.

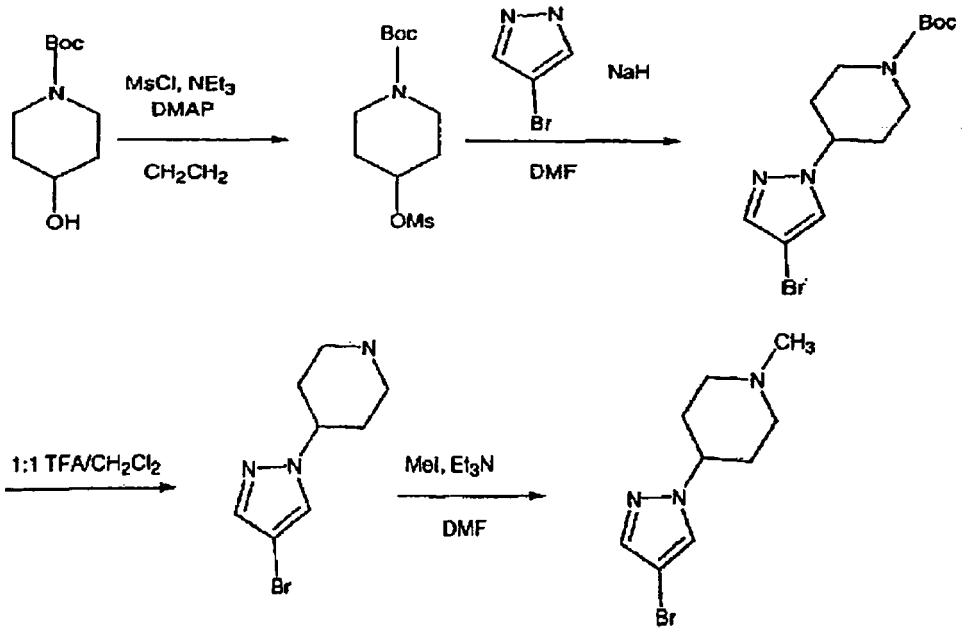
Procedimento geral 10



Y: CH ou N

[000406] Uma mistura de 5-bromo-3-(substituído com benziloxi)-piridin-2-ilamina ou 5-bromo-3-(substituído com benziloxi)-pirazin-2-ilamina (1 equivalente molar), ácido or éster 4-pirazolil borônico substituído (1,2 equivalente molar), cloreto de paládio II di-(trifenilfosfina) (0,03 equivalente molar) e carbonato de sódio (3,0 equivalentes molares) em dimetil éter de etilenoglicol e água (4:1, 0,2 M) é desgaseificado e carregado com nitrogênio três vezes, e aquecido então ao refluxo sob nitrogênio durante a noite. A reação é refrigerada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura é lavada com água, salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e purificada em uma coluna de sílica gel para fornecer 5-(substituído com pirazol-4-il)-3-(substituído com benziloxi)-piridin-2-ilamina, ou 5-(substituído com pirazol-4-il)-3-(substituído com benziloxi)-pirazin-2-ilamina.

Procedimento geral 11:



[000407] A uma solução agitada de terc-butil éster de ácido 4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico (7,94 g, 39,45 mmol) em CH_2Cl_2 (100 mL), refrigerada a 0ºC, foi lentamente adicionado NEt_3 (5,54 mL, mmol 39,45) seguido por cloreto de metano sulfonila (3,06 mL, 39,45 mmol) e por DMAP (48 mg, 0,39 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. À mistura foi adicionada água (30 mL). A extração com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) seguida pela secagem (Na_2SO_4) e pela remoção do solvente a vácuo forneceu terc-butil éster de ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico como um sólido branco (11,00 g, rendimento de > 99%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,89 (m, 1 H), 3,69 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

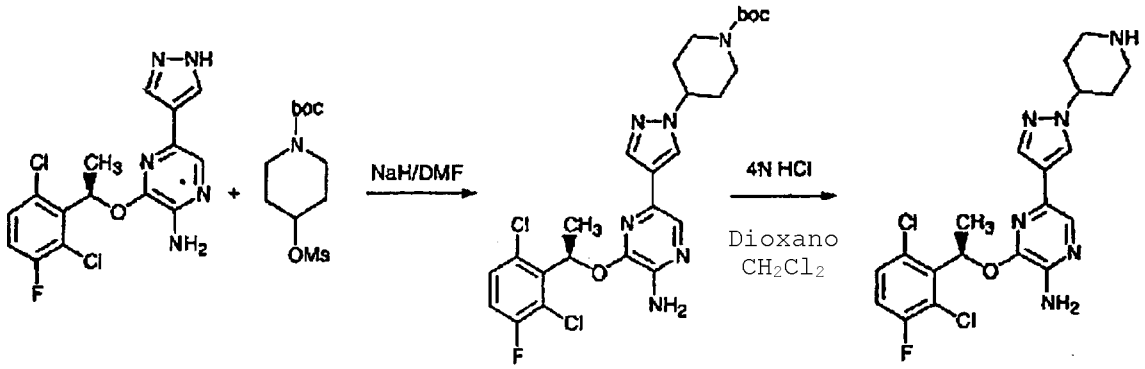
[000408] A uma solução agitada de 4-bromo-pirazol (10,44 g, 71,03 mmol) em DMF anidro (96 mL), refrigerada a 0ºC, foi lentamente adicionado NaH (60% em óleo mineral) (3,13 g, 78,133 mmol). A solução foi agitada por 1 hora em 0ºC. terc-Butil éster de ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (19,82 g , 71,03 mmol) foi adicionado lentamente e a reação foi aquecido a 100ºC durante a noite ou até o consumo do pirazol por RMN. A reação foi refrigerada à temperatura ambiente e foi adicionada água (20 mL) seguida pela extração com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com o NaCl aquoso saturado (4 x 20 mL), secos com Na_2SO_4 e concentrados para fornecer terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico como um óleo alaranjado. O óleo foi purificado usando cromatografia de sílica gel eluindo com 10% EtOAc/hexanos a 25% EtOAc/hexanos para fornecer terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico como um sólido branco (10,55 g, rendimento de 45%) com um R_f = 0,4 (25% EtOAc/hexanos, usando iodo como marcador). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,46 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 4,23 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m,

2H), 1,47 (s, 9H).

[000409] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 1,515 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado TFA (3 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente até que LCMS indicou a conclusão da reação. Os solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em MeOH (15 mL). O pH da solução foi ajustado a 9 com resina de hidróxido para fornecer 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina.

[000410] A uma solução de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina (375 mg, 1,63 mmol) em DMF (3,26 mL) foi adicionado NEt_3 (230 µL, 1,63 mmol) e agitado por 5 minutos. Metiliodeto (MeI) (1,63 mL, MeI 1 M em DMF, feito recentemente) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. Foi adicionada água e a solução foi extraída com EtOAc (4 x 10 mL). A solução orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, concentrada, e seca a vácuo para fornecer 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-piperidina (251 mg, rendimento de 63%).

Procedimento geral 12:

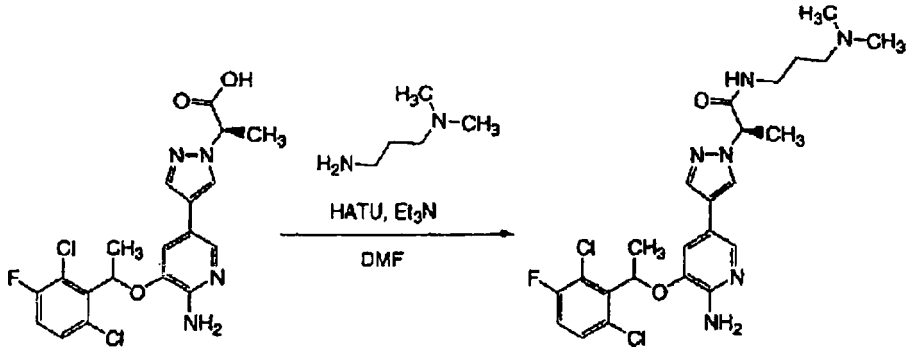


[000411] A uma solução de 3- [(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina (295 mg, 0,80 mmol) em DMF anidro (4 mL) foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 30,7 mg, 0,80 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente sob nitrogênio por 0,5 h, e então terc-butil éster de ácido 4-metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (223,5 mg, os 0,80 mmol) foi introduzido. A

mistura reacional foi aquecida em banho de óleo a 90ºC por 0,5 h sob nitrogênio, e refrigerada à temperatura ambiente. Foi adicionada água lentamente à mistura, que foi extraída com EtOAc, lavada com salmoura, e seca sobre Na_2SO_4. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica gel para fornecer terc-butil éster de ácido 4-(4-{5-amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] -pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico como um sólido branco (265 mg, rendimento de 59%).

[000412] A uma solução de terc-butil éster de ácido 4-(4-{5-amino-6-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (265 mg, 0,48 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado HCl 4 N/dioxano (4 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. Após a evaporação, o resíduo foi dissolvido no metanol (2,5 mL), e purificado em uma HPLC preparativa de fase reversa C-18 eluindo com acetonitrila/água contendo ácido acético a 0,1% com um gradiente linear de 10% a 40%. Após a liofilização, acetato de 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina foi obtido como um sólido branco (125 mg, rendimento de 51%).

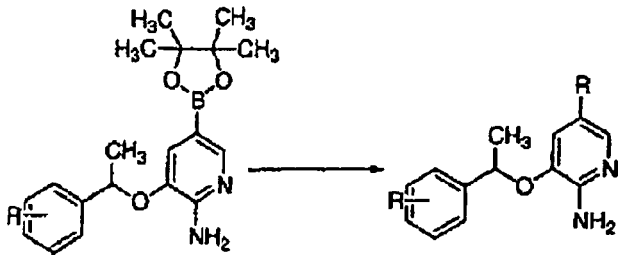
Procedimento geral 13:



[000413] Pentafluoreto de fósforo 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (66 mg, 0,17 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] -piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propiônico (69 mg, 0,16 mmol),

trietilamina (0,024 mL, 0,17 mmol) e 3-dimetilamino-propilamina (0,022 mL, 0,17 mmol) em 1,6 mL de DMF. Após agitar por 3 horas, a reação foi concentrada pela evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando eluição de gradiente do diclorometano, do metanol, do hidróxido de amônio fornecer 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-propio-namida. (41 mg, 50%).

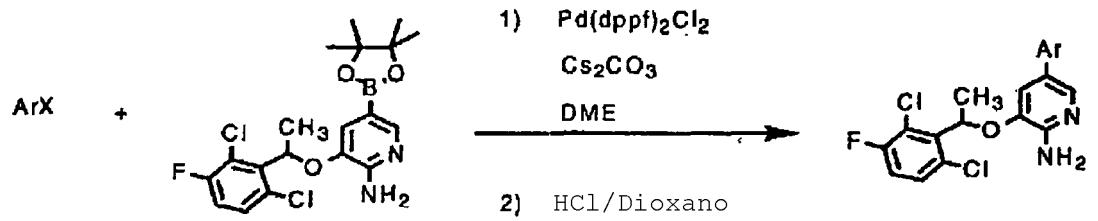
Procedimento geral 14:



14-1 14-2

[000414] O composto 14-1 (1,3 equivalente molar) é adicionado a uma solução de haelto de arila (0,21 mmol) em 3 mL de DME. A mistura é removida com nitrogênio diversas vezes e diclorobis(trifenilfosfino) paládio (II) (0,05 equivalente molar) é então adicionado. Carbonato de sódio (3 equivalente molar) em 0,6 mL de H_2O é adicionado à mistura reacional e a solução resultante é aquecida a 85ºC por 12 h. É adicionada água à mistura reacional para extinguir a reação. EtOAc é adicionado então para extrair a solução aquosa. Secar a camada de EtOAc sobre Na_2SO_4. O Na_2SO_4 é filtrado e o filtrado é evaporado para dar um resíduo marrom escuro oleoso. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com CH_3OH, CH_2Cl_2, EtOAc, e hexanos) para dar o produto desejado, composto 14-2.

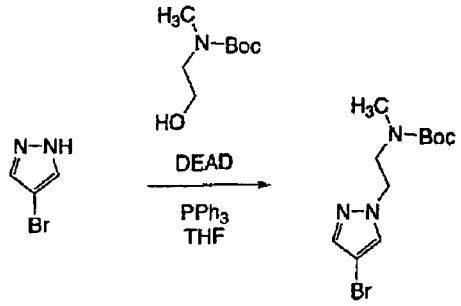
Procedimento geral 15:



[000415] Este procedimento geral é ilustrado para o exemplo específico de 6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanona, mas pode ser adaptado para formar outros compostos pela escolha apropriada do haleto de arila ou do haleto de heteroarila ArX.

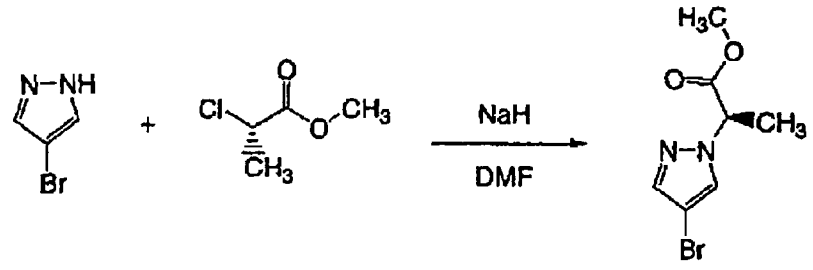
[000416] A uma mistura de terc-butil éster de ácido [3-(4-iodo-benzoil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il]-carbâmico (100 mg, 0,234 mmol) e 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il) -piridin-2-ilamina (100 mg, 0,234 mmol) em DME (2 mL) foi adicionado $Pd(dppf)_2Cl_2$, CH_2Cl_2 (mg 10, 0,012mmol) e Cs_2CO_3 (351 mg, 0,702 mmol). A mistura foi borbulhada com nitrogênio por 10 minutos a seguir submetida a microondas em 150ºC por 30 minutos. LCMS confirmou que a reação foi completa. A mistura reacional bruta foi diluída com acetato de etila seguido por lavagens com água e salmoura. A solução foi seca sobre $MgSO_4$. A Purificação por HPLC preparativa forneceu um sólido. O sólido foi agitado com HCl 4 N/dioxano (3 mL) por 3 horas a temperatura ambiente. A remoção dos voláteis levou a um resíduo que foi purificado por HPLV preparativa para fornecer (6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-fenil)-metanona (30 mg, rendimento 26%).

Procedimento geral 16:



[000417] Dietilazodicarboxilato (0,48 mL, mmol 3,1) foi adicionado a uma solução a 0ºC de trifenilfosfina (0,80 g, 3,1 mmol) em THF (20 mL). Após agitar por 5 minutos, 4-bromo-pirazole (0,30 mg, 2,0 mmol) foi adicionado. Após outros 5 minutos de agitação, terc-butil éster de ácido (2-hidroxietil)-metil-carbâmico (0,45 g, 2,6 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi refrigerada a 0ºC e filtrada. O filtrado foi concentrado pela evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando a eluição de gradiente de diclorometano, acetato de etila para fornecer terc-butil éster de ácido [2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etil]-metil-carbâmico (541 mg, 87%).

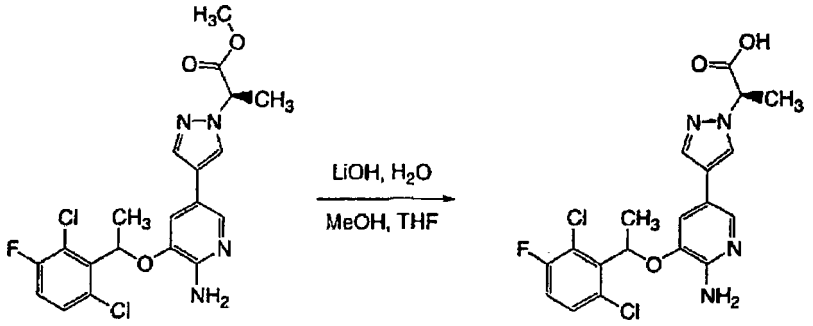
Procedimento geral 17:



[000418] Hidreto de sódio (0,12 g, mmol 4,9) foi adicionado a uma solução de 4-bromo-4H-pirazol (0,60 g, 4,1 mmol) em DMF (10 mL). Após agitar por 10 minutos, uma solução de metil éster de ácido 2-cloro-propiônico em DMF (4 mL) foi adicionada. Após agitar por 4 horas, a reação foi dividida entre acetato de etila e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ e

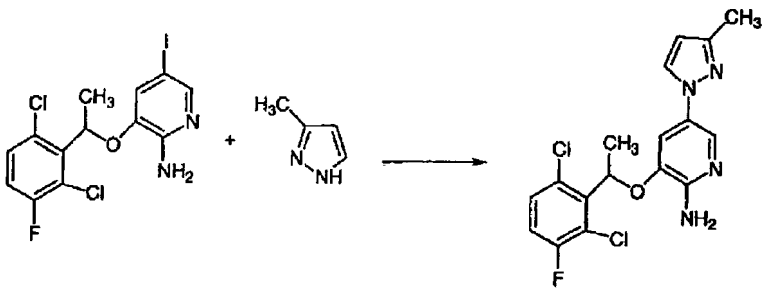
concentradas pela evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando a eluição de gradiente de acetato de etila e hexanos para fornecer metil éster de ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-propiônico (733 mg, 77%).

Procedimento geral 18:



[000419] Uma solução de LiOH (34 mg, 1,4 mmol) em água (0,4 mL) foi adicionada a uma solução de metil éster de ácido 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propiônico (70 mg, 0,15 mmol) em uma mistura THF (1,5 mL) e MeOH (0,4 mL). Após agitar durante a noite, a reação foi dividida entre diclorometano e salmoura semi-saturada. Um pouco de etanol foi adicionado e o pH foi ajustado a 7 com HCl 1 M. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas pela evaporação giratória para dar ácido 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propiônico (69 mg, 100%).

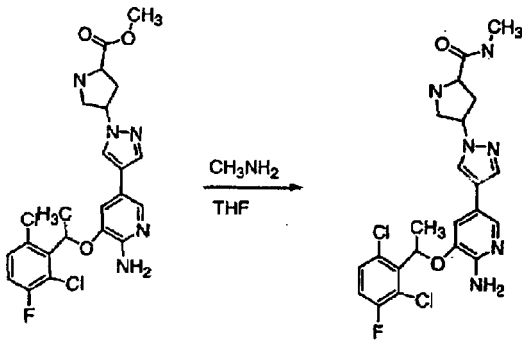
Procedimento geral 19:



[000420] A uma solução agitada de 3- [1- (2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-iodo-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,23 mmol) e 3-metil-1H-pirazol (59 mg, 0,70 mmol) em DMSO (1 mL) foi adicionado K_3PO_4 (101 mg, 0,47

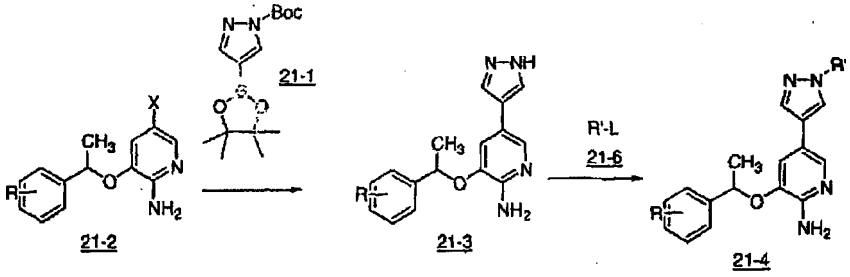
mmol), dodecano (0,015 mL, 0,05 mmol), ciclo-hexanodiamina (0,009 mL, 0,07 mmol) e iodeto de cobre (CuI) (14 mg, 0,07 mmol). A solução foi borbulhada com nitrogênio por 5 minutos, radiada então com microondas em 150ºC por 2 horas, LCMS confirmou que a reação foi completa, a mistura foi purificado por HPLV preparativa para deixar 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina (30 mg), rendimento 34,2%.

Procedimento geral 20:



[000421] A uma solução agitada de metil éster de ácido 4-(3-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico (105 mg, 0,21 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado CH_3NH_2 2 M em THF (1,06 mL, 2,12 mmol), a mistura foi agitada e aquecida em 55 ºC por 18 horas, LCMS confirmou que a reação foi completa, THF removido, o resíduo foi purificado por HPLV preparativa para deixar metilamida de ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico (30 mg), rendimento 28,6%.

Procedimento geral 21:

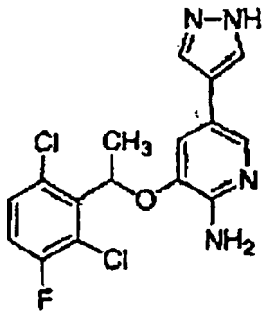


X = Br, I

L = Br, OMs

[000422] 4-terc-butila 4-(4,4,5,5-tetrametil-1 ,3,2-dioxabo-rolan-2-il)-1H-pirazole-1-carboxilato de terc-butila (21-1): dicarbonato de di-terc-butila (7,2 equivalentes molares), 4-(dimetilamino)piridina (0,84 equivalente molar) foram adicionados a uma solução de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazole-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (6 mmol) em 40 mL de DMF. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 12 h. Foi adicionada água à mistura reacional para extinguir a reação. EtOAc foi adicionado então para extrair a solução aquosa. A camada de EtOAc foi seca em Na_2SO_4. O Na_2SO_4 foi filtrado e o filtrado foi evaporado para dar um resíduo amarelo marrom oleoso como o composto 21-1. (1,32 g; 4,56 mmol; 76%). ^1H RMN (clorofórmio-d 400 MHz1) δ ppm 1,32 (s, 12 H) 1,63 (s, 9 H) 7,91 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H). O resíduo foi usado para a reação seguinte da etapa sem purificação mais adicional.

[000423] Composto 21-3, mostrado com o exemplo específico de 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-amina (21-3a):

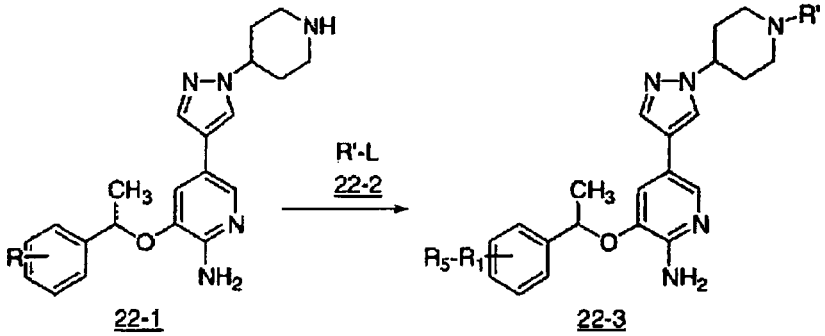


[000424] O composto 21-1 (1,0 equivalente molar) foi adicionado a uma solução de composto 21-2a (composto 21-2, com os substituintes R para dar 2,6-dicloro-3-fluorfenila) (1,92 mmol) em 20 mL de DME. A mistura foi agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio por 30 minutos e diclorobis(trifenilfosfino) paládio (II) (0,05 equivalente molar) foi adicionado então. O carbonato de sódio (3 equivalentes molares) em 4 mL de H_2O foi adicionado à mistura

reacional e a solução resultante foi aquecida a 85ºC por 12 h. As bases alternativas usadas foram CsF e Cs_2CO_3 em 1 ou 2 equivalentes de éster borônico, e a temperatura ambiente (CsF) ou a 80ºC (tudo). A água foi adicionada à mistura reacional para extinguir a reação. Foi adicionado então EtOAc (150 mL x 2) para extrair a solução aquosa. A camada de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4. O Na_2SO_4 foi filtrado e o filtrado foi evaporado para dar um resíduo marrom escuro oleoso. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com eluição com MeOH 0 → 10% em acetato de etila) para dar o produto desejado, composto 21-3a (2,05 g, rendimento de 53,6%). ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,60 (s, 1 H) 1,84 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,06 (q, J= 6,57 Hz, 1 H) 6,89 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 6,96-7,06 (m, 1 H) 7,22-7,33 (m, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,80 (d, J= 1,52 Hz, 1 H).

[000425] Para fazer compostos de fórmula 21-4, o seguinte procedimento exemplar pode ser usado: hidreto de sódio (1,2 equivalente molar) é adicionado a uma solução de composto 21-3 (0,87 mmol) em 10 mL de DMF. A mistura é agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio por 30 minutos e então o composto 21-6 (1 equivalente molar) é adicionado. A solução resultante é aquecida a 85-90ºC por 12 h. É adicionada água (20 mL) à mistura reacional para extinguir a reação. EtOAc (50 mL x 2) é adicionado então para extrair a solução aquosa. A camada de EtOAc é seca sobre Na_2SO_4. O Na_2SO_4 é filtrado e o filtrado é evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com o EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado, composto 21-4 (rendimento 20-50%).

Procedimento geral 22:

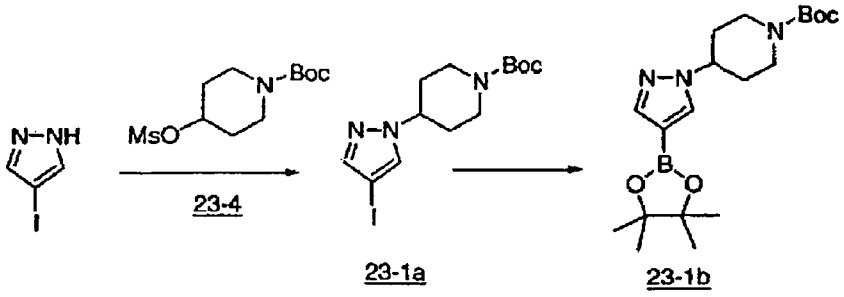


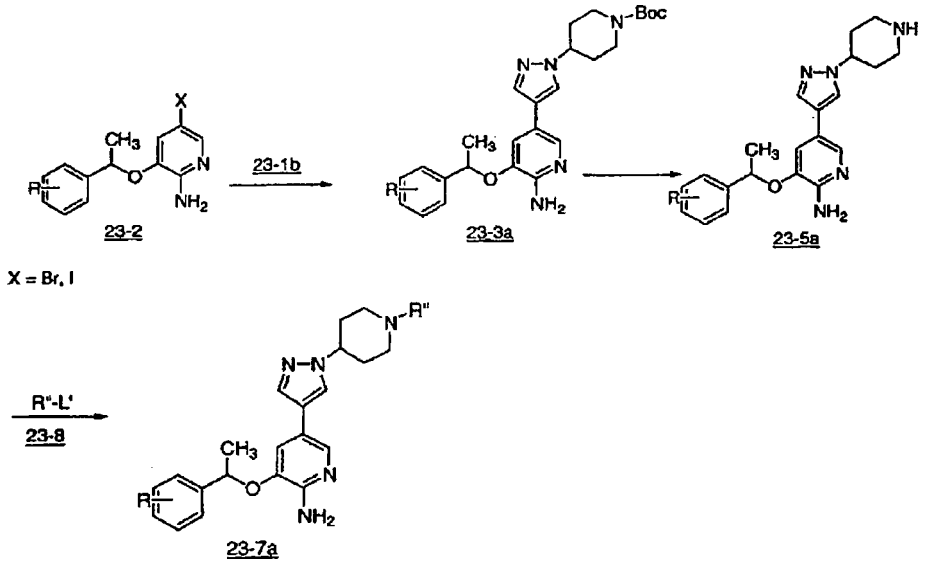
L = Br, Cl, COOH, COCl, OMs, carbonato de etileno, aldeído

[000426] Os compostos de fórmula 22-3 podem ser preparados pelo seguinte procedimento exemplar: O composto 22-2 (1,2 equivalente molar) é adicionado a uma solução de composto 22-1 (0,24 mmol) e de base (3-5 equivalente molar) e/ou do reagente de acoplamento (1 equivalente molar) em 5 mL de DMF. A mistura é agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 12 h. É adicionada água (20 mL) à mistura reacional para extinguir a reação. EtOAc (50 mL x 2) é adicionado então para extrair a solução aquosa. A camada de EtOAc é seca sobre Na_2SO_4. O Na_2SO_4 é filtrado e o filtrado evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com CH_3OH, CH_2Cl_2, EtOAc, e hexanos) para dar o produto desejado, composto 22-3.

Procedimento geral 23:

[000427] O seguinte procedimento pode ser usado preparar derivados de piperidina-pirazol-2-aminopiridina.





L' = Br, Cl, COOH, COCl, OMs, carbonato de etileno, aldeído

4-(4-iodo-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (23-1a)

[000428] NaH (1,2 eq, 0,68 mmol) foi adicionado em porções a uma solução agitada de 4-iodopirazol (0,57 mmol) em DMF (2 L) em 4ºC. A mistura resultante foi agitada por 1 hora em 4ºC e o composto 23-4 (1,1 eq, 0,63 mmol) foi então adicionado. A mistura resultante foi aquecida a 100ºC por 12 h. A reação foi extinta com H_2O e extraída com EtOAc diversas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas, e concentradas para fornecer um óleo alaranjado. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com EtOAc 5% em pentano) para dar o composto 23-1 como um sólido branco (140 g, 66%).

[000429] 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butia (23-1b)

[000430] Di(pinacolato)diboro (1,4 eq., 134 g, 0,52 mol) e acetato de potássio (4 eq., 145 g, 1,48 mol) foram adicionados seqüencialmente a uma solução de composto 23-1a (140 g, 0,37 mol) em 1,5 L de DMSO. A mistura foi removida com nitrogênio diversas vezes e diclorobis(trifenilfosfino) paládio (II) (0,05 eq., 12,9 g, 0,018 mol) foi então adicionado. A mistura resultante foi aquecida em 80ºC por 2 h. A

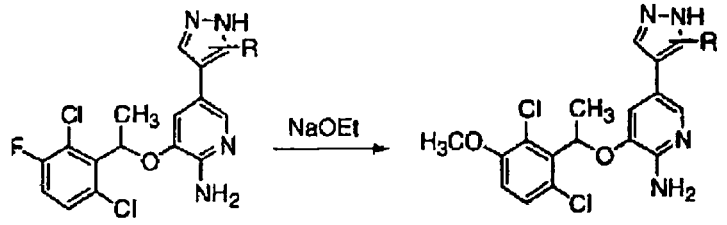
mistura reacional foi refrigerada à temperatura ambiente e filtrada através de um leito de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi lavado com NaCl saturado (500 mL x 2), seco sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com 5% EtOAc em hexanos) para dar o composto 23-1 b como um sólido branco (55 g, 40%). O composto 23-2 (1,0 equivalente molar) foi adicionado a uma solução de composto 23-1 b (1,3 equivalente molar) em 15 mL do DME. A mistura foi removida com nitrogênio diversas vezes e diclorobis(trifenilfosfino) paládio (II) (0,05 equivalente molar) foi adicionado então. Carbonato do césio (equivalente 3 molar) em 4 mL de H_2O foi adicionado à mistura reacional e a solução resultante foi aquecida a 85ºC por 12 h. Foi adicionada água (10 mL) à mistura reacional para extinguir a reação. EtOAc (150 mL x 2) foi adicionado então para extrair a solução aquosa. A camada de EtOAc é seca sobre Na_2SO_4. O Na_2SO_4 foi filtrado e filtrado foi evaporado para dar um resíduo marrom escuro oleoso. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com eluindo com 75 → 100% EtOAc em hexanos) para dar o composto 23-3a (rendimento de 61%).

[000431] Hidrocloreto (19 eq., 12 mmol) foi adicionado a uma solução de composto 23-3a (0,63 mmol) em MeOH (4 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi evaporado e H_2O (10 mL) foi adicionada. Foi adicionado $NaHCO_3$ saturado (aq) para neutralizar a solução a pH 7. Acetato de etila (100 mL x 2) foi adicionado para extrair a solução aquosa. A camada orgânica combinada foi seca sobre o Na_2SO_4, filtrada, e evaporada para dar o composto 23-5a como um resíduo sólido (0,6 mmol, rendimento de 95%).

[000432] Os compostos de fórmula 23-7 podem ser formados de acordo com o seguinte procedimento geral: O composto 23-8 (1,2

equivalente molar) é adicionado a uma solução de composto 23-5a (0,24 mmol) e de base (3 a 5 equivalentes molares) e/ou de reagente de acoplamento (1 equivalente molar) em 5 mL de DMF. A mistura é agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 12 h. É adicionada água (20 mL) à mistura reacional para extinguir a reação. EtOAc (50 mL x 2) é adicionado então para extrair a solução aquosa. A camada de EtOAc é seca sobre Na_2SO_4. O Na_2SO_4 é filtrado e o filtrado é evaporado para dar um resíduo oleoso. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com CH_3OH, CH_2Cl_2, EtOAc, e hexanos) para dar o produto desejado, composto 23-7a.

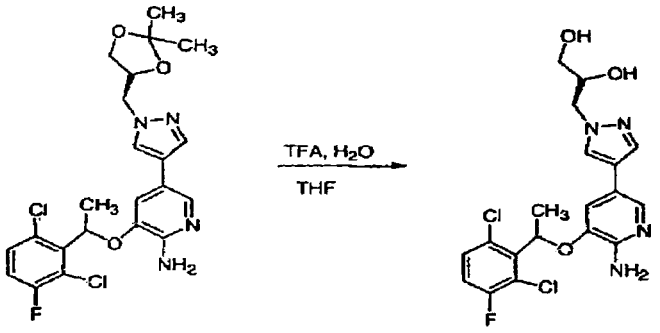
Procedimento geral 24:



24-1 24-2

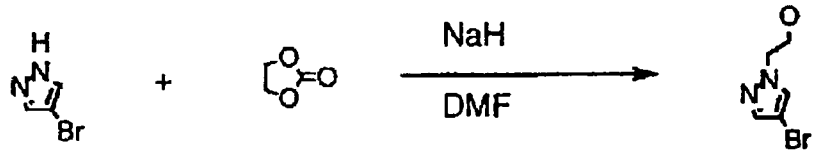
[000433] Compostos 3-metóxi podem ser preparados dos compostos 3-flúor correspondentes pelo seguinte procedimento geral. A 4 mL de DMSO é adicionado 0,124 mL de etanol seguido por 32 mg de NaH. Após agitar por 30 minutos 250 mg de 24-1 é adicionado e a reação é aquecida a 40ºC. Após três horas a reação é refrigerada e vertida na água para precipitar. Após a neutralização a pH 6, o produto 24-2 é isolado.

Procedimento geral 25:



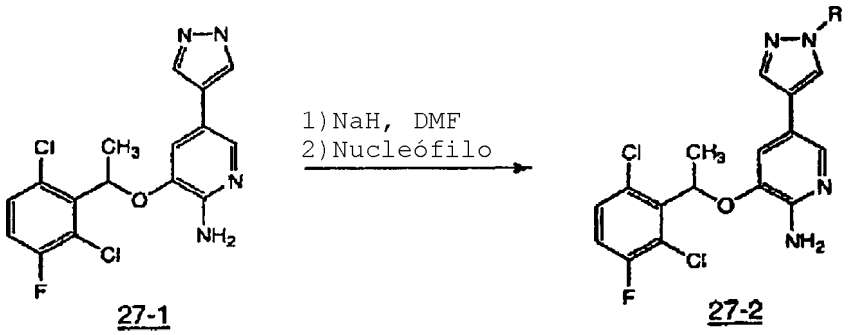
[000434] A uma solução agitada de 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina (150 mg, 0,31 mmol) em THF (3 mL) e em H_2O (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL) em 0ºC, a mistura foi agitada e aquecida à temperatura ambiente, aquecida então a 50ºC por 5 horas, LCMS confirmou que a reação foi completa, THF removido, o resíduo foi purificado por HPLV preparativa para deixar 3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (102 mg), rendimento 74,2%.

Procedimento geral 26:



[000435] A uma solução agitada de 4-bromo-1H-pirazol em DMF foi adicionado hidreto de sódio a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 30 minutos, [1,3]dioxolan-2-ona foi adicionada, a mistura foi agitada e aquecida lentamente à temperatura ambiente. A reação foi monitorada por TLC. Depois que a reação foi realizada, foi adicionado EtOAc, lavada com $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por sílica gel, por eluentes EtOAc e DCM 10%, para dar 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etanol 0,22 g, rendimento 34%. ^1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 7,49 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 4,18-4,23 (m, 2 H) 3,93-3,98 (m, 2 H) 3,09 (s, 1 H).

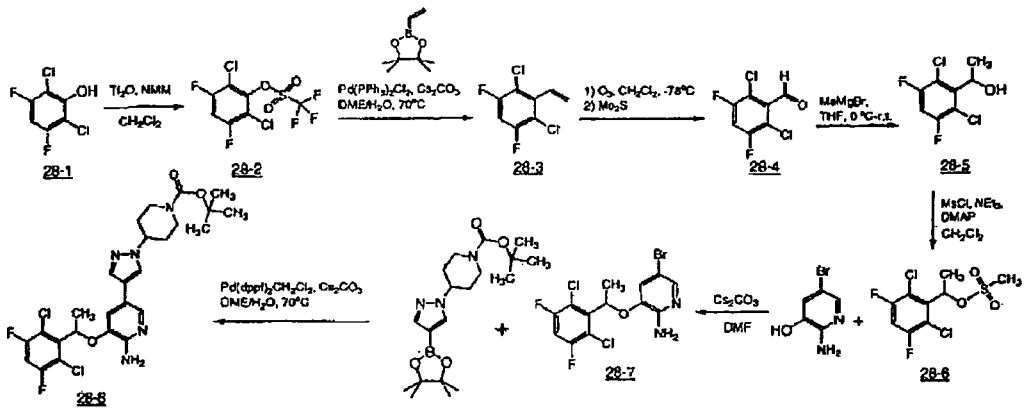
Procedimento geral 27:



27-1 27-2

[000436] Em um frasco de fundo redondo seco é adicionado pirazol (1 eq.) e NaH (1 eq.) em DMF anidro (0,2 M). O nucleófilo desejado é adicionado (1 eq.) e a reação é aquecida por 17 horas em 90ºC. À mistura reacional são adicionados água (20 mL) e EtOAc (20 mL). A camada aquosa é extraída com EtOAc (4 x 20 mL) seguido pela secagem (Na_2SO_4) e pela remoção do solvente a vácuo para dar o produto bruto desejado. Purificar por cromatografia de coluna de sílica gel.

Procedimento geral 28



[000437] A uma solução agitada de 2,6-dicloro-3,5-difluor-fenol (25 g, 125,62 mmol) em CH_2Cl_2 (250 mL), refrigerada a 0ºC, foi lentamente adicionado N-metil morfolina (21 mL, 188,43 mmol) seguido pelo anidrido sulfônico de trifluormetano (32 mL, 188,43 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à mistura (50 mL). A extração com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) seguida pela secagem (Na_2SO_4) e pela remoção do solvente a vácuo forneceu 28-2 como um óleo (42,18 g, rendimento de >99%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,15 (t, 1 H)

[000438] A uma solução agitada de 2,6-dicloro-3,5-difluor-fenil éster de ácido trifluor-metanosulfônico 28-2 (42,18 g, 127,43mmol) e 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-[1,3,2] dioxaborolano (21,59 g, 140,17 mmol) em DME (200 mL), foi adicionado Na_2CO_3 (40,52 g, 382,29 mmol) dissolvido em água (50 mL). As soluções combinadas foram degaseificadas 3 x com

N_2. Paládio dicloro trifenilfosfina (1,78 g, mmol 2,54) foi adicionado e a solução reacional foi outra vez degaseificada 3 x com N_2. A reação foi agitada por 15 horas em 70ºC. A reação foi refrigerada à temperatura ambiente e EtOAc (50 mL) foi adicionado. A solução foi filtrada através de um bloco de celite e lavada com EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x mL). Os compostos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 e a remoção do solvente a vácuo forneceu 28-3 como um óleo alaranjado. O óleo foi purificado em um bloco de sílica gel com 5% EtOAc/Hexanos para obter um óleo límpido (26,12 g, rendimento de 99%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6,96 (t, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 5,85 (m, 2H).

[000439] A uma solução de 28-3 (26,63 g, 127,43 mmol), em CH_2Cl_2 (320 mL) refrigerada a -78ºC foi borbulhada em ozônio (O_3) por 30 minutos até que a reação se tornou azul escura. A reação foi removida então com N_2 por 5 minutos. Sulfeto de dimetila (50 mL, 637,15 mmol) foi adicionado mudando lentamente a cor da reação ao amarelo. Permitir que a reação aqueça à temperatura ambiente. Lavar o orgânico com água (3 x 50 mL). Os orgânicos foram secos com Na_2SO_4 e a remoção do solvente a vácuo forneceu 28-4 como um óleo alaranjado (17,13 g, rendimento de 65%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 10,43 (s, 1 H), 7,24 (t, 1 H).

[000440] Em um frasco de fundo redondo seco removido com N_2 foi adicionado 28-4 (17,13 g, 81,85 mmol) em THF (109 mL) refrigerado a 0ºC foi adicionado lentamente MeMgBr (64,3 mL, 90,04 mmol, 1,4 M em THF). A reação foi deixada em agitação por 15 horas a temperatura ambiente. NH_4Cl aquoso saturado (30 mL) e EtOAc (30 mL) foram adicionados e a camada aquosa foi extraída então com EtOAc (3 x 30 mL). Os compostos orgânicos combinados foram secos com Na_2SO_4 e a remoção do solvente a vácuo forneceu 28-5 como um óleo alaranjado (16,9 g, rendimento de 92%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400

MHz) δ 6,98 (t, 1 H), 5,62 (m, 1 H), 1,65 (d, 3H).

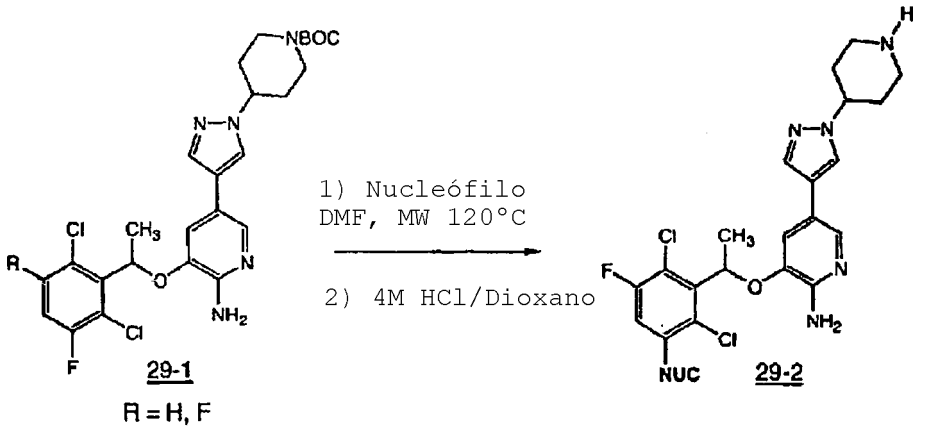
[000441] A uma solução agitada de 28-5 (16,90 g, 75,169 mmol) em CH_2Cl_2 (150 mL), refrigerada a 0ºC, foi lentamente adicionado NEt_3 (10,7 mL, 75,169 mmol) seguido por cloreto de metano sulfonila (5,94 mL, 75,169 mmol) e DMAP (92 mg, 0,075 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. À mistura foi adicionada água (50 mL). A extração com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) seguida pela secagem (Na_2SO_4) e pela remoção do solvente a vácuo forneceu 28-3 (21,48 g, rendimento de 95%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,07 (t, 1 H), 6,48 (m, 1 H), 2,96 (s, 3H).

[000442] A uma solução agitada de 28-6 (3,78 g, 3,78 mmol) e 2-amino-5-bromo-piridin-3-ol (1,15 g, 3,78 mmol) em DMF (8 mL, 0,5 M) foi adicionado Cs_2CO_3 (1,23 g, 3,78 mmol). A mistura reacional foi agitada por 17 horas em 60ºC. A reação foi refrigerada à temperatura ambiente e água (20 mL) foi adicionada. A solução foi extraída com EtOAc (4 x 20 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente removido a vácuo. A reação bruta foi purificada por cromatografia de coluna de sílica gel para fornecer um sólido amarelo claro 28-7 (600 mg, rendimento de 41%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 67,69 (s, 1 H), 7,04 (t, 7,04), 6,01 (m, 1 H), 4,80 (bs, 2H), 1,82 (d, 3H).

[000443] A uma solução agitada de 28-7 (395 mg, 1 mmol) e dioxaborolano (565 mg, 1,5 mmol) em DME (200 mL), foi adicionado Cs_2CO_3 (975 mg, 3 mmol) dissolvidos em água (1 mL). As soluções combinadas foram degaseificadas 3 x com N_2. foi adicionado $Pd(dppf)_2CH_2Cl_2$ (41 g, 0,05 mmol) e a solução reacional foi outra vez degaseificada 3 x com N_2. A reação foi agitada por 15 horas a 70ºC. A reação foi refrigerada à temperatura ambiente e EtOAc (25 mL) foi adicionado. A solução foi filtrada através de um bloco de celite e lavada com EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 25mL). Os compostos orgânicos combinados foram secos com

Na_2SO_4 e a remoção do solvente a vácuo forneceu 28-8 como sólido marrom. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (436 mg, rendimento de 77%). O produto BOC foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) e HCl/Dioxano 4M adicionado (2 mL). A reação foi agitada por 1 hora até que LCMS mostrou desproteção completa. Adicionar a água (10 mL) e separar a camada CH_2Cl_2. Lavar os compostos orgânicos com água (3x 10 mL). A camada aquosa combinada foi neutralizada com Na_2CO_3 a pH 7 e extraída com CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), secou com Na_2SO_4 e removida do solvente a vácuo (rendimento quantitativo). ^1H RMN (400 MHZ, DMSO) δ 7,92 (s, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,12 (m, 1 H), 5,65 (bs, 2H), 4,12 (m, 1 H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,80 (d, 3H), 1,70 (m, 2H).

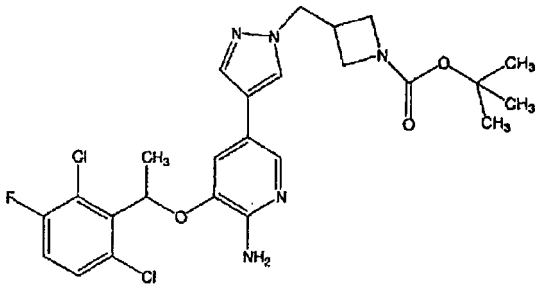
Procedimento geral 29



[000444] Em m frasco seco em forno de microondas foi adicionado um nucleófilo (OH, alcóxi, ou amina) (0,2 mmol) e base (NaH, 0,2 mmol) em DMF anidro. O frasco reacional foi tampado e aquecido em microondas por 30 minutos em 120ºC. Após o deslocamento completo, foram adicionados água (20 mL) e EtOAc (20 mL) à mistura reacional. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (4 x 20 mL). Os compostos orgânicos foram combinados e lavados com água (3 x 20 mL), secos com Na_2SO_4 e removidos do solvente a vácuo. Purificar por HPLC. Para os compostos contendo um grupo protetor BOC (0,2 mmol)

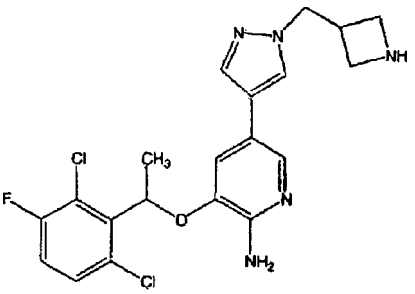
adicionar CH_2Cl_2 (5 mL) e adicionar HCl 4M/Dioxano (2 mL). A reação foi agitada por 1 hora até que LCMS mostrou a desproteção completa. Adicionar a água (10 mL) e separar a camada de CH_2Cl_2. Lavar os compostos orgânicos com água (3x 10 mL). A camada aquosa combinada foi neutralizada com Na_2CO_3 a pH 7 e extraída com CH_2Cl_2 (4 x 10 mL), seca com Na_2SO_4 e removida do solvente a vácuo. Purificar por HPLC.

[000445] Exemplo 1: 3-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butila



[000446] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1 (composto 1-9). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,25-1,33 (m, 9 H) 1,69-1,77 (m, 3 H) 2,80-2,97 (m, 1 H) 3,60 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,22 (d, J= 7,07 Hz, 2 H) 5,59 (s, 2 H) 6,01 (q, J= 6,32 Hz, 1 H) 6,81 (d, J= 1,26 Hz, 1 H) 7,37 (t, J= 8,84 Hz, 1 H) 7,43-7,54 (m, 1 H) 7,55-7,62 (m, 1 H) 7,67 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H); LCMS: 537 [M+1]; Ki C-MET: 0,066 µM.

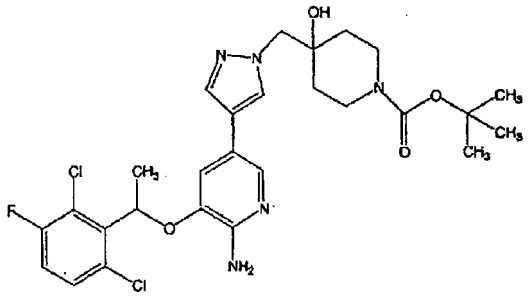
[000447] Exemplo 2: 5-[1-(azetidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi] piridina-amina



[000448] O composto título foi preparado de acordo com o

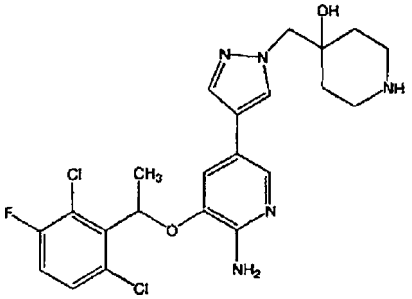
procedimento 1 (composto 1-10). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,78 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 3,32 (d, J= 8,08 Hz, 1 H) 3,84-3,95 (m, 2 H) 4,00 (t, J= 9,73 Hz, 2 H) 4,29 (d, J= 6,82 Hz, 2 H) 6,08 (d, J= 6,57 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,14 (t, J= 8,59 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J= 8,84, 4,80 Hz, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H); LCMS: 437 [M+1]; Ki C-MET: 0,044 μM.

[000449] Exemplo 3: 4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butila



[000450] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 3 (composto 3-5). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,34-1,39 (m, 9 H) 1,70-1,77 (m, 2 H) 1,79 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 3,06 (d, J=12,63 Hz, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,79 (s, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 6,08 (d, J= 6,82 Hz, 1 H) 6,86 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,44 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,51-7,58 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 2 H) 7,73 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H); LCMS: 581 [M+1]; Ki C-MET: 0,104 μM.

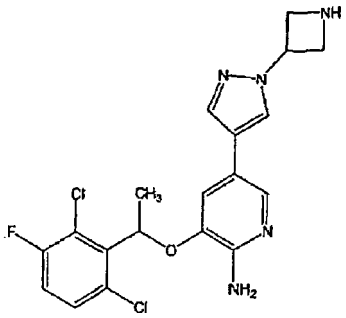
[000451] Exemplo 4: 4-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]piperidin-4-ol



[000452] O composto título foi preparado de acordo com o

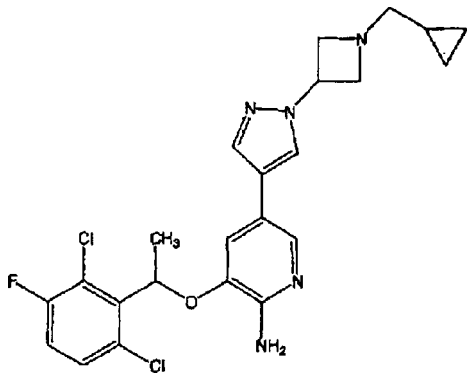
procedimento 3 (composto 3-7). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,41-1,55 (m, 2 H) 1,59-1,71 (m, 2 H) 1,81 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 2,88-3,00 (m, 2 H) 3,02-3,14 (m, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 6,14-6,27 (m, J= 6,57 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,40-7,49 (m, J= 8,72, 8,72 Hz, 1 H) 7,51-7,60 (m, J= 9,09, 4,80 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H); LCMS: 481 [M+1]; Ki C-MET: 0,062 μM.

[000453] Exemplo 5: 5- (1-azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-2-amina



[000454] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2 (composto 2-11). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79-1,89 (m, 3 H) 3,56 (s, 1 H) 4,35 (s, 4 H) 5,40 (s, 1 H) 6,23 (d, J= 6,57 Hz, 2 H) 7,09 (S, 1 H) 7,40-7,54 (m, 1 H) 7,59 (dd, J= 8,84, 5,05 Hz, 1 H) 7,73-7,83 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 9,20 (s, 1 H); LCMS: 523 [M+1]; Ki C-MET: 0,033 μM.

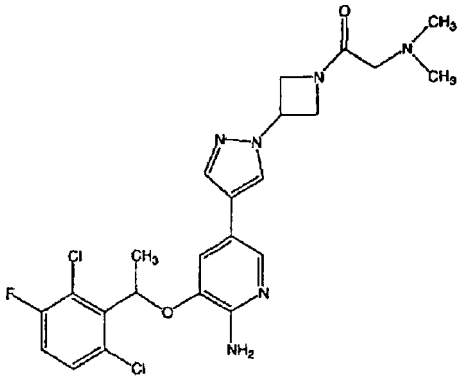
[000455] Exemplo 6: 5- {1- [1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-3- [1- (2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi] piridin-2-amina



[000456] O composto título foi preparado de acordo com o

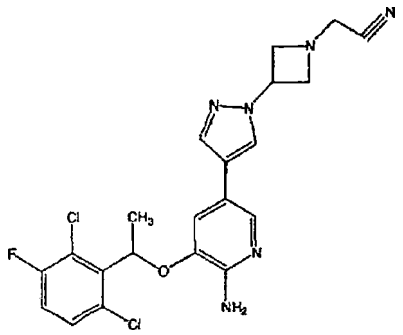
procedimento 2. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,12 (s, 2 H) 0,41 (s, 2 H) 0,76 (s, 1 H) 1,79 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 2,27-2,40 (m, J= 2,02 Hz, 2 H) 2,44 (d, J= 1,77 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,94 (s, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 5,99-6,17 (m, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,43 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,52-7,65 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H); LCMS: 477 [M+1]; Ki C-MET: 0,038 μM.

[000457] Exemplo 7: 3- [1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-(1-{1-[(dimetilamino)acetil]azetidin-3-il}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



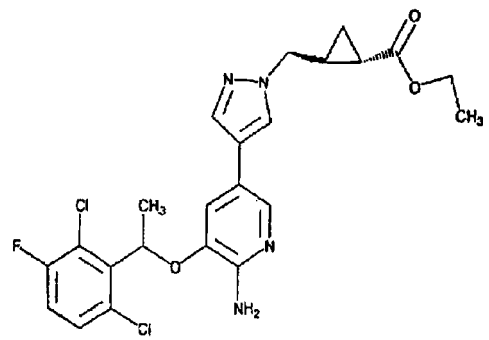
[000458] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,78 (d, J= 6,82 Hz, 3 H) 2,17 (s, 6 H) 2,89-2,98 (m, 2 H) 4,07-4,16 (m, 1 H) 4,30 (t, J= 9,09 Hz1 1 H) 4,36-4,45 (m, 1 H) 4,60 (t, J= 8,59 Hz1 1 H) 5,15-5,27 (m, 1 H) 5,64-5,73 (m, 2 H) 6,08 (q, J= 6,48 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,38-7,48 (m, J= 8,72, 8,72 Hz, 1 H) 7,50-7,61 (m, J= 8,84, 5,05 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71-7,79 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H); LCMS: 508 [M+1]; Ki C-MET: 0,022 μM.

[000459] Exemplo 8: [3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il) azetidin-1-il] acetonitrila



[000460] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J= 6,82 Hz, 3 H) 3,59 (q, J= 6,57 Hz, 2 H) 3,68-3,79 (m, 4 H) 5,00 (t, J= 6,95 Hz, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 6,03-6,13 (m, J= 6,57 Hz, 1 H) 6,89 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,43 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J= 9,09, 5,05 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,74 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H); LCMS: 462 [M+1]; Ki C-MET: 0,025 μM.

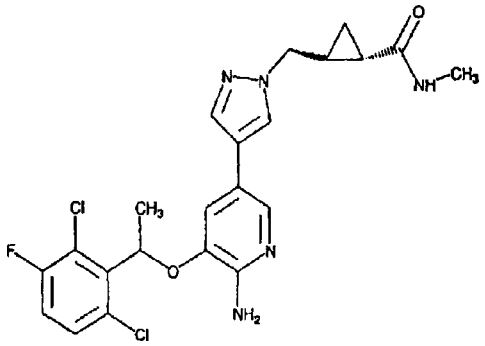
[000461] Exemplo 9: 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil] ciclopropanocarboxilato de etila



[000462] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 4 (composto 4-6). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,96-1,10 (m, 2 H) 1,15 (t, J= 7,07 Hz, 2 H) 1,74 (s, 3 H) 1,79 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 3,95-4,14 (m, 4 H) 5,66 (s, 2 H) 6,08 (d, J= 6,57 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,43 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,49-7,62 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H); LCMS: 494 [M+1]; Ki C-MET: 0,042 μM.

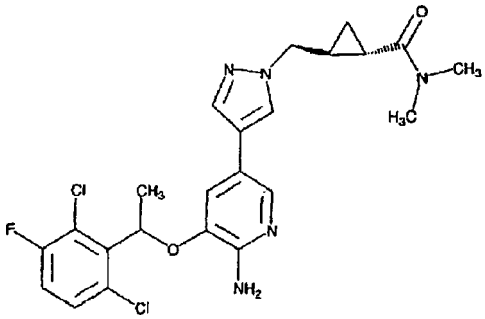
[000463] Exemplo 10: 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-N-metilciclo-

propanocarboxamida



[000464] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 4 (composto 4-8). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,72-0,82 (m, 1 H) 0,86-0,95 (m, 1 H) 1,18-1,32 (m, 1 H) 1,51-1,66 (m, 2 H) 1,82 (d, J= 6,57 Hz, 3 H) 2,53-2,58 (m, 3 H) 3,98-4,10 (m, 2 H) 6,18 (d, J= 6,32 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,46 (t, J= 8,59 Hz, 1 H) 7,54-7,63 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,04 (d, J=4,55 Hz, 1 H); LCMS: 479 [M+1]; Ki C-MET: 0,071 µM.

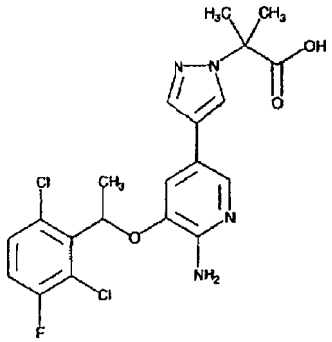
[000465] Exemplo 11: 2-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil]-N,N-dimetil-ciclopropanocarboxamida



[000466] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 4, usando dimetilamina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,78-0,90 (m, 1 H) 0,94-1,07 (m, 1 H) 1,56 (s, 1 H) 1,81-1,90 (m, 3 H) 1,97-2,11 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 3,02 (d, J= 4,80 Hz1 3 H) 4,01-4,08 (m, 1 H) 4,08-4,22 (m, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,04-7,14 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,48 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,57-7,62 (m, J= 9,22, 4,93 Hz, 1 H) 7,64 (d, J= 2,78 Hz, 1 H) 7,70 (d, J= 1,26 Hz, 1 H)

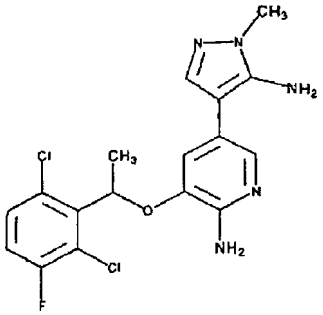
7,98-8,08 (m, 1 H); LCMS: 492 [M+1]; Ki C-MET: 0,144 μM.

[000467] Exemplo 12: ácido 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] -piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico



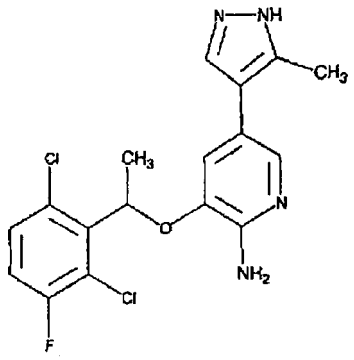
[000468] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 (composto 5-2). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,10 (S, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,60 (m, 3H), 7,46 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 1,84 (d, 2H), 1,75 (s, 6H); LCMS: 453 [M+1]; Ki C-MET: 0,18 μM.

[000469] Exemplo 13: 5-(5-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina



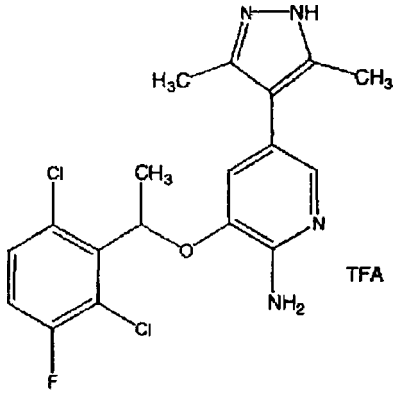
[000470] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il) -piridin-2-ilamina e 4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H), 1,90 (d, 2H); LCMS: 396 [M+1]; Ki C-MET: 0,13 μM.

[000471] Exemplo 14: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



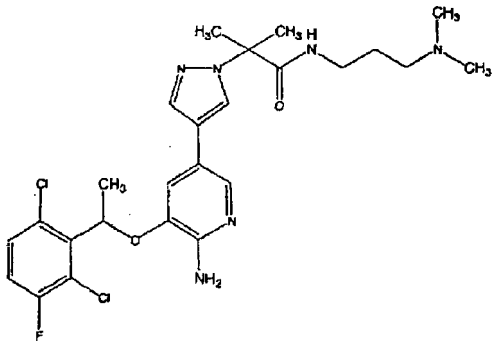
[000472] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-bromo-5-metil-1H-pirazol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,88 (s, 1 H), 6,13 (m, 1 H), 2,27 (s, 3H), 1,93 (d, J= 8 Hz, 3H); LCMS: 380 [M+1]; Ki C-MET: 0,70 μM.

[000473] Exemplo 15: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



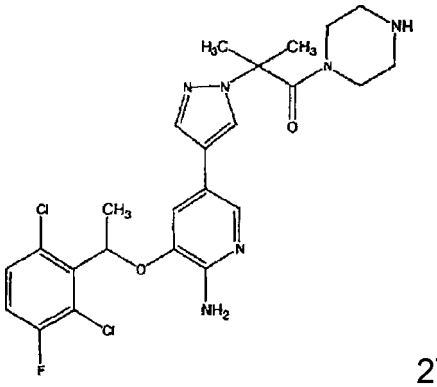
[000474] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-bromo-3,5-dimetil-1H-pirazol. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,7 (s, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 2,13 (s, 6H), 1,92 (d, J= 8 Hz, 3H); LCMS: 395 [M+1]; Ki C-MET: 0,15 μM.

[000475] Exemplo 16: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida



[000476] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 (composto 5-3). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1 H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 3,32 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,84 (s, 6H); LCMS: 537 [M+1]; Ki C-MET: 0,06 μM.

[000477] Exemplo 17: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-1-piperazin-1-il-propan-1-ona

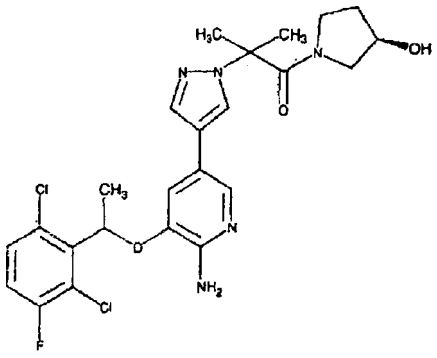


2TFA

[000478] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento usando terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico como amina na etapa final seguida pelo método convencional para remover o grupo Boc protetor usando TFA 20% em diclorometano. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 2,90 (m, 4H), 1,93 (d, J= 8 Hz, 2H), 1,80 (s, 6H). ; LCMS: 521 [M+1]; Ki C-MET: 0,44 μM.

[000479] Exemplo 18: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-1-((R)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-

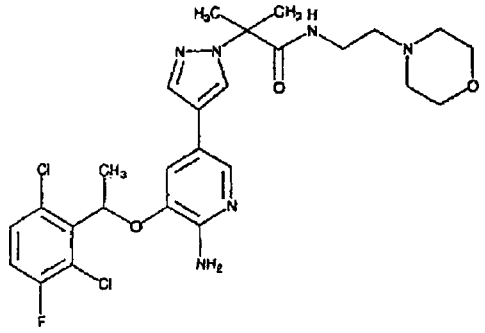
ona



2TFA

[000480] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando R)-pirrolidin-3-ol como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (m 2H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,17 (m, 1H), 4,37 (m, 1 H), 3,70 (m, 2H), 2,65 (m, 2HO, 1,94 (d, J= 8 Hz, 3H), 1,81 (m, 8 H); LCMS: 522 [M+1]; Ki C-MET: 0,27 μM.

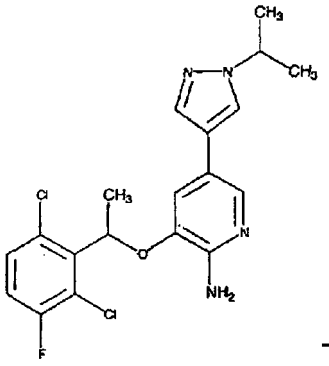
[000481] Exemplo 19: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-isobutiramida



2TFA

[000482] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando (2-morfolin-4-iletil)amina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (m, 2H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 3,95 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,94 (d, J 8 Hz, 3H), 1,83 (s, 6H); LCMS: 565 [M+1]; Ki C-MET: 0,14 μM.

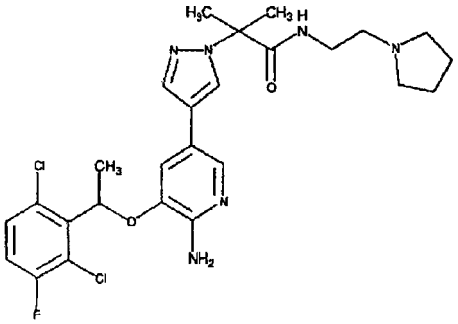
[000483] Exemplo 20: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



TFA

[000484] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando 2-iodo-propano como o reagente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (s, 1 H), 7,48 (S, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 1,93 (d, J 8 Hz, 3H), 1,52 (d, J 4 Hz, 6H); LCMS: 409 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 μM.

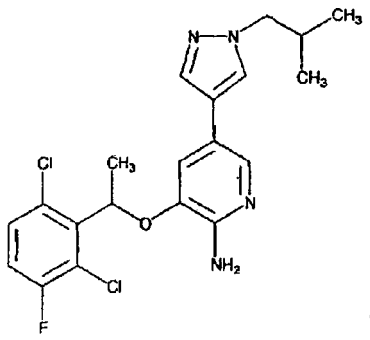
[000485] Exemplo 21: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isobutiramida



2TFA

[000486] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando (2-pirrolidin-1-iletil)amina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 3,79 (m, 2H), 3,62 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,10 (m, 4H), 1,93 (d, J 8 Hz, 3H), 1,84 (s, 6H); LCMS: 549 [M+1]; Ki C-MET: 0,06 μM.

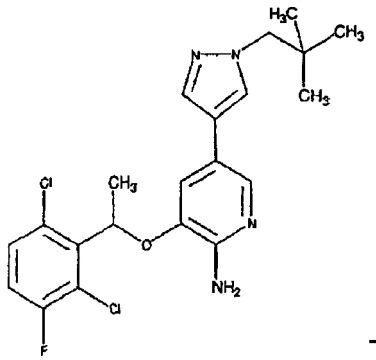
[000487] Exemplo 22: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



TFA

[000488] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando 1-iodo-2-metil-propano como o reagente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H) 1 7,00 (m, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 3,91 (d, J 8 Hz, 2H), 1,92 (d, J 8 Hz, 3H), 0,92 (d, J 8 Hz, 6H); LCMS: 423 [M+1]; Ki C-MET: 0,10 μM.

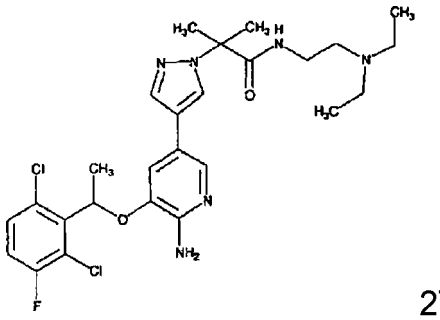
[000489] Exemplo 23: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2,2-dimetil-propil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



TFA

[000490] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando 1-iodo-2,2-dimetil-propano como o reagente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,93 (d, J 8 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H); LCMS: 437 [M+1]; c MetKi: 0,12 μM.

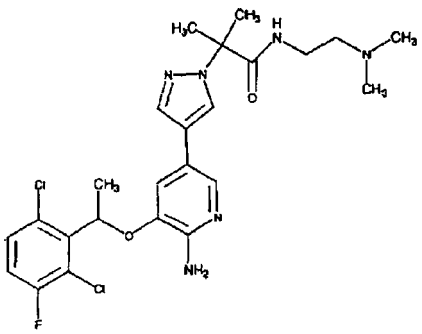
[000491] Exemplo 24: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(2-dietilamino-etil)-isobutiramida



2TFA

[000492] Composto título foi preparado de acordo com procedimento 5 usando N,N-dietiletano-1,2-diamina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,81 (m, 6H), 1,93 (d, 2H), 1,80 (s, 6H); LCMS: 551 [M+1]; Ki C-MET: 0,22 μM.

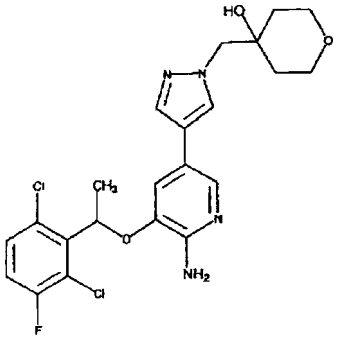
[000493] Exemplo 25: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-isobutiramida



HOAc

[000494] Composto título foi preparado de acordo com procedimento 5 usando N,N]/-dimetiletano-1,2-diamina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,85 (m, 9H); LCMS: 523 [M+1]; Ki C-MET: 0,06 μM.

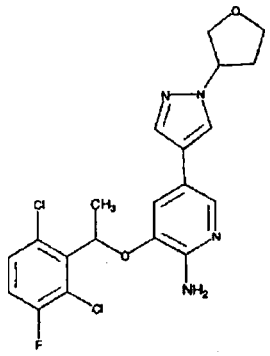
[000495] Exemplo 26: 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] -piridin-3-il} -pirazol-1-ilmetil)-tetraidro-piran-4-ol



HOAc

[000496] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-tetraidro-piran-4-ol (preparado de acordo com o procedimento geral 11 partindo de 1,6-dioxa-spiro[2.5]octano). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,43 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,77 (m, 5H), 2,09 s, 3H), 1,86 (d, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,37 (m, 2H); LCMS: 481 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 μM.

[000497] Exemplo 27: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(tetraidro-furan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina

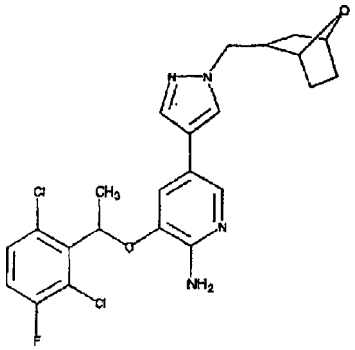


HOAc

[000498] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-Bromo-1-(tetraidro-furan-3-il)-1H-pirazol (preparado de acordo com o procedimento geral 11 partindo de tetraidro-furan-3-ol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1 H), 7,55 (m, 2H), 7,30 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 6,09 (m, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 4,10 (m, 2H),

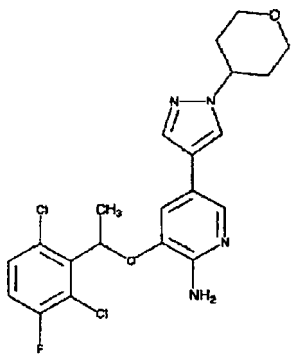
4,06 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 437 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 µM.

[000499] Exemplo 28: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



[000500] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil -[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-Bromo-1-(7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-1H-pirazol (preparado de acordo com o procedimento geral 11 partindo de (7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-metanol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,86 (d, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,10 (m, 1H); LCMS: 477 [M+1]; Ki C-MET: 0,06 µM.

[000501] Exemplo 29: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(tetraidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina

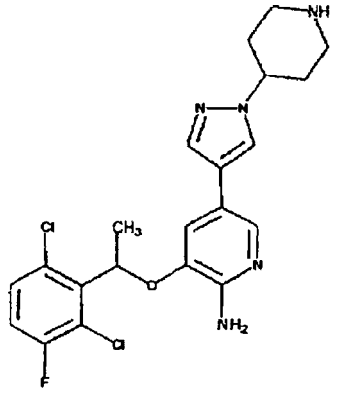


TFA

[000502] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-

tetrametil -[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-bromo-1-(tetraidro-piran-4-il)-1H-pirazol (preparado de acordo com o procedimento geral 11 partindo de tetraidro-piran-4-ol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,12 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,94 (d, 3H); LCMS: 451 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 μM.

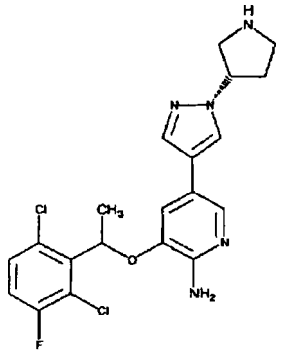
[000503] Exemplo 30: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



TFA

[000504] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,56 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,93 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,02 μM.

[000505] Exemplo 31: 3- [1- (2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-((S)-1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

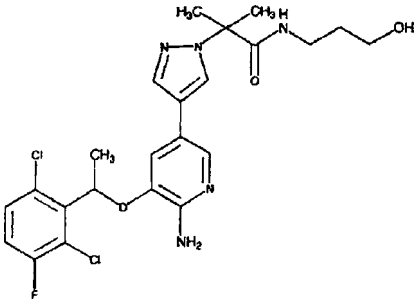


2TFA

[000506] O composto título foi preparado de acordo com o

procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e terc-butil éster de ácido 3-((R)-4-bromo-pirazol-1-il)-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento geral 11 partindo de terc-butil éster de ácido (R)-3-Hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,16 (m, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 3,78 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,60 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 1,94 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 436 [M+1]; Ki C-MET: 0,03 μM.

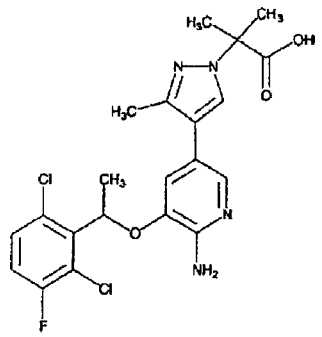
[000507] Exemplo 32: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(3-hidróxi-propil)-isobutiramida



HOAc

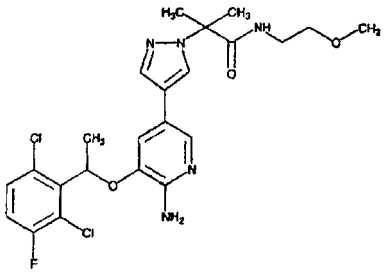
[000508] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando 3-aminopropan-1-ol como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 6,09 (m, 1 H), 3,54 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (m, 9H), 1,62 (m, 2H); LCMS: 510 [M+1]; Ki C-MET: 0,07 μM.

[000509] Exemplo 33: ácido 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-3-metil-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico



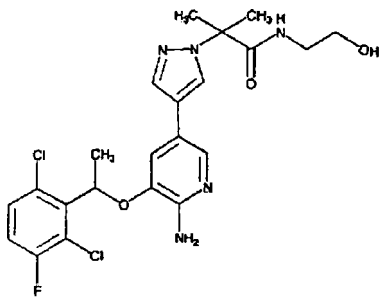
[000510] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 (composto 5-2). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,49 (m, 2H), 6,01 (m, 1 H), 5,03 (bs, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,75 (d, 3H), 1,63 (s, 6H); LCMS: 467 [M+1]; Ki C-MET: 0,13 μM.

[000511] Exemplo 34: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(2-metóxi-etil)-isobutiramida



[000512] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando (2-metóxietil)amina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,05 (S, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 5,10 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 1,87 (m, 9H); LCMS: 510 [M+1]; Ki C-MET: 0,09 μM.

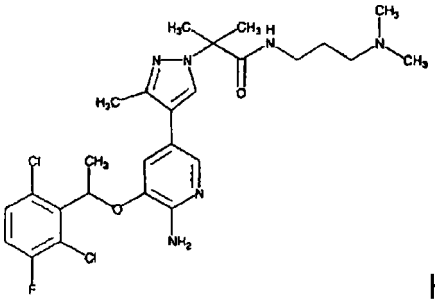
[000513] Exemplo 35: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(2-hidróxi-etil)-isobutiramida



[000514] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando 2-aminoetanol como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 5,0 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,87 (m, 9H); LCMS: 495

[M+1]; Ki C-MET: 0,06 μM.

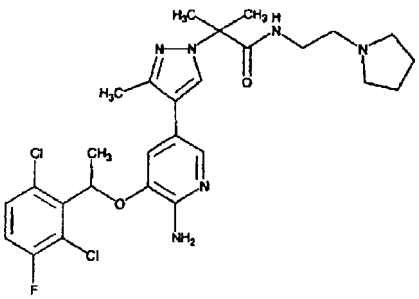
[000515] Exemplo 36: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] –piridin -3-il} -3-metil-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-isobutiramida



HOAc

[000516] O composto título foi preparado de acordo com procedimento 5 usando N,N-dimetilpropano-1,3-diamina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H) 1 6,73 (s, 1 H), 6,04 (m, 1 H), 6,15 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,38 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H), 1,81 (s, 6H); LCMS: 551 [M+1]; Ki C-MET: 0,09 μM.

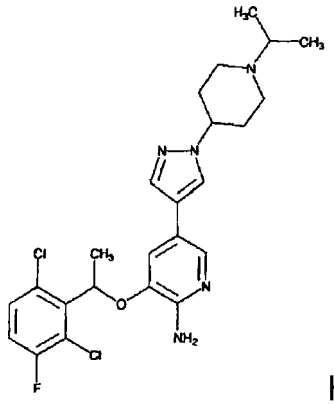
[000517] Exemplo 37: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-3-metil-pirazol-1-il)-N-(2-pir-rolidin-1-il-etil)-isobutiramida



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando (2-pirrolidin-1-iletil)amina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,07 (m, 2H), 6,04 (m, 1 H), 5,10 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,84 (d, J 8 Hz,

3H), 1,82 (s, 6H); LCMS: 563 [M+1]; Ki C-MET: 0,07 μM.

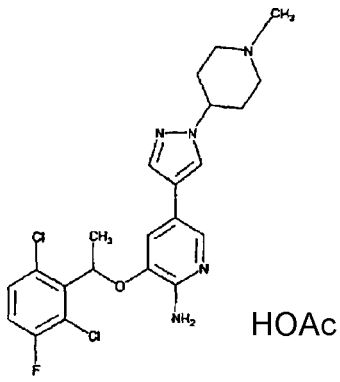
[000518] Exemplo 38: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



HOAc

[000519] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4- (4-Bromo-pirazol-1-il) -1-isopropil-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando 2-iodo-propano como o reagente de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,13 (bs, 2H), 4,16 (m, 1 H), 3,13 (m, 2H), 2,94 (m, 1 H), 2,30 (m, 9H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H), 1,13 (d, J 8 Hz, 6H); LCMS: 492 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

[000520] Exemplo 39: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina

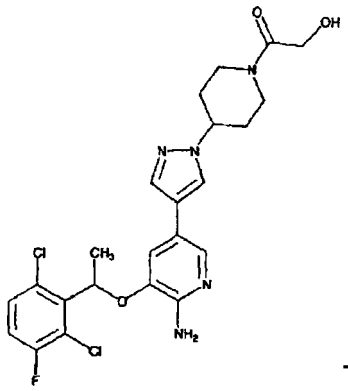


HOAc

[000521] O composto título foi preparado de acordo com o

procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-meti-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1 H) 1 7,56 (S, 1H), 7,49 (s, 1 H), 7,29 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1 H), 6,08 (m, 1H), 5,17 (bs, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 464 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

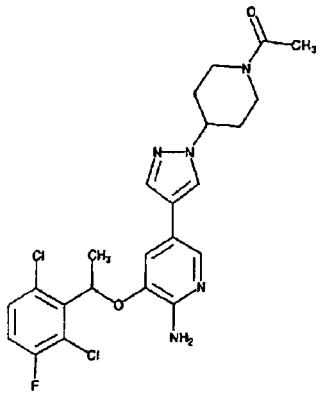
[000522] Exemplo 40: 1-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidróxi-etanona



TFA

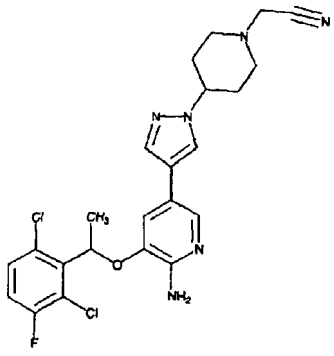
[000523] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 7. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1 H), 7,57 (S, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 1 H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,23 (m, 2H) 1 2,01 (m, 2H), 1,86 (d, J 8Hz, 3H); LCMS: 508 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

[000524] Exemplo 41: 1-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanona



[000525] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 1-[4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-etanona (preparado de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina e cloreto de acetila na presença de trietilamina em solvente diclorometano). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H) 1 7,07 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,08 (bs, 2H), 4,76 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3, 95 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 492 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

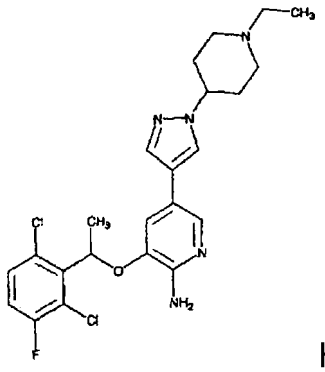
[000526] Exemplo 42: [4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-acetonitrila



[000527] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e [4-(4-Bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-acetonitrila (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando 2-bromo-acetonitrila como o reagente

de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 4,85 (bs, 2H), 4,13 (m, 1 H), 3,60 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 489 [M+1]; Ki C-MET: 0,02 μM.

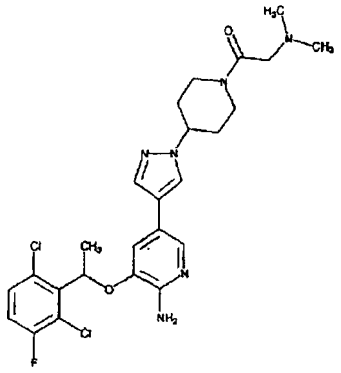
[000528] Exemplo 43: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-etil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



HOAc

[000529] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4- (4-Bromo-pirazol-1-il)-1-etil-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando 1-iodoetano como o reagente de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,08 (bs, 2H), 4,15 (m, 1 H), 3,14 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H), 1,14 (m, 3H); LCMS: 478 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

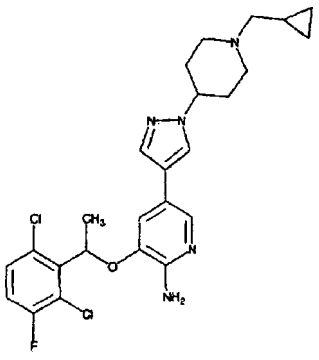
[000530] Exemplo 44: 1- [4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona



HOAc

[000531] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 1- [4- (4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona (preparado de 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidina e ácido dimetilamino-acético usando HOBt/EDC/ Trietilamina em solvente DMF). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,67 (s, 1H), 6,07 (m, 1 H), 5,31 (bs, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 535 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 µM.

[000532] Exemplo 45: 5-[1-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina

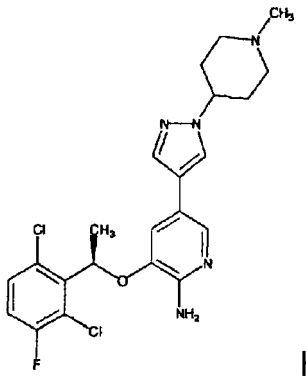


2TFA

[000533] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-

1-il)-1-ciclopropilmetil-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando iodometil-ciclopropano como o reagente de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (s, 1 H) 1 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,06 (S, 1 H), 7,01 (S, 1 H), 6,18 (m, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,02 (m, 2H), 2,95 (m, 1 H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 1,94 (m, 3H), 1,14 (m, 1 H), 0,80 (m, 2H), 0,42 (m, 2H); LCMS: 504 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

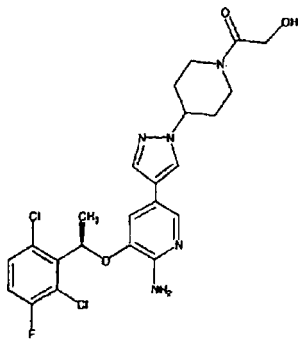
[000534] Exemplo 46: 3- [(R)-1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



HOAc

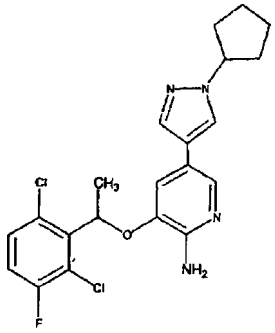
[000535] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-meti-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (s, 1 H), 7,55 (S, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 5,50 (bs, 2H), 4,18 (m, 1 H), 3,11 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 464 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

[000536] Exemplo 47: 1-[4-(4-{6-Amino-5-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidróxi-etanona



[000537] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 7. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,08 (m, 1 H) 1 5,00 (bs, 2H) 1 4,70 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,223 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 508 [M+1]; Ki C-MET: 0,004 μM.

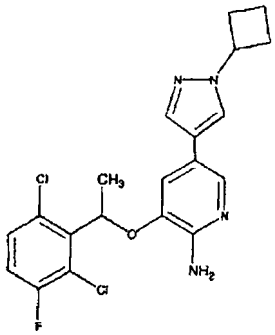
[000538] Exemplo 48: 5- (1-Ciclopentil-1H-pirazol-4-il) -3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina



[000539] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-ciclopentil-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando bromociclopentano como o reagente de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 4,81 (bs, 2H), 4,64 (m, 1 H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,71 (m, 4H); LCMS: 435 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 μM.

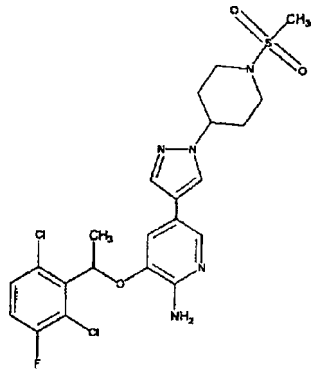
[000540] Exemplo 49: 5-(1-Ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-

3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina



[000541] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-ciclobutil-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando bromociclopentano como o reagente de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 4,90 (bs, 2H), 4,75 (m, 1 H), 2,51 (m, 4H), 1,88 (m, 5H); LCMS: 421 [M+1]; Ki C-MET: 0,02 μM.

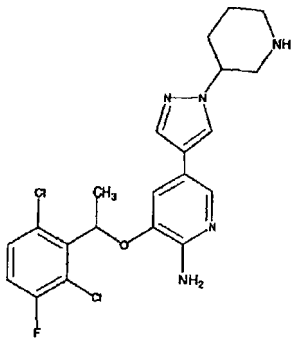
[000542] Exemplo 50: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



[000543] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 7 usando -[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina e cloreto de metilsulfonila. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 4,82 (bs, 2H), 4,26 (m, 1 H), 3,94 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,86 (d,

J 8 Hz, 3H); LCMS: 528 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 µM.

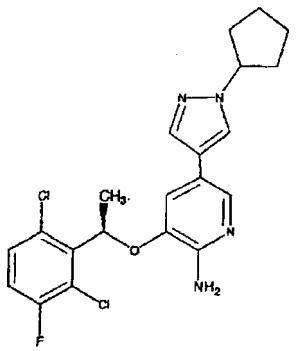
[000544] Exemplo 51 : 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



HOAc

[000545] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-[1,3']bipiperidinil-1'-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando terc-butil éster de ácido 3-hidróxi-piperidina-1-carboxílico). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1 H) 1 7,55 (s, 1 H) 1 7,52 (S, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,21 (bs, 2H), 4,26 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 1 H), 2,11 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 µM.

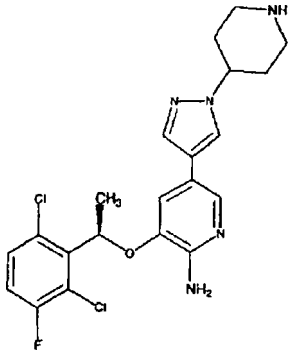
[000546] Exemplo 52: 3- [(R)-1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



[000547] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-(4-bromo-

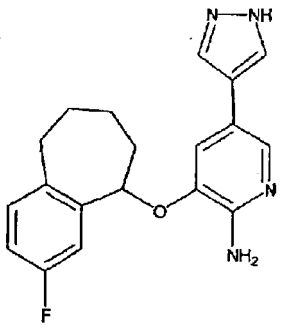
pirazol-1-il)-1-ciclopentil-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando bromociclopentano como o reagente de alquilação). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,08 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 2,04 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H); LCMS: 435 [M+1]; Ki C-MET: 0,02 μM.

[000548] Exemplo 53: 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



[000549] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,56 (S, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,25 (bs, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (d, J 8 Hz, 3H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,003 μM.

[000550] Exemplo 54: 3-(3-Flúor-6,7,8,9-tetraidro-5H-benzo-ciclohepten-5-ilóxi)-5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

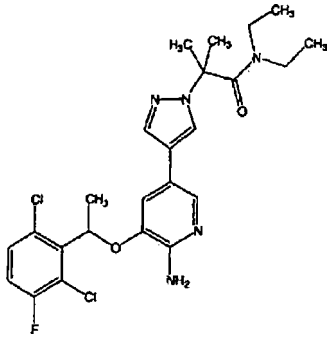


2TFA

[000551] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 5-bromo-3-(3-flúor-6,7,8,9-tetraidro-5H-

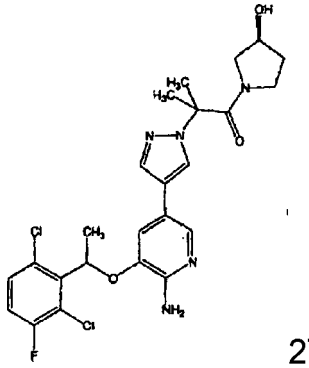
benzociclohepten-5-ilóxi)-piridin-2-ilamina e 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,09 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,08 (descolamento, 1H), 5,03 (d, 1H), 2,16 (t, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (Br, 1H), 1,19 (Br, 2H), 1,07 (Br, 1H), 0,66 (Br, 1H); LCMS: 339 [M+1]; % C-MET da inibição: 21% μM.

[000552] Exemplo 55: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N,N-dietil-isobutiramida



[000553] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando dietilamina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,42 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,09 (q, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,09 (q, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,16 (d, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,18 (m, 1H), 1,10 (t, 1H), 1,01 (Br, 2H), 0,60 (Br, 2H); LCMS: 508 [M+1]; Ki C-MET: 0,3964 μM.

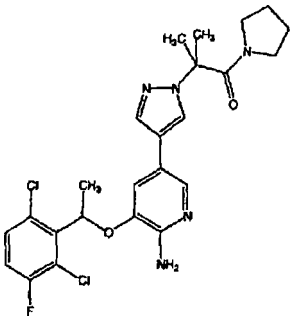
[000554] Exemplo 56: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-1-((S)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona



2TFA

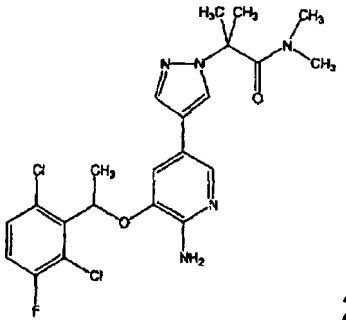
[000555] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando (3S)-pirrolidin-3-ol como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, 1H), 7,97 (Br, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,10 (Br, 1H), 4,00 (Br, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 1,85 (d, 3H), 1,75 (m, 3H) 11,70 (d, 5H), 1,63 (m, 2H); LCMS: 522 [M+1]; Ki C-MET: 0,47 μM.

[000556] Exemplo 57: 2- (4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona



[000557] O composto título foi preparado de acordo com procedimento 5 usando pirrolidina como amina na etapa final. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (q, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,10 (q, 1 H), 5,67 (s, 2H), 2,37 (m, 1 H), 1,79 (d, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,59 (m, 4H); LCMS: 506 [M+1]; Ki C-MET: 0,425 μM.

[000558] Exemplo 58: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-isobuti-ramida

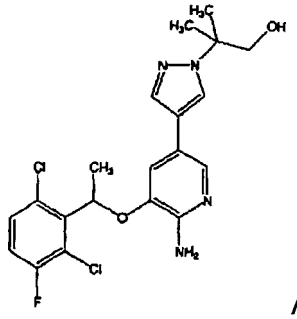


2TFA

[000559] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando dimetilamina como amina na etapa final. ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,25 (t, 1H), 1,80 (d, 3H), 1,66 (s, 6H); LCMS: 480 [M+1]; Ki C-MET: 0,125 µM.

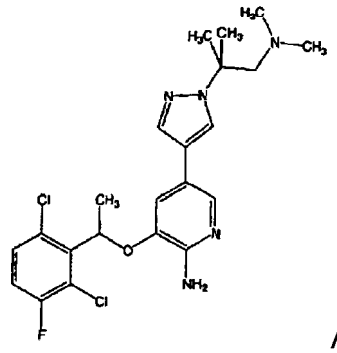
[000560] Exemplo 59: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol



AcOH

[000561] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 8. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,52 (m, 1H), 7,51 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,06 (q, 1 H), 5,61 (s, 2H), 4,93 (Br, 1 H), 3,54 (s, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,44 (s, 6H); LCMS: 439 [M+1]; Ki C-MET: 0,014 µM.

[000562] Exemplo 60: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina

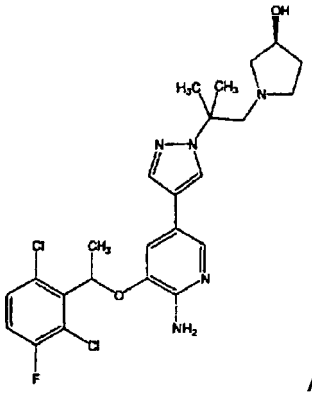


AcOH

[000563] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 8 usando 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-isobuti-ramida para a redução. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,43 (t, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,06 (q, 1 H), 5,62 (s, 2H), 1,80 (s, 6H), 1,78 (d,

3H), 1,48 (s, 6H); LCMS: 466 [M+1]; Ki C-MET: 0,084 μM.

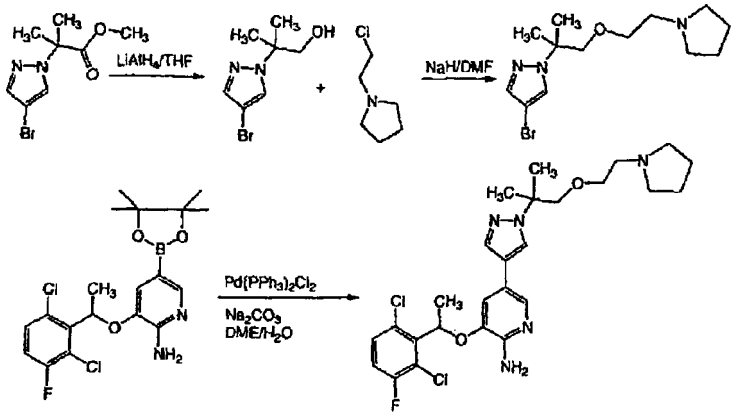
[000564] Exemplo 61: (S)-1-[2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-3-ol



AcOH

[000565] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 8 usando 2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluór-fenil)-etóxi]-piridin-3-il} -pirazol-1-il)-1-((S)-3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona para a redução. ^{1}H RMN (400 MHz1 DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (t, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,08 (q, 1 H), 5,62 (s, 2H), 4,52 (Br, 1 H), 4,00 (Br, 1 H), 2,75 (Br, 2H), 2,34 (Br, 1 H), 2,20 (Br, 1 H), 2,06 (Br, 1 H), 1,90 (d, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,39 (Br, 1 H); LCMS: 508 [M+1]; Ki C-MET: 0,07 μ

[000566] Exemplo 62: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-{1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-ilamina



[000567] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e 4-bromo-1- [1,1- dimetil-2-

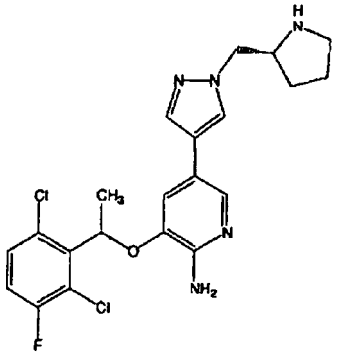
(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-etil]-1H-pirazol, que foram preparadas como segue:

[000568] A uma solução de metil éster de ácido 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-2-metil-propiônico (5,00 g, 20,2 mmol) em THF anidro (67 mL) foi (1,0 M em THF, em 22,3 mL) foi adicionado $LiAlH_4$ gota a gota sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada sob nitrogênio a temperatura ambiente durante a noite, e extinta com solução de HCl (2 N) em banho de gelo a pH 5, O produto foi extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, e secos sobre Na_2SO_4 para fornecer 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol (3,022 g, rendimento de 68%).

[000569] A uma solução de 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-2-metil-propan-1-ol (0,50 g, 2,28 mmol) e 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (0,3072 g, 2,28 mmol) foi adicionado NaH (60% em óleo mineral, 27,4 mmol). A reação foi agitada sob nitrogênio a temperatura ambiente por 0,5 h, e então em 70ºC durante a noite. A reação foi extinta após refrigerar para à temperatura ambiente com a adição da água. O produto foi extraído com acetato de etila, e os extratos foram lavados com água, salmoura, e secos sobre Na_2SO_4. O produto bruto foi purificado coluna de fase reversa para fornecer 4-bromo-1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-etil]-1H-pirazol (97,8 mg, rendimento de 18%).

[000570] 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-{1-[1,1-dimetil-2-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-etil]-1H-pirazol-4-il}-piridin-2-ilamina: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1 H), 7,56 (dd, 2H), 7,41 (m, 1 H), 7,22 (t, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,26 (q, 1 H), 3,68 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,57 (d, 2H), 1,85 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,20 (d, 1 H); LCMS: 536 [M+1]; Ki C-MET: 0,229 μM.

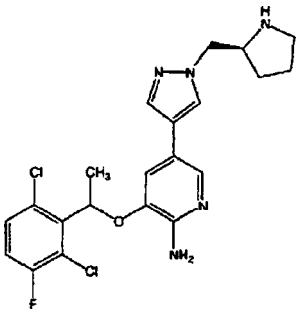
[000571] Exemplo 63: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-(R)-l-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



HCl

[000572] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 11 seguido pelo procedimento 6 usando 3- [1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] -5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e terc-butil éster de ácido 2-[(R)4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento geral 11 usando terc-butil éster de ácido (R)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (Br, 2H), 8,68 (d, 1 H), 8,50 (Br, 1 H), 8,34 (8, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,12 (m, 1 H), 7,99 (t, 1 H) 1 7,65 (s, 1 H), 6,76 (q, 1 H), 6,26 (s, 2H), 5,05 (Br, 2H), 4,40 (Br, 1 H), 3,74 (m, 2H), 2,56 (m, 1 H), 2,36(d, 3H), 2,16 (m, 1 H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,072 μM.

[000573] Exemplo 64: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-(S)-l-pirrolidin-2-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

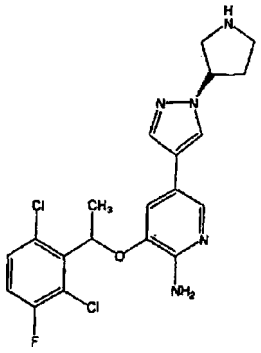


HCl

[000574] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 11 seguido pelo procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil) -etóxi] -5-(4,4,5,5- tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e terc-butil éster de ácido 2-[(S)4-(4-bromo-pirazol-1-il)-piperidin-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acordo

com o procedimento geral 11 usando terc-butil éster de ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,06 (q, 1 H), 5,64 (s, 2H), 3,96 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,79 (d, 6H), 1,60 (m, 3H), 1,33 (m, 1 H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,0415 µM.

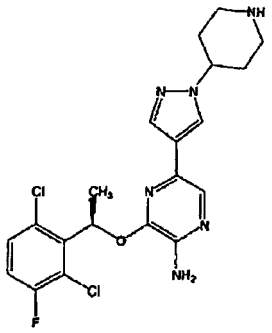
[000575] Exemplo 65: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-((R)-1-pirrolidin-3-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



HCl

[000576] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 11 seguido pelo procedimento 6 usando 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina e terc-butil éster de ácido 3-((S)-4-bromo-pirazol-1-il)-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acordo com o procedimento geral 11 partindo de terc-butil éster de ácido (S)-3-Hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1 H) 1 7,74 (d, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,06 (q, 1 H), 5,64 (s, 2H), 4,75 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,87 (s, 3H), 1,78 (d, 3H); LCMS: 436 [M+1]; Ki C-MET: 0,298 µM.

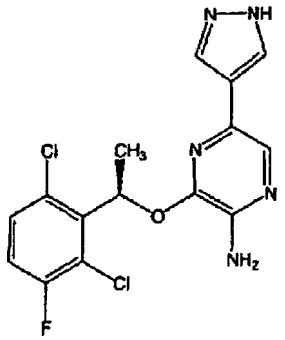
[000577] Exemplo 66: 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina



AcOH

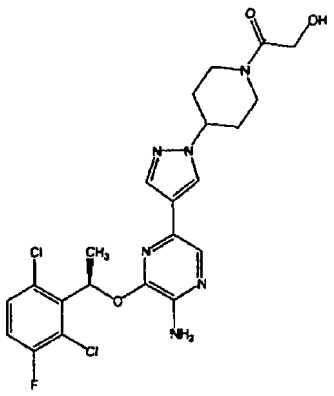
[000578] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 12. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1 H), 7,76 (S, 1 H), 7,63 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (t, 1 H) 1 6,46 (q, 1H), 6,15 (s, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,01 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,75 (d, 3H), 1,67 (dd, 1 H); LCMS: 451 [M+1]; Ki C-MET: 0,010 μM.

Exemplo 67: 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1 H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina



[000579] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 10 usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-ilamina e terc-butil éster de ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 6,48 (q, 1 H), 6,12 (s, 2H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 368 [M+1]; Ki C-MET: 0,065 μM.

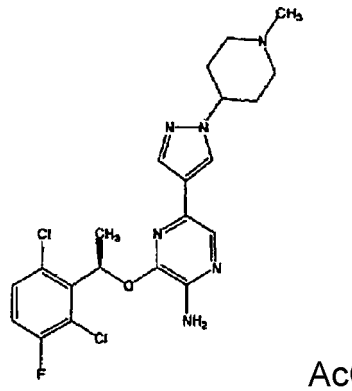
[000580] Exemplo 68: 1-[4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-hidróxi-etanona



AcOH

[000581] O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos 6 e 7, usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-ilamina como o material de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (S, 1 H), 7,76 (S, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 6,46 (q, 1 H), 6,15 (s, 2H), 4,57 (Br, 1 H), 4,40 (m, 2H), 4,12 (Br, 2H), 3,77 (m, 1 H), 3,35 (m, 2H), 3,43 (m, 1 H), 3,16 (m, 2H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 509 [M+1]; Ki C-MET: 0,015 μM.

[000582] Exemplo 69: 3-[(R)-1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-pirazin-2-ilamina

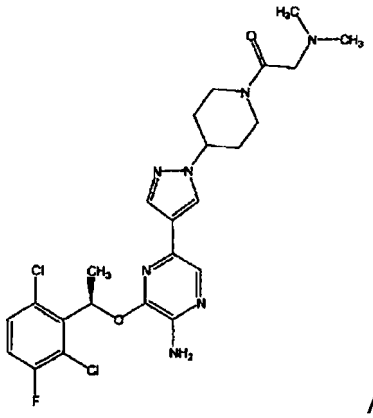


AcOH

[000583] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-ilamina e 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-1-meti-piperidina (preparado de acordo com o procedimento geral 11). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 6,46 (q, 1 H), 6,15 (s, 2H), 4,02 (m, 1 H), 2,84 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (m, 4H), 1,85 (m, 3H), 1,75 (d, 3H); LCMS: 465

[M+1]; Ki C-MET: 0,03 μM.

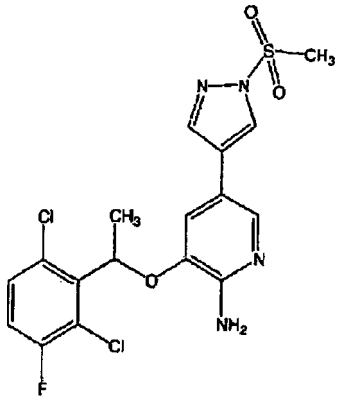
[000584] Exemplo 70: 1-[4-(4-{5-Amino-6-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-il}-pirazol-1-il)-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona



AcOH

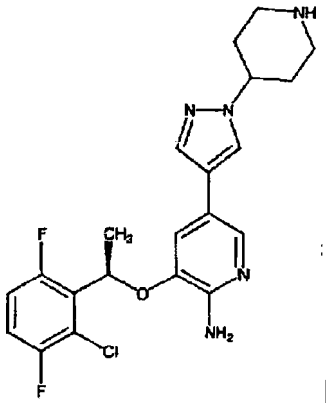
[000585] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 7 usando 3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-pirazin-2-ilamina acoplado com ácido dimetilamino-acético na presença de HOBt/EDC/trietilamina em DMF como descrito no procedimento 5 usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-pirazin-2-ilamina como o material de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 6,47 (q, 1 H), 6,15 (s, 2H), 4,39 (m, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,16 (m, 2H) 1 3,02 (m, 1 H) 1 2,75 (m, 1 H), 2,19 (s, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,88 (s, 1 H), 1,75 (d, 3H). ; LCMS: 536 [M+1]; Ki C-MET: 0,015 μM.

[000586] Exemplo 71 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-metanosulfonil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



[000587] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 5 usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina e 1-metanosulfonil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (preparado de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol reagido com cloreto de metilsulfonila na presença de trietilamina em solvente diclorometano. ^{1}H RMN (400 MHz1 $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,51 (dd, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,09 (q, 1 H), 5,79 (bs, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,74 (d, 3H). ; LCMS: 445 [M+1]; Ki C-MET: 0,17 μM.

[000588] Exemplo 72: 3-[(R)-1-(2-Cloro-3,6-difluor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina

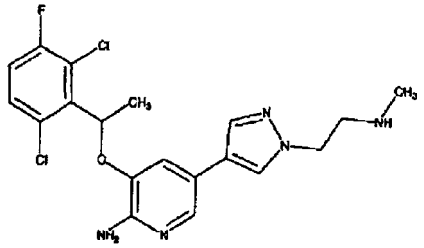


HOAc

[000589] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 6 usando 5-bromo-3-[(R)-1-(2-cloro-3,6-difluor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina como o material de partida (de acordo com os métodos para a síntese de 5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina de (S)-1-(2-cloro-3,6-difluor-fenil)-etanol, obtido de

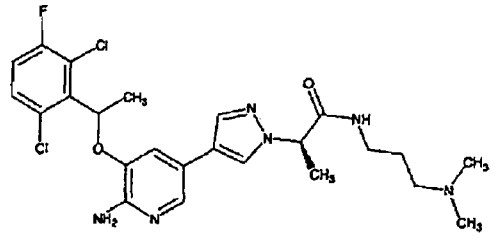
SynChem, Inc.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,88 (m, 1 H), 5,48 (bs, 2H), 4,08 (m, 1 H), 2,96 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,45 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,80 (m, 4H) 1 1,67 (m, 4H); LCMS: 434 [M+1]; Ki C-MET: 0,09 μM.

[000590] Exemplo 73: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-metilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



[000591] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 16, seguido por 14, usando terc-butil éster de ácido [2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-etil]-metil-carbâmico como haleto se arila, e 13, ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 7,75 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,30 (descolamento, J= 9,16, 4,64 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J= 8,84, 7,83 Hz, 1 H) 6,86 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 6,07 (q, J= 6,74 Hz, 1 H) 4,83 (s, 2 H) 4,22-4,30 (m, 2 H) 3,08-3,13 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 1,86 (d, J= 6,82 Hz, 3 H); LCMS: 424 [M+1]; Ki C-MET: 0,055 μM.

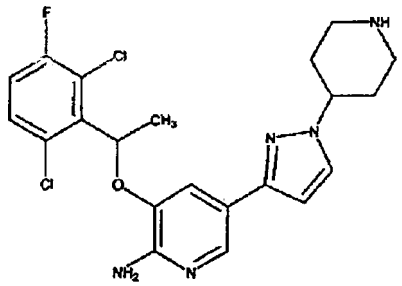
[000592] Exemplo 74: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-propionamida



[000593] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 17, seguido por 14 usando 2-(4-Bromo-pirazol-1-il)-N-(3-dimetilamino-propil)-propionamida como o haleto de arila, então 18, então 13, ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 7,78 (s, 1H) 7,66 (s,

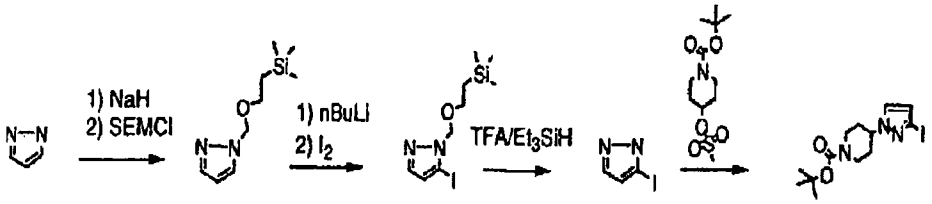
1H) 7,55 (s, 1H) 7,46-7,53 (m, 1H) 7,31 (dd, J= 8,72, 4,93 Hz, 1H) 7,06 (t, J= 8,46 Hz, 1H) 6,87 (s, 1 H) 6,07 (q, J= 6,48 Hz, 1H) 4,90 (q, J=7,41 Hz, 1H) 4,80 (s, 2H) 3,31 (q, J= 5,64 Hz, 2H) 2,27 (t, J= 5,81 Hz, 2H) 2,02 (s, 6H) 1,86 (d, J= 6,57 Hz, 3H) 1,80 (d, J= 7,33 Hz, 3H) 1,57 (descolamento, J= 12,06, 5,97 Hz, 2 H); LCMS: 523 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 µM.

[000594] Exemplo 75: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-ilamina



[000595] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 14 usando terc-butil éster de ácido (4-(3-iodo-pirazol-1-il)-piperdina-1-carboxílico seguido pela remoção do grupo protetor. A 70 mg de terc-butil ácido 4-(3-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico foi adicionado 3 ml de diclorometano seguido por 1 mL de ácido trifluoracético a temperatura ambiente. Após agitar por 2 horas, a reação foi realizada. A purificação por HPLC da fase reversa deu 80 mg do sólido higroscópico branco. A conversão à base livre foi realizada dissolvendo-se em diclorometano e lavando com bicarbonato de sódio que resultou em 17 mg de um sólido branco, 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-3-il)-piridin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,87 (d, J= 1,77 Hz, 1H) 7,68 (d, J= 2,27 Hz, 1H) 7,53 (m, 1 H) 7,42 (m, 1 H) 7,09 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 6,34 (d, J= 2,27 Hz, 1 H) 6,04 (q, J= 6,82 Hz, 1 H) 5,77 (S, 2 H) 4,10 (m, 1H) 3,03 (m, 2 H) 2,58 (m, 2H) 1,91 (m, 2H) 1,79 (d, J= 6,82 Hz, 3H) 1,75 (m, 2H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,038 µM.

[000596] O material de partida, terc-butil éster de ácido 4-(3-iodo-pirazol-1-il)-piperdina-1-carboxílico foi preparado como segue:



[000597] 1-(2-Trimetilsilanil-etóximetil)-1H-pirazol: A 4,9 g NaH 95% em óleo mineral foi adicionado 200 mL de THF. Pirazol (12 g) foi adicionado em 50 mL de THF por gotejamento e agitado em ta por 1 hora. Após refrigerar a 0ºC, uma solução de 34,32 mL de SEMCl em 50 mL THF foi adicionada por gotejamento. O banho de refrigeração foi removido, e a reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta com água, concentrada, diluída com o dietiléter e lavada com cloreto de amônio, salmoura, e seca sobre sulfato de sódio. A cromatografia com 20 a 30% EtOAc/hexanos conduziu a 12 g do produto. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 7,55 (dd, J= 5,81, 1,77 Hz, 2 H) 6,33 (t, J= 2,02 Hz, 1H) 5,44 (s, 2H) 3,50-3,58 (m, 2H) 0,85-0,95 (m, 2H) 0,04 (s, 9H).

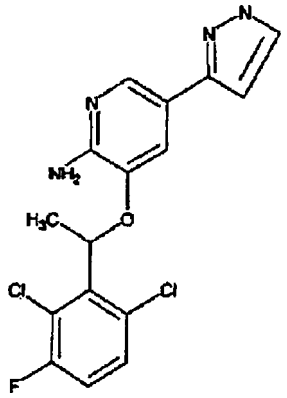
[000598] 5-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol: A 2,0 g de 1-(2-thmetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol em 40 mL de THF a -78ºC foi adicionado 4,43 mL de nBuLi 2,5 N por gotejamento. A solução foi agitada por mais 45 minutos. O iodo (7,67 g) em 20 mL de THF foi adicionado então por gotejamento. Depois que todo o iodo foi adicionado o banho de refrigeração foi removido, e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi extinta pela adição de alguns mL de NH4Cl aquoso (saturada). A solução foi concentrada, diluída com dietil éter, lavada com sulfito de sódio aquoso, água, salmoura, e seca sobre sulfato de sódio. A cromatografia com 5 a 10% EtOAc/hexanos deu 1,66 g do produto como um óleo. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 7,53 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 6,49 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 3,53-3,61 (m, 2 H)

0,86-0,95 (m, 2 H) 0,04 (m, 9 H).

[000599] 5-iodo-1H-pirazol: A 1,0 g de 5-iodo-1-(2-trime-tilsilanil-etóximetil)-1H-pirazol foi adicionada uma mistura de 1,72 mL de trietilsilano e 4 mL de TFA em 0ºC. Após a adição o banho de refrigeração foi removido. Em 1,5 hora os solventes foram removidos que deixando 570 mg de um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 7,53 (m, 1 H) 6,51 (m, 1 H).

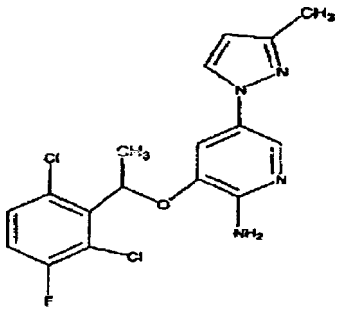
[000600] terc-Butil éster de ácido 4-(3-iodo-pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico: a 500 mg de 5-iodo-1H-pirazol em 3 mL de DMF foi adicionado 54 mg de NaH 95%. Isto foi agitado a temperatura ambiente por 5 minutos seguidos de aquecimento por 30 minutos em 80ºC. A solução foi refrigerada à temperatura ambiente e 417 mg de BOC mesilato de piperidina foram adicionados. A reação foi aquecida a 90ºC durante a noite. Ainda algum iodo-pirazol por TLC assim 100 mg de mais mesilato foram adicionados e aquecidos por mais 18 horas. A reação foi refrigerada e algum DMF foi removido a vácuo. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio, salmoura, e seca sobre sulfato de sódio. A remoção do solvente resultou em um óleo límpido. Cromatografia com 5, 10, 20% EtOAc/CH_2Cl_2 resultou em 180 mg do produto como um óleo límpido. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 7,23 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 6,40 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 4,24 (m, 3 H) 2,84 (s, 2 H) 2,02-2,12 (m, 2 H) 1,87 (m, 2 H) 1,40-1,47 (m, 9 H).

[000601] Exemplo 76: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1 H-pirazol-3-il)-piridin-2-ilamina



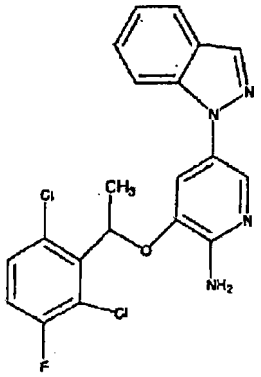
[000602] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 10 usando 3-iodo-1-(2-trimetilsilanil-etóximetil)-1H-pirazol seguido pela remoção do 2-trimetilsilanil-etóximetil. A 60 mg de 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-trimetilsilanil-etóximetil)-1H-pirazol-3-il]-piridin-2-ilamina em 1 mL de diclorometano foi adicionado 60 µL de trietilsilano e 0,5 mL de ácido trifluoracético. Após agitar por 4 horas a temperatura ambiente foram adicionados 3 mL de tolueno, e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e lavado com bicarbonato de sódio. A cromatografia com MeOH 10%/EtOAc 40%/CH_2Cl_2 50% deu 20 mg de um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,92 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,49-7,59 (m, 1 H) 7,43 (t, J= 8,72 Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 6,41 (s, 1 H) 6,06 (s, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 3,32 (s, 4 H) 1,78 (d, J= 6,57 Hz, 3 H); LCMS: 367 [M+1]; Ki C-MET: 0,035 µM.

[000603] Exemplo 77: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-2-ilamina



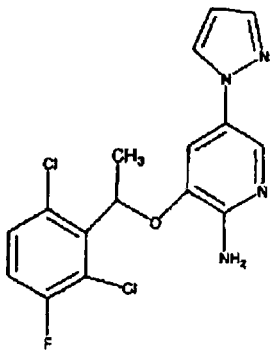
[000604] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 19. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,07 (d, J= 2,27 Hz, 1 H) 7,90 (d, J= 2,02 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J= 9,09, 5,05 Hz, 1 H) 7,46 (t, J= 8,72 Hz, 1 H) 7,33 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 6,27 (d, J= 2,27 Hz, 1 H) 6,17 (q, J= 6,48 Hz, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 1,82 (d, J= 6,57 Hz, 3 H); LCMS: 381 [M+1]; Ki C-MET: 1,92 μ

[000605] Exemplo 78: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-indazol-1-il-piridin-2-ilamina



[000606] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 19 usando 1H-indazol no lugar de 3-metil-1H-pirazol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,29 (s, 1 H) 7,83-7,89 (m, 2 H) 7,58-7,63 (m, 1 H) 7,52 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,17-7,26 (m, 2 H) 7,00 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,14 (q, J=6,40 Hz, 1 H) 1,82 (d, J=6,57 Hz, 3 H); LCMS: 417 [M+1]; Ki C-MET: 1,56 μM.

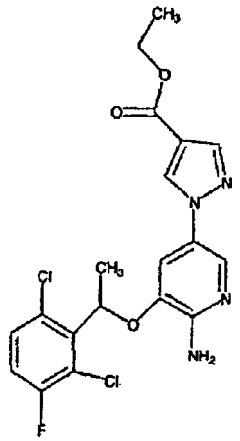
[000607] Exemplo 79: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-pirazol-1-il-piridin-2-ilamina



[000608] O composto título foi preparado de acordo com o

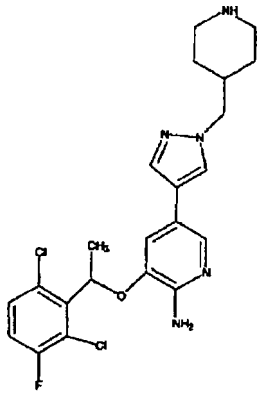
procedimento 19 usando pirazol no lugar de 3-metil-1H-pirazol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,21 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,46-6,52 (m, 1 H) 6,16 (t, J=6,57 Hz, 1 H) 1,81 (d, J=6,57 Hz, 3 H); LCMS: 367 [M+1]; Ki C-MET: 0,87 µM.

[000609] Exemplo 80: Etil éster de ácido 1-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-1H-pirazol-4-carboxílico



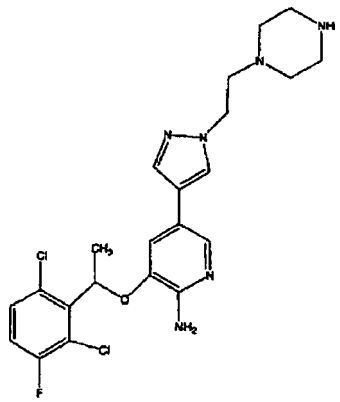
[000610] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 19 usando 1 H-pirazol-4-carboxilato de etila no lugar de 3-metil-1H-pirazol, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 8,02-8,08 (m, 2 H) 7,56 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=8,84 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,14 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 4,24 (q, J=7,07 Hz, 3 H) 1,80 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,26 (q, J=7,58 Hz, 4 H); LCMS: 439 [M+1]; Ki C-MET: 2,05 µM.

[000611] Exemplo 81 : 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



[000612] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando terc-butil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico (preparado usando o procedimento geral 11) e 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, seguido pela desproteção (procedimento geral 3). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,51 (s, 1H) 8,20 (s, 1H) 7,99 (s, 1H) 7,72 (d, J=1,52 Hz, 1H) 7,65 (s, 1H) 7,59 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1H) 7,47 (t, J=8,72 Hz, 1H) 7,06 (s, 1H) 6,23 (q, J=6,48 Hz, 1H) 4,04 (d, J=6,82 Hz, 3H) 3,68-3,78 (m, 1H) 3,44-3,54 (m, 2H) 3,19-3,29 (m, 3H) 2,78-2,88 (m, 2H) 2,06 (s, 1H) 1,84 (d, J=6,57 Hz, 3H) 1,63 (d, J=14,40 Hz, 2H) 1,26-1,37 (m, 2H); LCMS: 464 [M+1]; Ki C-MET: 0,056 μM.

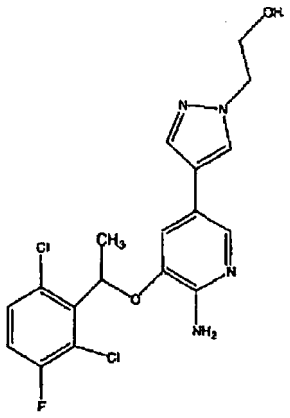
[000613] Exemplo 82: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-piperazin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



[000614] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando terc-butil éster de ácido 4-[2-(4-Bromo-

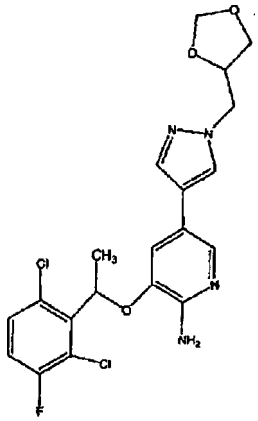
pirazol-1-il)-etil]-piperazina-1-carboxílico (preparado usando o procedimento geral 11) e 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, seguido pela desproteção (procedimento geral 3). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,61 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,49 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,27 (q, J=6,48 Hz, 1 H) 4,47 (s, 2 H) 3,27 (s, 6 H) 3,11 (s, 3 H) 1,85 (d, J=6,82 Hz, 3 H); LCMS: 479 [M+1]; Ki C-MET: 0,047 μM.

[000615] Exemplo 83: 2-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-etanol



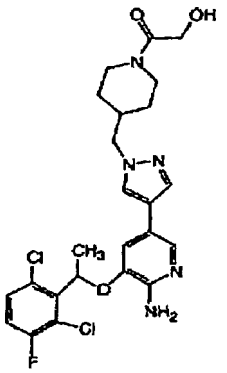
[000616] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando 2-(4-bromo-pirazol-1-il)-etanol (preparado usando o procedimento 26) e 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,96 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,56-7,63 (m, 2 H) 7,43-7,52 (m, 2 H) 7,07 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 6,24 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 4,08-4,17 (m, 2 H) 3,70 (descolamento, J=8,78, 5,46 Hz, 3 H) 1,84 (d, J=6,57 Hz, 3 H); LCMS: 411 [M+1]; Ki C-MET: 0,046 μM.

[000617] Exemplo 84: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-[1,3]dioxolan-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina



[000618] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando 4-bromo-1-[1,3]dioxolan-4-ilmetil-1H-pirazol (preparado usando o procedimento geral 11) e 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,71-7,79 (m, 2 H) 7,67 (d, J=3,28 Hz, 1 H) 7,55-7,64 (m, 2 H) 7,49 (td, J=8,65, 2,65 Hz, 2 H) 7,08 (s, 1 H) 6,25 (dd, J=6,95, 2,15 Hz, 1 H) 4,91 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 4,80 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 4,33 (d, J=16,67 Hz, 1 H) 4,20-4,29 (m, 2 H) 4,06-4,15 (m, 1 H) 3,94 (dd, J=8,34, 6,82 Hz, 2 H) 3,65 (Hz do ddd, do J=8,21, 6,19, 6,06, 4 H) 1,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,80 (d, J=6,57 Hz, 1 H); LCMS: 453 [M+1]; Ki C-MET: 0,061 μM.

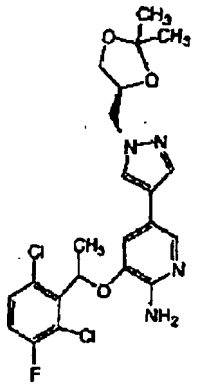
[000619] Exemplo 85: 1-[4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-ilmetil)-piperidin-1-il]-2-hidróxi-etanona



[000620] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando 1- [4- (4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-piperidin-1-il]-2-hidróxi-etanona (preparado usando o procedimento geral 11) e 3-[1-(2,6-

dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,94-8,00 (m, 1 H) 7,78 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,60 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,45-7,54 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,26 (q, J=6,48 Hz, 1 H) 4,31 (d, J=12,38 Hz, 1 H) 3,97-4,09 (m, 4 H) 3,63 (s, 1 H) 2,89 (t, J=12,13 Hz, 1 H) 2,56 (t, J=12,13 Hz, 1 H) 2,03 (ddd, J=11,05, 7,39, 3,79 Hz, 1 H) 1,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,48 (d, J=13,14 Hz, 2 H) 1,10-1,18 (m, 1 H) 0,98-1,10 (m, 1 H); LCMS: 522 [M+1]; Ki C-MET: 0,03 μ

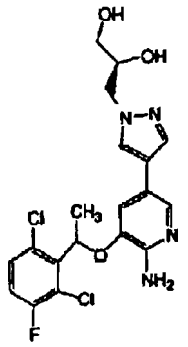
[000621] Exemplo 86: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



[000622] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando 4-bromo-1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol (preparado usando o procedimento geral 11) e 3- [1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 7,82 (s, 1 H) 7,73 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,56-7,59 (m, 1 H) 7,52-7,56 (m, 1 H) 7,40-7,47 (m, 1 H) 6,85 (d, J= 1,77 Hz, 1 H) 6,02-6,11 (m, 1 H) 5,69 (s, 2 H) 4,32-4,39 (m, 1 H) 4,13-4,25 (m, 2 H) 4,00 (ddd, J= 8,34, 6,57, 1,26 Hz, 1 H) 3,72 (ddd, J= 8,65, 5,49, 3,54 Hz, 1 H) 1,76-1,84 (m, 4 H) 1,28 (d, J= 16,67 Hz, 3 H) 1,25 (s, 3 H); LCMS: 481 [M+1]; Ki C-MET: 0,062 μM.

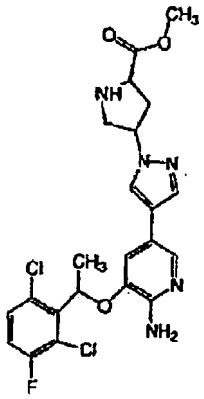
[000623] Exemplo 87: 3-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-

piridin-3-il}-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol



[000624] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21. 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina foi desprotegido com TFA e água. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,96 (d, J=3,54 Hz, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 7,64 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,47 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,23-6,31 (m, 1 H) 4,22 (d, J=3,79 Hz, 1 H) 4,19 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 3,96 (dd, J=13,64, 7,83 Hz, 2 H) 3,72-3,82 (m, 2 H) 3,26-3,37 (m, 2 H) 1,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H); LCMS: 441 [M+1]; Ki C-MET: 0,028 μM.

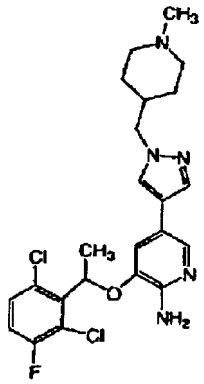
[000625] Exemplo 88: metil éster de ácido 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico



[000626] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando 1-terc-butil éster 2-metil éster de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (preparado usando o procedimento geral 11) e 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-

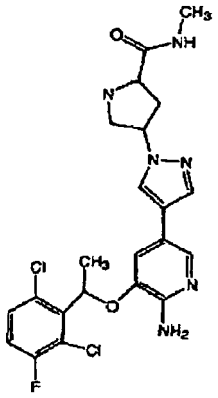
(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina, seguido pela desproteção (procedimento geral 3). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,09-8,15 (m, 2 H) 7,74-7,79 (m, 3 H) 7,69 (s, 1 H) 7,56-7,62 (m, 2 H) 7,47 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,06 (s, 2 H) 6,18-6,26 (m, 2 H) 5,25 (s, 1 H) 5,20 (s, 1 H) 4,67-4,79 (m, 2 H) 3,77-3,84 (m, 5 H) 3,74 (d, J=2,78 Hz, 3 H) 3,70 (s, 1 H) 3,58 (S, 3 H) 2,83 (s, 1 H) 2,53-2,62 (m, 3 H) 2,44 (s, 1 H) 1,84 (d, J=6,57 Hz, 6 H); LCMS: 494 [M+1]; Ki C-MET: 0,034 μM.

[000627] Exemplo 89: 3-[1-(2,6-Dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(1-metil-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina



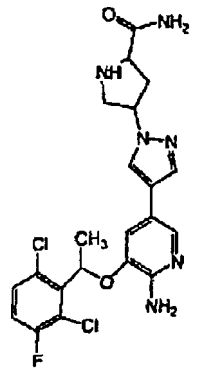
[000628] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 15 usando 4-(4-bromo-pirazol-1-ilmetil)-1-metil-piperidina (preparado usando o procedimento geral 11) e 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-ilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,58 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,75 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,59 (dd, J= 9,09, 5,05 Hz, 2 H) 7,48 (t, J= 8,72 Hz, 2 H) 7,09 (s, 2 H) 6,20-6,31 (m, 2 H) 4,05 (d, J= 6,82 Hz, 3 H) 3,40 (d, J= 12,88 Hz, 1H) 3,19-3,29 (m, 3 H) 2,78-2,90 (m, 3 H) 2,72 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 2,07 (s, 1 H) 1,85 (d, J= 6,57 Hz, 4 H) 1,59-1,71 (m, 3 H) 1,29-1,40 (m, 2 H); LCMS: 478 [M+1]; Ki C-MET: 0,024 μM.

[000629] Exemplo 90: ácido 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico metilamida



[000630] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 20 usando ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico metil éster e metilamina. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 8,96 (s, 1 H) 8,45 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 8,11 (s, 2 H) 7,72-7,78 (m, 3 H) 7,70 (s, 1 H) 7,58 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 2 H) 7,47 (td, J=8,65, 1,39 Hz, 2 H) 7,05 (d, J=6,06 Hz, 2 H) 6,16-6,24 (m, 2 H) 5,14-5,22 (m, J=7,58, 7,26, 7,11, 7,11 Hz, 1 H) 4,42-4,50 (m, 1 H) 4,31 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 3,76-3,83 (m, 1 H) 3,68-3,75 (m, 2 H) 3,51-3,63 (m, 3 H) 2,86 (descolamento, J=13,39, 7,83 Hz, 1 H) 2,67 (t, J=4,42 Hz, 5 H) 2,28-2,39 (m, 2 H) 1,83 (d, J=6,57 Hz, 5 H); LCMS: 493 [M+1]; Ki C-MET: 0,034 μM.

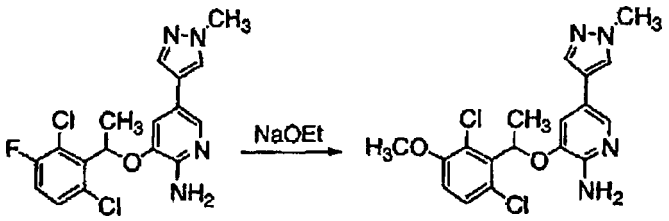
[000631] Exemplo 91: ácido 4-(4-{6-Amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico amida



[000632] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 20 usando ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-3-il}-pirazol-1-il)-pirrolidina-2-carboxílico metil éster e amina (amônia 2 M) em metanol. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm

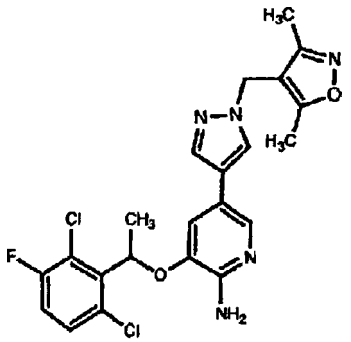
9,90 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 7,99 (s, 2 H) 7,71-7,81 (m, 6 H) 7,59 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 2 H) 7,48 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,13 (S, 1 H) 7,09 (d, J=2,27 Hz, 2 H) 6,24 (q, J=6,48 Hz, 2 H) 5,25 (s, 1 H) 4,42-4,51 (m, 1 H) 4,32 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 3,78 (s, 1 H) 3,57 (s, 2 H) 2,53-2,63 (m, 1 H) 2,32-2,41 (m, 1 H) 1,84 (d, J=6,57 Hz, 5 H); LCMS: 479 [M+1]; Ki C-MET: 0,044 μM.

[000633] Exemplo 92: 3-[1-(2,6-dicloro-3-metoxifenil)etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



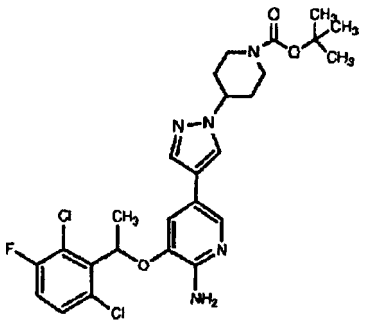
[000634] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 24, a partir de 3- [1- (2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina. O material de partida pode ser obtido de acordo com o exemplo 1-615 da série nº 10/786.610 do Pedido de Patente US, intitulado "Aminoheteroaryl Compounds as Protein Kinase Inhibitors", depositado em 26 de fevereiro de 2004, e o Pedido de Patente Internacional correspondente PCT/US2004/005495 do mesmo título, depositado em 26 de fevereiro de 2004, cujas divulgações são incorporadas aqui por referência em suas totalidades. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,77 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 3,80 (s, 3H) 3,81-3,85 (m, 3H) 5,60 (s, 2H) 6,08 (q, J=6,57 Hz, 1H) 6,86 (d, J=1,52 Hz, 1H) 7,10 (d, J=9,09 Hz, 1H) 7,43 (d, J=8,84 Hz, 1H) 7,47 (s, 1H) 7,69 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H); LCMS: 394 [M+1]; Ki C-MET: 0,012 μM.

[000635] Exemplo 93: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-{1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il) metil]-1H-pirazol-4-il} piridin-2-amina



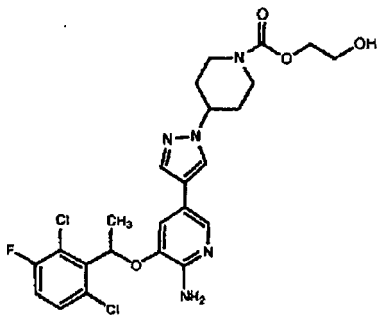
[000636] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21 usando 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol como agente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,43 (S, 3 H) 5,03-5,05 (m, 2 H) 6,04 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,97-7,13 (m, 1 H) 7,29 (q, J=2,86 Hz, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,73 (d, J=1,77 Hz, 1 H); LCMS: 477 [M+1]; Ki C-MET: 0,069 μM.

[000637] Exemplo 94: 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carbo-xilato de terc-butila



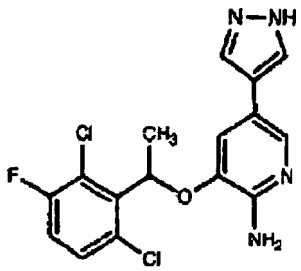
[000638] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21 usando carboxilato de terc-butil-4-metano-sulfonato-1-piperidina (procedimento 11) como agente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,47 (S, 9 H) 1,85 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 1,87-1,98 (m, 2 H) 2,05-2,20 (m, 2 H) 2,82-2,92 (m, 2 H) 4,14-4,34 (m, 3 H) 4,75 (s, 2 H) 6,06 (q, J=6,82 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,00-7,08 (m, 1 H) 7,29 (dd, J=8,84, 4,80 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,75 (d, J=1,77 Hz, 1 H); LCMS: 551 [M+1]; Ki C-MET: 0,035 μM.

[000639] Exemplo 95: 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carbo-xilato de 2-hidroxietila



[000640] O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos 21 e 22 usando carbonato de etileno como agente de acilação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,82 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 1,92-2,08 (m, 2 H) 2,96 (s, 1 H) 3,97-4,04 (m, 2 H) 4,09 (d, J=13,39 Hz, 2 H) 4,27-4,40 (m, 1 H) 4,78 (t, J=5,56 Hz, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,74 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,52 (S, 1 H) 7,56 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H); LCMS: 539 [M+1]; Ki C-MET: 0,01 μM.

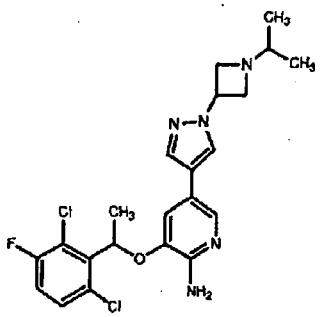
[000641] Exemplo 96: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[000642] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,60 (S, 1 H) 1,84 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 5,07 (s, 2 H) 6,06 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,96-7,06 (m, 1 H) 7,22-7,33 (m, 1 H) 7,67 (S, 2 H) 7,80 (d, J=1,52 Hz, 1 H); LCMS: 368 [M+1]; Ki C-MET: 0,035 μM.

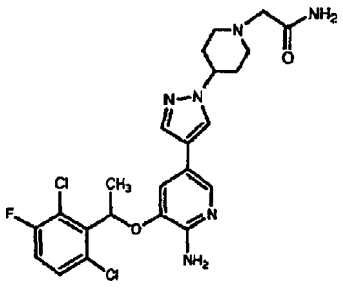
[000643] Exemplo 97: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]-5-[1-(1-

isopropilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



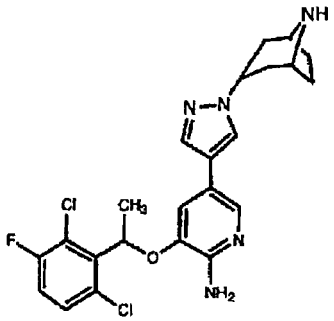
[000644] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2 usando 2-iodopropano como agente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,06 Hz, 6 H) 1,79 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 2,35-2,42 (m, 1 H) 3,28 (t, 2 H) 3,62 (t, J=7,58 Hz, 2 H) 4,78-4,91 (m, 1 H) 5,67 (s, 2 H) 6,08 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,75 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H); LCMS: 465 [M+1]; Ki C-MET: 0,03 μM.

[000645] Exemplo 98: 2-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]acetamida



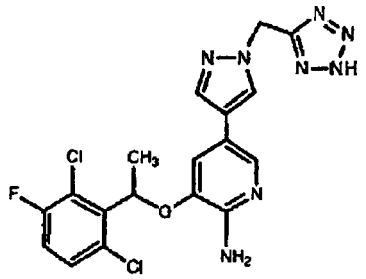
[000646] O composto título foi preparado de acordo com dos procedimentos 21 e 22 usando 2-bromoacetamido como agente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,92-2,08 (m, 4 H) 2,16-2,31 (m, 2 H) 2,83-2,88 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 4,04-4,17 (m, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,74 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,08-7,16 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,57 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H); LCMS: 508 [M+1]; Ki C-MET: 0,007 μM.

[000647] Exemplo 99: 5-[1-(8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]piridin-2-amina



[000648] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21 usando ácido 3-metanosulfonilóxi-8-aza-biciclo [3.2.1]octano-8-carboxílico terc-butil éster como o agente de alquilação. O material de partida foi obtido reduzindo 3-oxo-8-azabiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de terc-butila (comercialmente disponíveis de Fluka) com $NaBH_4$/etanol para obter 3-hidróxi-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butila, do qual o composto correspondente metanosulfonilóxi foi preparado. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,87-2,11 (m, 7 H) 3,69-3,78 (m, 2 H) 4,08 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 4,51-4,67 (m, 1 H) 6,14 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 7,20 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H); LCMS: 477 [M+1]; Ki C-MET: 0,005 μM.

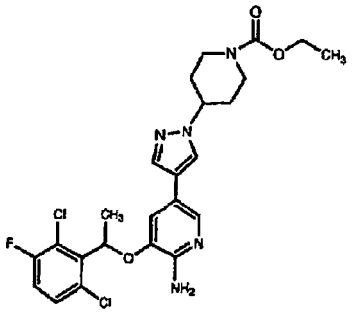
[000649] Exemplo 100: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-[1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



[000650] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21 usando 5-clorometil-1(2)-tetrazol como o agente de alquilação. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,84 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 5,74 (s, 2 H) 6,25 (q, J=6,48 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,47

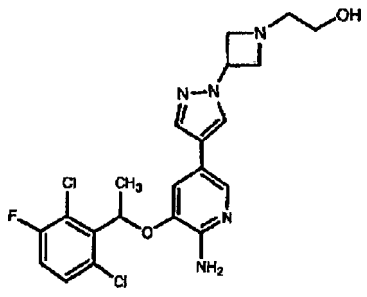
(t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,53-7,63 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,76 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H); LCMS: 450 [M+1]; Ki C-MET: 0,04 µM.

[000651] Exemplo 101 : 4- (4- {6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de etila



[000652] O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos 21 e 22 usando cloroformato de etila como agente de acilação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,19 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,71-1,79 (m, 2 H) 1,82 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,97-2,06 (m, 2 H) 2,93-3,04 (m, 2 H) 4,05 (q, J=7,07 Hz, 4 H) 4,29-4,47 (m, 1 H) 6,17 (q, J=6,32 Hz, 1 H) 6,50-6,88 (m, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,46 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,58 (q, J=4,55 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,72 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H); LCMS: 523 [M+1]; Ki C-MET: 0,019 µM.

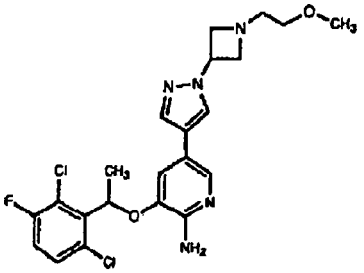
[000653] Exemplo 102: 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il]etanol



[000654] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2 usando bromoacetato de metila como agente de alquilação usando então $LiBH_4$ como o agente de redução para reduzir o éster de metila ao álcool. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,83

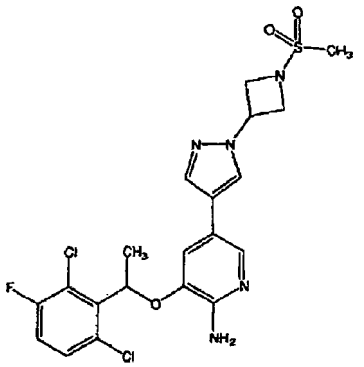
(d, J=6,57 Hz, 3 H) 3,02 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 3,75 (q, J=5,73 Hz, 2 H) 3,88-3,99 (m, 2 H) 4,18-4,28 (m, 2 H) 4,78 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 5,31-5,42 (m, J=7,96, 7,96 Hz, 1 H) 6,19 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,43-7,51 (m, 1 H) 7,59 (dd, J=8,97, 4,93 Hertz, 1 H) 7,76 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H); LCMS: 467 [M+1]; Ki C-MET: 0,05 μM.

[000655] Exemplo 103: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5- {1- [1-(2-metóxietil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il} piridin-2-amina



[000656] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2 usando 2-bromoetil metil éter como o agente de alquilação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,60-2,67 (m, 2 H) 3,10-3,18 (m, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,35-3,42 (m, 2 H) 3,68 (t, J=7,45 Hz, 2 H) 4,85-4,97 (m, 1 H) 5,67 (s, 2 H) 6,08 (q, J=6,40 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,75 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H); LCMS: 481 [M+1]; Ki C-MET: 0,07 μM.

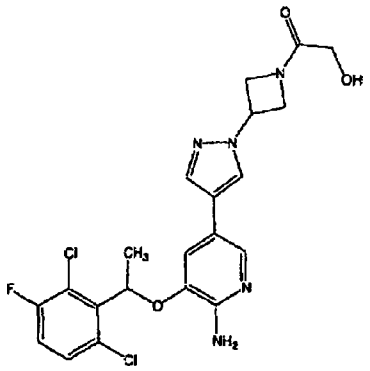
[000657] Exemplo 104: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-{1- [1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-4-il} piridin-2-amina



[000658] O composto foi preparado de acordo com o procedimento

2. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo-se 2-11 (1 equivalente molar) em DMF (3 mL). Cloreto de sulfonila (1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 2) para fornecer o composto título no rendimento de 30%. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,85 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 4,35-4,45 (m, 4 H) 4,83 (s, 2 H) 5,06 (ddd, J=14,02, 7,83, 6,44 Hz, 1 H) 6,06 (q, J=6,82 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,02-7,08 (m, 1 H) 7,31 (dd, J=8,84, 4,80 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,74 (d, J=1,77 Hz, 1 H); LCMS: 499,85 [M+1]; Ki C-MET: 0,036 μM.

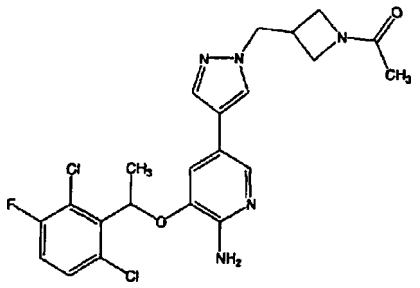
[000659] Exemplo 105: 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il]-2-oxoetanol



[000660] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo-se 2-11 (1 equivalente molar) em DMF (3 mL). Acetato de 2-cloro-2-oxoetila (1 equivalente molar) e trietil amina (5 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 2) para fornecer acetato de 2- [3- (4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il]-2-oxoetila no rendimento de 27%. O composto foi dissolvido em MeOH/H_2O (4:1) e então hidróxido do potássio (1 equivalente molar) foi adicionado. Após agitar em ta por 3 h, H_2O e EtOAc foram adicionados e a fase orgânica foi

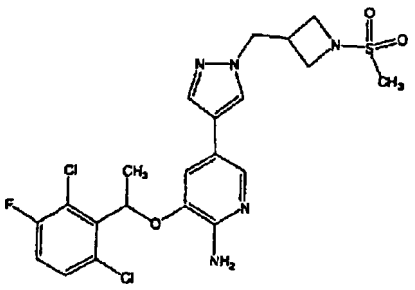
então extraída, seca (Na_2SO_4), concentrada, e purificada por HPLC preparativa para fornecer o composto título no rendimento de 68%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,84 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 3,95 (s, 2 H) 4,08-4,18 (m, 1 H) 4,32-4,44 (m, 2 H) 4,64 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 5,24-5,32 (m, 1 H) 6,23 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,47 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 7,74-7,77 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H); LCMS: 479,90 [M+1]; Ki C-MET: 0,022 μM.

[000661] Exemplo 106: 5-{1-[(1-acetilazetidin-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi] piridin-2-amina



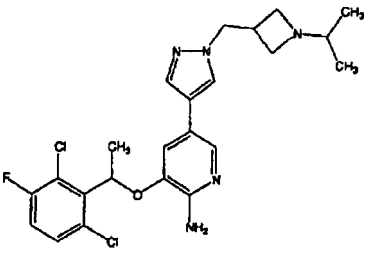
[000662] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo 1-10 (1 equivalente molar) em diclorometano (3 mL). Anidrido acético (1,1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. A reação foi então concentrada e purificado por cromatografia flash (gradiente 50% EtOAc/Hexanos-EtOAc 100%) para fornecer o composto título no rendimento de 89%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,71 (d, J=2,78 Hz, 3 H) 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,92-3,03 (m, 1 H) 3,62 (dd, J=9,60, 5,56 Hz, 1 H) 3,82-3,93 (m, 2 H) 4,13 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 4,30 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,53-7,58 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=1,77 Hz, 1 H); LCMS: 477,90 [M+1]; Ki C-MET: 0,029 μM.

[000663] Exemplo 107: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-(1-{[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



[000664] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo 1-10 (1 equivalente molar) em DMF (3 mL). Cloreto de sulfonila (1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 1) para fornecer o composto título no rendimento de 54%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,01-3,12 (m, 1 H) 3,77 (dd, J=8,08, 6,06 Hz, 2 H) 3,97 (t, J=8,34 Hz, 2 H) 4,37 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 5,74 (s, 2 H) 6,14 (q, J=6,40 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,58-7,65 (m, 2 H) 7,79 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H); LCMS: 514,10 [M+1]; Ki C-MET: 0,044 μM.

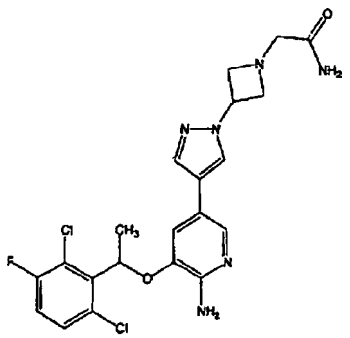
[000665] Exemplo 108: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-{1-[(1-isopropilazetidin-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il} piridin-2-amina



[000666] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo 1-10 (1 equivalente molar) em DMF (3 mL). o 2-iodopropano (1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em 50ºC por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 1) para fornecer o composto título no rendimento de 15%. ^{1}H RMN (400 MHz,

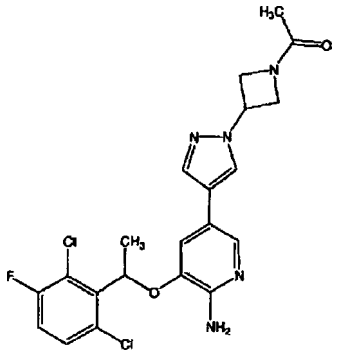
DMSO-D_6) δ ppm 0,80 (d, J=6,06 Hz, 6 H) 1,79 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 2,18 (ddd, J=12,25, 6,32, 6,19 Hz, 1 H) 2,65 (td, J=13,45, 6,19 Hz, 1 H) 2,83 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 3,13 (t, J=6,69 Hz, 2 H) 4,22 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 5,65 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,65 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hertz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,55 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H); LCMS: 478,20 [M+1]; Ki C-MET: 0,057 μM.

[000667] Exemplo 109: 2-[3-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi] piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il]acetamida



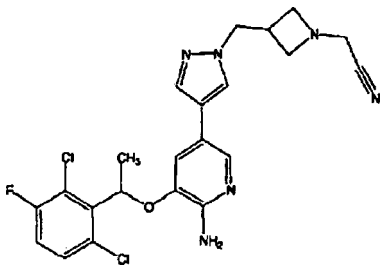
[000668] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo-se 2-11 (1 equivalente molar) em DMF (mL 3). 2-Iodopropano (1 equivalente molar) e trietil amina (5 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 2) para fornecer o composto título no rendimento de 23%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 3,09 (s, 2 H) 3,42-3,51 (m, 2 H) 3,78 (t, J=7,58 Hz, 2 H) 4,95 (qd, J=6,86, 6,69 Hz, 1 H) 5,67 (s, 2 H) 6,08 (q, J=6,65 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,19 (S, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,54-7,59 (m, 2 H) 7,76 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H); LCMS: 478,90 [M+1]; Ki C-MET: 0,021 μM.

[000669] Exemplo 110: 5-[1-(1-acetilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-2-amina



[000670] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 2. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo-se 2-11 (1 equivalente molar) em DMF (3 mL). Anidrido acético (1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 2) para fornecer o composto título no rendimento de 9%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 4,08 (descolamento, J=9,35, 4,67 Hz, 1 H) 4,27 (t, J=9,09 Hz, 1 H) 4,36 (ddd, J=8,97, 4,42, 4,29 Hz, 1 H) 4,54 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 5,20 (ddd, J=13,26, 7,96, 5,31 Hz, 1 H) 5,69 (S, 2 H) 6,08 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,76 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H); LCMS: 464,10 [M+1]; Ki C-MET: 0,032 μM.

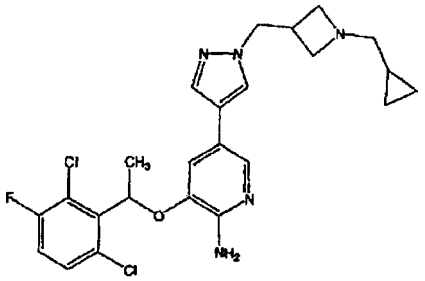
[000671] Exemplo 111 : {3-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil] azetidin-1-il}acetonitrila



[000672] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1. O último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo 1-10 (1 equivalente molar) em diclorometano (3 mL).

Bromoacetonitrila (1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições de trabalho foram então seguidas (procedimento 1) para fornecer o composto título no rendimento de 51%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,80 (ddd, J=13,14, 7,33, 5,81 Hz, 1 H) 3,08 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 3,59 (s, 2 H) 4,25 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 5,66 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,56 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H); LCMS: 475,10 [M+1]; Ki C-MET: 0,037 μM.

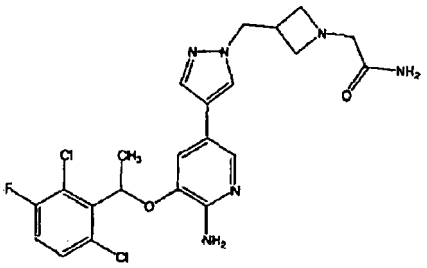
[000673] Exemplo 112: 5-(1-{[1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il]metil}-1H-pirazol-4-il)-3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]piridin-2-amina



[000674] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1, cujo último procedimento de alquilação foi executado dissolvendo 1-10 (1 equivalente molar) em DMF (3 mL). Bromociclopropano (1 equivalente molar) e trietil amina (3 equivalentes molares) foram adicionados e a reação foi agitada em ta por 16 h. As condições gerais de trabalho foram seguidas então (procedimento 1) para fornecer o composto título no rendimento de 36%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 0,03 (q, J=4,80 Hz, 2 H) 0,34 (Hz do ddd, do J=8,08, 5,68, 4,17, 2 H) 0,62-0,72 (m, 1 H) 1,79 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 2,18 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 2,69-2,78 (m, 1 H) 2,90 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 3,19 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 4,23 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 5,65 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,55 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,86

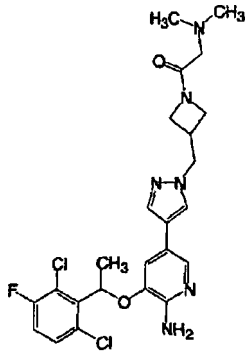
(s, 1 H); LCMS: 490,10 [M+1]; Ki C-MET: 0,047 μM.

[000675] Exemplo 113: 2- {3-[(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)metil] azetidin-1-il}acetamida



[000676] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 2,69-2,80 (m, 1 H) 2,91 (s, 2 H) 3,02 (t, J=5,68 Hz, 2 H) 3,29 (td, J=7,07, 2,53 Hz, 2 H) 4,28 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 5,66 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,74 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,06 (d, J=19,45 Hz, 2 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,56 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H); LCMS: 493 [M+1]; Ki C-MET: 0,035 μM.

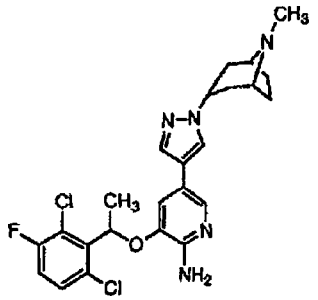
[000677] Exemplo 114: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-[1-({1-[(dimetilamino)acetil]azetidin-3-il}metil)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



[000678] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,13 (d, J=2,02 Hz, 6 H) 2,85 (d, J=2,78 Hz, 2 H) 2,95-3,05 (m, 1 H) 3,67 (dd, J=9,60, 5,31 Hz, 1 H) 3,89 (t, J=8,97 Hz, 1 H) 3,96 (dd, J=9,09, 5,31 Hz, 1 H) 4,19 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 4,29 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 5,67 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,49-7,59 (m, 2 H) 7,73 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=2,02

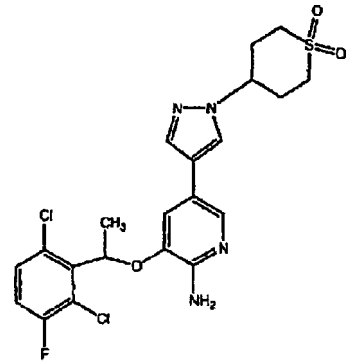
Hz, 1 H); LCMS: 521,10 [M+1].

[000679] Exemplo 115: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-[1-(8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



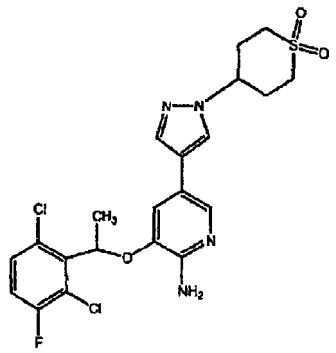
[000680] O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos 21 e 22. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,72-1,84 (m, 2 H) 1,86 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 1,90-2,02 (m, 2 H) 2,08-2,25 (m, 4 H) 2,38 (s, 3 H) 3,32-3,40 (m, 2 H) 4,43-4,60 (m, 1 H) 6,17 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,11-7,29 (m, 1 H) 7,45 (dd, J=8,84, 4,80 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H); LCMS: 491 [M+1]; Ki C-MET: 0,009 μM.

[000681] Exemplo 116: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-[1-(1,1-dioxidotetraidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina



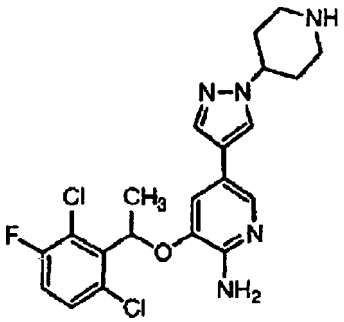
[000682] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,94 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,44 (d, J=13,90 Hz, 2 H) 2,53-2,70 (m, 2 H) 4,53-4,66 (m, 1 H) 4,89-4,95 (m, 2 H) 6,35 (q, J=6,15 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,28 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=8,59, 4,55 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H); LCMS: 500 [M+1]; Ki C-MET: 0,017 μM.

[000683] Exemplo 117: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-[1-(1,1-dioxidotetraidro-2H-thiopiran-3-il)-1H-pirazol-4-il] piridin-2-amina



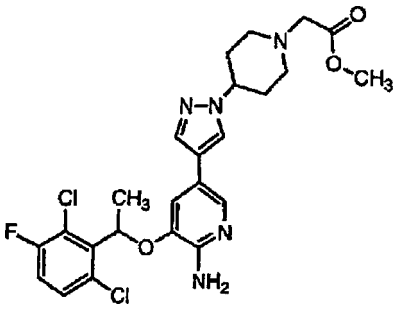
[000684] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 21. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,94 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,03-2,13 (m, 2 H) 2,18-2,32 (m, 2 H) 3,07-3,21 (m, 2 H) 3,42-3,50 (m, 1 H) 3,61 (t, J=12,76 Hz, 1 H) 4,73-4,82 (m, 1 H) 6,35 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,28 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,59 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,96 (s, 2 H); LCMS: 500 [M+1]; Ki C-MET: 0,014 μM.

[000685] Exemplo 118: 3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil) etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

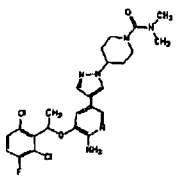


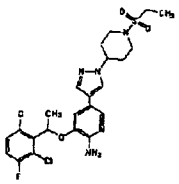
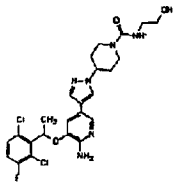
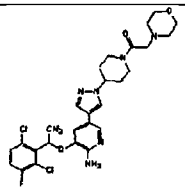
[000686] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 23. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,65-1,76 (m, 2 H) 1,79 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,85-1,95 (m, 2 H) 2,51-2,64 (m, 2 H) 3,01 (d, J=12,38 Hz, 2 H) 4,03-4,23 (m, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 6,07 (q, J=6,57 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,56 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H); LCMS: 451 [M+1],

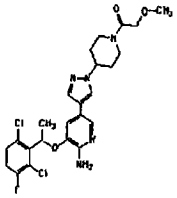
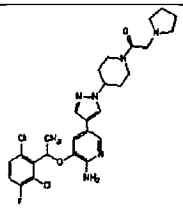
[000687] Exemplo 119: [4- (4- {6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)etóxi]piridin-3-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]acetato de metila

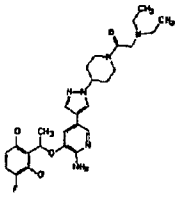
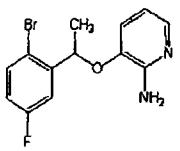


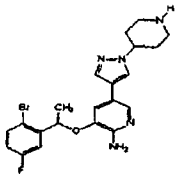
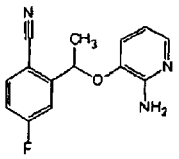
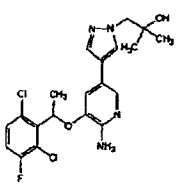
[000688] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento 23. ^{1}H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,83 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,01-2,21 (m, 4 H) 2,32-2,49 (m, 2 H) 3,05 (d, J=11,87 Hz, 2 H) 3,28 (s, 2 H) 3,72 (S, 3 H) 3,98-4,23 (m, 1 H) 4,76 (s, 2 H) 6,05 (q, J=6,82 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,96-7,09 (m, 1 H) 7,29 (dd, J=8,84, 4,80 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,74 (d, J=1,77 Hz, 3 H); LCMS: 523 [M+1].

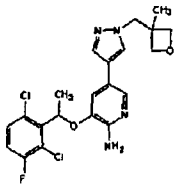
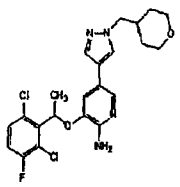
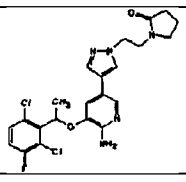
N°	Estrutura	Nome	Ki Met (μM)	Procedimento	1H-RMN	MS m/z
120		Ácido 4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il}pirazol-1-il)piperidina-1-carboxílico dimetilamina	Ki 0,016	7	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,11 (bs, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,92 (m, 1H) 2,86 (s, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (d, 3H)	521 [M+1]

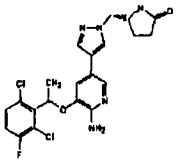
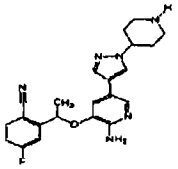
121		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-5-[1-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina	Ki 0,016	7	^{1}H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 {m, 1H), 7,08 (m, 1H), 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08(m, 1H), 4,92 (bs, 2H), 4,26 (m, 1H) 3,95 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,26 (m, 2H) 2,09 (m, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,40 (t, 3H)	543 [M+1]
122		Ácido 4-{4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il}pirazol-1-il)-piperidina-1-carboxílico (2-hidróxi-etil)amida	Ki 0,150	7	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,14 (m, 1H}, 5,20(bs, 2H), 4,30 (m. 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H)	537 [M+1]
123	 HOAc	1-{4-[6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-	Ki 0,013	7	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30	578 [M+1]

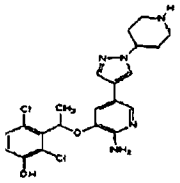
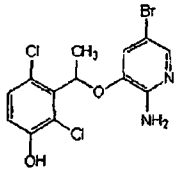
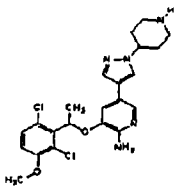
		3-il}pirazol-1-il)-piperidina-1-morfolin-4-il-etanona			(m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,08 {m, 1H), 5,33 (bs, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,87 (d, 3H)	
124		1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il}piperidin-1-il]-2-metóxi-etanona	Ki 0,014	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,84 (1H), 2,22 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,86 (d, 3H)	522 [M+1]
125	 HOAc	1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-	Ki 0,014	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (m, 1H),	562 [M+1]

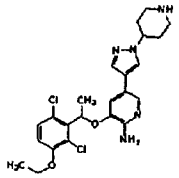
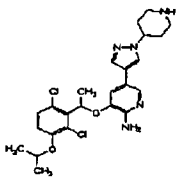
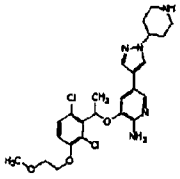
		etóxi]-piridin-3-il}piperidin-1-il]-2-pirrolidin-1-il-etanona			7,21 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,07 (bs, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,66 (d, 3H)	
126	 HOAc	1-[4-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il}piperidin-1-il]-2-dietilamino-etanona	Ki 0,015	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H) 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (m, 1H): 5,19 (bs, 2h), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,58 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (d, 3H), 1,06 (t, 6H)	564 [M+1]
127		3-[1-(2-bromo-5-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina		29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1H); 7,53 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (m, 1H),	311 [M+1]

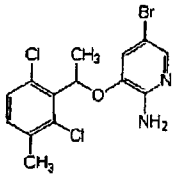
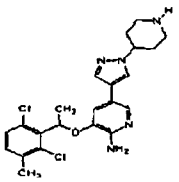
					6,54 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,75 (bs, 2H), 1,64 (d, 3H)	
128		3-[1-(2-bromo-5-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilamina	Ki 0,349	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,95 (s, 1H) 7,75 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,13(m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (bs, 2H), 5,70 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (d, 3H)	460 [M+1]
129		2-[1-amino-piridin-3ilóxi)-til]-4-flúor-benzonitrila	Ki 6,46	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (m, 111), 7,65 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (m, 1H) 6,67 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,75 (d,SH)	257 [M+1]
130		1-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il]-pirazol-1-	Ki 0,045	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 6,88	439 [M+1]

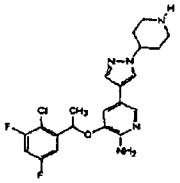
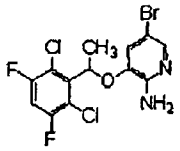
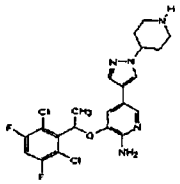
		il)-2-metil-propan-2-ol			(s, 1H) 6,09 (m, 1H), 5,67 (bs, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,06 (s, 6H)	
131		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-5-[1-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il-piridin-2-ilamina	Ki 0,050	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,08 (m, H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,86 (d, 3H), 1,26 (s, 3H)	451 [M+1]
132		3-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-5-[1-(3-metil-piran-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il-piridin-2-ilamina	Ki 0,042	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,79 (bs, 2H), 3,99 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,45 (m, 2H)	465 [M+1]
133		1-[2-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-	Ki 0,105	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 1H), 7,59	478 [M+1]

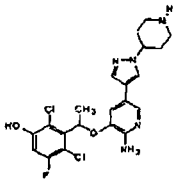
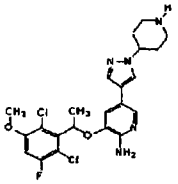
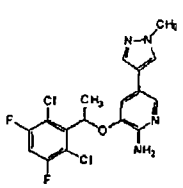
		dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il}pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-ona			(s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,82 (bs, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,87 (m, 5H)	
134		5-(4-{6-amino-5-[1-(2,6-dicloro-3-fluorfenil)-etóxi]-piridin-3-il}pirazol-1-il)-etil]-pirrolidin-2-ona	Ki 0,024	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,84 (bd, 1H), 6,07 (m 1H), 4,85 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 1,87 (d, 3H)	464 [M+1]
135		2-{1-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-ilóxi}-etil]-2,4-dicloro-fenol	Ki 0,849	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 798 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,82 (bs, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,93 (m,	405 [M+1]

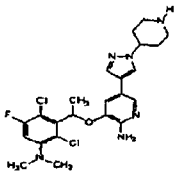
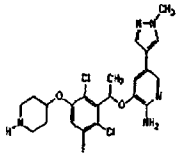
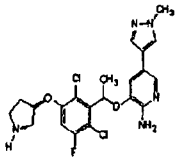
					2H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (d, 3H)	
136		3-[1-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloxi]-etil}-2,4-dicloro-fenol	Ki 0,042	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,65 (sm, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,51 (bs, 2H), 4,06 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (d, 3H), 1,68 (m, 2H)	448 [M+1]
137		3-[1-(2-amino-5-bromo-piridin-3-iloxi)-etil]-2,4-dicloro-fenol		29		378 [M+1]
138		3-[1-(2,6-dicloro-3-metóxi-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,010	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) 1,85 (d,	462 [M+1]

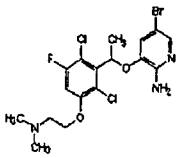
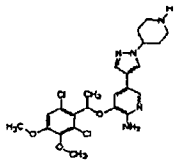
					3H), 1,80 (m, 2H)	
139		3-[1-(2,6-dicloro-3-etóxi-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,022	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,17 (m,1H), 6,94 (s, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,66 (bs, 2H), 4,17 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (d, 3H) 1,81 (m, 2H), 1,40 (t, 3H)	476 [M+1]
140		3-[1-(2,6-dicloro-3-isopropóxi-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,037	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,60 (bs, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,27 (m, 6H)	490 [M+1]
141		3-[1-(2,6-dicloro-3-(2-metóxi-etóxi)-	Ki 0,044	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (s,	506 [M+1]

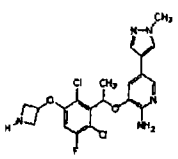
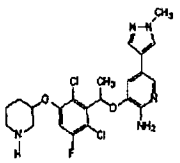
		fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina			1H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,48 (bs, 2H), 4,04 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,64 (m, 2H)	
142		5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3-metil-fenil)-etóxi]—piridin-2-ilamina	Ki 2,51	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,82 (bs, 2H), 2,37 (s, 3H) 1,80 (d, 3H)	376 [M+1]
143	 HOAc	3-[1-(2,6-dicloro-3-metil-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,022	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H) 7,50 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,14 (bs, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,06 (s, 3H) 1,96 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	446 [M+1]

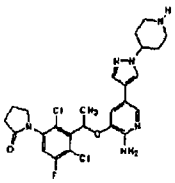
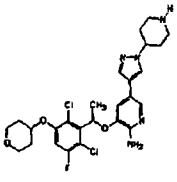
144		3-[1-(2-cloro-3,5-difluorfenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,587	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7 47 (s, 1H), 7,00 (1H), 6,88 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,71 (bs, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (d, 3H)	434 [M+1]
145		5-bromo-3-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluorfenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina	Ki 0,03	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,80 (bs, 2H), 1,83 (d, 3H)	398 [M+1]
146		3-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluorfenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,03	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,65 (bs, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (d, 3H), 1,70 (m, 2H)	468 [M+1]

147	 HOAc	3-{1-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-ilóxi]-etil}-2,4-dicloro-5-flúor-fenol	Ki 0,030	29	^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,90 (bs, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,86 (d, 3H)	466 [M+1]
148		3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-5-metóxi-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,023	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,64 (bs, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (d, 3H)	480 [M+1]
149		3-[1-(2,6-dicloro-3,5-difluor-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-	Ki 0,072	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,61	399 [M+1]

		pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina			(bs, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,75 (d, 3H)	
150		3-[1-(2,6-dicloro-3-dimetilamino-5-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,163	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,58 (bs, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,04 (m, 4H) 1,72 (d, 3H)	493 [M+1]
151		3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-5-(piperidin-4-ilóxi)-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,025	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,57 (bs, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,44 (m, 2H)	480 [M+1]
152		3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-5-(pirrolidin-	Ki 0,032	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d,	466 [M+1]

	HOAc	3R-ilóxi)-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina			2H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,13 (m, 1H) 5,64 (bs, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (d, 3H)	
153		5-bromo-3-{1-[2,6-dicloro-3-(2-dimetilamino-etóxi)-5-flúor-fenil)-etóxi]-piridin-2-ilamina	Ki 0,605	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,92 (bs, 2H), 4,12 (m,2H), 2,60 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,70 (d, 3H)	467 [M+1]
154		3-{1-[2,6-dicloro-3,4-dimetóxi-fenil)etóxi}-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,105	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,58 (bs, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 5H)	492 [M+1]

155	 HOAc	3-{1-[3-(azetidin-3-ilóxi)-2,6-dicloro-5-flúor-fenil]-etóxi}-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,029	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,63 (bs, 2H), 5,06 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,78 (d, 3H)	452 [M+1]
156	 HOAc	3-{1-[2,6-dicloro-3-flúor-5-(piperidin-3-ilóxi)-fenil]-etóxi}-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilamina	Ki 0,026	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H) 7,43 (d, 1H), 6,86 (S, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,64 (bs, 2H), 4,36(m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,80 (d, 3H), 1,53 (m, 4H)	480 [M+1]

157	 HOAc	1-(3-{1-[2-amino-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-ilóxi]-etil}-2,4-dicloro-5-flúor-fenil)-pirrolidin-2-ona	Ki 0,051	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,66 (bS, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,76 (m, 2H)	533 [M+1]
158	 HOAc	3-{1-[2,6-dicloro-3-flúor-5-(tetraidropiran-4-ilóxi)-fenil]-etóxi}-5-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina	Ki 0,0	29	^{1}HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,11 (m, 1H), 5,61 (bs, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,79 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,71 (m, 2H)	551 [M+1]

Exemplos Biológicos

[000689] Apreciar-se-á que, em qualquer série dada dos compostos,

uma escala de atividades biológicas será observada. Em seus aspectos presentemente preferidos, esta invenção relaciona-se aos compostos novos capazes de modular, de regular e/ou de inibir a atividade de proteína quinase. As seguintes análises podem ser empregadas para selecionar aqueles compostos que demonstram o grau ótimo da atividade desejada.

Procedimentos de Análise

[000690] A seguinte análise in vitro pode ser usada para determinar o nível da atividade e do efeito dos diferentes compostos da presente invenção em uma ou mais PKs. Análises similares podem ser projetadas ao longo das mesmas linhas para qualquer PK usando técnicas bem conhecidas na técnica. Uma referência da literatura é fornecida (Technikova-Dobrova Z, Sardanelli AM, Papa S FEBS Lett. 4 de novembro de 1991; 292:69-72).

[000691] O procedimento geral é como segue: os compostos e os reagentes da análise de quinase são introduzidos em poços de teste. A análise é iniciada pela adição da enzima quinase. Os inibidores enzimáticos reduzem a atividade medida da enzima.

[000692] Na análise espectrofotométrica de acoplamento contínuo a produção dependente do tempo de ADP pela quinase é determinada pela análise da taxa de consumo de NADH pela medida da diminuição na absorbância em 340 nm. Enquanto a PK produz o ADP reconvertido ao ATP pela reação com fosfoenol piruvato e piruvato quinase. O piruvato é produzido também nesta reação. O piruvato é convertido subseqüentemente ao lactato pela reação com lactato desidrogenase, que converte simultaneamente o NADH ao NAD. O NADH tem uma absorbância mensurável em 340 nm enquanto o NAD não.

[000693] O protocolo presentemente preferido para conduzir as experiências espectrofotométricas de acoplamento contínuo para PKs

específicas é fornecido abaixo. Entretanto, a adaptação deste protocolo para determinar a atividade dos compostos de encontro a outras RTKs, assim como para CTKs e STKs, está bem dentro do âmbito do conhecimento daqueles versados na técnica.

Análise Espectrofotométrica de Acoplamento Contínuo HGFR

[000694] Esta análise avalia a atividade de tirosina quinase de HGFR no peptídeo de substrato Met-2, um peptídeo derivado do laço da ativação do HGFR.

[000695] Materiais e Reagentes:

1. Enzima de HGFR de Upstate (Met, ativo) nº de catálogo 14-526

2. Peptídeo Met-2 (laço da ativação de HGFR) Ac-ARDMYDKEYYSVHNK (MW = 1960). Dissolver em HEPES 200 mM, pH 7,5 em estoque de 10 mM.

3. PEP 1 M (fosfoenolpiruvato) em 200 mM HEPES, pH 7,5

4. 100 mM NADH (B-Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo, forma reduzida) em HEPES 200 mM, pH 7,5

5. 4 M $MgCl_2$ (cloreto de magnésio) em ddH_2O

6. 1 M DTT (Ditiotreitol) em 200 mM HEPES, pH 7,5

7. 15 Unidades/mL LDH (Desidrogenase lática)

8. 15 Unidades/mL PK (Piruvato quinase)

9. NaCl 5M dissolvido em ddH_2O

10. Tween-20 (grau da proteína) solução 10%

11. tampão HEPES 1 M: N-[2-Hidroxietil]piperazina-N-[ácido 2-etanosulfônico]) sal de sódio. Dissolver em ddH_2O, ajustar o pH a 7,5, trazer o volume a 1 L. Filtrar em 0,1 µM.

12. Água de grau HPLC; Burdick e Jackson #365-4, 1 x 4 litros (ou equivalente)

13. 100% DMSO (SIGMA)

14. Costar # 3880 - placas de meia área de fundo chato

preta clara para a determinação de Ki e % de inibição

15. Costar # 3359 - placas de polipropileno de 96 poços, de fundo redondo, para diluições de série

16. Costar # 3635 - placas de fundo chato claras de placa UV, para % da inibição

17. Beckman DU-650 com micro suportes de célula

18. Beckman micro cuvete de célula de 4 posições

Procedimento:

[000696] Preparar o Tampão de Diluição (DB) para Enzima (para 30 mL de preparação)

1. A concentração final de DB é DTT 2 mM, $NaCl_2$ 25 mM, $MgCl_2$ 5 mM, Tween-20 0,01%, e tampão HEPES 50 mM, pH 7,5,

2. Preparar HEPES 50 mM adicionando 1,5 mL HEPES 1 M em 28,1 mL de ddH_2O. Adicionar o restante dos reagentes. No tubo cônico de 50 mL, adicionar 60 µL de DTT 1 M, 150 µL $NaCl_2$ 5M, 150 µL $MgCl_2$ 1 M, e 30 µL de Tween-20 10% dando um volume total de 30 mL.

3. Vórtex por 5 a 10 segundos.

4. Retirar alíquota de DB em 1 mL/tubo e etiquetar os tubos como “DB HGFR”

5. Nota: Isto pode ser preparado e armazenado com antecedência.

6. Congelar as alíquotas não utilizadas nos tubos de microcentrífuga no freezer a -20ºC.

Preparar compostos

1. Para a placa da diluição do composto, adicionar 4 µL do estoque de 10 mM na coluna 1 da placa, e trazer o volume a 100 µL com 100% DMSO.

2. Ajustar o método de diluição Precision 2000. Uma concentração final do composto de 200 µM em DMSO 50%, HEPES

100 mM (diluição em série de 1:2).

Tampão enzimático acoplado à preparação:

[000697] Concentração final na análise:

Reagente (concentração em estoque)	Concentração final na análise
a. PEP (1 M)	1 mM
b. NADH (100 mL)	300 µM
c. $MgCl_2$ (4 M)	20 mM
d. DTT (1M)	2 mM
e. ATP (500 mM)	300 µM
f. HEPES 200 mM (pH 7,5)	100 mM
g. Piruvato quinase (PK)	15 unidades/mL
h. Desidrogenase lática (LDH)	15 unidades mL
i. Peptídeo Met-2 (10 mM)	0,500 mM
j. HGFR	50 nM

2. Para 10 mL de um tampão de uma reação adicionar 10 µL de um PEP a 1 M, 33 µL de NADH 100 mM, 50 µL de $MgCl_2$ 4M, 20 µL de DTT 1 M, 6 µL de ATP a 500 mM, e 500 µL de peptídeo Met-2 10 mM em HEPES 100 mM em tampão pH 7,5 e misturar em vórtex.

3. Adicionar as enzimas do acoplamento, LDH e PK, na mistura reacional. Misturar por inversão delicada.

[000698] Amostras de execução

1. Ajustes do Espectrofotômetro:

i. Comprimento de onda de absorbância (λ): 340 nms

ii. tempo de incubação: 10 minutos

iii. tempo de execução: 10 minutos

iv. temperatura: 37ºC

2. Adicionar 85 µL da mistura reacional de CE em cada poço da placa de análise.

3. Adicionar 5 µL do composto diluído no poço da placa de

análise.

4. Adicionar 5 µL de DMSO 50% para o controle negativo na última coluna da placa de análise.

5. Misturar com pipetador de canais múltiplos ou agitador orbital.

6. Pré-incubar por 10 minutos em 37ºC.

7. Adicionar 10 µL de 500 nm HGFR a cada poço da placa de análise; a concentração final de HGFR é 50 nm em um volume final total de 100 µL.

8. Medir a atividade por 10 minutos a λ = 340 nm e 37ºC.

[000699] As seguintes análises in vitro podem ser usadas para determinar o nível da atividade e do efeito dos diferentes compostos da presente invenção em uma ou de mais da PKs. Análises similares podem ser projetadas ao longo das mesmas linhas para todo a PK usando técnicas bem conhecidas na técnica.

[000700] Diversas das análises descritas neste são executados em um ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay) (Voller, et al., 1980, “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay,” Manual of Clinical Immunology, 2ª ed., Rose and Friedman, Am. Soc. Of Microbiology, Washington, D.C., pág. 359-371). O procedimento geral é como segue: um composto é introduzido às células que expressam a quinase teste, ou naturalmente ou recombinantemente, por um período de tempo selecionado depois do qual, se a quinase teste for um receptor, de um ligante sabido para ativar o receptor é adicionado. As células lisadas e o lisado são transferidos aos poços de uma placa de ELISA revestida previamente com um anticorpo específico que reconhece o substrato da reação enzimática de fosforilação. os componentes à exceção do substrato do lisado celular são separados por lavagem e a quantidade de fosforilação no substrato é detectada com um anticorpo que reconhece especificamente a fosfotirosina

comparada com as células do controle que não foram contatadas com um composto teste. Os protocolos presentemente preferidos para conduzir as experiências de ELISA para PKs específicos são fornecidos abaixo. Entretanto, a adaptação destes protocolos para determinar a atividade dos compostos de encontro ao outro RTKs, assim como para CTKs e STKs, está bem dentro do âmbito do conhecimento daqueles versados na técnica.

[000701] Outras análises descritas neste medem a quantidade de DNA em resposta à ativação de uma quinase teste, que é uma medida geral de uma resposta proliferativa. O procedimento geral para esta análise é como segue: um composto é introduzido às células que expressam a quinase teste, ou naturalmente ou recombinantemente, por um período de tempo selecionado depois do qual, se a quinase teste for um receptor, um ligante conhecido por ativar o receptor é adicionado. Após a incubação pelo menos durante a noite, um reagente de marcação de DNA tal como 5-bromodeoxiuridina (BrdU) ou H^3-timidina é adicionado. A quantidade de DNA marcado é detectada com um anticorpo anti-BrdU ou medindo a radioatividade e comparando às células do controle não contatadas com um composto teste.

Análise de Transfosforilação c-MET

[000702] Esta análise é usada para medir níveis do fosfotirosina em um poli substrato (ácido glutâmico:tirosina, 4:1) como meios para 'identificar os agonistas/antagonistas da transfosforilação Met do substrato.

Materiais e Reagentes:

1. placas de 96 poços de ELISA Corning, catálogo Corning # 25805-96,
2. Poli (glu-tyr), 4:1, Sigma, catálogo nº: P 0275,
3. PBS, catálogo Gibco # 450-1300EB

4. HEPES 50 mM

5. Tampão de obstrução: dissolver 25 g de albumina do Soro de Bovídeos, catálogo Sigma nº A-7888, em 500 mL PBS, filtrar através de um filtro de 4 µm.

6. Proteína de fusão de GST purificada contendo o domínio Met quinase, SUGEN, Inc.

7. Tampão de TBST.

8. 10% (MilliQue H_2O) DMSO aquoso.

9. Adenosina-5'-trifosfato aquoso 10 mM (dH_2O), catálogo Sigma nº A-5394.

10. tampão da diluição de quinase 2X: para 100 mL, misturar 10 mL de HEPES 1 M em pH 7,5 com 0,4 mL BSA/PBS 5%, 0,2 mL de ortovanadato de sódio a 0,1 M e 1 mL de cloreto de sódio 5M em 88,4 mL dH_2O.

11. mistura reacional de ATP 4X: para 10 mL, misturar 0,4 mL de cloreto de manganês a 1 M e 0,02 mL ATP a 0,1 M em 9,56 mL dH_2O.

12. mistura de controle negativo 4X: para 10 mL, misturar 0,4 mL de cloreto de manganês a 1 M em 9,6 mL dH_2O.

13. Placas de polipropileno de fundo em V de 96 poços NUNC, catálogo científico aplicado # S-72092

14. EDTA 500 mM.

15. Tampão de diluição do anticorpo: para 100 mL, misturar 10 mL BSA/PBS 5%, 0,5 mL leite instantâneo Carnation® em PBS 5% e 0,1 mL ortovanadato de sódio 0,1 M em 88,4 mL TBST.

16. anticorpo de antifosfotirosina policlonal do coelho, SUGEN, Inc.

17. anticorpo conjugado de peroxidase de raiz-forte e anti-coelho da cabra, Biosource, Inc.

18. Solução de ABTS: para 1 litro, misturar 19,21 g de ácido

cítrico, 35,49 g de Na_2HPO_4 e 500 mg ABTS com o dH_2O suficiente para fazer 1 L.

19. ABTS/H_2O_2: misturar 15 mL de solução de ABST com 2 µL de H_2O_2 cinco minutos antes de usar.

20. HCl 0,2 M

Procedimento:

1. Revestir placas de ELISA com 2 µg de Poli (Glu-Tyr) em 100 µL PBS, Mantê-las durante a noite em 4ºC.

2. Obstruir a placa com 150 µL de BSA/PBS 5% por 60 minutos.

3. Lavar a placa duas vezes com PBS e então uma vez com tampão pH 7,4 de Hepes 50 mM.

4. Adicionar 50 µL da quinase diluída a todos os poços. (A quinase purificada é diluída com o tampão da diluição da quinase. A concentração final deve ser 10 ng/poço.)

5. Adicionar 25 µL do composto teste (em 4% DMSO) ou DMSO sozinho (4% em dH_2O) para controles à placa.

6. Incubar a mistura quinase/composto por 15 minutos.

7. Adicionar 25 µL de $MnCl_2$ 40 mM aos poços de controle negativo.

8. Adicionar 25 µL de mistura de ATP/$MnCl_2$ a todos os outros poços (exceto os controles negativos). Incubar por 5 minutos.

9. Adicionar 25 µL EDTA 500 mM para interromper a reação.

10. Lavar a placa 3 x com TBST.

11. Adicionar 100 µL anti-Ptyr policlonal de coelho diluído 1:10.000 em tampão da diluição do anticorpo a cada poço. Incubar, com agitação, a temperatura ambiente por uma hora.

12. Lavar a placa 3x com TBST.

13. Diluir o anticorpo conjugado anti-coelho HRP 1 de

Biosource: 6.000 em tampão de diluição do anticorpo. Adicionar 100 µL por poço e incubar a temperatura ambiente, com agitação, por uma hora.

14. Lavar a placa 1 X com PBS.

15. Adicionar 100 µl da solução ABTS/H_2O_2 a cada poço.

16. Se necessário, parar a reação em desenvolvimento com a adição de 100 µL de 0,2M HCl por poço.

17. Ler a placa no leitor de ELISA Dynatech MR7000 com o filtro teste em 410 nm e o filtro referência em 630 nm.

Análises de Incorporação de BrdU

[000703] As seguintes análises usam células projetadas para expressar um receptor selecionado e para avaliar então o efeito de um composto de interesse na atividade da síntese induzida por ligante de DNA determinando a modalidade de BrdU no DNA.

[000704] Os seguintes materiais, reagentes e procedimentos são gerais a cada uma das seguintes análises da modalidade de BrdU. As variações em análises específicas são observadas.

Materiais e Reagentes gerais:

1. O ligante apropriado.

2. As células projetadas apropriadas.

3. Reagente de marcação de BrdU: 10 mM, em PBS, pH 7,4 (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN).

4. FixDenat: solução de fixação (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN).

5. Anti-BrdU-POD: anticorpo monoclonal de rato conjugado com peroxidase (Chemicon, Temecula, CA).

6. Solução de substrato TMB: tetrametilbenzidina (TMB, pronto para se usar, Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN).

7. Solução de lavagem de PBS: 1 X PBS, pH 7,4.

8. Albumina, Bovídeos (BSA), pó de fração V (Sigma

Chemical Co., EUA).

Procedimento geral:

1. As células são semeadas em 8000 células/poço em CS de 10%, Gln de 2mM em DMEM, em uma placa de 96 poços. As células foram incubadas durante a noite em 37ºC em CO_2 a 5%.

2. Após 24 horas, as células são lavadas com PBS, e são então suprimidas de soro no meio livre de soro (CS DMEM 0% com BSA 0,1%) por 24 horas.

3. No dia 3, o ligante apropriado e o composto teste são adicionados às células simultaneamente. Os poços negativos de controle recebem o soro DMEM livre com BSA 0,1% somente; as células positivas do controle não recebem o ligante mas nenhum composto teste. Os compostos teste são preparados no soro livre DMEM com ligante em uma placa de 96 poços, e diluídos em série para 7 concentrações do teste.

4. Após 18 horas da ativação do ligante, reagente de marcação diluído de BrdU (1:100 em DMEM, em BSA 0,1%) são adicionados e as células incubadas com BrdU (a concentração final é 10 µM) por 1,5 horas.

5. Após a incubação com reagente de marcação, o meio é removido por decantação e batendo a placa invertida em uma toalha de papel. A solução FixDenat é adicionada (50 µL/poço) e as placas incubadas a temperatura ambiente por 45 minutos em um agitador de placa.

6. A solução FixDenat é removida por decantação e batendo a placa invertida em uma toalha de papel. É adicionado leite (leite desidratado 5% em PBS, em 200 µL/poço) como uma solução de obstrução e a placa incubada por 30 minutos a temperatura ambiente em um agitador de placa.

7. A solução de obstrução é removida por decantação e os

poços são lavados uma vez com PBS. é adicionada solução Anti-BrdU-POD (diluição 1:200 em PBS, BSA 1%, 50 µL/poço) e a placa incubada por 90 minutos a temperatura ambiente em um agitador de placa.

8. O conjugado de anticorpo é removido por decantação e enxaguando os poços 5 vezes com PBS, e a placa é seca invertendo e batendo em uma toalha de papel.

9. A solução de substrato TMB é adicionada (100 µl/poço) e incubada por 20 minutos a temperatura ambiente em um agitador de placa até que o desenvolvimento de cor seja suficiente para a detecção fotométrica.

10. A absorbância das amostras é medida em 410 nm ("na modalidade do comprimento de onda duplo" com uma leitura de filtro em 490 nm, como um comprimento de onda de referência) em um leitor de placa ELISA Dynatech.

Análise da incorporação de BrdU induzida por HGF:

Materiais e reagentes

1. HGF recombinante humano (nº catálogo 249-HG, R&D Systems, Inc. EUA).

2. Células BxPC-3 (ATCC CRL-1687). Materiais restantes e Reagentes, como acima.

Procedimento:

1. As células são semeadas a 9000 células/poço em RPMI FBS 10% em uma placa de 96 poços. As células são incubadas durante a noite em 37ºC em CO_2 a 5%.

2. Após 24 horas, as células são lavadas com PBS, e são então suprimidas de soro em 100 µL de meio livre de soro (RPMI com BSA 0,1%) por 24 horas.

3. No dia 3, 25 µL contendo o ligante (preparado em RPMI 1 µg/mL com BSA 0,1%; concentração final de HGF é 200 ng/mL) e os

compostos teste são adicionados às células. Os poços de controle negativos recebem 25 µL de RPMI livre de soro com BSA 0,1% somente; as células do controle positivo recebem o ligante (HGF) mas nenhum composto teste. Os compostos teste são preparados em 5 vezes sua concentração final em RPMI livre de soro com ligante em uma placa de 96 poços, e diluídos em série para dar 7 concentrações teste. Tipicamente, a concentração final mais alta do composto teste é 100 µM, e são usadas diluições 1:3 (isto é, a escala final da concentração do composto teste é 0,137 a 100 µM).

4. Após 18 horas de ativação do ligante, 12,5 µL do reagente de marcação BrdU diluído (1:100 em RPMI, em BSA 0,1%) foram adicionados a cada poço e as células foram incubadas com BrdU (a concentração final é 10 µM) por 1 hora.

5. O mesmo que o procedimento geral.

6. O mesmo que o procedimento geral.

7. A solução de obstrução é removida por decantação e os poços são lavados uma vez com PBS. É adicionada solução Anti-BrdU-POD (diluição 1:100 em PBS, BSA 1%) é adicionada (100 µL/poço) e a placa foi incubada por 90 minutos a temperatura ambiente em um agitador de placa.

8. O mesmo que o procedimento geral.

9. O mesmo que o procedimento geral.

10. O mesmo que o procedimento geral.

Análise de Autofosforilação de HGFR Celular

[000705] Foram usadas células A549 (ATCC) nesta análise. As células foram semeadas nos meios de crescimento ($RPMI^+$ FBS 10%) em placas de 96 poços e cultivadas durante a noite em 37ºC por ligação. As células foram expostas aos meios de inanição ($RPMI^+$ BSA 0,05%). As diluições dos inibidores foram adicionadas às placas e incubadas em 37ºC por 1 hora. As células foram então estimuladas

adicionando HGF 40 ng/mL por 15 minutos. As células foram lavadas uma vez com Na_3VO_4 1 mM em HBSS e então lisadas. Os lisados foram diluídos com Na_3VO_4 1 mM em HBSS e transferidos a uma placa de 96 poços revestida com anti-coelho de cabra (Pierce) que foi pré-revestida com o anticorpo anti-HGFR (Laboratórios Zymed). As placas foram incubadas durante a noite em 4ºC e foram lavadas com Tween 20 a 1% em PBS por sete vezes. Diluiu-se HRP-PY20 (Santa Cruz) e foi adicionado às placas para uma incubação de 30 minutos. As placas foram lavadas então outra vez e substrato TMB peroxidase (Kirkegaard & Perry) foi adicionado e incubado por 10 minutos. A reação foi interrompida então adicionando H_2SO_4 0,09 N. As placas foram medidas em OD-450 nm usando um espectrofotômetro. Os valores IC_{50} foram calculados pelo ajuste de curva usando uma análise de quatro parâmetros.

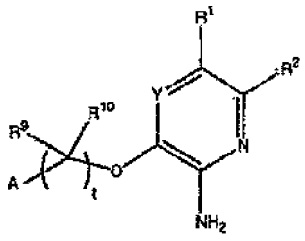
[000706] Os compostos da invenção foram medidos para a atividade inibitória de HGFR; os dados são mostrados em cada exemplo. Os dados de Ki foram obtidos usando a Análise Espectrofotométrica Contínua Acoplada HGFR, e os dados IC_{50} foram obtidos usando a Análise de Autofosforilação de HGFR Celular, ambos são descritos acima.

[000707] Quando a invenção for ilustrada pela referência às modalidades específicas e preferidas, aqueles versados na técnica reconhecerão que as variações e as modificações podem ser feitas com a experimentação e a prática rotineiras da invenção. Assim, a invenção não pretende ser limitada pela descrição antecedente, mas ser definida pelas reivindicações adicionadas e por seus equivalentes.

[000708] Todas as referências citadas aqui, incluindo qualquer prioridade documentada, são incorporadas por este meio pela referência em suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula 1



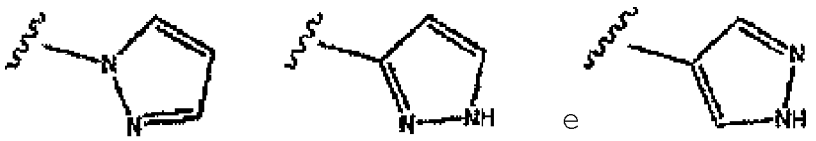
1

em que:

Y é CR^{12};

A é fenila com por um, dois ou três grupos R^3;

R^1 é selecionado de



opcionalmente substituído com um, dois ou três grupos R^{13};

R^2 é hidrogênio;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros , heteroarila de 5 a 12 membros, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, -CN, $-C(O)R^4$, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nNR^4R^5$, $-O(CR^6R^7)(CR^6R^7)_nOR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ou $-NR^4S(O)_pR^5$;

cada R^4, R^5, R^6 e R^7 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, cicloalquila C_{3-12}, arila C_{6-12}, heteroalicíclico de 3 a 12 membros , heteroarila de 5 a 12

membros;

R^9 é metila e R^{10} é hidrogênio;

R^{12} é hidrogênio;

cada R^{13} é independentemente halogênio, alquila C_{1-12}, alquenila C_{2-12}, alquinila C_{2-12}, $-S(O)_mR^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-S(O)_2OR^4$, $-NO_2$, $-NR^4R^5$, -CN, $-OC(O)R^4$, $-O(CR^6R^7)_nR^4$, $-NR^4C(O)R^5$, $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$, $-(CR^6R^7)_nOR^4$, $-C(=NR^6)NR^4R^5$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-NR^4S(O)_pR^5$, $-(CR^6R^7)_n$(hetero-alicíclico de 3 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_n$(cicloalquila C_{3-12}), $-(CR^6R^7)_n$(arila C_{6-12}), $-(CR^6R^7)_n$(heteroarila de 5 a 12 membros), $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$, ou $-(CR^6R^7)_nC(O)R^4$, grupos R^{13} em átomos adjacentes podem se combinar para formar um grupo arila C_{6-12}, heteroarila de 5 a 12 membros, cicloalquila C_{3-12} ou heteroalicíclico de 3 a 12 membros, e cada hidrogênio em R^{13} é opcionalmente substituído com R^3;

cada m é independentemente 0, 1, ou 2;

cada n é independentemente 0, 1, 2, 3 ou 4;

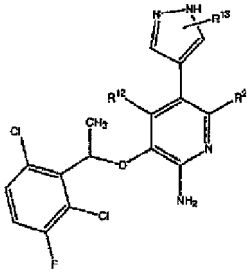
t é 1, e

cada p é independentemente 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

com a condição de que o composto não seja 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-diisopropilamino-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina, 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-2-ilamina ou 3-[1-(2,6-dicloro-3-flúor-fenil)-etóxi]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilamina.

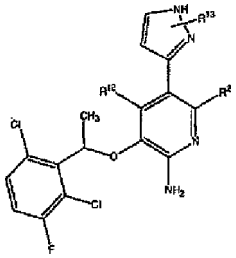
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula 2b



2b

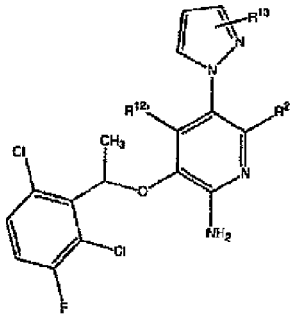
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula 3b



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

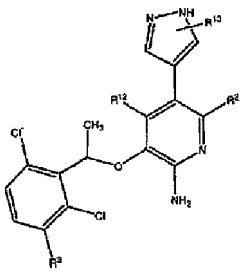
4. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula 4b



4b

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

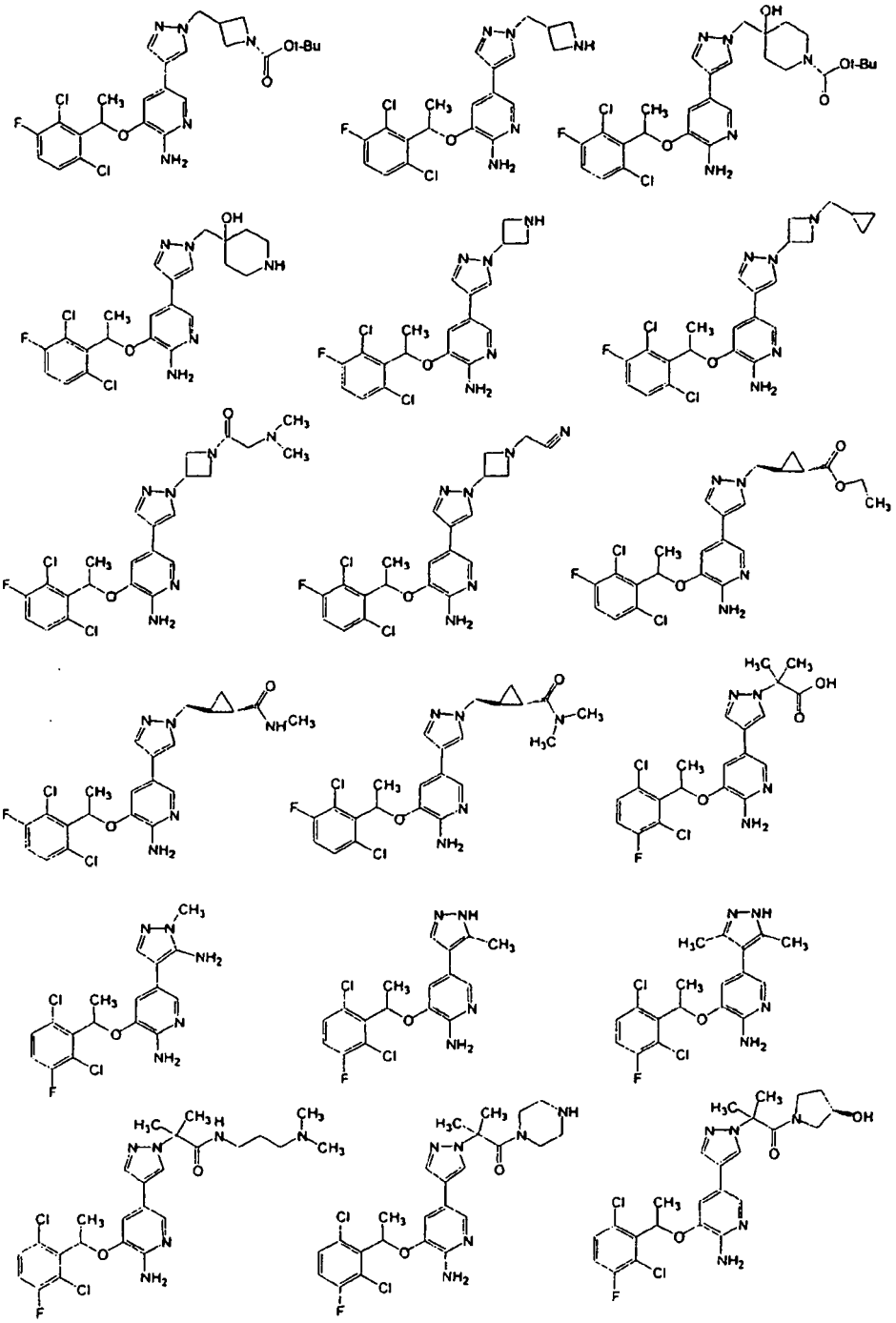
5. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula 5b

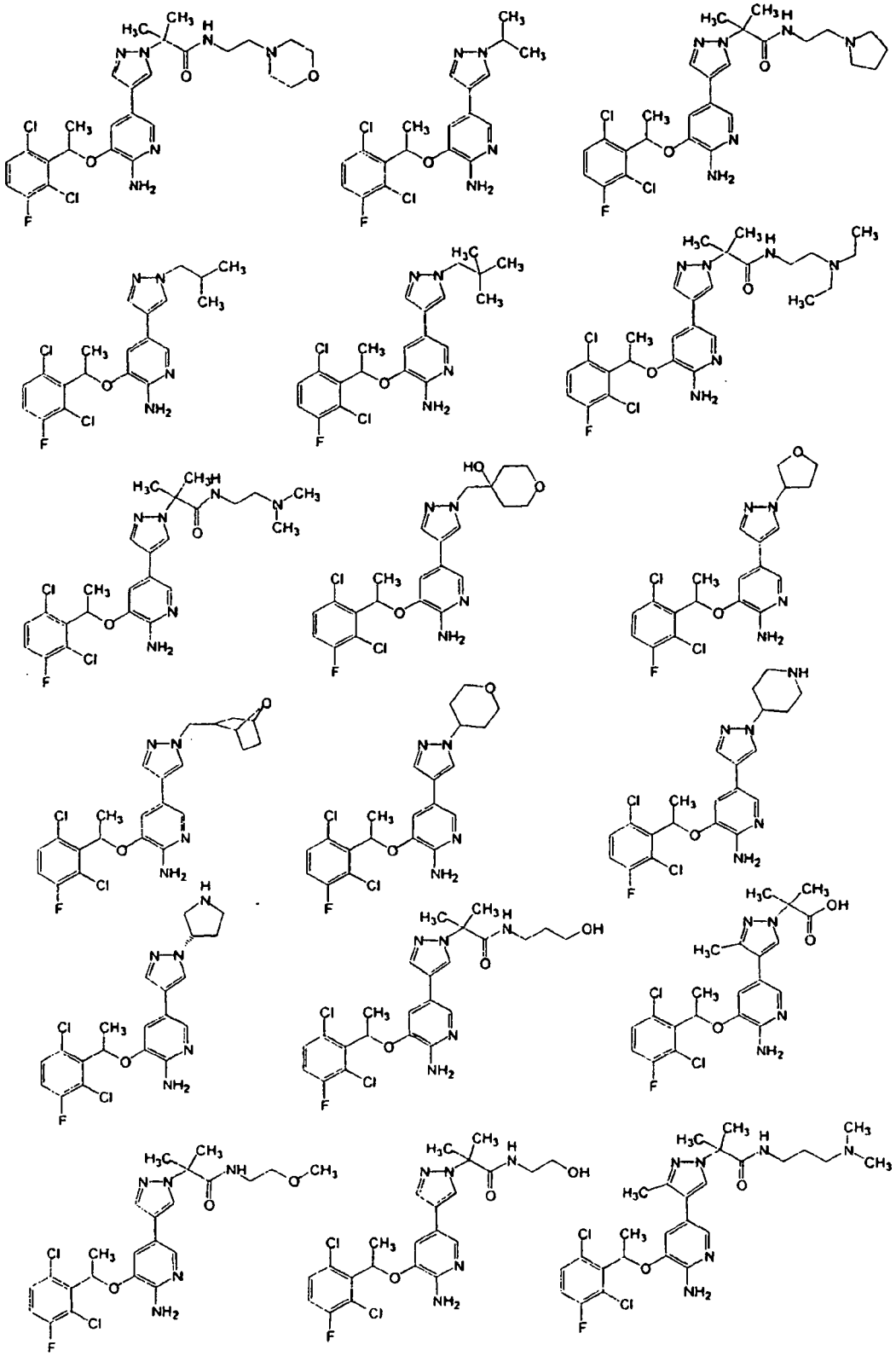


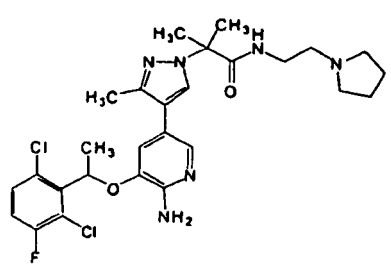
5b

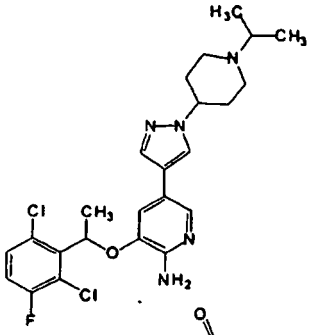
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

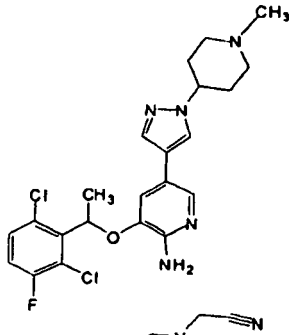
6. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo em:

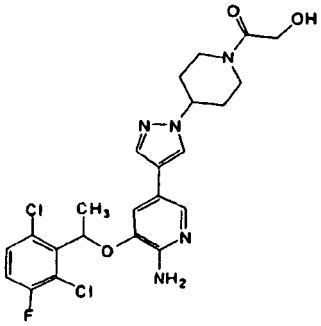


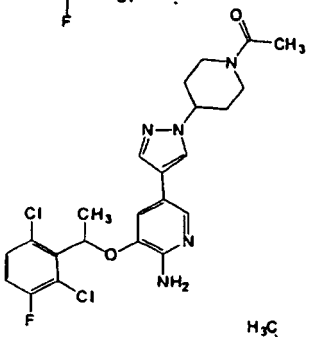


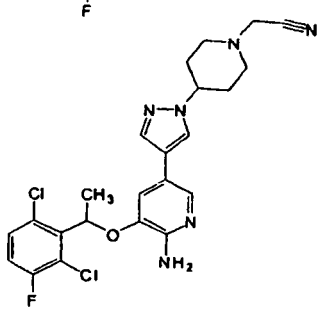


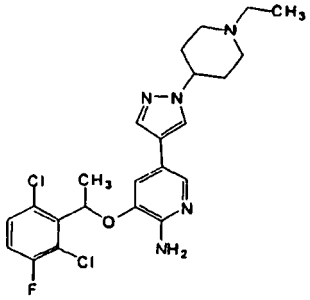


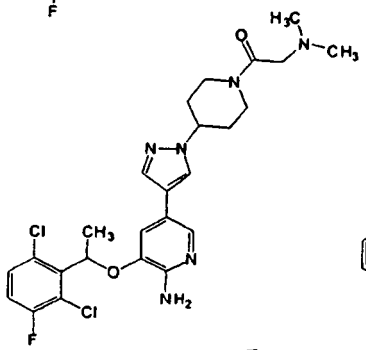


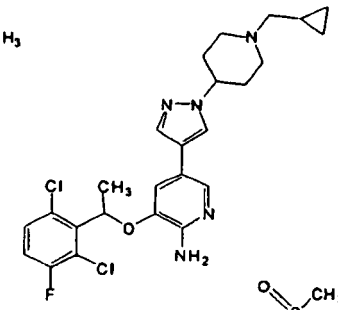


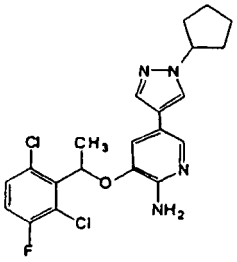


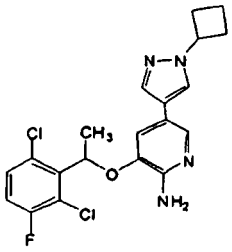


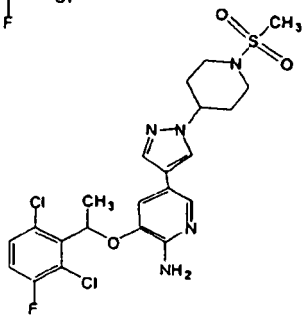


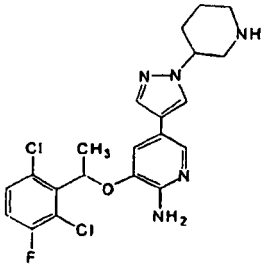


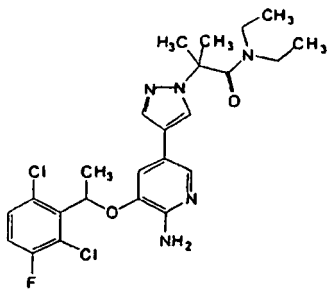


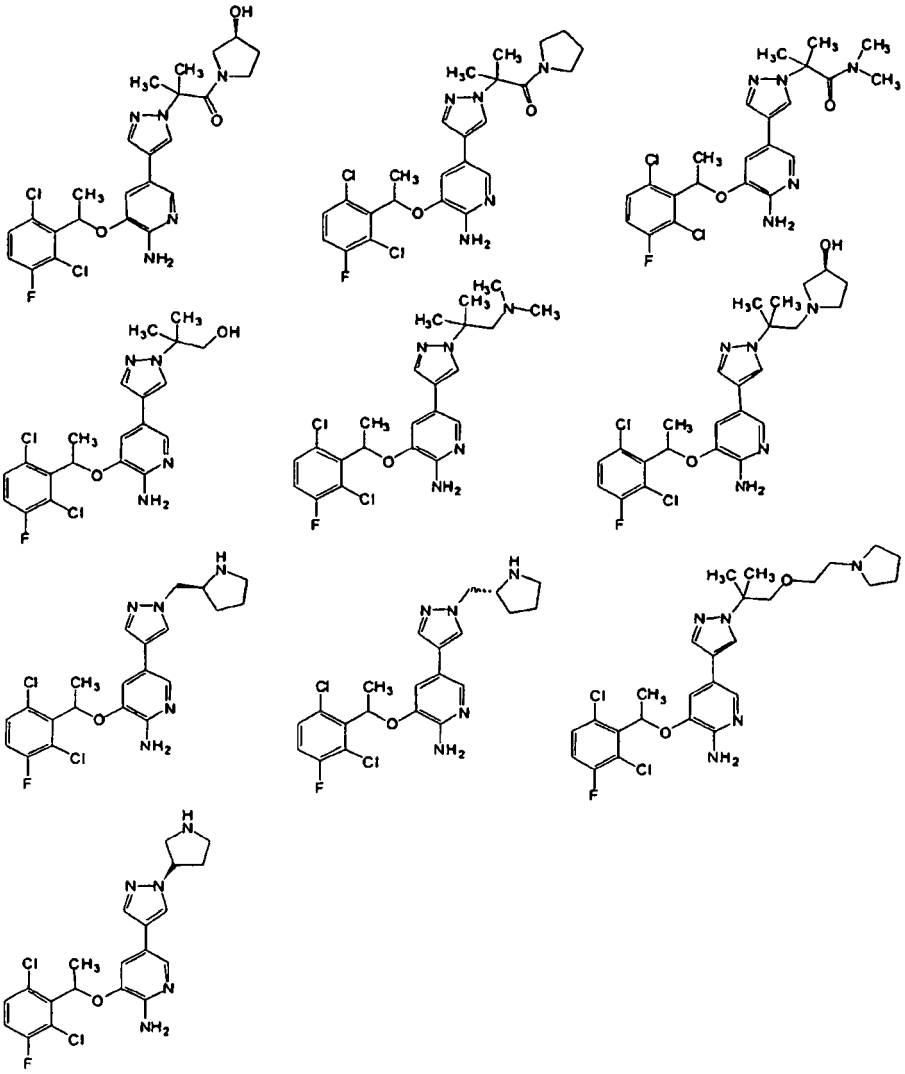


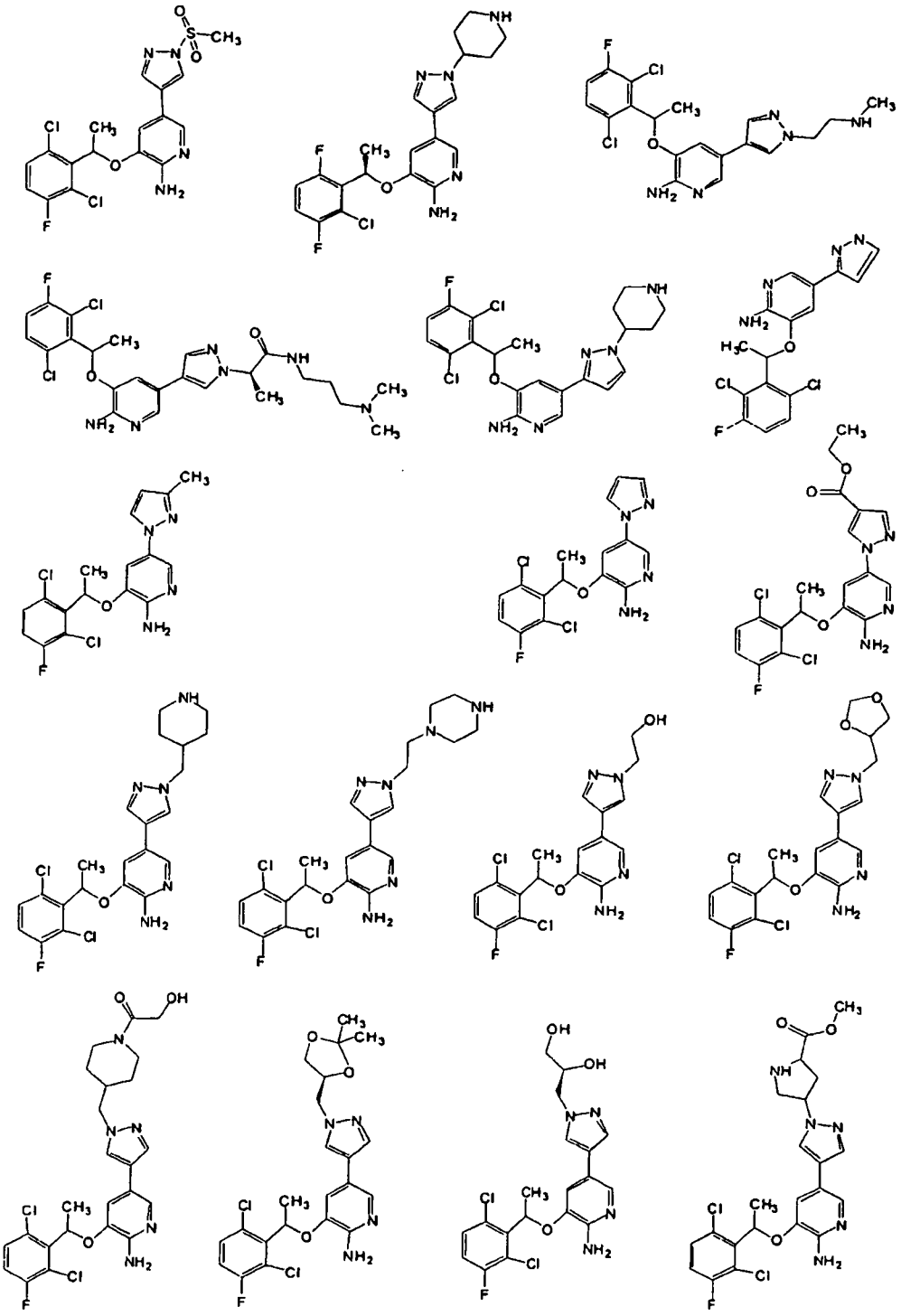


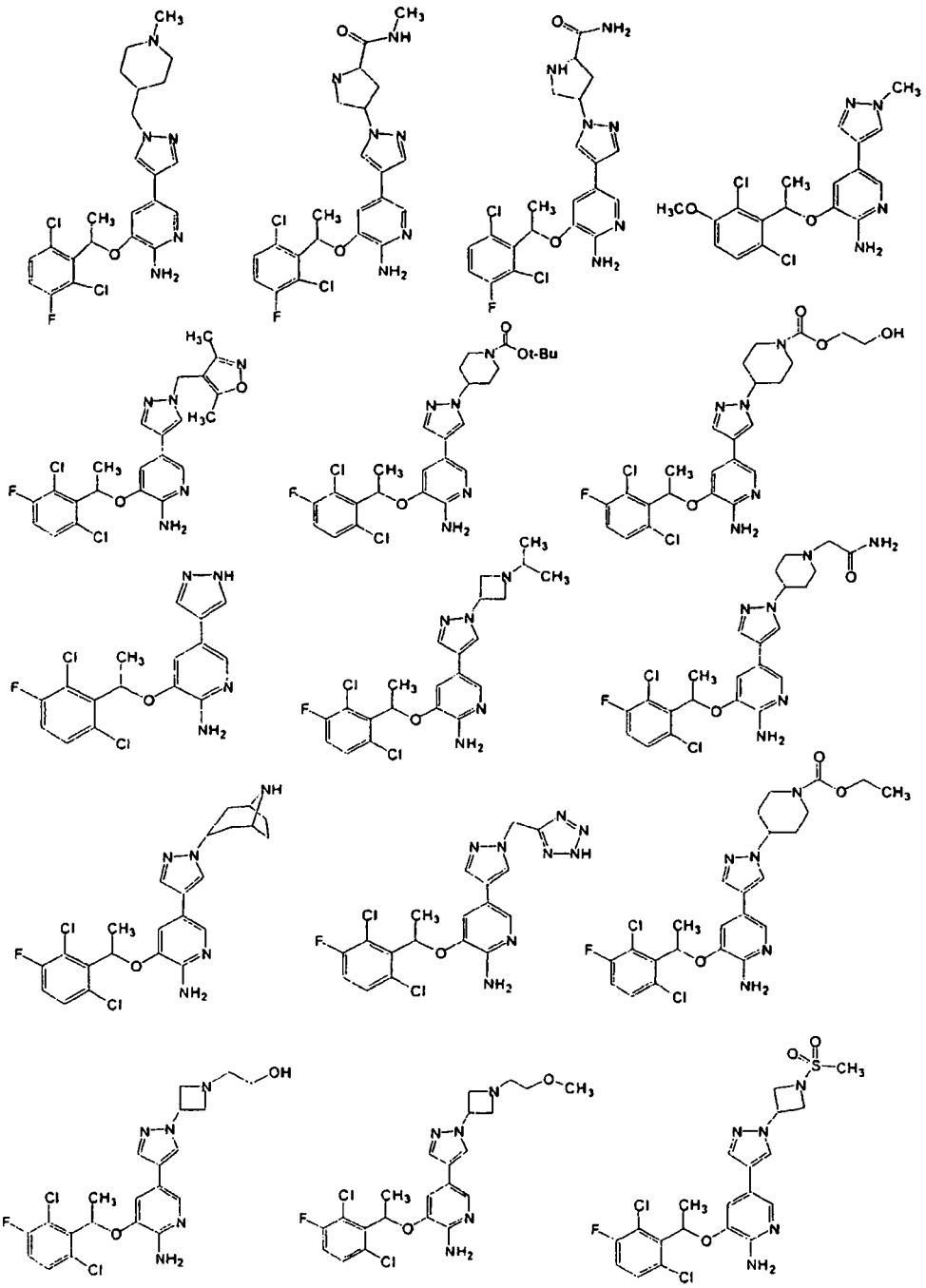


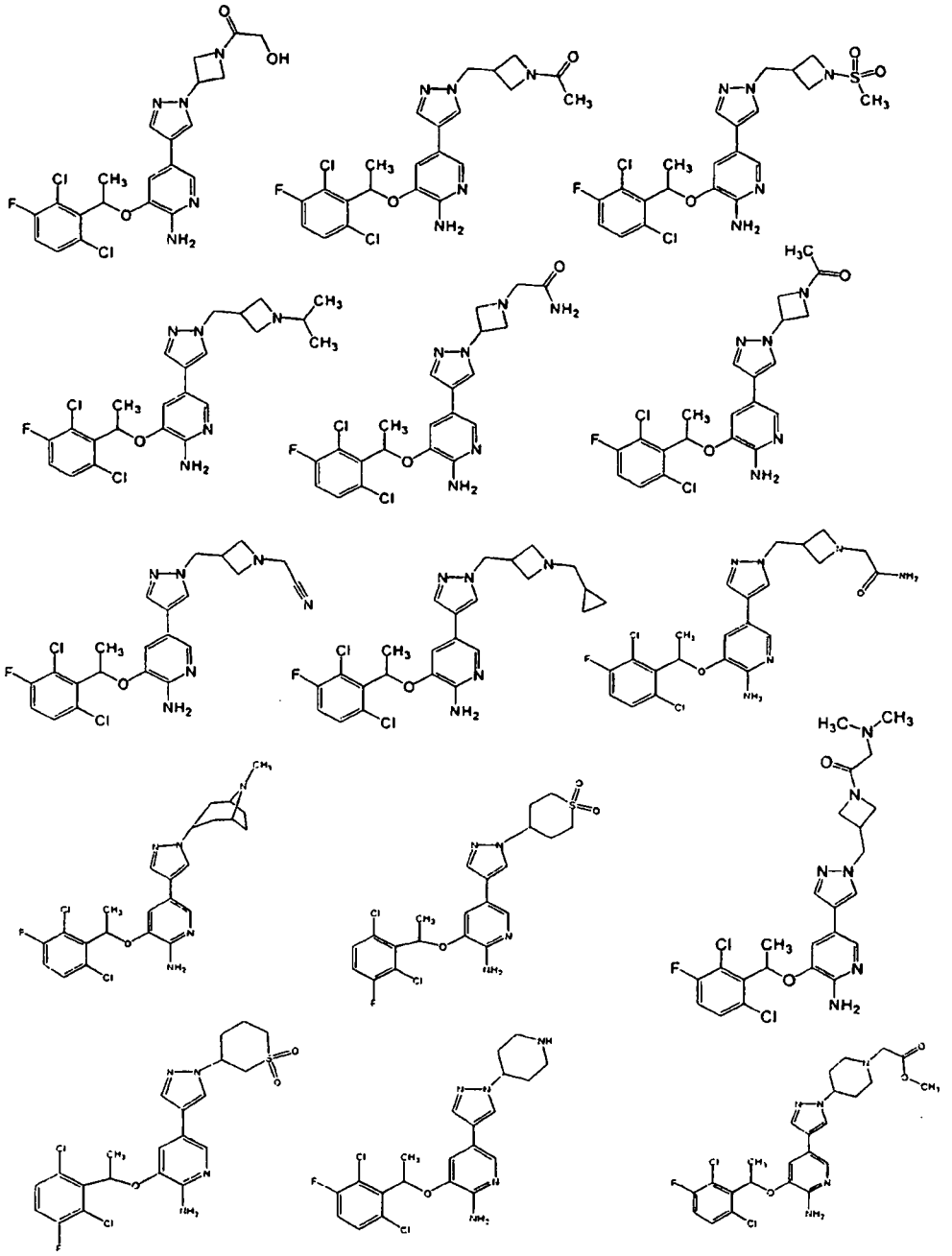




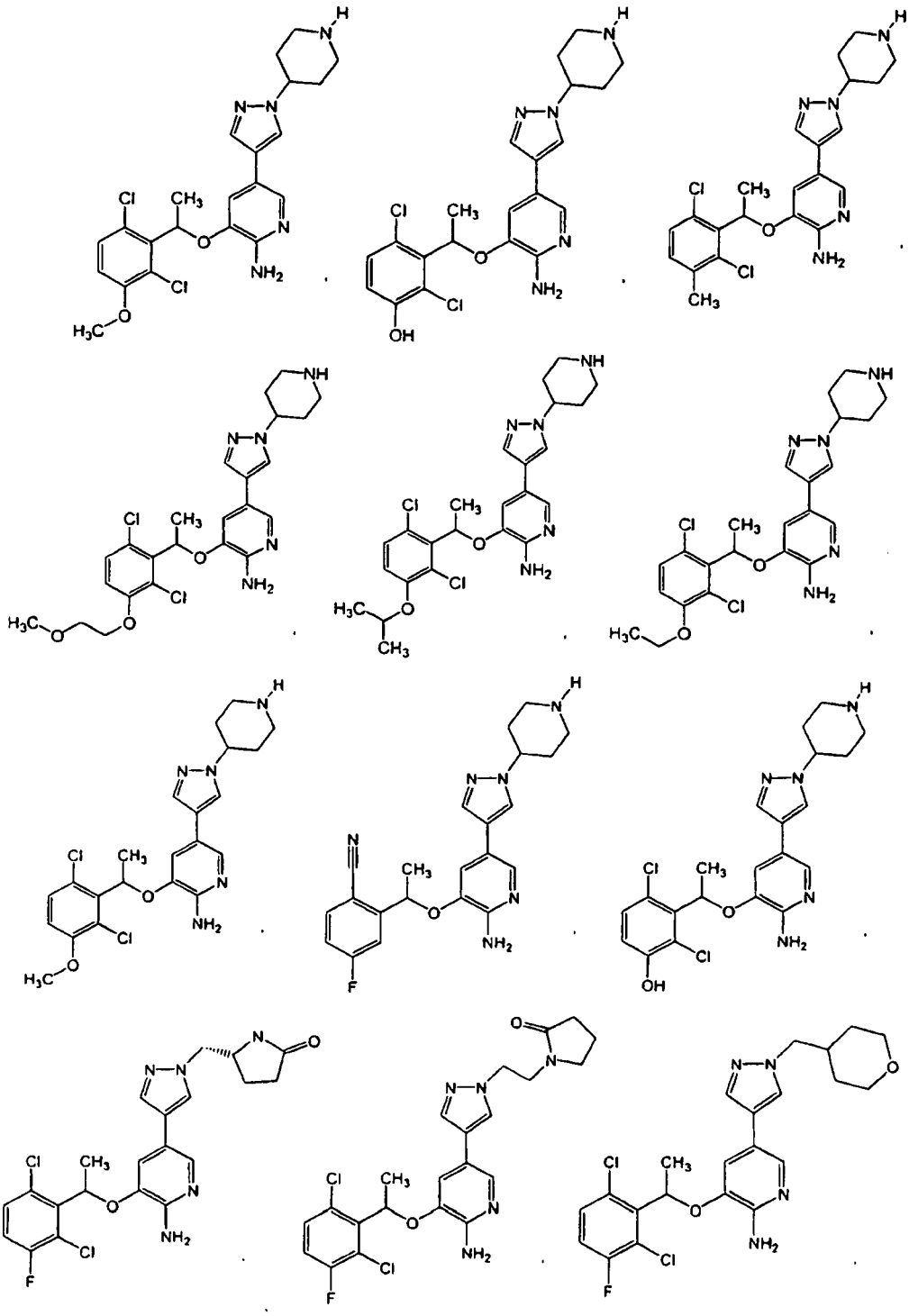


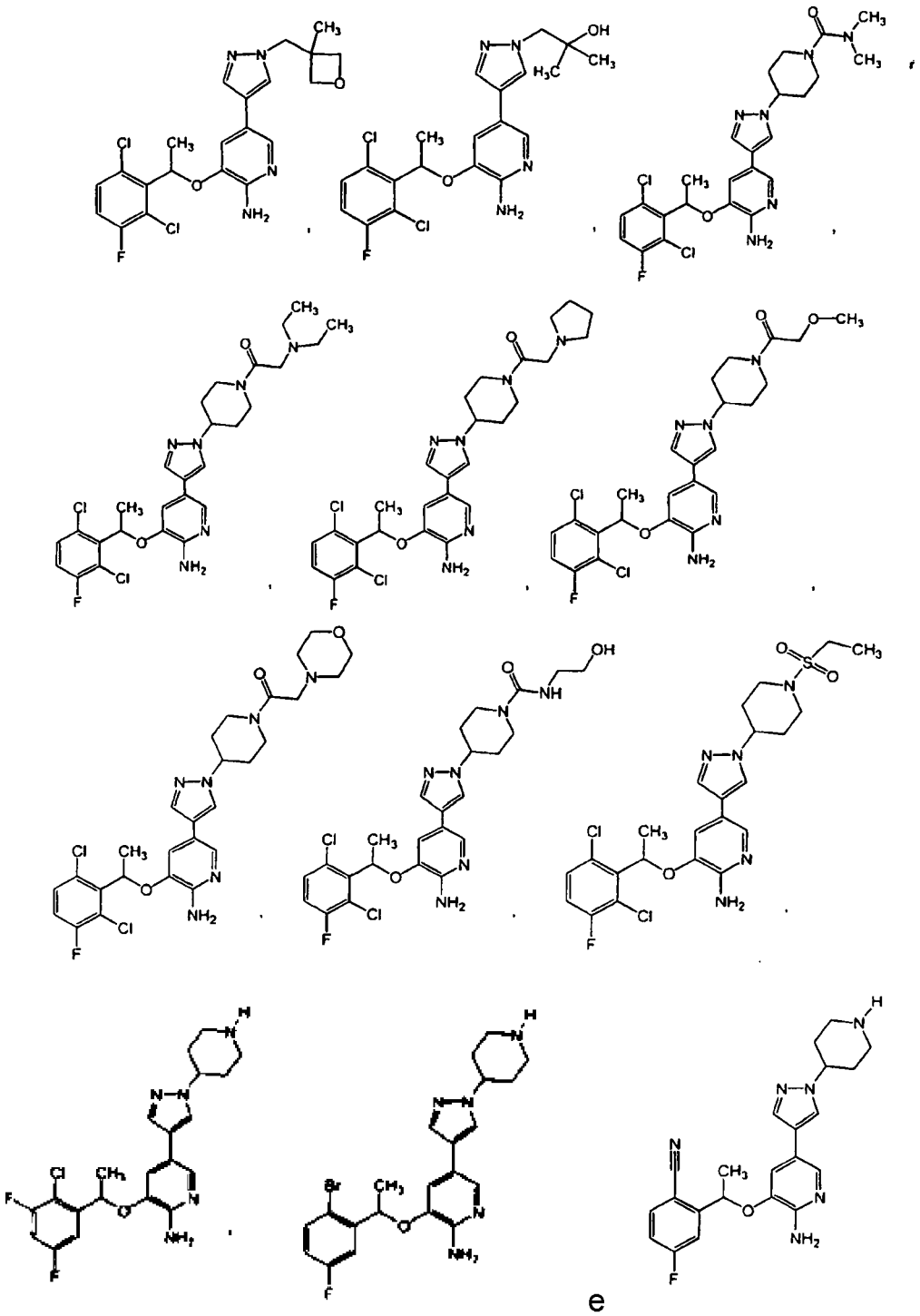






e

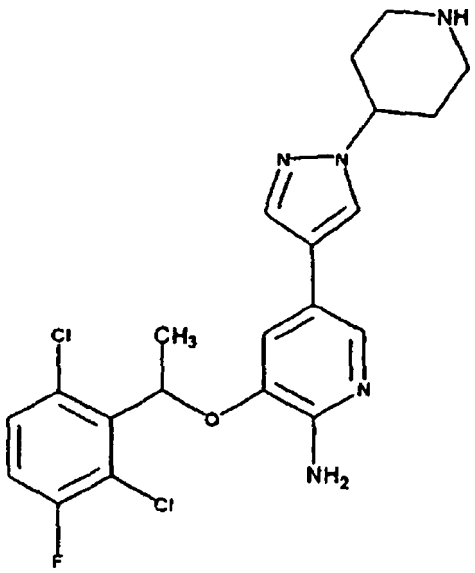




e

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um veículo farmaceuticamente aceitável.