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

(11) PI 1009235-8 B1

(22) Data do Depósito: 01/03/2010

(45) Data de Concessão: 14/07/2020

(54) Título: ACETAMIDAS SUBSTÍTUIDAS POR 2-(HETERO)ARILA, N-(HETERO)ARILA E SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 213/75; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/12; C07D 413/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/03/2009 US 61/156,599; 23/09/2009 US 61/245,187.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): DAI CHENG; GUOBAO ZHANG; DONG HAN; WENQI GAO; SHIFENG PAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2010025813 de 01/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/101849 de 10/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/09/2011

(57) Resumo: ACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS POR 2- (HETERO)ARILA, N-(HETERO)ARILA, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A presente invenção se refere aos compostos das Fórmulas 1 e 2 e aos métodos para modular a trilha de sinalização de Wnt usando-se estes compostos, em que todos A1 , A2 , B, Y e Z representam anéis.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ACETAMIDAS SUBSTITUÍDAS POR 2-(HETERO)ARILA, N-(HETERO)ARILA, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".**

Referência cruzada aos Pedidos relacionados

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório Número de Série US 61/156,599, depositado em 2 de março de 2009; e do Pedido Provisório Número de Série US 61/245,187, depositado em 23 de setembro de 2009; cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

Campo técnico

[002] A presente invenção se refere às composições e métodos para modular a trilha de sinalização de Wnt.

Antecedentes

[003] A família do gene Wnt codifica uma grande classe de proteínas segregada relacionadas ao proto-oncogene de Int1/Wnt1 e Drosofila *wingless* ("Wg"), um homólogo de Drosofila Wnt1 (Cadigan et al.et. al (1997) Genes & Development 11:3286-3305). Wnts são expressos em uma variedade de tecidos e órgãos e desempenham um papel principal em muitos processos desenvolventes, incluindo a segmentação em Drosofila; desenvolvimento endoderma em C. elegans; e estabelecimento da polaridade do membro, diferenciação da crista neural, morfogênese do rim, determinação do sexo e desenvolvimento cerebral em mamíferos (Parr, et al. (1994) Curr. Opinion Genetics & Devel. 4:523-528). A trilha de Wnt é um regulador mestre no desenvolvimento animal, igualmente durante a embriogênese e no organismo maduro (Eastman, et al. (1999) Curr Opin Cell Biol 11: 233-240; Peifer, et al. (2000) Science 287: 1606-1609).

[004] Os sinais de Wnt são transduzidos pela família *Frizzled* ("Fz") de sete receptores do domínio de transmembrana (Bhanot et al. (1996) Nature 382:225-230). Os ligantes de Wnt ligam-se a Fzd, e assim

fazendo ativar a proteína citoplásmica *Dishevelled* (Dvl-1, 2 e 3 em seres humanos e camundongos) (Boutros, et al. (1999) Mech Dev 83: 27-37) e LRP5/6 fosforilado. Um sinal é assim gerado o qual previne a fosforilação e a degradação de Armadilo/β(beta)-catenina, sucessivamente induzindo à estabilização de β-catenina (Perrimon (1994) Cell 76:781-784). Esta estabilização é ocasionada pela associação de Dvl com axina (Zeng et al. (1997) Cell 90:181-192), uma proteína de sustentação que carrega várias proteínas juntas, incluindo GSK3, APC, CK1, e β-catenina, para formar o complexo de destruição de β-catenina.

[005] A trilha do receptor de proteína *Frizzled* tipo *Wingless* (Wnt) envolve genes regulatórios importantes que carregam polimorfismos associados com carcinomas primários. No curso da sinalização à jusante, β-catenina citosólica acumula, tranloca no núcleo e em seguida realça a expressão de gene complexando com outros fatores de transcrição Uthoff et al., *Mol Carcinog,* 31:56-62 (2001). Na ausência dos sinais de Wnt, β-catenina citosólica livre é incorporado em um complexo consistindo em Axina, o produto de gene de polipose adenomatosa coli (APC), e sintase cinase de glicogênio (GSK)-3β. A fosforilação conjuncional de Axina, APC, e β-catenina por GSK-3β designa β-catenina para a trilha de ubiquitina e degradação por proteassomas Uthoff et al., *Mol Carcinog,* 31:56-62 (2001); Matsuzawa et al., *Mol Cell,* 7:915-926 (2001).

[006] *Disheveled* (Dvl) é um mediador positivo da sinalização de Wnt posicionado à jusante dos receptores frisados e a jusante de βcatenina. GSK-3 fosforila várias proteínas na trilha de Wnt e é instrumental na regulação à jusante de βcatenina. As mutações no gene APC são um evento de iniciação para ambas tumorigênese coloretal esporádica e hereditária. Os mutantes de APC são relevantes na tumorigênese, uma vez que a proteína anormal é uma parte integral da

cascata de sinalização de Wnt. O produto de proteína contém vários domínios funcionais agindo como sítios de ligação e degradação para βcatenina. As mutações que ocorrem no segmento amino-terminal de βcatenina são normalmente envolvidas na degradação mediada por ubiquitina, dependente de fosforilação e, desse modo, estabiliza β catenina. Quando a catenina citoplasmática estabilizada acumula, ela transloca-se ao núcleo interagindo com o grupo de mobilidade elevada Tcf/Lef dos fatores de transcrição que modulam a expressão de oncogenes tal como c-myc.

[007] Sabe-se que a sinalização de Wnt/β-catenina promove a sobrevivência celular em vários tipos de célula Orford et al., *J Cell Biol,* 146:855-868 (1999); Cox et al., *Genetics,* 155:1725-1740 (2000); Reya et al., *Immunity,* 13:15-24 (2000); Satoh et al., *Nat Genet,* 24:245-250 (2000); Shin et al., *Journal of Biological Chemistry,* 274:2780-2785 (1999); Chen et al., *J Cell Biol,* 152:87-96 (2001); Ioannidis et al., *Nat Immunol,* 2:691-697 (2001). Acredita-se também que a trilha de sinalização está associada à progressão e/ou desenvolvimento de tumor (Polakis et al., *Genes Dev,* 14:1837-1851 (2000); Cox et al., *Genetics,* 155:1725-1740 (2000); Bienz et al., *Cell,* 103:311-320 (2000); You et al., *J Cell Biol,* 157:429-440 (2002)). A ativação anormal da trilha de sinalização de Wnt está associada a uma variedade de cânceres humanos, correlacionando com a super-expressão ou amplificação de c-Myc (Polakis et al., *Genes Dev,* 14:1837-1851 (2000); Bienz et al., *Cell,* 103:311-320 (2000); Brown et al., *Breast Cancer Res,* 3:351-355 (2001); He et al., *Science,* 281:1509-1512 (1998); Miller et al., *Oncogene,* 18:7860-7872 (1999). Além disso, c-Myc foi identificado como um dos alvos transcricionais do β-catenina/Tcf nas células de câncer colorretal (He et al., *Science,* 281:1509-1512 (1998); de La Coste et al., *Proc Natl Acad Sci USA,* 95:8847-8851 (1998); Miller et al., *Oncogene,* 18:7860-7872 (1999); You et al., *J Cell Biol,* 157:429-440

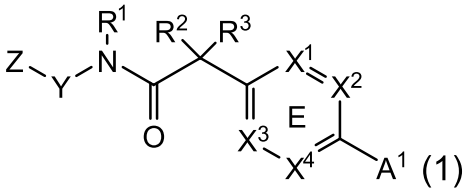
(2002)).

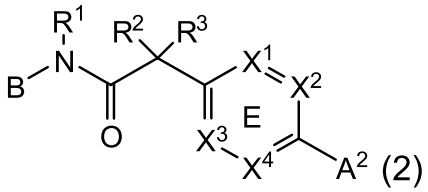
[008] Desse modo, existe uma necessidade de agentes e métodos que modulem a trilha de sinalização de Wnt, desse modo tratando, diagnosticando, prevenindo e/ou melhorando os distúrbios relacionados com a sinalização de Wnt.

Descrição da Invenção

[009] A presente invenção se refere às composições e métodos para modular a trilha de sinalização de Wnt.

[0010] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto tendo a Fórmula (1) ou (2):

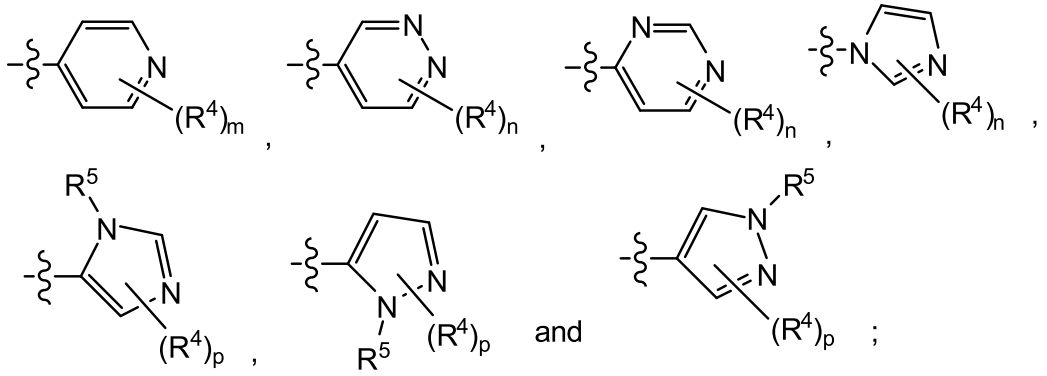

(1)


(2)

[0011] ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que:

[0012] o anel E é uma heteroarila ou arila opcionalmente substituída;

[0013] A^1 e A^2 são independentemente um C_{1-5}heterociclo, quinolinila, ou uma heteroarila selecionada de:


and

[0014] em que qualquer heterociclo de A^1 e A^2 pode ser opcionalmente substituído com $–LC(O)R^{10}$;

[0015] em que o nitrogênio pode ser opcionalmente oxidado (ver, por exemplo, o composto 156 da tabela 1).

[0016] B é benzotiazolila, quinolinila ou isoquinolinila, cada um dos

quais é opcionalmente substituído com 1-3 grupos R^6;

[0017] X^1, X^2, X^3 e X^4 são independentemente CR^7 ou N;

[0018] Y é fenila ou uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0019] Z é arila, C_{1-5} heterociclo, ou uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0020] cada Y e Z são opcionalmente substituídos com 1-3 grupos R^6;

[0021] R^1 e R^5 são independentemente H ou C_{1-6} alquila;

[0022] R^2 e R^3 são independentemente H, C_{1-6} alquila ou halo;

[0023] R^4 é halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, alcóxi ou amino;

[0024] R^6 é hidrogênio, halo, C_{1-6}alcóxi, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)OR^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; halo, CN, -L-W, NR^8R^9, $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)OR^{10}$, $-L-C(O)NR^8R^9$, OR^{10}; $-L-S(O)_2R^{10}$ ou $–L-S(O)_2NR^8R^9$;

[0025] R^7 é H, halo, C_{1-6} alcóxi, $-L-S(O)_2R^{10}$, ciano, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila, opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; NR^8R^9, $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)NR^8R^9$, OR^{10}; $-L-S(O)_2R^{10}$ ou $–L-S(O)_2NR^8R^9$;

[0026] R^8 e R^9 são independentemente H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; ou R^8 e R^9 juntos com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel;

[0027] R^{10} é H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano;

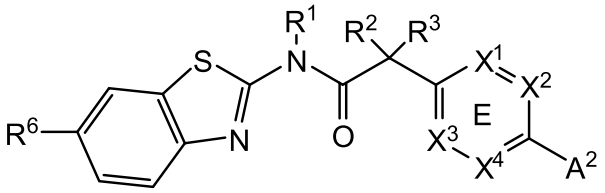
[0028] L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$ em que R é H ou C_{1-6} alquila;

[0029] W é C_{3-7}cicloalquila, C_{1-5}heterociclo, arila ou heteroarila;

[0030] m é 0-4; n é 0-3; e p é 0-2; e os solvatos, hidratos, derivado de n-óxido ou pró-fármacos dos mesmos.

[0031] Na Fórmula acima (1), Y é fenila, tiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila ou pirazinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6. Em outros exemplos, Z é fenila, piridila, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinila, piperidinila, morfolinila, pirazol ou 1,2,3,6-tetra-hidropiridina, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6.

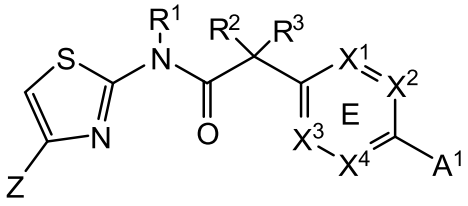
[0032] Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (3):



(3)

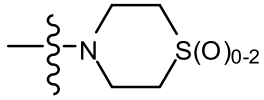
[0033] em que R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, A^2 e R^6 são como acima definidos.

[0034] Em outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (4):

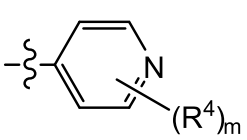
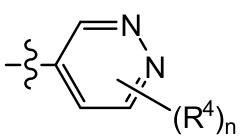
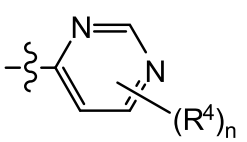
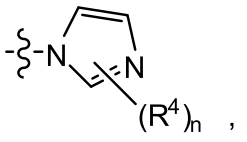
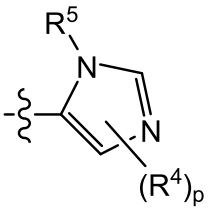
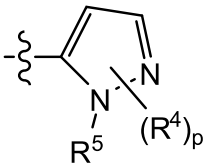
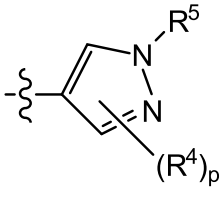


(4)

[0035] em que R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, A^1 e Z são como definidos acima.

[0036] Em qualquer uma das Fórmulas acima (1), (2), (3) ou (4), A^1 e A^2 são independentemente morfolinila, piperazinila, quinolinila, 

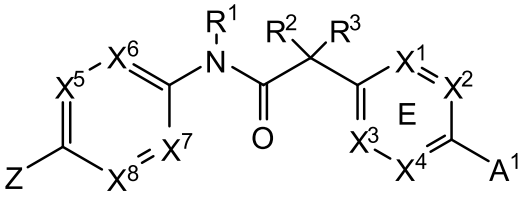
, ou uma heteroarila selecionada do grupo:

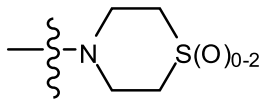

,

,

,

,

,

and

;

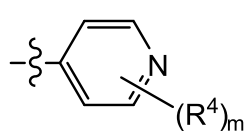
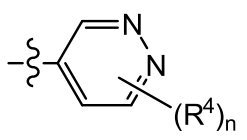
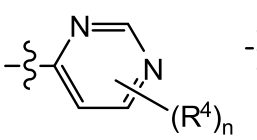
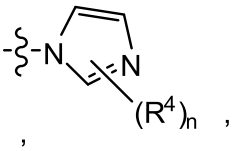
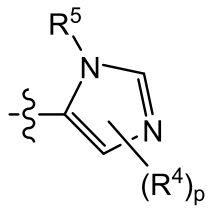
[0037] em que qualquer heterociclo de A^1 e A^2 pode ser opcionalmente substituído com $–C(O)CH_3$; em que R^4 e n são como acima definidos.

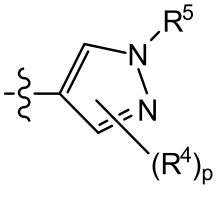
[0038] Em alguns exemplos, o anel E em qualquer uma das Fórmulas acima (1), (2), (3) ou (4) é fenila, piridila ou pirimidinila, cada um dos quais opcionalmente substituído com R^7, em que R^7 é como acima definido. Nos exemplos particulares, R^7 pode ser H, halo, ciano ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada.

[0039] Em ainda outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (5):


(5)

[0040] em que A^1 é piperazinila substituída com $–C(O)CH_3$,  ou selecionado de:


,

,

,

,

,

e

;

[0041] o anel E é fenila ou um de X^1, X^2, X^3 e X^4 é N e os outros são CR^7;

[0042] um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CR^{11};

[0043] Z é um heterociclo de 6 membros ou uma heteroarila de 6 membros, cada qual contendo 1-2 heteroátomos de nitrogênio e cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6;

[0044] R^1, R^2 e R^3 são H ou C_{1-6} alquila;

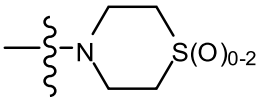
[0045] R^4 e R^6 são independentemente hidrogênio, ciano, C_{1-6}alcóxi, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)OR^{10}$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;

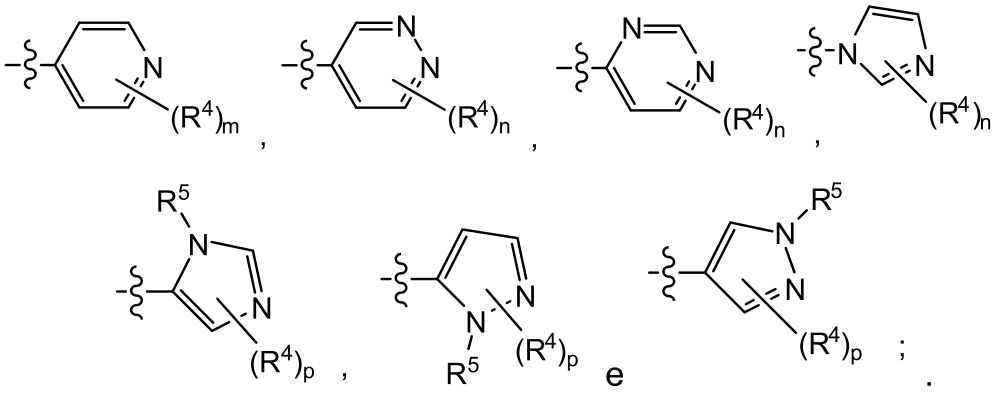
[0046] R^{10} é C_{1-6} alquila ou -L-W;

[0047] L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$ em que R é H ou C_{1-6} alquila;

[0048] W é C_{3-7}cicloalquila;

[0049] R^7 e R^{11} são independentemente H, halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, -$S(O)_2R^{10}$, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada; e m e n são independentemente 0-1.

[0050] Em outra modalidade, com referência à Fórmula (5), A^1 é piperazinila substituída com $–C(O)CH_3$,  ou selecionado de:



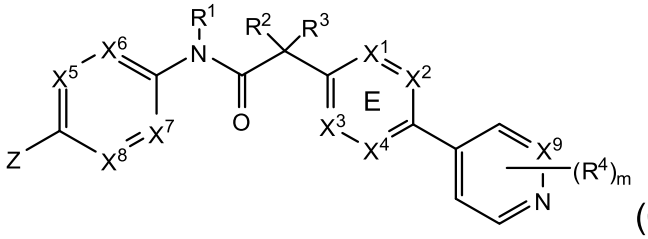
[0051] o anel E é fenila ou um de X^1, X^2, X^3 e X^4 é N e os outros são CR^7;

[0052] um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CR^{11}; Z é um

heterociclo de 6 membros ou uma heteroarila de 6 membros, cada qual contendo 1-2 heteroátomos de nitrogênio e cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6; R^1, R^2 e R^3 são H ou C_{1-6} alquila; R^4 e R^6 são independentemente hidrogênio, ciano, C_{1-6}alcóxi, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)OR^{10}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila; R^{10} é C_{1-6} alquila ou -L-W; L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$ em que R é H ou C_{1-6} alquila; W é C_{3-7}cicloalquila; R^7 e R^{11} são independentemente H, halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, -$S(O)_2R^{10}$, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada; e m e n são independentemente 0-2.

[0053] Em alguns exemplos, R^{10} na Fórmula (5) é C_{1-6} alquila. Em outros exemplos, Z na Fórmula (5) é uma heteroarila de 6 membros contendo 2 heteroátomos de nitrogênio, ou um C_4 heterociclo de 6 membros contendo 2 heteroátomos de nitrogênio. Em ainda outros exemplos, um de X^1, X^2, X^3 e X^4 é N e os outros são CR^7.

[0054] Em ainda outra modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula (6):



(6)

[0055] em que X^1, X^2, X^3 e X^4 é selecionado de N e CR_7; um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CH; X^9 é selecionado de N e CH; Z é selecionado de fenila, pirazinila, piridinila e piperazinila; em que cada fenila, pirazinila, piridinila ou piperazinila de Z é opcionalmente substituída com um grupo R^6; R^1, R^2 e R^3 são hidrogênio; m é 1; R^4 é selecionado de hidrogênio, halo, diflúormetila, triflúormetila e metila; R^6 é selecionado de hidrogênio, halo e -$C(O)R^{10}$; em que R^{10} é metila; e R^7 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano, metila e triflúormetila.

[0056] Em qualquer uma das Fórmulas acima (1), (2), (3), (4), (5) ou

(6), R^1, R^2 e R^3 podem ser H. Em outros exemplos, R^4 e R^6 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, triflúormetila, metila e $-C(O)CH_3$.

[0057] Exemplos dos compostos da invenção incluem, porém não são limitados a: 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-1-carboxilato de terc-butila; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(quinolin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(quinolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metanossulfonil-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-flúor-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(piridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-(isoquinolin-3-il)-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; N-(6-flúor-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(piridin-4-il)fenil]-N-(quinolin-2-il)acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-2-il]acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-

N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(triflúormetóxi)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-etilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida; 2-[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(4-flúorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[4-(3,4-diflúorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-metilfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(2-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilpirazin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil]-N-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida; N-[5-(3-metilfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-3-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(4-fenilfenil)acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(2-fenilpirimidin-5-il)acetamida; 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-

il)fenil]acetamida; N-[5-(3-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-{5-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-2-il}-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)fenil]acetamida; N-(6-flúor-1,3-benzotiazol-2-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida; N-(6-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)-N-metil-2-[4-(piridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(piridazin-4-il)fenil]-N-[4-(piridin-3-il)fenil]acetamida; N-(6-fenilpiridazin-3-il)-2-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[4-(piridazin-4-il)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-4-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[5-(3-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(piridazin-3-il)piridin-2-il]-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(3-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[5-(3-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[5-(piridazin-4-il)piridin-2-il]acetamida; N-[5-(3-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[6-

(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(1-acetil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-1-carboxilato de metila; N-[6-(1-metanossulfonil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; 2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(piridin-2-il)piridin-2-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(5-fenilpirimidin-2-il)acetamida; N-[5-(3-flúorfenil)pirimidin-2-il]-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-1-carboxilato de etila; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-1-carboxilato de propan-2-ila; 4-(5-{2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamido}piridin-2-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridina-1-carboxilato de 1-metilciclopropila; 2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]-N-[6-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil]acetamida; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[4-(piridazin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil]acetamida; N-[6-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(1-etil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-il]-2-[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]acetamida; N-[6-(3-flúorfenil)piridin-3-il]-2-[6-(2-metilpiridin-4-

il)piridin-3-il]acetamida; N-(6-fenilpiridazin-3-il)-2-[6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida; 2-[6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-(6-fenilpiridazin-3-il)acetamida; e N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida; N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; N-(6-(1-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida; 4-(5-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila; N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida; N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida; N-(2-(3-flúorfenil)pirimidin-5-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila; N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de metila; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-

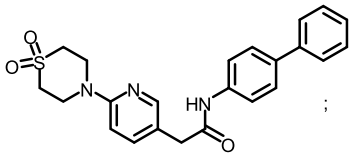
N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila; 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida; 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida; N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida; 1-óxido de 2-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)-5-(pirazin-2-il)piridina; 1'-óxido de 2',3-dimetil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)-2,4'-bipiridina; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; N-(5-(4-isobutirilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (R)-N-(6-(4-acetil-3-

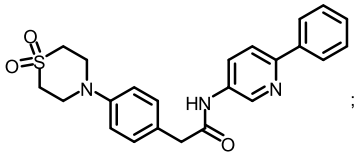
metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (S)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (S)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (R)-N-(6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de metila; 4-(6-(2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de metila; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de etila; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida; 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(4-propionilpiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; (S)-N-(5-(4-acetil-3-

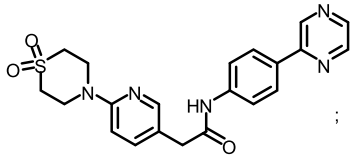
metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; (R)-N-(5-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 4-(6-(2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de isopropila; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-flúorpirimidin-4-il)fenil)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acetamida; N-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-flúorpirimidin-4-il)-3-metilfenil)acetamida; 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-

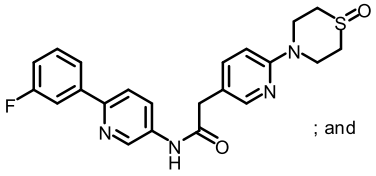
acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida; 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida; 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; 2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; e 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida; ou sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

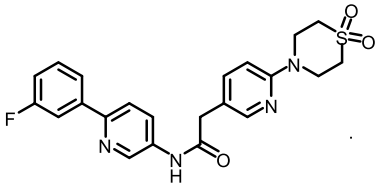
[0058] Em outra modalidade são compostos selecionados do grupo consistindo em:


;

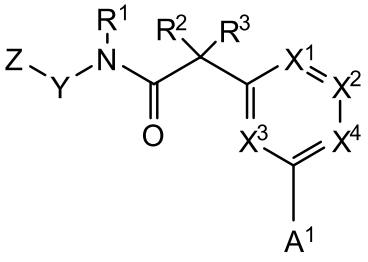

;

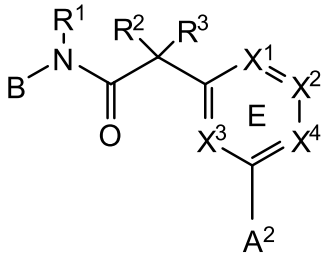

;


; and


.

[0059] Em outra modalidade são compostos tendo a Fórmula (10) ou (11):

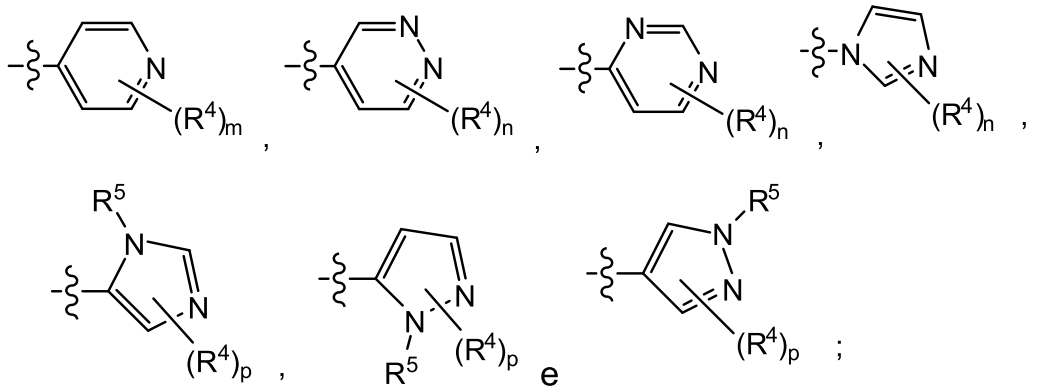

(10)


(11)

[0060] ou um sal fisiologicamente aceitável dos mesmos, em que:

[0061] o anel E é uma heteroarila ou arila opcionalmente substituída;

[0062] A^1 e A^2 são independentemente um C_{1-5}heterociclo, quinolinila, ou uma heteroarila selecionada do grupo:



[0063] em que qualquer heterociclo de A^1 e A^2 pode ser opcionalmente substituído com $–LC(O)R^{10}$;

[0064] em que o nitrogênio pode ser opcionalmente oxidado (ver, por exemplo, o composto 156 da tabela 1).

[0065] B é benzotiazolila, quinolinila ou isoquinolinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-3 grupos R^6;

[0066] X^1, X^2, X^3 e X^4 são independentemente CR^7 ou N;

[0067] Y é fenila ou uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0068] Z é arila, C_{1-5} heterociclo, ou uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S;

[0069] cada Y e Z são opcionalmente substituídos com 1-3 grupos R^6;

[0070] R^1 e R^5 são independentemente H ou C_{1-6} alquila;

[0071] R^2 e R^3 são independentemente H, C_{1-6} alquila ou halo;

[0072] R^4 é halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, alcóxi ou amino;

[0073] R^6 é hidrogênio, halo, C_{1-6}alcóxi, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)OR^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino,

hidroxila, alcóxi ou ciano; halo, CN, -L-W, NR^8R^9, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)OR^{10}$, -L-$C(O)NR^8R^9$, OR^{10}; -L-$S(O)_2R^{10}$ ou –L-$S(O)_2NR^8R^9$;

[0074] R^7 é H, halo, C_{1-6} alcóxi, -L-$S(O)_2R^{10}$, ciano, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila, opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; NR^8R^9, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)NR^8R^9$, OR^{10}; -L-$S(O)_2R^{10}$ ou –L-$S(O)_2NR^8R^9$;

[0075] R^8 e R^9 são independentemente H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; ou R^8 e R^9 juntos com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel;

[0076] R^{10} é H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano;

[0077] L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$ em que R é H ou C_{1-6} alquila;

[0078] W é C_{3-7}cicloalquila, C_{1-5}heterociclo, arila ou heteroarila;

[0079] m é 0-4; n é 0-3; e p é 0-2; e os solvatos, hidratos, derivado de n-óxido ou pró-fármacos dos mesmos.

[0080] Em outra modalidade são compostos das Fórmulas 10 e 11 selecionados do grupo consistindo em:

[0081] N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida;

[0082] N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenil)acetamida;

[0083] 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida;

[0084] N-(6-fenilpiridin-3-il)-2-(3-(piridazin-4-il)fenil)acetamida;

[0085] 2-(3-(2-metoxipiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida;

[0086] N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida;

[0087] 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(piridazin-3-il)fenil)acetamida;

[0088] 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida;

[0089] 2-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-(pirazin-2-il)piridin-3-il)acetamida;

[0090] 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-6-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida;

[0091] 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida;

[0092] 2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-fenilpiridin-3-il)acetamida;

[0093] N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida;

[0094] 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

[0095] N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetamida;

[0096] e

[0097] N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-ciano-2'-metil-3,4'-bipiridin-5-il)acetamida,

[0098] ou um sal farmaceuticamente aceitável dos memos.

[0099] Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto tendo a Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ou (6), e um veículo fisiologicamente aceitável.

[00100] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece métodos para inibir a sinalização de Wnt em uma célula, compreendendo contactar a célula com uma quantidade efetiva de um composto tendo a Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ou (6), ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[00101] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece métodos para inibir um gene porco-espinho em uma célula, compreendendo contatar a célula com uma quantidade eficaz de um composto tendo a Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ou (6), ou uma composição farmacêutica do mesmo.

[00102] A invenção também fornece métodos para tratar, melhorar

ou prevenir um distúrbio mediado por Wnt em um mamífero sofrendo deste, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto tendo a Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ou (6), ou uma composição farmacêutica do mesmo, e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico. Alternativamente, a presente invenção fornece para o uso de um composto tendo a Fórmula (1), (2), (3), (4), (5) ou (6), e opcionalmente em combinação com um segundo agente terapêutico, na fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio mediado por Wnt.

[00103] Os compostos da invenção podem ser administrados, por exemplo, a um mamífero sofrendo de um distúrbio mediado por Wnt selecionado de queloides, fibrose tais como fibrose de pele, fibrose pulmonar idiopática, fibrose intersticial renal e fibrose de fígado; proteinúria, rejeição a enxerto de rim, osteoartrite, doença de Parkinson, edema macular cistoide (CME) tal como CME associado com uveíte; retinopatia tal como retinopatia diabética ou retinopatia de prematuridade; degeneração macular e um distúrbio proliferativo celular associado com atividade de sinalização de Wnt anormal.

[00104] Nos exemplos particulares, os compostos da invenção podem ser usados sozinhos ou em combinação com um agente quimioterapêutico para tratar um distúrbio proliferativo celular, incluindo, porém não limitado a, câncer colorretal, câncer de mama, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, carcinoma de célula escamosa esofágica, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer gástrico, câncer pancreático, leucemia, linfoma, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma, osteosarcoma, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, rabdomissarcoma, tumor cerebral, tumor de Wilm, carcinoma de célula basal, melanoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer cervical e câncer de próstata.

Definições

[00105] "Alquila" se refere a uma porção e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo, alcóxi e alquila substituída por halo, e pode ser de cadeia reta ou ramificada. Uma alquinila, alquenila ou alquila opcionalmente substituída, como usada aqui pode ser opcionalmente halogenada (por exemplo, CF_3), ou pode ter um ou mais carbonos que é substituído ou substituído com um heteroátomo, tal como NR, O ou S (por exemplo, $–OCH_2CH_2O–$, alquiltióis, tioalcóxi, alquilaminas, etc).

[00106] Um "anel carbocíclico" como usado aqui se refere a um anel policíclico pontificado, bicíclico fundido ou monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado contendo átomos de carbono, o qual pode opcionalmente ser substituído, por exemplo, com =O. Exemplos de anéis carbocíclicos incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclopropileno, cicloexanona etc.

[00107] Um "anel heterocíclico" como usado aqui é como definido para um anel carbocíclico acima, em que um ou mais carbonos de anel é um heteroátomo. Por exemplo, um anel heterocíclico pode conter N, O, S, -N=, C(O) (ver, por exemplo, o composto 141, tabela 1), -S-, -S(O), $-S(O)_2-$, ou -NR- em que R pode ser hidrogênio, C_{1-4}alquila ou um grupo de proteção. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, porém não são limitados a, morfolino, pirrolidinila, pirrolidinil-2-ona, piperazinila, piperidinila, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ila etc.

[00108] Como usado aqui, um átomo de H em quaisquer grupos substituintes (por exemplo, CH_2) abrange todas as variações isotópicas adequadas, por exemplo, H, ^2H e ^3H.

[00109] Uma "proteína Wnt" é um ligante da trilha de sinalização de Wnt componente que liga-se a um receptor de *Frizzled* a fim de ativar a sinalização de Wnt. Exemplos específicos das proteínas Wnt incluem pelo menos 19 membros, incluindo: Wnt-1 (RefSeq.: NM_005430), Wnt-

2 (RefSeq.: NM_003391), Wnt-2B (Wnt-13) (RefSeq.: NM_004185), Wnt-3 (ReSeq.: NM_030753), Wnt3a (RefSeq.: NM_033131), Wnt-4 (RefSeq.: NM_030761), Wnt-5A (RefSeq.: NM_003392), Wnt-5B (RefSeq.: NM_032642), Wnt-6 (RefSeq.: NM_006522), Wnt-7A (RefSeq.: NM_004625), Wnt-7B (RefSeq.: NM_058238), Wnt-8A (RefSeq.: NM_058244), Wnt-8B (RefSeq.: NM_003393), Wnt-9A (Wnt-14) (RefSeq.: NM_003395), Wnt-9B (Wnt-15) (RefSeq.: NM_003396), Wnt-10A (RefSeq.: NM_025216), Wnt-10B (RefSeq.: NM_003394), Wnt-11 (RefSeq.: NM_004626), Wnt-16 (RefSeq.: NM_016087)). Ao mesmo tempo em que cada membro possui graus de variação da identidade de sequência, cada qual contém 23-24 resíduos de cisteína conservados os quais exibem espaçamento altamente conservado. McMahon, A P et al., Trends Genet. 8: 236-242 (1992); Miller J R., *Genome Biol*. 3 (1): 3001.1-3001.15 (2002). Para os propósitos da invenção, uma proteína Wnt e variantes ativos da mesma é uma proteína que liga-se a um *Frizzled* ECD ou componente de CRD de um tal Frz ECD.

[00110] Um "distúrbio mediado por Wnt" é um distúrbio, condição ou estado de doença caracterizado pela sinalização de Wnt anormal. Em um aspecto específico, a sinalização de Wnt anormal é um nível de sinalização de Wnt em uma célula ou tecido suspeita de estar doente que exceda o nível de sinalização de Wnt em um tecido ou célula não doente similar. Em um aspecto específico, um distúrbio mediado por Wnt inclui câncer.

[00111] O termo "câncer" se refere à condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada pelo crescimento/proliferação celular desregulada. Exemplos de câncer incluem, porém não são limitados a: carcinoma, linfoma, blastoma, e leucemia. Exemplos mais particulares de cânceres incluem, porém não são limitados a: leucemia linfocítica crônica (CLL), pulmão, incluindo

célula não pequena (NSCLC), mama, ovário, cervical, endometrial, próstata, colorretal, carcinoide intestinal, bexiga, gástrico, pancreático, hepático (hepatocelular), hepatoblastoma, esofágico, adenocarcinoma pulmonar, mesotelioma, sarcoma sinovial, osteossarcoma, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço, angiofibromas nasofaríngeos juvenis, lipossarcoma, tiroide, melanoma, carcinoma de célula basal (BCC), meduloblastoma e desmoide.

[00112] "Tratando" ou "tratamento" ou "alívio" se refere igualmente às medidas preventivas ou profiláticas e tratamento terapêutico, em que o objetivo é prevenir ou diminuir (reduzir) a condição ou distúrbio ou doença patológica alvejada. Aqueles em necessidade de tratamento incluem aqueles já com o distúrbio, bem como aqueles propensos a ter o distúrbio ou aqueles em quem o distúrbio deve ser prevenido (profilaxia). Quando o distúbio mediado por Wnt é câncer, um indivíduo ou mamífero é bem sucedidamente "tratado" ou exibe uma sobrecarga de tumor reduzida se, após receber uma quantidade terapêutica de um antagonista de Wnt de acordo com os métodos da presente invenção, o paciente exibe redução observável e/ou avaliável na ausência de um ou mais dos seguintes: redução no número de células de câncer ou ausência das células de câncer; redução no tamanho do tumor; inibição da infiltração de célula de câncer em órgãos periféricos incluindo a expansão do câncer no tecido macio e osso; inibição da metástase de tumor; inibição, até certo ponto, do desenvolvimento do tumor; e/ou conforto até certo ponto, um ou mais dos sintomas associados com o câncer específico; mortalidade e morbidez reduzida, e melhora na qualidade das características de vida. De certa forma o antagonista de Wnt pode prevenir o crescimento e/ou matar as células de câncer existentes, ele pode ser citostático e/ou citotóxico. A redução destes sinais ou sintomas pode também ser sentida pelo paciente.

[00113] "Mamífero" se refere a qualquer animal classificado como um

mamífero, incluindo seres humanos, animais domésticos e de fazenda, e zoológico, esportes ou animais de estimação, tais como cachorros, gatos, gado , cavalos, carneiro, porcos, cabras, coelhos etc. Em certas modalidades, o mamífero é ser humano.

[00114] A administração "em combinação com" um ou mais agentes terapêuticos inclui a administração simultânea (concorrente) e consecutiva em qualquer ordem.

[00115] O termo "combinação farmacêutica" como usado aqui se refere a um produto obtido da mistura ou combinação de ingredientes ativos, e inclui igualmente combinações fixas e não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula (1) e um coagente, são igualmente administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma dosagem ou entidade única. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula (1) e um coagente, são igualmente administrados a um paciente como entidades separadas simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente sem nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente efetivos dos ingredientes ativos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

[00116] "Veículos", como usado aqui, incluem veículos farmaceuticamente aceitáveis, excipientes ou estabilizantes os quais são não tóxicos às células ou mamífero sendo exposto a eles nas dosagens e concentrações usadas. Frequentemente o veículo fisiologicamente aceitável é uma solução tamponada por pH aquosa. Exemplos de veículos fisiologicamente aceitáveis incluem tampões tais como fosfato, citrato, e outros ácidos orgânicos; antioxidantes incluindo ácido ascórbico; polipeptídeo de peso molecular baixo (menos do que

cerca de 10 resíduos); proteínas, tal como albumina do soro, gelatina, ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tal como polivinilpirrolidona; aminoácidos tal como glicina, glutamina, asparagina, arginina ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos, e outros carboidratos incluindo glicose, manose, ou dextrinas; agentes de quelação tal como EDTA; álcoois de açúcar tal como manitol ou sorbitol; contra-íons de formação de sal tal como sódio; e/ou tensoativos não iônicos tal como TWEEN®, polietileno glicol (PEG), e PLURONICS®.

[00117] Uma "quantidade eficaz" de um composto (por exemplo, um antagonista de Wnt) é uma quantidade suficiente para realizar um propósito especificamente estabelecido. Uma "quantidade eficaz" pode ser determinada empiricamente e de uma forma de rotina para o propósito estabelecido.

[00118] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um antagonista de Wnt efetiva para "tratar" um distúrbio mediado por Wnt em um indivíduo ou mamífero. No caso de câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco pode reduzir o número de células de câncer; reduzir o tamanho do câncer; inibir (isto é, de certa forma retarda ou interromper) a infiltração de célula de câncer nos órgãos periféricos; inibir a metástase de tumor; inibir, até certo ponto, o crescimento de tumor; e/ou abranda até certo ponto um ou mais dos sintomas associados com o câncer. Ver a definição aqui de "tratando". De certa forma o fármaco pode prevenir o crescimento e/ou matar as células de câncer existentes, ele pode ser citostático e/ou citotóxico.

[00119] Um "agente quimioterapêutico" é um composto químico útil no tratamento de câncer. Exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem agentes de alquilação tais como tiotepa e CYTOXAN® ciclosfosfamida; sulfonatos de alquila tais como bussulfan, improssulfan e pipossulfan; aziridinas tais como benzodopa, carboquona,

meturedopa, e uredopa; etileniminas e metilamelaminas incluindo altretamina, trietilenemelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina e bulatacinona); delta-9-tetra-hidrocanabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapacona; lapacol; colquicinas; ácido betulínico; uma camptotecina (incluindo o análogo sintético topotecan (HYCAMTIN®), CPT-11 (irinotecan, CAMPTOSAR®), acetilcamptotecina, escopolectina, e 9-aminocamptotecina); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); podofilotoxina; ácido podofilínico; teniposídeo; criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; sarcodictiína; espongistatina; mostardas de nitrogênio tais como clorambucila, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracila; nitrosureias tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, e ranimnustina; antibióticos tais como antibióticos de enediína (por exemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gama1I e caliqueamicina ômega I1 (ver, por exemplo, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)); dinemicina, incluindo dinemicina A; uma esperamicina; bem como cromóforo de neocarzinostatina e cromóforos antibióticos de enediína de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® doxorrubicina (incluindo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina e deoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina,

marcelomicina, mitomicinas tais como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabólitos tais como metotrexato e 5-flúoruracila (5-FU); análogos de ácido fólico tais como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tais como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; androgênios tais como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostana, testolactona; anti-supra-renais tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tais como ácido frolínico; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracila; ansacrina; bestrabucila; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptínio; uma epotilona; etoglucid; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinan; lonidainina; maitansinoides tais como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; 2-etilidrazida; procarbazina; complexo de polissacarídeo PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxaoe; rizoxina; sizofurano; espirogermânio; ácido tenuazônico; triaziquona; 2,2′,2″-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente T-2 toxina, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina (ELDISINE®, FILDESIN®); dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosídeo ("Ara-C"); tiotepa; taxoides, por exemplo, TAXOL® paclitaxel (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), formulação de nanopartícula construída por albumina livre de Cremofor ABRAXANE® de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.), e TAXOTERE® doxetaxel (Rhône-Poulenc

Rorer, Antony, France); clorambucila; gencitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina tais como cisplatina e carboplatina; vinblastina (VELBAN®); platina; etoposídeo (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina (ONCOVIN®); oxaliplatina; leucovovina; vinorrelbina (NAVELBINE®); novantrona; edatrexato; daunomicina; aminopterina; ibandronato; inibidor de topoisomerase RFS 2000; diflúormetilornitina (DMFO); retinoides tal como ácido retinoico; capecitabina (XELODA®); sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos ou derivados de qualquer um acima; bem como combinações de dois ou mais dos acima tal como CHOP, uma abreviação para uma terapia combinada de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, e prednisolona, e FOLFOX, uma abreviação para um regime de tratamento com oxaliplatina (ELOXATIN®) combinado com 5-FU e leucovovina.

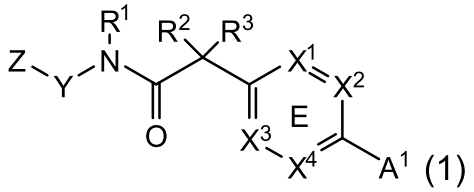
[00120] Além disso, um "agente quimioterapêutico" pode incluir agentes anti-hormonais que agem para regular, reduzir, bloquear, ou inibir os efeitos dos hormônios que podem promover o desenvolvimento de câncer, e são frequentemente na forma de tratamento sistêmico, ou de todo o corpo. Eles podem ser hormônios propriamento ditos. Exemplos incluem antiestrogênios e moduladores de receptor de estrogênio seletivo (SERMs), incluindo, por exemplo, tamoxifeno (incluindo NOLVADEX® tamoxifeno), EVISTA® raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona, e FARESTON® toremifeno; antiprogesteronas; sub-reguladores do receptor de estrogênio (ERDs); agentes que funcionam para suprimir ou interromper os ovários, por exemplo, agonistas de hormônio de liberação de hormônio de leutinização (LHRH) tais como acetato de leuprolida LUPRON® e ELIGARD®, acetato de goserelina, acetato de buserelina e tripterelina; outros antiandrogênios tais como flutamida, nilutamida e bicalutamida; e inibidores de aromatase que inibem a

enzima aromatase, que regula a produção de estrogênio nas glândulas suprarrenais, tais como, por exemplo, 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, acetato de megestrol MEGASE®, AROMASIN® exemestano, formestanie, fadrozol, RIVISOR® vorozol, FEMARA® letrozol, e ARIMIDEX® anastrozol. Além disso, tal definição de agentes quimioterapêuticos inclui bisfosfonatos tal como clodronato (por exemplo, BONEFOS® ou OSTAC®), DIDROCAL® etidronato, NE-58095, ácido zoledrônico/zoledronato ZOMETA®, FOSAMAX® alendronato, AREDIA® pamidronato, SKELID® tiludronato, ou ACTONEL® risedronato; bem como troxacitabina (um análogo de citosina de nucleosídeo de 1,3-dioxolano); oligonucleotídeos antissentido, particularmente aqueles que inibem a expressão de genes nas trilhas de sinalização envolvidas na proliferação celular anormal, tal como, por exemplo, PKC-alfa, Raf, H-Ras, e receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF-R); vacinas tais como THERATOPE® vacina e vacinas de terapia de gene, por exemplo, ALLOVECTIN® vacina, LEUVECTIN® vacina, e VAXID® vacina; inibidor de topoisomerase 1 LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; ditosilato de lapatinib (um inibidor de molécula pequena de tirosina cinase dual ErbB-2 e EGFR também conhecido como GW572016); e sais farmaceuticamente aceitáveis, ácidos ou derivados de qualquer um acima.

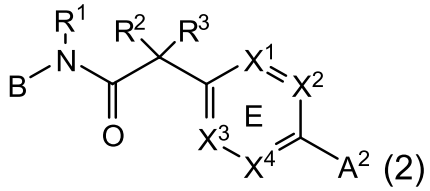
Métodos de realizar a Invenção

[00121] A presente invenção se refere às composições e métodos para modular a trilha de sinalização de Wnt.

[00122] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto tendo a Fórmula (1) ou (2):

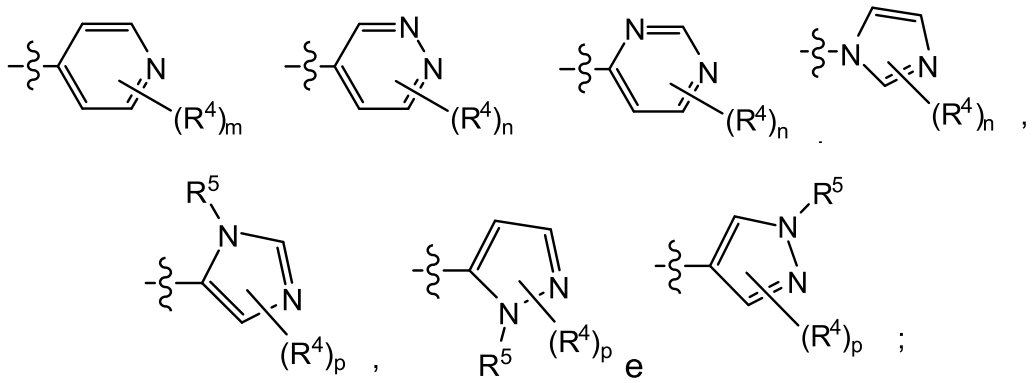


(1)



(2)

[00123] ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que: o anel E é uma heteroarila ou arila opcionalmente substituída; A^1 e A^2 são independentemente um C_{1-5}heterociclo, quinolinila, ou uma heteroarila selecionada do grupo:

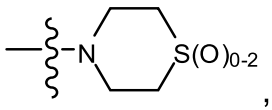


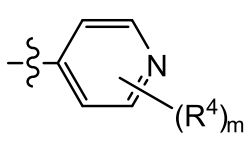
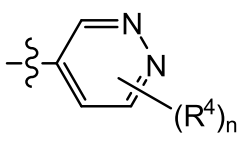
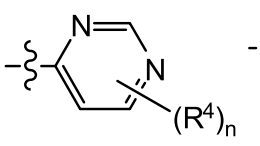
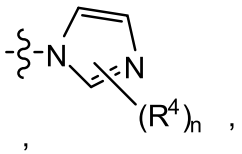
[00124] em que qualquer heterociclo de A^1 e A^2 pode ser opcionalmente substituído com $–LC(O)R^{10}$; B é benzotiazolila, quinolinila ou isoquinolinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-3 grupos R^6; X^1, X^2, X^3 e X^4 são independentemente CR^7 ou N; Y é fenila ou uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S; Z é arila, C_{1-5} heterociclo, ou uma heteroarila de 5-6 membros contendo 1-2 heteroátomos selecionados de N, O e S; cada Y e Z são opcionalmente substituídos com 1-3 grupos R^6; R^1 e R^5 são independentemente H ou C_{1-6} alquila; R^2 e R^3 são independentemente H, C_{1-6} alquila ou halo; R^4 é halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, alcóxi ou amino; R^6 é hidrogênio, halo, C_{1-6}alcóxi, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)OR^{10}$, $–C(O)R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; halo, CN, -L-W, NR^8R^9, $-L-C(O)R^{10}$, $-L-C(O)OR^{10}$, $-L-C(O)NR^8R^9$, OR^{10}; $-L-S(O)_2R^{10}$ ou –L-

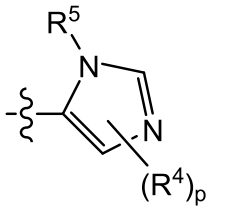
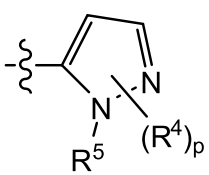
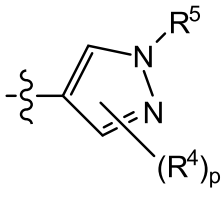
$S(O)_2NR^8R^9$; R^7 é H, halo, C_{1-6} alcóxi, -L-$S(O)_2R^{10}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; NR^8R^9, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)NR^8R^9$, OR^{10}; -L-$S(O)_2R^{10}$ ou –L-$S(O)_2NR^8R^9$; R^8 e R^9 são independentemente, H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; ou R^8 e R^9 juntos com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel; R^{10} é H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$ em que R é H ou C_{1-6} alquila; W é C_{3-7}cicloalquila, C_{1-5}heterociclo, arila ou heteroarila; m é 0-4; n é 0-3; e p é 0-2.

[00125] Em outro aspecto, Y é fenila, tiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila ou pirazinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6 e R^6 é como definido na descrição da invenção.

[00126] Em outro aspecto, Z é fenila, piridinila, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazinila, piperidinila, morfolinila, pirazol ou 1,2,3,6-tetra-hidropiridina, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6 e R^6 é como definido na descrição da invenção.

[00127] Em outro aspecto, A^1 e A^2 são independentemente, morfolinila, piperazinila, quinolinila,  , ou uma heteroarila selecionada do grupo:

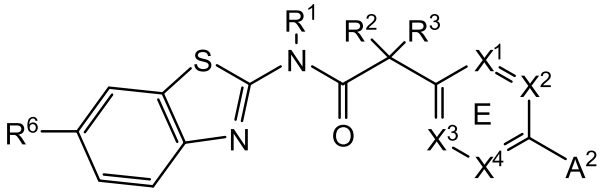
 ,  ,  ,  ,

 ,  and  ;

[00128] em que qualquer heterociclo de A^1 e A^2 pode ser

opcionalmente substituído com –C(O)CH_3; R^4, m, n e p são como definidos na descrição da invenção.

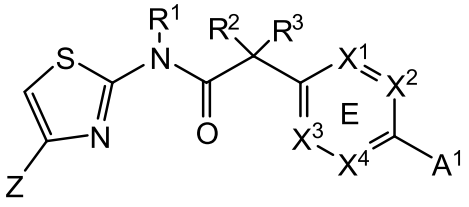
[00129] Outro aspecto é um composto de Fórmula (3):



(3)

[00130] em que R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, A^2 e R^6 são como definidos na descrição da invenção.

[00131] Outro aspecto é um composto de Fórmula (4):



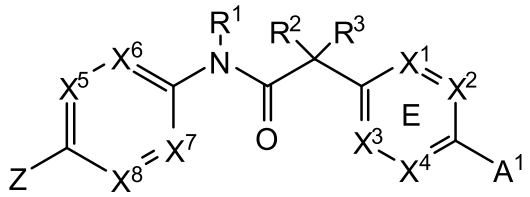
(4)

[00132] em que R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, X^3, X^4, A^1 e Z são como definidos na descrição da invenção.

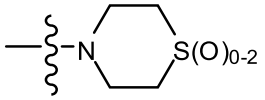
[00133] Em outro aspecto, o anel E é fenila, piridila ou pirimidinila, cada um dos quais opcionalmente substituído com R^7.

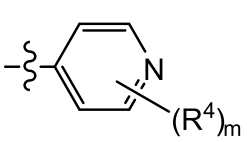
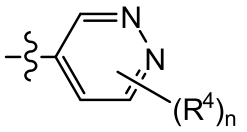
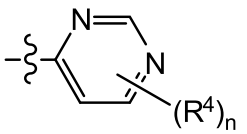
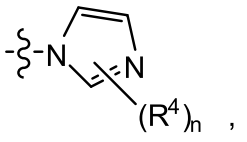
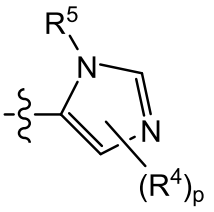
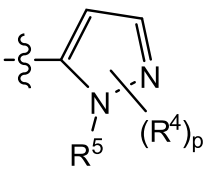
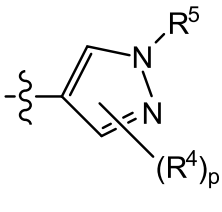
[00134] Em outro aspecto, R^7 é H, halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, -$S(O)_2R^{10}$, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada.

[00135] Outro aspecto é um composto de Fórmula (5):

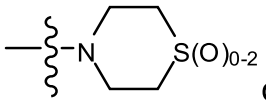


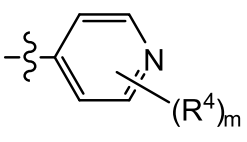
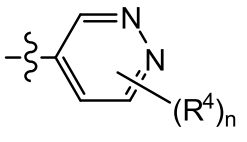
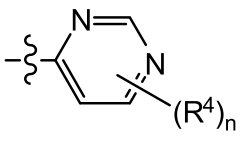
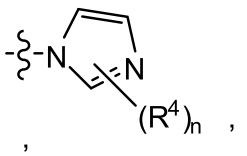
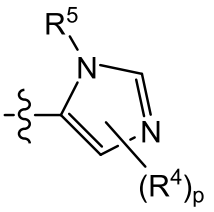
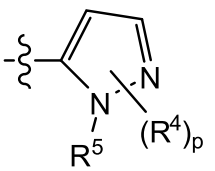
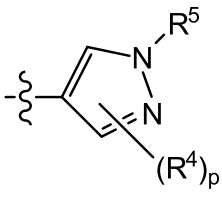
(5)

[00136] em que A^1 é piperazinila substituída com –C(O)CH_3,  ou selecionada de:


,

,

,

,

,

and

;

[00137] o anel E é fenila ou um de X^1, X^2, X^3 e X^4 é N e os outros são CR^7; um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CR^{11}; Z é um heterociclo de 6 membros ou uma heteroarila de 6 membros, cada qual contendo 1-2 heteroátomos de nitrogênio e cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1-2 grupos R^6; R^1, R^2 e R^3 são H ou C_{1-6} alquila; R^4 e R^6 são independentemente hidrogênio, ciano, C_{1-6}alcóxi, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)OR^{10}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila; R^{10} é C_{1-6} alquila ou -L-W; L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$ em que R é H ou C_{1-6} alquila; W é C_{3-7}cicloalquila; R^7 e R^{11} são independentemente H, halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, $-S(O)_2R^{10}$, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada e m, n e p são independentemente, 0-2.

[00138] Em outro aspecto, A^1 é piperazinila substituída com $–C(O)CH_3$,  ou selecionado de:

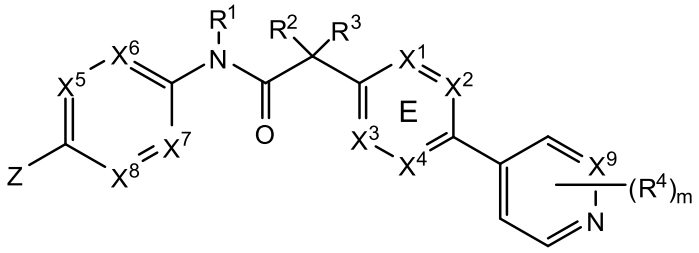

,

,

,

,

,

and

;

[00139] e m é 0-2; n é 0-2; e p é 0-1.

[00140] Em um outro aspecto, um de X^1, X^2, X^3 e X^4 é N e os outros

são CR^7.

[00141] Outro aspecto é um composto de Fórmula (6):



(6)

[00142] em que X^1, X^2, X^3 e X^4 são selecionados de N e CR_7; um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CH; X^9 é selecionado de N e CH; Z é selecionado de fenila, pirazinila, piridinila e piperazinila; em que cada fenila, pirazinila, piridinila ou piperazinila de Z é opcionalmente substituída com um grupo; R^6; R^1, R^2 e R^3 são hidrogênio; m é 1; R^4 é selecionado de hidrogênio, halo e metila; R^6 é selecionado de hidrogênio, halo e $-C(O)R^{10}$; em que R^{10} é metila; e R^7 é selecionado de hidrogênio, metila e triflúormetila.

[00143] Em outro aspecto, R^1, R^2 e R^3 são H; e R^4 e R^6 são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, metila e $-C(O)CH_3$.

[00144] Em cada uma das Fórmulas acima, quaisquer átomos de carbono assimétricos podem estar presentes na configuração (R)-, (S)- ou (R,S). Os compostos podem assim estar presentes como misturas de isômeros ou como isômeros puros, por exemplo, como enantiômeros puros ou diastereômeros. A invenção também abrange possíveis tautômeros dos compostos inventivos.

[00145] A presente invenção também inclui todas as variações isotópicas adequadas dos compostos da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmos. Uma variação isotópica de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é definida com uma, na qual pelo menos, um átomo é substituído por um átomo tendo o mesmo número atômico, porém uma massa atômica diferente da massa atômica normalmente encontrada na

natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmos incluem porém não são limitados a, isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio e oxigênio tais como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl e ^{123}I. Certas variações isotópicas dos compostos da invenção e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, por exemplo, aquelas nas quais um isótopo radioativo tal como ^{3}H ou ^{14}C é incorporado, são úteis nos estudos de distribuição de tecido de substrato e/ou fármaco.

[00146] Nos exemplos particulares, ^{2}H, ^{3}H e ^{14}C isótopos podem ser usados para sua facilidade de preparação e detectabilidade. Em outros exemplos, a substituição com isótopos tal como ^{2}H pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes da estabilidade metabólica maior, tal como necessidades de dosagem reduzida ou de meia-vida in vivo aumentada. As variações isotópicas dos compostos da invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmos podem geralmente ser preparadas por procedimentos convencionais usando-se variações isotópicas apropriadas de reagentes adequados. As variações isotópicas dos compostos possuem o potencial para mudar o destino metabólico do composto e/ou criar pequenas mudanças nas propriedades físicas tal como hidrofobicidade, e similar (es). A variação isotópica possui o potencial de realçar a eficácia e a segurança, realçar a biodisponibilidade e meia vida, alterar a ligação de proteína, mudar a biodistribuição, aumentar a proporção dos metabólitos ativos e/ou diminuir a formação de metabólitos tóxicos ou reativos.

[00147] A invenção também fornece para um método de inibir a sinalização de Wnt em uma célula compreendendo contatar a célula com uma quantidade eficaz de um antagonista de Wnt. Em uma modalidade, a célula está contida dentro de um mamífero, e a quantidade administrada é uma quantidade terapeuticamente eficaz.

Em uma modalidade, a inibição da sinalização de Wnt também resulta na inibição do desenvolvimento da célula. Em uma outra modalidade, a célula é uma célula de câncer.

[00148] A inibição da proliferação celular é avaliada usando-se métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, um ensaio conveniente para avaliar a proliferação celular é o Ensaio de viabilidade celular luminescente CellTiter-Glo®, o qual é comercialmente disponível de Promega (Madison, Wis.). Este ensaio determina o número de células viáveis na cultura com base na quantificação de ATP presente, que é uma indicação de células metabolicamente ativas. Ver Crouch et al. (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88, Patente US nº 6.602.677. O ensaio pode ser conduzido no formato de 96 ou 384 poços, tornando-o receptivo para avaliação altamente produtiva (HTS) automatizada (HTS). Ver Cree et al. (1995) AntiCâncer Drugs 6:398-404. O procedimento de ensaio envolve adicionar um reagente único (Reagente CellTiter-Glo®) diretamente às células cultivadas. Isto resulta em célula lise e geração de um sinal luminescente produzido por uma reação de luciferase. O sinal luminescente é proporcional à quantidade de ATP presente, que é diretamente proporcional ao número de células viáveis presentes na cultura. Os dados podem ser registrados por luminômetro ou dispositivo de imagem de câmera CCD. A produção de luminescência é expressa como unidades de luz relativas (RLU). A inibição da proliferação celular pode também ser avaliada usando-se ensaios de formação de colônia conhecidos na técnica.

[00149] Além disso, a invenção fornece para os métodos de tratar um distúrbio mediado por Wnt em um mamífero sofrendo deste, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de Wnt. Em uma modalidade, o distúrbio é um distúrbio proliferativo celular associado

com a expressão anormal, por exemplo, aumentada, da atividade de sinalização de Wnt. Em outra modalidade, o distúrbio resulta da expressão aumentada de uma proteína Wnt. Em ainda outra modalidade, o distúrbio proliferativo celular é câncer, tal como, por exemplo, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer associado com vários distúrbios relacionados com HSC's, tais como leucemias e vários outros cânceres relacionados com sangue, e câncer relacionado com distúrbios proliferativos neuronais, incluindo tumores cerebrais, tais como gliomas, astrocitomas, meningiomas, Schwanomas, tumores pituitários, tumores neuroectodermais primitivos (PNET), meduloblastomas, craniofaringioma, tumores da região pineal, e cânceres de pele, incluindo carcinoma celular basal e carcinoma de célula escamosa.

[00150] O tratamento do distúrbio proliferativo celular pela administração de um antagonista de Wnt resulta em uma redução mensurável e/ou observável ou ausência de um ou mais dos seguintes: redução no número de células de câncer ou ausência das células de câncer; redução no tamanho do tumor; inibição da infiltração da célula de câncer nos órgãos periféricos incluindo a disseminação de câncer no tecido macio e osso; inibição de metástase de tumor; inibição, até certo ponto, do crescimento de tumor; e/ou alívio até certo ponto, de um ou mais dos sintomas associados com o câncer específico; morbidez e mortalidade reduzida, e aumento na qualidade das características de vida. De certa forma o antagonista de Wnt previne o crescimento e/ou a morte das células de câncer existentes, pode ser citostático e/ou citotóxico. A redução destes sinais ou sintomas pode também ser sentida pelo paciente.

[00151] Os parâmetros acima para avaliar o sucesso do tratamento e a melhora na doença são facilmente mensuráveis por procedimentos de rotina familiares a um médico. Para terapia de câncer, a eficácia pode

ser medida, por exemplo, avaliando-se o tempo para a progressão da doença (TDP) e/ou determinar a taxa de resposta (RR). A metástase pode ser determinada por testes de gradação e por rastreamento ósseo e testes para nível de cálcio e outras enzimas para determinar a disseminação ao osso. Os rastreamentos de CT podem também ser feitos para procurar a extensão ao pelvis e linfonodos na área. Raios X de tórax e medição de níveis de enzima no fígado por métodos conhecidos são usados para procurar metástase nos pulmões e fígado, respectivamente. Outros métodos de rotina para monitorar a doença incluem ultrassonografia transretal (TRUS) e biópsia de agulha transretal (TRNB). Em uma modalidade específica, a administração de antagonista de Wnt diminui a carga de tumor (por exemplo, reduz o tamanho ou a severidade do câncer). Em ainda outra modalidade específica, a administração do antagonista de Wnt mata o câncer.

Farmacologia e Utilidade

[00152] A presente invenção se refere às composições e métodos para modular a trilha de sinalização de Wnt. Nas modalidades particulares, a presente invenção fornece composições e métodos que inibem a atividade de transdução sinal de Wnt modulando-se a ativação da trilha de Wnt, desse modo tratando, diagnosticando, prevenindo e/ou melhorando os distúrbios relacionados com a sinalização de Wnt.

[00153] O paradigma corrente para desenvolver terapias para os distúrbios relacionados com a sinalização de Wnt depende do alvejamento dos componentes da trilha de β-cat ou Wnt à jusante de β-cat. Estudos recentes, portanto, sugerem que a inibição do componente de interação de receptor de ligante extracelular é efetiva na redução da tumorigenicidade, mesmo que o evento iniciando a sinalização de Wnt possa ter ocorrido à jusante. Além disso, a transfecção do receptor frisado inoperante (Frz7 ectodomínio) na linhagem de célula de carcinoma (SK-CO-1) restaura um fenótipo de β-catenina normal. Esta

linhagem de célula possui sinalização de Wnt ativa devido a uma mutação de $APC^{-/-}$ homozigótica. Tais células também não demonstram formação de tumor quando transferidas in vivo. Vincan et al., Differentiation 2005; 73: 142-153. Isto demonstra que a inibição da sinalização de Wnt no nível extracelular pode sub-regular a sinalização de Wnt resultante da ativação de um componente da trilha de sinalização de Wnt intracelular à jusante. Isto também sugere que os inibidores da trilha de sinalização de Wnt podem ser usados no tratamento de qualquer distúrbio mediado por Wnt, independente da forma particular na qual a sinalização de Wnt foi ativada.

Distúrbios associados à atividade de sinalização de Wnt

[00154] A desregulação da trilha de sinalização de Wnt pode ser causada por mutações somáticas nos genes codificando vários componentes da trilha de sinalização de Wnt. Por exemplo, a atividade de sinalização de Wnt anormal foi associada com a superexpressão de ligante de Wnt em câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC) [You et al., *Oncogene* 2004; 23: 6170-6174], leucemia linfocítica crônica (CLL) [Lu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 3118-3123], câncer gástrico [Kim et al., *Exp. Oncol*. 2003; 25: 211-215; Saitoh et al., *Int. J. Mol. Med*. 2002; 9: 515-519], carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço (HNSCC) [Rhee et al., *Oncogene* 2002; 21: 6598-6605], câncer colorretal [Holcombe et al., *J. Clin. Pathol—Mol. Pathol*. 2002; 55: 220-226], câncer de ovário [Ricken et al., Endocrinology 2002; 143: 2741-2749], carcinoma de célula basal (BCC) [Lo Muzio et al., *Anticancer Res*. 2002; 22: 565-576] e câncer de mama. Além disso, a redução de várias moléculas reguladoras de ligante de Wnt tais como sFRP e WIF-1 estava associada ao câncer de mama [Klopocki et al., *Int. J. Oncol*. 2004; 25: 641-649; Ugolini et al., *Oncogene* 2001; 20: 5810-5817; Wissmann et al., *J. Pathol* 2003; 201: 204-212], câncer de bexiga [Stoehr et al., *Lab Invest*. 2004; 84: 465-478; Wissmann et al., supra],

mesotelioma [Lee et al., *Oncogene* 2004; 23: 6672-6676], câncer colorretal [Suzuki et al., *Nature Genet*. 2004; 36: 417-422; Kim et al., *Mol. Cancer Ther*. 2002; 1: 1355-1359; Caldwell et al., *Cancer Res*. 2004; 64: 883-888], câncer de próstata [Wissman et al., supra], NSCLC [Mazieres et al., *Cancer Res*. 2004; 64: 4717-4720], e câncer de pulmão [Wissman et al., supra].

[00155] A sinalização de Wnt anormal resultante da superexpressão de vários componentes do complexo de receptor de Frz-LRP foi também associada a certos cânceres. Por exemplo, a superexpressão LRP5 foi associada com osteosarcoma [Hoang et al., *Int. J. Cancer* 2004; 109: 106-111], ao mesmo tempo que a superexpressão de Frz foi associada com cânceres tais como de próstata [Wissmann et al., supra], HNSCC [Rhee et al., *Oncogene* 2002; 21: 6598-6605], colorretal [Holcombe et al., supra], câncer de ovário [Wissman et al., supra], esofágico [Tanaka et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 10164-10169] e gástrico [Kirikoshi et al., *Int. J. Oncol*. 2001; 19: 111-115]. Adicionalmente, a superexpressão dos componentes da trilha de sinalização de Wnt tal como *Dishevelled* foi associada com os cânceres tais como de próstata [Wissman et al., supra], mama [Nagahata et al., *Cancer Sci*. 2003; 94: 515-518], mesotelioma [Uematsu et al., *Cancer Res*. 2003; 63: 4547-4551] e cervical [Okino et al., *Oncol Rep*. 2003; 10: 1219-1223]. A superexpressão foi associada com cânceres tais como pancreático, esofágico, cervical, de mama e gástrico. [Saitoh et al., *Int. J. Oncol*. 2002; 20: 785-789; Saitoh et al., *Int. J. Oncol* 2001; 19: 311-315]. As mutações de perda de função (LOF) de axina foram associadas com câncer hepatocelular [Satoh et al., *Nature Genet*. 2000; 24: 245-250; Taniguchi et al., *Oncogene* 2002; 21: 4863-4871] e meduloblastoma [Dahmen et al., *Cancer Res*. 2001; 61: 7039-7043; Yokota et al., *Int. J. Cancer* 2002; 101: 198-201].

[00156] Além disso, uma multidão de cânceres foi associada com a

ativação de β-catenina através da ruptura do "complexo de degradação" tais como mutações de ganho de função em β-catenina ou mutações de perda de função de APC. Uma redução na degradação de β-catenina resulta em quantidades maiores de β-catenina funcional na célula, que então causa transcripção aumentada dos genes alvos, resultando na proliferação celular anormal. Por exemplo, as mutações no gene codificando β-catenina (isto é, CTNNB1) foram associadas com cânceres tais como gástrico [Clements et al., *Cancer Res*. 2002; 62: 3503-3506; Park et al., *Cancer Res*. 1999; 59: 4257-4260], colorretal [Morin et al., *Science* 1997; 275: 1787-1790; Ilyas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 10330-10334], carcinoide intestinal [Fujimori et al., *Cancer Res*. 2001; 61: 6656-6659], ovariano [Sunaga et al., *Genes Chrom. Cancer* 2001; 30: 316-321], adenocarcinoma pulmonar [Sunaga et al., supra], endometrial [Fukuchi et al., *Cancer Res*. 1998; 58: 3526-3528; Kobayashi et al., *Japan. J. Cancer Res*. 1999; 90: 55-59; Mirabelli-Primdahl et al., *Cancer Res*. 1999; 59: 3346-3351], hepatocelular [Satoh et al., supra.; Wong et al., *Cancer* 2001; 92: 136-145], hepatoblastoma [Koch et al., *Cancer Res*. 1999; 59: 269-273], meduloblastoma [Koch et al., *Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449], pancreático [Abraham et al., *Am. J. Pathol* 2002; 160: 1361-1369], tiroide [Garcia-Rostan et al., *Cancer Res*. 1999; 59: 1811-1815; Garcia-Rostan et al., *Am. J. Pathol* 2001; 158: 987-996], próstata [Chesire et al., *Prostate* 2000; 45: 323-334; Voeller et al., *Cancer Res*. 1998; 58: 2520-2523], melanoma [Reifenberger et al., *Int. J. Cancer* 2002; 100: 549-556], pilomatricoma [Chan et al., *Nature Genet*. 1999; 21: 410-413], tumor de Wilms' [Koesters et al., *J. Pathol* 2003; 199: 68-76], pancreatoblastomas [Abraham et al., *Am. J. Pathol* 2001; 159: 1619-1627], lipossarcomas [Sakamoto et al., *Arch. Pathol. Lab Med*. 2002; 126: 1071-1078], angiofibromas nasofaríngeo juvenil [Abraham et al., *Am. J. Pathol*. 2001; 158: 1073-1078], desmoide [Tejpar et al.,

Oncogene 1999; 18: 6615-6620; Miyoshi et al., *Oncol. Res*. 1998; 10: 591-594], sarcoma sinovial [Saito et al., *J. Pathol* 2000; 192: 342-350]. Ao mesmo tempo em que as mutações de perda de função foram associadas com cânceres tais como colorretal [Fearon et al., *Cell* 1990; 61: 759-767; Rowan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 3352-3357], melanoma [Reifenberger et al., *Int. J. Cancer* 2002; 100: 549-556; Rubinfeld et al., *Science* 1997; 275: 1790-1792], meduloblastoma [Koch et al., *Int. J. Cancer* 2001; 93: 445-449; Huang et al., *Am. J. Pathol* 2000; 156: 433-437] e desmoides [Tejpar et al., *Oncogene* 1999; 18: 6615-6620; Alman et al., *Am J. Pathol*. 1997; 151: 329-334].

[00157] Outros distúrbios associados com a sinalização de Wnt anormal,incluem, porém não são limitados a, osteoporose, osteoartrite, doença de rim policístico, diabetes, esquizofrenia, doença vascular, doença cardíaca, doenças proliferativas não oncogênicas, e doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer.

Sinalização de Wnt anormal em cânceres e leucemia

[00158] A ativação da trilha de Wnt anormal, através da estabilização de β-catenina, desempenha um papel central na tumorigênese para muitos carcinomas colorretais. É estimado que 80% dos carcinomas colorretais (CRCs) abrigam a inativação de mutações no APC repressor de tumor, que leva em consideração a sinalização de Wnt ininterrupta. Além disso, existe um crescimento do corpo de evidência que sugere que a ativação da trilha de Wnt pode estar envolvida no melanoma, câncer de mama, fígado, pulmão, gástrico e outros cânceres.

[00159] A ativação desregulada da trilha de sinalização de Wnt é também um precursor para o desenvolvimento de leucemia. Evidência experimental existe suportando o crescimento oncogênico de ambas as linhagens mieloide e linfoide como dependente na sinalização de Wnt. A sinalização de Wnt implicou na regulação de ambas as formas crônicas e agudas de leucemia mieloide. Os progenitores de macrófago

granulócito (GMPs) de pacientes de leucemia mielógena crônica e células de crise blástica de pacientes resistentes à terapia de exposição de sinalização de Wnt ativada. Além disso, a inibição de β-catenina através da expressão ectópica de Axina diminui a capacidade de ressemeadura de células leucêmicas in vitro, sugerindo que os precursores de leucemia mielógena crônica são dependentes da sinalização de Wnt para desenvolvimento e renovação. A superexpressão de Wnt também causou GMPs para adquirir as propriedades como célula tronco de autorrenovação a longo prazo, sustentando a hipótese que a sinalização de Wnt é importante para o desenvolvimento normal de linhagens de sangue, porém aquela sinalização Wnt anormal resulta na transformação de células progenitoras.

[00160] Estudos recentes também sugerem que as neoplasias de linfoide podem também ser influenciadas pela sinalização de Wnt. Wnt-16 é superexpresso em linhagens celulares de leucemia de pre-B-célula carregando a translocação de E2A-PbX, sugerindo que a atividade de Wnt autocrina pode contribuir para a oncogênese. McWhirter, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 11464-11469 (1999). O papel da sinalização de Wnt no desenvolvimento e sobrevivência dos progenitores de célula-B normal também sustenta esta ideia. Reya et al., *Immunity* 13: 15-24 (2000); Ranheim et al., *Blood* 105: 2487-2494 (2005). A dependência de autocrina no Wnt foi também proposta para regular o desenvolvimento de mieloma múltiplo, um câncer de células-B terminalmente diferenciadas. Derksen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 6122-6127 (2004). Constatou-se que as linhagens celulares de mieloma e mieloma primários também expressam estabilização (isto é, independente do complexo de degradação). Embora nenhuma mutação nos componentes de sinalização de Wnt estava presente, a superexpressão de vários componentes, incluindo Wnt-5A e Wnt-10B

sugere que a dependência de tumor e a autorrenovação de câncer não é necessariamente dependente de mutações surgindo nos componentes da trilha de sinalização de Wnt, porém, de preferência, apenas na ativação constitutiva da trilha propriamente dita.

[00161] A transição das células tronco pluripotentes de autorrenovação para os progenitores mieloide é acompanhada pela sug-regulação da sinalização de Wnt. Reya et al., *Nature* 423: 409-414 (2003). Similarmente, a expressão estável de β-catenina em progenitores linfoide restaurou opções de diferenciação múltiplas, embora tais células necessitarem de marcadores tipicamente associados com cada tipo de célula. Baba et al., *Immunity* 23: 599-609 (2005).

Sinalização de Wnt anormal em Distúrbios Neurais

[00162] Foi também observado que a ativação da sinalização de Wnt através de β-catenina pode aumentar a ciclagem e a expansão dos progenitores neurais, e que a perda de tal sinalização pode resultar em uma perda do compartimento progenitor. Chenn et al., *Science* 297: 365-369 (2002); Zechner et al., *Dev. Biol*. 258: 406-418 (2003). Igualmente a ativação normal da sinalização de Wnt pode promover a autorrenovação das células tronco neuronais, a ativação da trilha de Wnt anormal pode ser tumorigênica no sistema nervoso. Evidência experimental sustentando esta conclusão é a constatação que meduloblastoma, um tumor cerebral pediátrico do cerebelo, contém mutações em ambos β-catenina e Axina—desse modo sugerindo que os meduloblastomas originam-se de progenitores primitivos que vêm a ser transformados na resposta à sinalização de Wnt descontrolada. Zurawel et al., *Cancer Res*. 58: 896-899 (1998); Dahmen et al., *Cancer Res*. 61: 7039-7043 (2001); Baeza et al., *Oncogene* 22: 632-636 (2003). Desse modo, é fortemente sugerido que a inibição da sinalização de Wnt pelos antagonistas de Wnt da invenção possa ser um terapêutico

eficaz no tratamento de vários distúrbios proliferativos neuronais, incluindo tumores cerebrais, tais como gliomas, astrocitomas, meningiomas, Schwanomas, tumores pituitários, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), meduloblastomas, craniofaringioma, tumores de região pineal, e neurofibromatoses não cancerosas.

Sinalização de Wnt nas Células tronco Hematopoiéticas

[00163] As células tronco hematopoiéticas dão origem às células de sangue adultas do sistema circulatório em um processo de células progenitoras comprometidas com a linhagem das células tronco hematopoiéticas multipotencial (HSC). É também evidente que a sinalização de Wnt contribui para a autorrenovação e manutenção de HSC's, e que a sinalização de Wnt disfuncional é responsável por vários distúrbios resultantes de HSC's, tais como leucemias e vários outros cânceres relacionados com sangue. Reya et al., *Nature* 434: 843-850 (2005); Baba et al., *Immunity* 23: 599-609 (2005); Jamieson et al., *N. Engl. J. Med*. 351(7): 657-667 (2004). A sinalização de Wnt normalmente reduzida como células tronco convertidas em células progenitoras mieloide comprometidas. Reya et al., Nature 423: 409-414 (2003).

[00164] Não apenas são ligantes de Wnt produzidos por HSC's, porém a sinalização de Wnt é também ativa, desse modo sugerindo a regulação de autocrina ou paracrina. Rattis et al., *Curr. Opin. Hematol*. 11: 88-94 (2004); Reya et al., *Nature* 423: 409-414 (2003). Adicionalmente, ambos β-catenina e Wnt3a promovem a autorrenovação de HSCs de murino e células progenitoras, ao mesmo tempo em que a aplicação de Wnt-5A aos progenitores hematopoiéticos humanos promove a expansão dos progenitores não diferenciados *in vitro*. Reya et al., supra.; Willert et al., *Nature* 423: 448-452 (2003); Van Den Berg et al., *Blood* 92: 3189-3202 (1998).

[00165] Além disso, HSC's,é evidente que as células tronco embriônicas, as células tronco epidérmicas e as células tronco epiteliais são responsáveis ou dependentes da sinalização de Wnt para a manutenção em um estado de proliferação não diferenciado. Willert et al., supra; Korinek et al., *Nat. Genet*. 19: 379-383 (1998); Sato et al., *Nat. Med*. 10: 55-63 (2004); Gat et al., *Cell* 95: 605-614 (1998); Zhu et al., *Development* 126: 2285-2298 (1999). Portanto a inibição da sinalização de Wnt com os antagonistas de Wnt da presente invenção pode ser um terapêutico no tratamento de distúrbios resultantes de hematopoieses disfuncionais, tais como leucemias e vários cânceres relacionados com sangue, tais como leucemias mielógenas, agudas, crônicas e linfoides, síndrome mielodisplástica e distúrbios mieloproliferativos. Estes incluem mieloma, linfoma (por exemplo, de Hodgkin e não Hodgkin) crônico e anemia não progressiva, deficiências de célula do sangue progressiva e sintomática, policitemia vera, trombocitemia essencial ou primária, mielofibrose idiopática, leucemia mielomonocítica crônica (CMML), linfoma de célula manto, linfoma de célula-T cutânea, macroglobinemia de *Waldenstrom*,

Sinalização de Wnt no envelhecimento

[00166] A trilha de sinalização de Wnt pode também desempenhar um papel crítico nos distúrbios relacionados com a idade e envelhecimento. Como relatado em Brack A S, et al., *Science*, 317 (5839):807-10 (2007), as células tronco do músculo de camundongos envelhedidos foram observadas para converter de uma miogênica a uma linhagem fibrogênica quando elas começam a proliferar. Esta conversão está associada com um aumento na atividade da trilha de sinalização de Wnt canônica em progenitores miogênicos envelhecidos e pode ser suprimida por inibidores de Wnt. Adicionalmente, os componentes do soro de camundongos envelhecidos ligam-se às proteínas *Frizzled* e podem ser responsáveis pela sinalização de Wnt

elevada em células envelhecidas. A injeção de Wnt3A no músculo de regeneração jovem reduziu a proliferação e aumentou a deposição do tecido conectivo.

[00167] A trilha de sinalização de Wnt estava também envolvida no processo de envelhecimento nos estudos usando-se o modelo de camundongo *Klotho* de envelheciemento acelerado, no qual foi determinado que a proteína *Klotho* fisicamente interagisse com as proteínas de Wnt inibidas. Liu H, et al., Science, 317 (5839):803-6 (2007). Em um modelo de cultura celular, a interação de Wnt-Klotho resultou na supressão da atividade biológica de Wnt enquanto os tecidos e órgãos dos animais deficientes de Klotho mostraram evidência da sinalização de Wnt aumentada.

Administração e Composições farmacêuticas

[00168] Em geral, os compostos da invenção serão administrados em quantidades terapeuticamente eficazes por meio de qualquer um dos métodos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, separadamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da severidade da doença, a idade e saúde relativa do indivíduo, a potência do composto usado e outros fatores. Em geral, os resultados satisfatórios são indicados ser obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, por exemplo, seres humanos, é na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes por dia ou na forma retardada. As formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem de aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente ativo.

[00169] Os compostos da invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer rotina convencional, em

particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de suspensões ou soluções injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou na forma de supositório ou nasal.

[00170] As composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de uma maneira convencional por mistura, granulação ou métodos de revestimento. Por exemplo, as composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos, junto com c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio alumínio, pasta de amido, gelatina, *tragamayth*, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e ou polivinilpirrolidona; e se desejado, d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, colorantes, aromatizantes e adoçantes. As composições injetáveis podem ser suspensões ou soluções isotônicas aquosas, e os supositórios podem ser preparados de suspensões ou emulsões graxas.

[00171] As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tal como conservante, estabilizante, agentes umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As formulações adequadas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade eficaz de um

composto da presente invenção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar na passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de reforço, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de controle de taxa para liberar o composto à pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada durante um período de tempo prolongado, e significa prender o dispositivo à pele. As formulações transdérmicas matrizes podem também ser usadas. As formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e olhos, podem ser soluções aquosas, unguentos, cremes ou géis bem-conhecidos na técnica. Tais podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de realce de tonicidade, tampões e conservantes.

[00172] Os compostos da invenção podem ser administrados em quantidades terapeuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (combinações farmacêuticas). Por exemplo, efeitos sinergísticos podem ocorrer quando um composto da invenção é usado em combinação com um agente quimioterapêutico. Onde os compostos da invenção são administrados em conjunto com outras terapias, as dosagens dos compostos coadminstrados variará, claro, dependendo do tipo de cofármaco usado, do fármaco específico usado, da condição sendo tratada e assim por diante. A invenção também fornece para combinações farmacêuticas, por exemplo, um *kit*, compreendendo a) um primeiro agente que é um composto da invenção como descrito aqui, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um coagente. O *kit* pode compreender instruções para sua administração.

Processos para preparar os Compostos da invenção

[00173] Em geral, os compostos tendo a Fórmula (1) podem ser

preparados seguindo qualquer uma das metodologias sintéticas descritas nos Exemplos, *infra*. Nas reações descritas, os grupos funcionais reativos, por exemplo, hidróxi, amino, imino, tio ou grupos carbóxi, onde estes são desejados no produto final, podem ser protegidos para evitar sua participação indesejada nas reações. Os grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (ver, por exemplo, T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991). Os grupos de saída adequados para uso nas metodologias sintéticas descritas incluem grupos de saída halogênios (por exemplo, cloro ou bromo), e outros grupos de saída convencionais dentro do conhecimento daqueles versados na técnica.

[00174] Os compostos da invenção, incluindo seus sais, são também obteníveis na forma de hidratos, ou seus cristais podem incluir, por exemplo, o solvente usado para cristalização (presente como solvatos). Os sais podem normalmente ser convertidos nos compostos na forma livre, por exemplo, tratando-se com agentes básicos adequados, por exemplo, com carbonatos de metal de álcali, carbonatos de hidrogênio de metal de álcali, ou hidróxidos de metal de álcali, tal como carbonato de potássio ou hidróxido de sódio. Um composto da invenção em uma forma de sal de adição de ácido base pode ser convertido ao ácido livre correspondente tratando-se com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico etc.). Em vista da relação restrita entre os novos compostos na forma livre e aqueles na forma de seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo, na purificação ou identificação dos novos compostos, qualquer referência aos compostos livres deve ser entendida como referindo-se também aos sais correspondentes, quando apropriado.

[00175] Os sais dos compostos inventivos com um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de

per si. Os sais de adição de ácido dos compostos de Fórmula (1), (2), (3), (4) ou (5) podem assim ser obtidos pelo tratamento com um ácido ou com um reagente de permuta de ânion adequado. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção podem ser formados, por exemplo, como sais de adição de ácido, com ácidos orgânicos ou inorgânicos, dos compostos de Fórmula (1), (2), (3), (4) ou (5) com um átomo de nitrogênio básico.

[00176] Os ácidos inorgânicos adequados incluem, porém não são limitados a, ácidos halogênios, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Os ácidos orgânicos adequados incluem, porém não são limitados a, ácidos carboxílicos, fosfóricos, sulfônicos ou sulfâmicos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido lático, ácido fumárico, ácido sucínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tal como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido cicloexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4 aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano ou etano-sulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido 2-, 3- ou 4 metilbenzenossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N cicloexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil- ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos protônicos orgânicos, tal como ácido ascórbico. Para os propósitos de isolamento ou purificação, é também possível usar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para o uso terapêutico, apenas os sais farmaceuticamente aceitáveis ou os compostos livres são usados (onde aplicável na forma de

preparações farmacêuticas).

[00177] Os compostos da invenção na forma não oxidada podem ser preparados de N-óxidos dos compostos da invenção tratando-se com um agente de redução (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenil fosfina, boroidreto de lítio, boroidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou similar (es)) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso, ou similar (es)) de 0 a 80°C.

[00178] Os derivados de pró-fármaco dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, para outros detalhes ver Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, os pró-fármacos apropriados podem ser preparados reagindo-se um composto da invenção não derivado com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenila, ou similar (es)).

[00179] Os derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[00180] Os compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais reagindo-se uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros opticamente puros. A resolução dos enantiômeros pode ser realizada usando-se os derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, ou usando-se complexos dissociáveis (por exemplo, sais diastereoméricos

cristalinos). Os diastereômeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) e podem ser facilmente separados levando vantagem destas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cristalização fracionada, cromatografia, ou por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças na solubilidade. O enantiômero opticamente puro é em seguida recuperado, junto com o agente de resolução, por quaisquer métodos práticos que não resultaria em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis para resolução dos estereoisômeros dos compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[00181] Em suma, os compostos da invenção podem ser preparados por um processo como descrito nos Exemplos; e

(a) opcionalmente converter um composto da invenção em um sal farmaceuticamente aceitável;

(b) opcionalmente converter uma forma de sal de um composto da invenção em uma forma de não sal;

(c) opcionalmente converter uma forma não oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável;

(d) opcionalmente converter uma forma de N-óxido de um composto da invenção em sua forma não oxidada;

(e) opcionalmente resolver um isômero individual de um composto da invenção de uma mistura de isômeros;

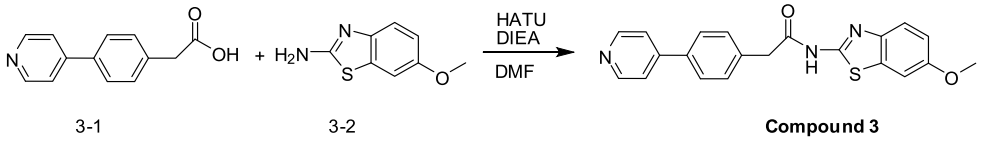
(f) opcionalmente converter um composto da invenção não derivado em um derivado de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável; e

(g) opcionalmente converter um derivado de pró-fármaco de um composto da invenção em sua forma não derivada.

[00182] A medida que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos métodos conhecidos na técnica ou como descrito posteriormente nos Exemplos. Alguém versado na técnica apreciará que as transformações acima são apenas representativas dos métodos para a preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bem-conhecidos podem similarmente ser usados. A presente invenção é também exemplificada, porém não limitada, pelos seguintes Exemplos que ilustram a preparação dos compostos da invenção.

Exemplo 1

N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenil)acetamida (3)

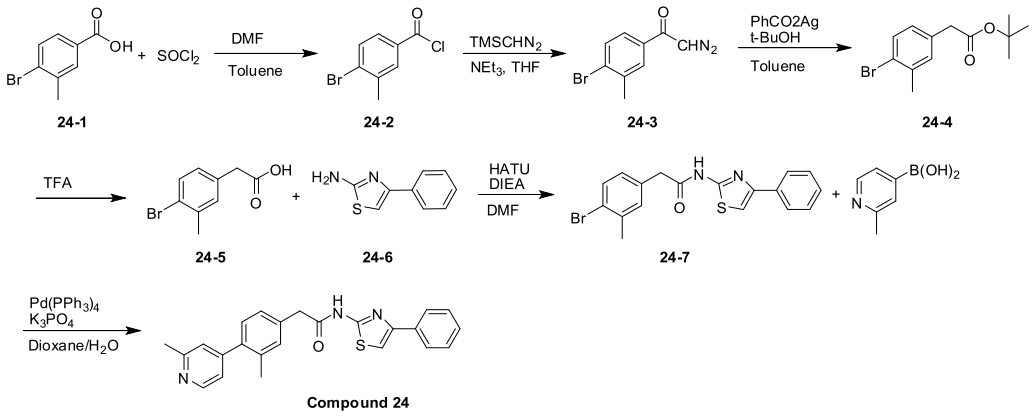


Legenda da figura: Composto.

[00183] A uma mistura de ácido 2-(4-(piridin-4-il)fenil)acético 3-1 (45 mg, 0,21 mmol), 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina 3-2 (36 mg, 0,20 mmol), e DIEA (32 mg, 0,25 mmol) em DMF (0,5 mL) sob agitação foi adicionado HATU (84 mg, 0,22 mmol). A solução foi agitada durante 2 horas antes de ser submetida à HPLC de fase reversa para purificação para fornecer o composto 3 como sólido branco. EM *m/z* 376,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 8,70(m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.78(m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.63 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.58(m, 2H), 7.11(dd, 1H, J1=8.8 Hz, J2 = 2.4Hz), 3.96(s, 2H), 3.86(s, 3H).

Exemplo 2

2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(4-feniltiazol-2-il)acetamida (24)



Legenda: composto; toluene; dioxano

[00184] Etapa 1: a uma suspensão de ácido 3-metil-4-bromobenzoico 24-1 (2,15 g, 10 mmols) em tolueno (15 mL, anidroso) foram adicionados $SOCl_2$ (1,4 mL, ~1,9 eq) e 3 gotas de DMF em temperatura ambiente. A mistura foi refluxada 2 horas com agitação. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (25 mL, anidroso) e em seguida a 0 ºC NEt_3 (2,2 mL) e $TMSCHN_2$ (8,2 mLx2,0 M em hexanos) foram adicionados. Após 12 horas de agitação, a mistura foi derramada em solução de $NaHCO_3$ saturada (60 mL) e extraída com acetato de etila (3x60 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 e evaporados para fornecer o intermediário bruto 24-3. Este intermediário bruto foi adicionado em pequenas porções a uma solução refluxada de NEt_3 (4,2 mL), $PhCO_2Ag$ (0,70 g) em t-butanol (50 mL) e tolueno (20 mL) com agitação. Após 1 hora de refluxo, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente. Pó de carbono ativado foi adicionado à mistura reacional que foi em seguida filtrada através de Celita. O filtrado foi diluído com acetato de etila (100 mL) e lavado com salmoura. Após secada sobre Na_2SO_4, a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel com DCM-EtOAc (30:1) como eluente para fornecer o éster de t-butila 24-4.

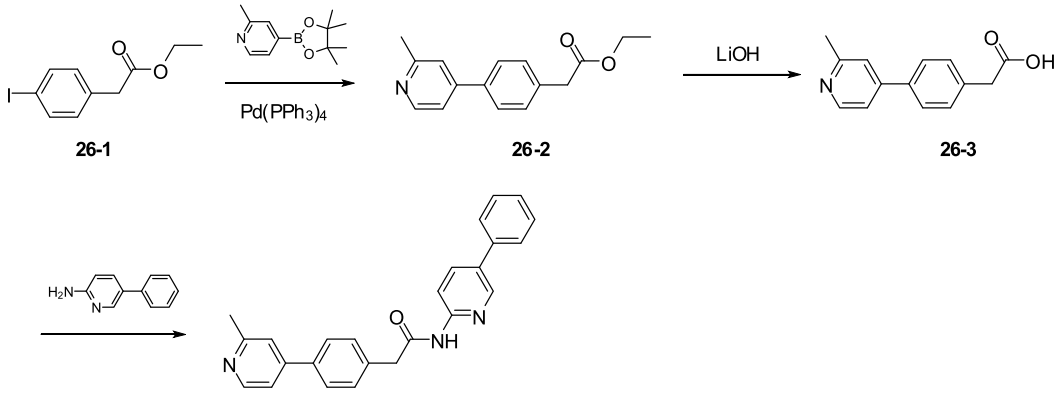
[00185] Etapa 2: o éster 24-4 (810 mg, 2,84 mmols) foi dissolvido em DCM (16 mL) e ácido triflúoracético (2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O Solvente DCM foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e esta solução orgânica foi extraída com solução de Na_2CO_3 (10% aquosa, 50 mL). A fase aquosa foi acidificada com solução de HCl para pH2 e o precipitado foi extraído com acetato de etila (50 mL). Após ser secado sobre Na_2SO_4, o solvente orgânico foi evaporado para fornecer o ácido 24-5.

[00186] Etapa 3: a uma mistura do composto 24-5 (92 mg, 0,4 mmole), 4-fenil-2-aminotiazol 24-6 (76 mg, 0,44 mmole) e HATU (167 mg, 0,44 mmole) em DMF (1,6 mL) foi adicionado DIEA (100 uL, 0,58 mmole) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida foi redistribuída entre acetato de etila (50 mL) e água (40 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia em sílica gel para fornecer o composto 24-7.

[00187] Etapa 4: uma mistura do composto 24-7 (33 mg, 0,085 mmole), ácido 2-metilpiridin-4-ilborônico (23 mg, 0,17 mmole), $Pd(PPh_3)_4$ (9,8 mg, 0,0085 mmole) e K_3PO_4 (36 mg, 0,17 mmole) em dioxano (0,6 mL) e água (0,06 mL) sob argônio foi agitada a 96 ºC durante a noite. Após ela foi resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada através de celita, diluída com acetato de etila (50 mL) e a solução orgânica lavada com água (50 mLx2) e secada sobre Na_2SO_4. Após a evaporação, o resíduo obtido foi submetido a HPLC de fase reversa para fornecer o composto 24 como sólido branco. EM *m/z* 400,14 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 12,58(s, 1H), 8,56(d, 1H, J=5,6Hz), 7,92 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,46(m, 2H), 7,36(m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,24(d, 1H, J = 8,0Hz), 3,83 (s,2H), 2,56(s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Exemplo 3

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida (26)



legenda: composto

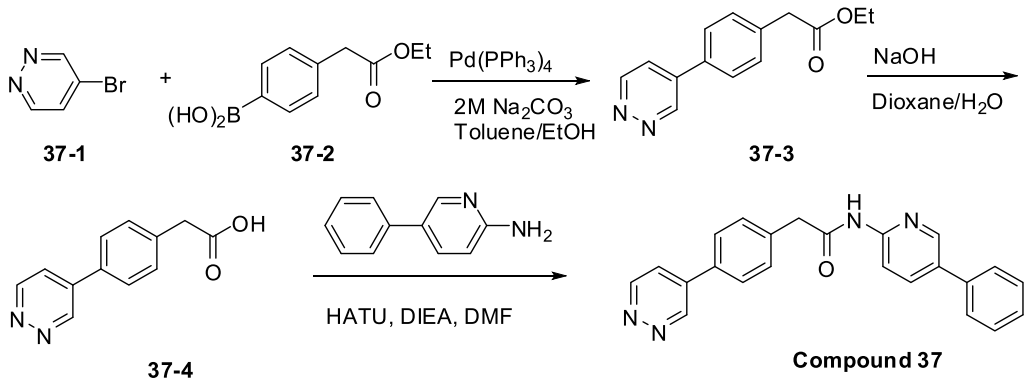
[00188] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,2 g, 10 mmols), 2-(4-iodofenil)acetato de etila 26-1 (2,9 g, 10 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (0,231 g, 0,2 mmol), tolueno (30 mL), etanol (10 mL) e 2M de Na_2CO_3 (10 mL). A mistura reacional foi estimulada com nitrogênio e agitada a 90°C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em 200 mL de acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e em seguida salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e em seguida levada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel, eluído com 50% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etila 26-2 como um óleo. EM *m/z* 256,1 (M + 1).

[00189] Etapa 2: uma mistura de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de etila 26-2 (1,81 g, 7,1 mmols), LiOH (0,17 g, 7,1 mmols) em THF (30 mL), metanol (10 mL) e H_2O (10 mL) foi agitada a 60 °C durante 1 hora. Após resfriada à 0 °C, a mistura foi neutralizada com 1 N de HCl a 0 °C e em seguida levada à secura por evaporação giratória para produzir o ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3. O produto foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação. EM *m/z* 228,1 (M + 1).

[00190] Etapa 3: uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (50 mg, 0,2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (HATU) (114 mg, 0,3 mmol) em 1,5 mL de DMF foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 104 μL, 0,6 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 26 como sólido branco. EM *m/z* 380,17 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,84(s, 1H), 8,60(d, 1H, J = 2,4Hz), 8,42 (d, 1H, J = 6,4Hz), 8,10(d, 1H, J =8,8 Hz), 8,04(dd, 1H, J_1 = 8,8Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,70(m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,51(m, 1H), 7,44(m, 5H), 7,33 (m, 1H), 3,76(s, 2H), 2,46(s, 3H).

Exemplo 4

N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetamida (37)



Legenda da figura: - Tolueno; - Dioxano; e - Composto.

[00191] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados ácido 4-(2-etóxi-2-oxoetil)fenilborônico 37-2 (310 mg, 1,5 mmol), 4-bromopiridazina 37-1 (158 mg, 1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0,1 mmol), tolueno (4 mL), etanol (1 mL) e 2M de Na_2CO_3 (1,5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 90 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional

foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturada e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e em seguida concentrada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 50% acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de etila 37-3 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 243,1 (M + 1)

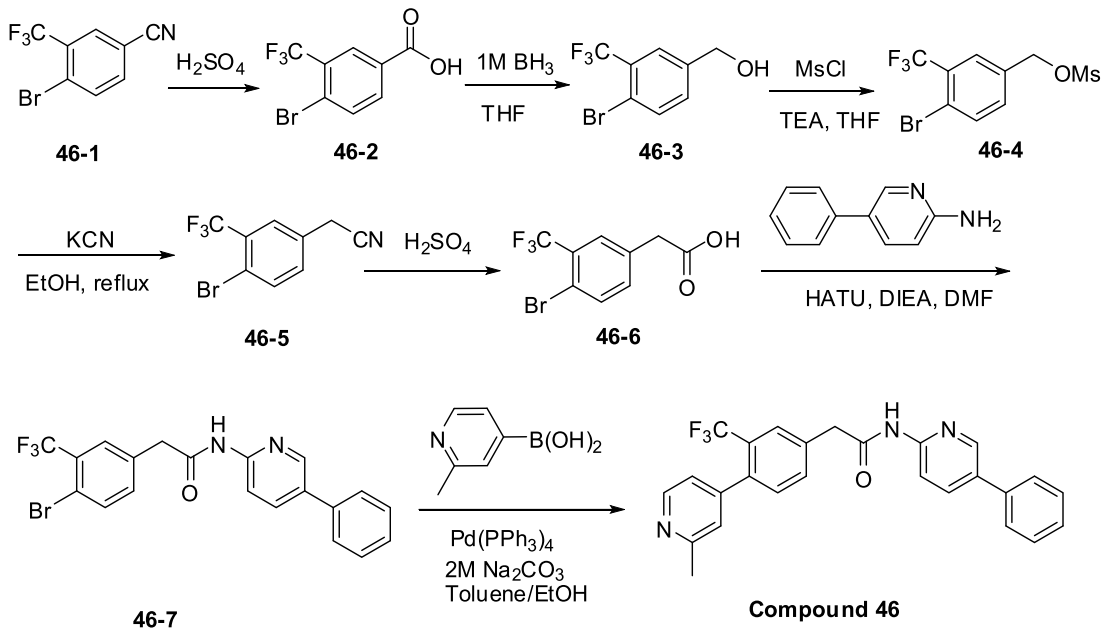
[00192] Etapa 2: 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de etila 37-3 (150 mg, 0,62 mmol) e NaOH (120 mg, 3 mmols) foram misturados em dioxano (1,5 mL) e H_2O (1,5 mL) e agitados a 80 °C durante 1 hora. Após resfriada a 0 °C, a mistura foi tratada com 1 N de solução aquosa de HCl para pH 1, e levada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi extraído com acetato de etila (100 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer o ácido 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acético 37-4 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 215,1 (M + 1)

[00193] Etapa 3: a uma mistura de ácido 2-(4-(piridazin-4-il)fenil)acético 37-4 (43 mg, 0,2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (HATU) (117 mg, 0,3 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (104 μL, 0,6 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-fenilpiridin-2-il)-2-2 (4-piridazin-4-il)fenil)acetamida 37 como sólido branco. EM *m/z* 367,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 9,45-9,44 (m, 1H), 9,22 (dd, 1H, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 11,2 Hz), 8,44 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 8,29 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,92 (dd, 1H, J_1 = 16,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,56-7,51 (m, 4H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 3,85 (s, 2H).

Exemplo 5

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-

il)acetamida (46)



Legenda da figura: Refluxo; Tolueno; e Composto.

[00194] Etapa 1: a um frasco contendo 3-triflurometil-4-bromobenzonitrila 46-1 (5,0 g, 20 mmols) foram adicionados água (20 mL) e ácido sulfúrico concentrado gota-a-gota (20 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi derramada em diclorometano (150 mL) e água (100 mL). A mistura foi neutralizada com carbonato de sódio em pó para pH 9. A camada aquosa foi acidificada com 1N de solução aquosa de ácido clorídrico para pH 1, e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e em seguida levadas à secura por evaporação giratória para ácido 4-bromo-3-(triflúormetil)benzoico 46-2 como sólido branco. EM *m/z* 269,1 (M + 1)

[00195] Etapa 2: a uma solução de ácido 4-bromo-3-(triflúormetil)benzoico 46-2 (1,35 g, 5 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado 1M de BH_3·THF em THF (20 mL) vagarosamente a 0 °C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. A reação foi saciada com água a 0 °C. Todos os solventes foram

evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila (100 mL), lavado com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4, e em seguida concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 40% de acetato de etila em hexano para fornecer (4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)metanol 46-3 como sólido branco. EM *m/z* 237.1 (M + 1)

[00196] Etapa 3: a uma solução de (4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)metanol 46-3 (956 mg, 3,75 mmols) e trietilamina (455 mg, 4,5 mmols) em THF (9 mL) foi adicionado uma solução de cloreto de metanossulfonila (430 mg, 3,75 mmols) em THF (1 mL) a 10 ^oC vagarosamente. A mistura foi agitada durante 1 hora. O sólido foi filtrado e lavado com etil éter. O filtrado foi evaporado para metanossulfonato de 4-bromo-3-(triflúormetil)benzila 46-4 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 233,1 (M + 1)

[00197] Etapa 4: a uma solução de metanossulfonato de 4-bromo-3-(triflúormetil)benzila 46-4 (1,295 g, 3,75 mmols) em etanol (10 mL) foi adicionado uma solução de cianeto de potássio (364 mg, 5,6 mmols) em água (2 mL). A mistura foi refluxada durante 2 horas. Após a mistura ser resfriada à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em diclorometano (50 mL), lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4, e concentrado à secura para fornecer 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetonitrila 46-5 como óleo marrom escuro, o qual foi usado durante a próxima etapa diretamente. EM *m/z* 264,1 (M + 1)

[00198] Etapa 5: a um frasco contendo 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetonitrila 46-5 (880 mg, 3,3 mmols) foram adicionados água (4,5 mL) e ácido sulfúrico concentrado gota-a-gota (4,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 115 °C durante 4 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi derramada em

água (100 mL). A solução resultante foi neutralizada com carbonato de sódio em pó para pH 12, tratada com 1N de solução aquosa de HCl para pH por volta de 2, e extraída com diclorometano (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e em seguida levadas à secura por evaporação giratória para fornecer ácido 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acético 46-6 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 283,1 (M + 1)

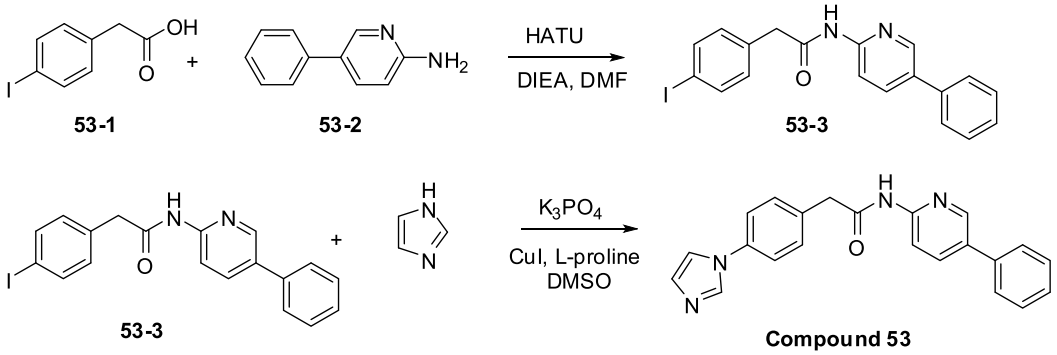
[00199] Etapa 6: a uma mistura de ácido 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acético 46-6 (71 mg, 0,25 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (64 mg, 0,38 mmol) e HATU (148 mg, 0,38 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (125 μL, 0,75 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, e concentrada por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica gel, eluído com 40% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 46-7 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 435,2 (M + 1).

[00200] Etapa 7: a um tubo selado foram adicionados 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 46-7 (73 mg, 0,17 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborônico (35 mg, 0,255 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,017 mmol), tolueno (0,8 mL), etanol (0,2 mL) e 2M de Na_2CO_3 (0,5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 90 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 mL) e lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-

(triflúormetil)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 46 como sólido branco. EM *m/z* 448,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,48-8,45 (m, 2H), 8,28 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz),7,92 (dd, 1H, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 1,2 Hz), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H),7,28 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, *J* = 5,2 Hz), 3,86 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).

Exemplo 6

2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida (53)



Legenda da figura: - L-prolina; e - Composto.

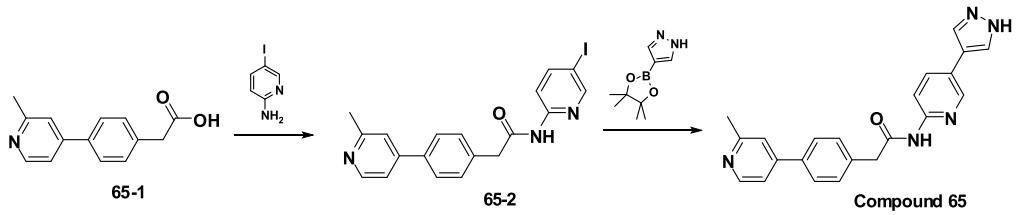
[00201] Etapa 1: a uma solução de ácido 2-(4-iodofenil)acético 53-1 (816 mg, 3,14 mmols), 5-fenilpiridin-2-amina 53-2 (534 mg, 3,14 mmols) e HATU (1,19 g, 3,14 mmols) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (1,57 mL, 9,42 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, e concentrada por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 40% acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-Iodofenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 53-3 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 415,2 (M + 1).

[00202] Etapa 2: uma mistura de 2-(4-iodofenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 53-3 (41 mg, 0,1 mmol), imidazol (10 mg, 0,15 mmol), fosfato de potássio (41 mg, 0,3 mmol), CuI (2 mg, 0,01 mmol) e L-prolina (2,3 mg, 0,02 mmol) em DMSO (0,5 mL) foi agitada sob uma atmosfera

de argônio seco a 100 °C durante 10 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-N-(5-fenilpiridin-2-il)acetamida 53 como sólido branco. EM *m/z* 355,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,47-8,46 (m, 1H), 8,29 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J_1 = 16,8 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,83 (s, 2H).

Exemplo 7

N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (65)



Legenda: composto

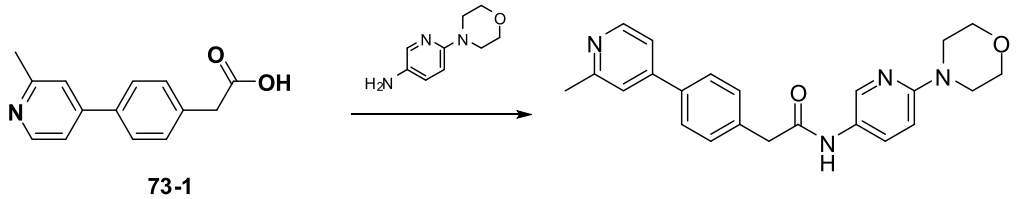
[00203] Etapa 1: a uma solução de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 65-1 (300 mg, 1,3 mmol), 5-iodopiridin-2-amina (344 mg, 1,6 mmol) e HATU (590 mg, 1,6 mmol) em DMF (8 mL) foi adicionado DIEA (503 mg, 3,9 mmols) em temperatura ambiente. Após agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila e lavada com solução de $NaHCO_3$ saturado e em seguida salmoura. A fase orgânica foi secada sobre $MgSO_4$. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel para fornecer N-(5-iodopiridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 65-2 como sólido não-totalmente branco. EM *m/z* 430,1 (M+1).

[00204] Etapa 2: N-(5-Iodopiridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 65-2 (20 mg, 0,046 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (13,5 mg, 0,07 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) foi misturado em tolueno (3 mL)/etanol (1 mL)/Na_2CO_3 (2M,

1 mL). A mistura reacional foi agitada a 90 °C durante 10 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em DMSO. O sal inorgânico foi removido por filtração. O produto bruto em DMSO foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 65 como sólido não totalmente branco. EM *m/z* 370,2 (M+1).

Exemplo 8

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(6-morfolinopiridin-3-il)acetamida (73)



73-1

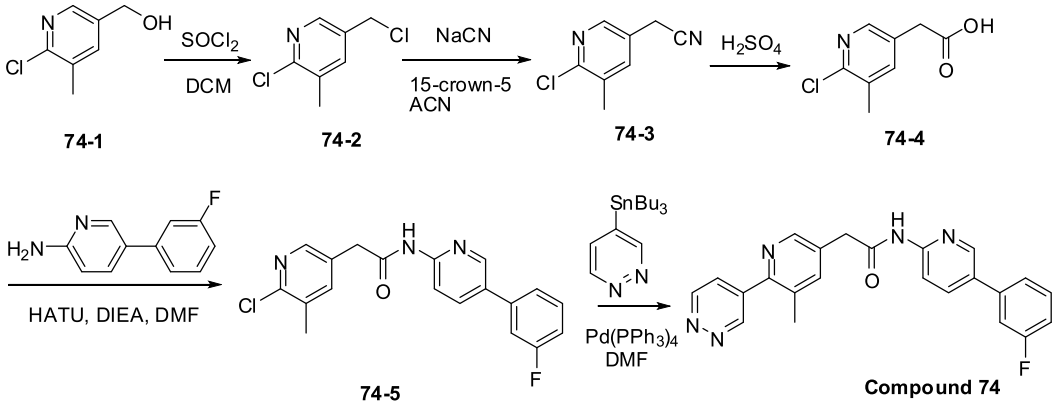
Compound 73

Legenda: composto

[00205] Uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 73-1 (40 mg, 0,18 mmol), 6-morfolinopiridin-3-amina (40 mg, 0,22 mmol) e HATU (80 mg, 0,21 mmol) em 2 mL de DMF foi adicionado DIEA (104 μL, 0,6 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer o composto título 73 como sólido branco. EM m/z 389,19 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,30(s, 1H), 8,82 (d, 1H, J = 6,4Hz), 8,57 (d, 1H, J = 2,4Hz), 8,35 (m, 1H), 8,24(dd, 1H, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 1,6 Hz), 8,19(dd, 1H, J_1 = 10,0 Hz, J_2 = 2,8 Hz), 8,02 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (d, 2H, J = 9,6 Hz), 3,87 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,66(m, 4H), 2,80(s, 3H).

Exemplo 9

N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida (74)



Legenda: composto

[00206] Etapa 1: a uma solução de (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)metanol 74-1 (1,57g, 10 mmols) em diclorometano (15 mL) foi adicionado gota-a-gota cloreto de tionila (3,6 mL, 50 mmols) a 0 °C vagarosamente. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, diluída com diclorometano (100 mL) e água (100 mL), neutralizada com carbonato de sódio em pó para pH 8. A camada aquosa foi também extraída com diclorometano (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4, e concentradas à secura por evaporação giratória para fornecer 2-cloro-5-(clorometil)-3-metilpiridina 74-2 como sólido amarelo claro, o qual foi diretamente usado durante a próxima etapa. EM *m/z* 176,1 (M + 1).

[00207] Etapa 2: uma mistura de 2-cloro-5-(clorometil)-3-metilpiridina 74-2 (1,64 g, 9,4 mmols), cianeto de sódio (1,85 g, 37 mmols) e 15-coroa-5 (0,1 mL, 0,47 mmol) em acetonitrilo (30 mL) foi agitada a 40 °C durante 4 horas. Após a mistura ser resfriada à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila (100 mL), lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4, e concentrado à secura para 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetonitrila 74-3 como sólido vermelho claro, o qual foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação. EM *m/z* 167,1 (M + 1).

[00208] Etapa 3: a um frasco contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetonitrila 74-3 (1,12 g, 6,75 mmols) foram adicionados água (9,0 mL)

e gota-a-gota ácido sulfúrico concentrado (9,0 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 4 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi derramada em água (100 mL). A solução resultante foi neutralizada com carbonato de sódio em pó para pH por volta de 3, e extraída com acetato de etila (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e em seguida levadas à secura por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 como sólido amarelo claro, o qual foi diretamente usado durante a próxima etapa. EM *m/z* 186,1 (M + 1).

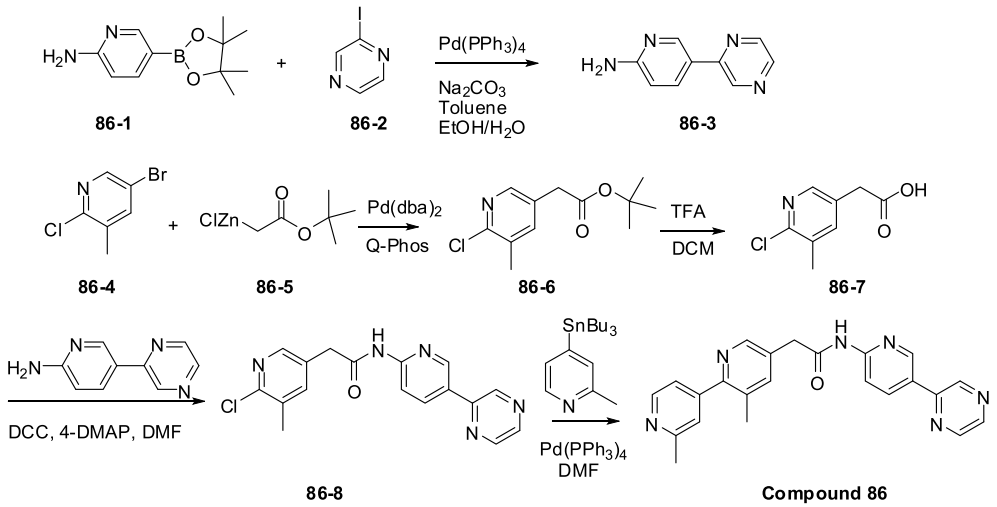
[00209] Etapa 4: a uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (222 mg, 1,2 mmol), 5-fenilpiridin-2-amina (336 mg, 1,8 mmol) e HATU (684 mg, 1,8 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado DIEA (600 μL, 3,6 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, e concentrada por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 40% de acetato de etila em diclorometano para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 74-5 como sólido amarelo escuro. EM *m/z* 356,1(M + 1).

[00210] Etapa 5: a um tubo de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 74-5 (54 mg, 0,15 mmol), 4-(tributilestanil) piridazina (55 mg, 0,15 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,015 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (0,8 mL). A mistura foi agitada a 120 °C durante 10 horas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)-2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)acetamida 74 como sólido branco. EM *m/z* 400,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 9,42 (dd, 1H, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 1,2 Hz), 9,29 (dd, 1H, J_1 = 10,4 Hz, J_2 = 1,2 Hz), 8,56 (d, 1H, *J*

= 1,6 Hz), 8,46 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,28 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,90 (dd, 1H, J_1 = 17,6 Hz, J_2 = 2,4 Hz), 7,72 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,70 (dd, 1H, J_1 = 10,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

Exemplo 10

2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (86)



Legenda da figura: - Tolueno; e - Composto.

[00211] Etapa 1: a um tubo selado foi adicionado 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina 86-1 (2,2 g, 10 mmols), 2-iodopirazina 86-2 (2,06 g, 10 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (577 mg, 0,5 mmol), tolueno (70 mL), etanol (15 mL) e 2M de Na_2CO_3 (15 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 90 °C durante 10 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em diclorometano (200 ml) e tratado com 1M de solução aquosa de HCl (50 mL). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi tratada com 10% de solução aquosa de NaOH para ajustar o pH a cerca de 13. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (100 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O (50 mL) e salmoura (50 mL), secadas sobre Na_2SO_4, e concentradas para fornecer 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 como sólido branco. EM *m/z* 173,1

(M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 9,12 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,73 (m, 1H), 8,60(m, 1H), 8,46(d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,12 (dd, 1H, J_1 = 8,8Hz, J_2 = 2,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,46(s, 2H).

[00212] Etapa 2: a um tubo selado foi adicionado 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 86-4 (4,69 g, 22,72 mmols), 0,5 M de cloreto de (2-terc-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) em éter 86-5 (50 mL, 25 mmols), $Pd(dba)_2$ (262 mg, 0,45 mmol), Q-phos (320 mg, 0,45 mmol), e THF (75 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 70 °C durante 4 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetato de terc-butila 86-6 como óleo vermelho. EM m/z 242,1 (M + 1).

[00213] Etapa 3: uma mistura de 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetato de terc-butila 86-6 (7,8 g, 32 mmols) e TFA (32 mL) em DCM (32 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi ajustada ao pH por volta de 12 por carbonato de sódio e extraída com diclorometano. A fase aquosa foi acidificada ao pH 3 por 1N de solução aquosa de HCl e agitada durante 15 minutos. A suspensão foi extraída com diclorometano (100 mL X3). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 e em seguida secadas para fornecer o ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 como sólido amarelo claro. EM m/z 186,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (CD_3Cl) δ 8,17 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 3,63 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).

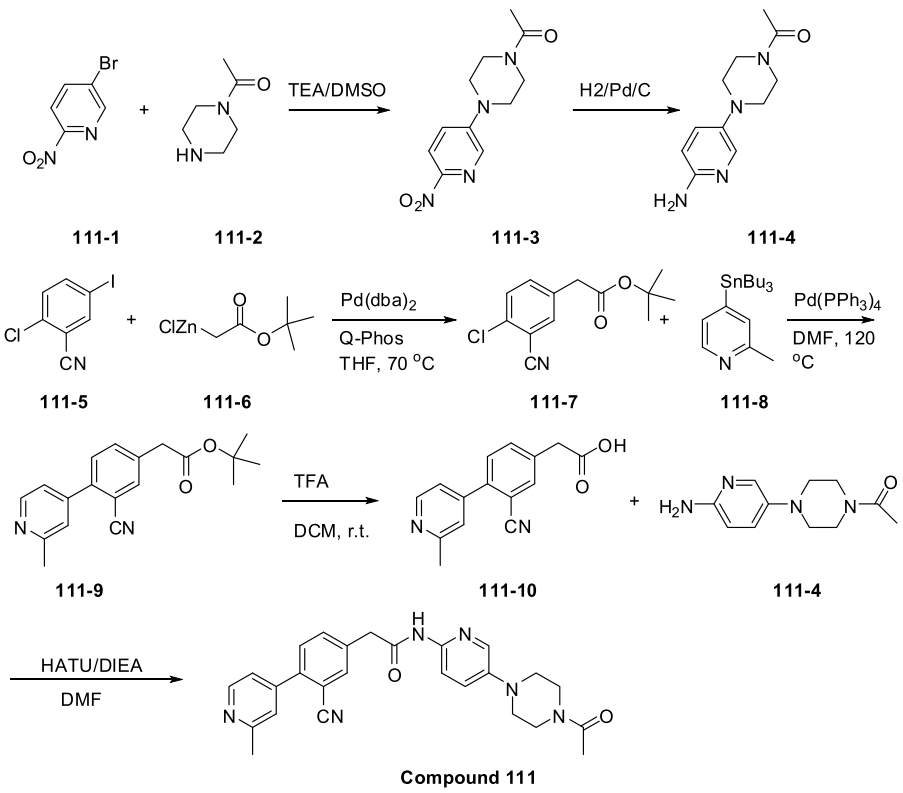
[00214] Etapa 4: uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 (3,0 g, 16,2 mmols), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (2,80 g, 16,2 mmols), 1,3-dicicloexilcarbodiimida (4 g, 19,44 mmols) e 4-

(dimetilamino)piridina (324 mg, 3,24 mmols) em DMF (45 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada para remover o sólido e o filtrado foi diluído com acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 340,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,09(s 1H), 9,31(d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 9,11(d, 1H, *J* = 1,6 Hz),8,72 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,51(dd, 1H, J_1 = 8,6Hz, J_2 = 2,4 Hz), 8,21(m, 2H), 7,76(d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 3,82 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

[00215] Etapa 5: a um frasco de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 86-8 (3,34 g, 9,4 mmols), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (3,47 g, 9,4 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (1 g, 0,94 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (45 mL). A mistura foi agitada a 120 ^{o}C durante 10 horas. 1N de solução aquosa de KF foi adicionado à mistura e agitada durante 15 minutos após isto ela foi resfriada à temperatura ambiente. O sólido formado foi coletado por filtração e também purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 10% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (Composto 86) como sólido branco. EM *m/z* 397,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,13 (s 1H), 9,31(d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 9,11(d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,72 (m, 1H), 8,62 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 8,53 (m, 3H), 8,24(d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 0,8 Hz), 3,87 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34(s, 3H).

Exemplo 11

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (111)



Legenda: composto

[00216] Etapa 1: a um tubo selado foi adicionado 5-bromo-2-nitropiridina 111-1 (2,3 g, 11,4 mmols), 1-(piperazin-1-il)etanona 111-2 (1,6 g, 12,8 mmols), trietilamina (4,8 mL, 34,2 mmols) e DMSO (5 mL). A reação foi aquecida a 120°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente. Trietilamina foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi triturado em 15 mL de acetato de etila. O sólido foi coletado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de acetato de etila para fornecer 1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-3 como um sólido amarelo claro. EM *m/z* 251,1 (M + 1).

[00217] Etapa 2: a um frasco de base redonda foi adicionado 1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-3 (2,6 g, 10,4 mmols), Pd/C (0,5 g) e metanol (50 mL). A reação foi agitada durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio ligando-se um balão de hidrogênio. A reação foi estimulada com nitrogênio e o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi

purificado por cromatografia rápida em sílica gel para fornecer 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 como um sólido não totalmente branco. EM *m/z* 221,1 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ7,62 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,20 (dd, 1H, J1 = 8,8 Hz, J2 = 2,8 Hz), 6,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,93 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,03 (s, 3H).

[00218] Etapa 3: em um tubo selado, uma mistura de 2-cloro-5-iodobenonitrila 111-5 (1,30 g, 5 mmols), 0,5 M de cloreto de (2-terc-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 111-6 em éter (11 mL, 5,5 mmols), $Pd(dba)_2$ (144 mg, 0,25 mmol), Q-phos (178 mg, 0,25 mmol), e THF (20 mL) sob argônio foi agitada a 70 °C durante 18 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 30% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-cloro-3-cianofenil)acetato de terc-butila 111-7 como um óleo marrom. EM *m/z* 252,1 (M + 1).

[00219] Etapa 4: uma mistura de 2-(4-cloro-3-cianofenil)acetato de terc-butila 111-7 (572 mg, 2,28 mmols), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina 111-8 (870 mg, 2,28 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (220 mg, 0,2 mmol) e DMF (9 mL) foi agitada a 120 °C durante 10 horas sob argônio. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com solução $Na_2S_2O_3$ aquosa saturada, água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 111-9 como um óleo amarelo. EM *m/z* 309,2 (M + 1).

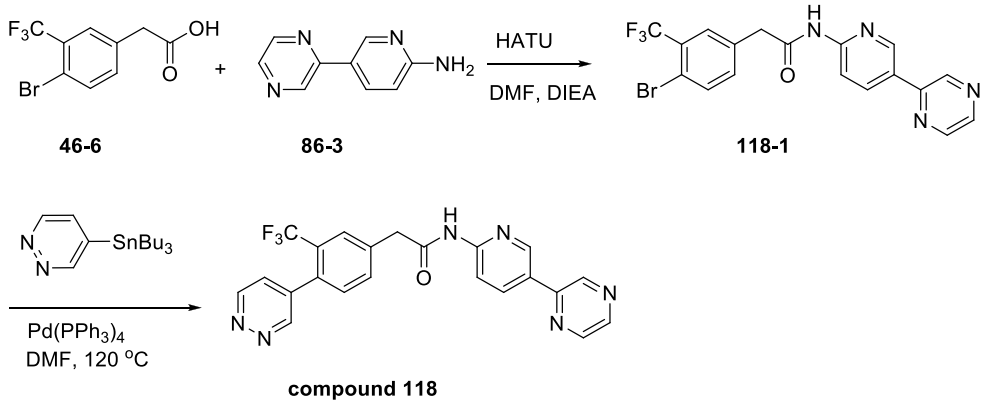
[00220] Etapa 5: uma mistura de 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 111-9 (656 mg, 2,13 mmols) e TFA (2 mL)

em DCM (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi ajustada ao pH por volta de 12 por Na_2CO_3 e extraída com diclorometano. A fase aquosa foi acidificada ao pH 3 por 1N de solução aquosa de HCl e agitada durante 15 minutos. Os solventes foram evaporados e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila e filtrado para remover o insolúvel. O filtrado foi concentrado à secura por evaporação giratória para fornecer um sólido pegajoso contendo o ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 111-10, o qual é diretamente usado durante a próxima etapa. EM *m/z* 253,1 (M + 1).

[00221] Etapa 6: a uma mistura do ácido 111-10 (150 mg de bruto do acima contendo cerca de 25 mg, 0,1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (22 mg, 0,1 mmol) 111-4, hexaflúorfosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N′,N′*-tetrametilurônio (HATU, 40 mg, 0,105 mmol) foram adicionados DMF (1 mL) e diispropiletil amina (DIEA, 38,7 mg, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida foi redistribuído entre água (30 mL) e acetato de etila (30 mL). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada à secura por evaporação giratória. O resíduo oleoso foi submetido a ambas HPLC preparativa de fase reversa e cromatografia em sílica gel para fornecer *N*-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (Composto 111) como um sólido branco. EM *m/z* 455,3 (M + 1).

Exemplo 12

N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil) acetamida (118)



Legenda: composto

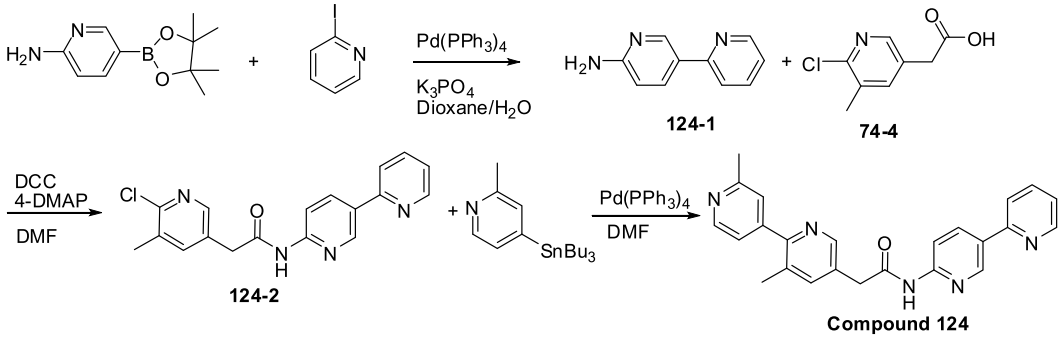
[00222] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acético 46-6 (128 mg, 0,5 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (95 mg, 0,55 mmol) e hexaflúorfosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU, 214 mg, 0,55 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado diispropiletil amina (DIEA, 250 μL, 1,5 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL), lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado, água e salmoura, secada sobre Na_2SO_4, e concentrada por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 118-1 como um sólido alaranjado claro EM *m/z* 438,2 (M + 1).

[00223] Etapa 2: a um tubo de reação contendo 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 118-1 (53 mg, 0,12 mmol), 4-(tributilestanil) piridazina (54 mg, 0,14 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,012 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (0,6 mL). A mistura foi agitada a 120 °C durante 10 horas. O produto bruto, o qual era uma solução, foi submetido diretamente a HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-2-(4-(piridazin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 118 como sólido branco. EM *m/z* 437,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,35 (dd, 2H), 9,31

(d, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 4,00 (s, 2H).

Exemplo 13

N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (124)



Legenda da figura: - Dioxano; e - Composto.

[00224] Etapa 1. a um tubo de reação foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (220 mg, 1,00 mmol), 2-iodopiridina (205 mg, 1,00 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (57,7 mg, 0,05 mmol) e K_3PO_4 (424 mg, 2,00 mmols). O tubo foi submetido a vácuo e novamente carregado com argônio. Dioxano (3,0 ml) e água (0,3 ml) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 96 ºC durante a noite. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada através de celita (lavada com acetato de etila) e concentrada por evaporação. O resíduo foi redistribuído entre acetato de etila (40 ml) e 0,1 N de solução de HCl (40 mL). A fase aquosa acídica foi também extraída com acetato de etila (40 ml x 2) e tratada com Na_2CO_3 para ter um pH por volta de 9 e concentrada por evaporação da água. O resíduo sólido foi extraído com acetato de etila refluxante (40 ml) para fornecer 2,3'-bipiridin-6'-amina (124-1) o qual é usado durante a reação sem outra purificação.

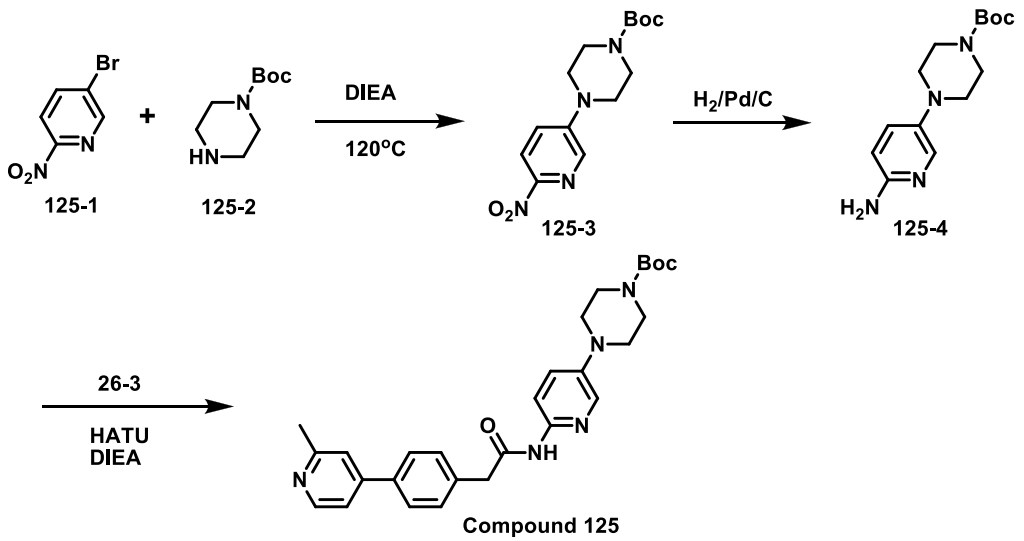
[00225] Etapa 2. uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (57 mg, 0,31 mmol), 2,3'-bipiridin-6'-amina 124-1 (51 mg, 0,30 mmol) 1,3-dicicloexilcarbodiimida (75 mg, 0,36 mmol) e 4-

(dimetilamino)piridina (6 mg, 0,06 mmol) em DMF (1,2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celita, lavada e diluída com acetato de etila (30 ml) e extraída com água (930 ml x 2). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica gel com acetato de etila como eluente para fornecer N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 124-2 como sólido branco.

[00226] Etapa 3. a um tubo de reação foram adicionados 5 N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 124-2 (52 mg, 0,15 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (115 mg, 0,3 mmol), e $Pd(PPh_3)_4$ (35 mg, 0,03 mmol). O tubo foi submetido a vácuo e novamente carregado com argônio. DMF (1,0 ml) foi adicionado e a mistura foi aquecida em banho de óleo a 118 ºC durante a noite. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de celita, lavada e diluída com acetato de etila (30 ml) e extraída com 0,1 N de solução de HCl (30 ml). A fase aquosa acídica foi tratada com Na_2CO_3 para ter o pH por volta de 9 e extraída com acetato de etila (3x 20 ml). A fase orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica gel com 5% de MeOH em DCM como eluente para fornecer N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 124 como sólido branco. EM *m/z* 396,3 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,93~8,89 (m, 1H), 8,72~8,67 (m, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,37~8,29 (m, 2 H), 8,23 (bs, 1 H), 7,76(m, 1H), 7,71 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,33 (bs, 1 H), 7,30~7,24 (m, 1 H), 3,81 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,38 (s, 3 H).

Exemplo 14

4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (125)



Legenda: composto

[00227] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-nitropiridina 125-1 (5,1 g, 25,2 mmols), piperazina-1-carboxilato de terc-butila 125-2 (4,7 g, 25,2 mmols), DIEA (12 mL, 75 mmols) e DMSO (20 mL). A reação foi aquecida a 120°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente. Trietilamina foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi triturado em 15 mL de acetato de etila. O sólido foi coletado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de acetato de etila para fornecer 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila 125-3 como sólido amarelo claro. EM *m/z* 309,2 (M + 1).

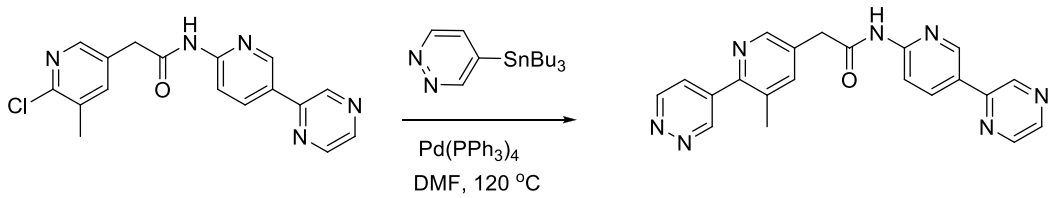
[00228] Etapa 2: a um frasco de base redonda foi adicionado 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila 125-3 (3,4 g, 11 mmols), Pd/C (0,5 g) e metanol (100 mL). A reação foi agitada durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio ligando-se um balão de hidrogênio. A reação foi estimulada com nitrogênio e o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila 125-4 como sólido roxo. EM *m/z* 279,2 (M + 1).

[00229] Etapa 3: a uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (1,1 g, 4,8 mmols), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina-

1-carboxilato de terc-butila 125-4 (1,3 g, 4,6 mmols) e hexaflúorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (2,0 g, 5,3 mmols) em DMF (15 mL) foi adicionado DIEA (2,4 mL, 13,8 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada com $NaHCO_3$ saturado em seguida salmoura, secada sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila 125. EM *m/z* 488,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,55 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,08 (b, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

[00230] Exemplo 15

2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (130)



86-8 **compound 130**

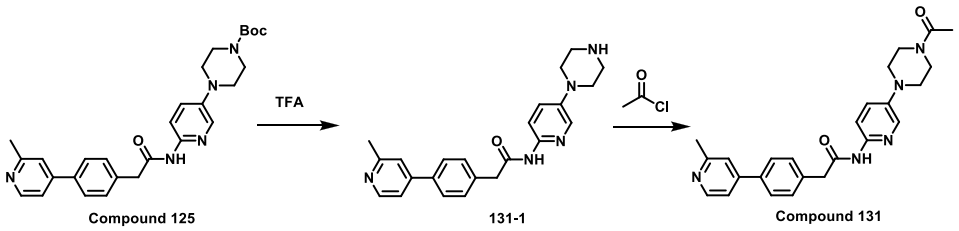
Legenda: composto

[00231] Etapa 1: a um tubo de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 (70 mg, 0,21 mmol), 4-(tributilestanil) piridazina (79 mg, 0,21 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,021 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (0,9 mL). A mistura foi agitada a 120 °C durante 10 horas. A solução de DMF bruta foi purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 130 como sólido branco. EM *m/z* 384,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,47 (d, 1H), 9,34 (dd, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H),

7,92 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Exemplo 16

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil) acetamida (131)



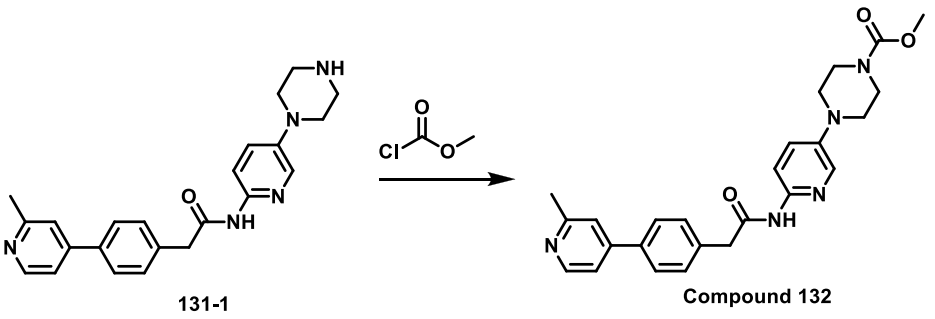
Legenda: composto

[00232] Etapa 1: à solução de 4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (125) (1,5 g, 3 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (10 mL). A reação foi agitada durante 2 horas. O excesso de TFA e o solvente foram removidos por evaporação giratória para fornecer 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1. O composto foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação. EM *m/z* 388,2 (M + 1).

[00233] Etapa 2: à solução de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (20 mg, 0,05 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado DIEA (19 mg, 0,15 mmol) e cloreto de acetila (3,9 μL, 0,055 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 131 como sólido não totalmente branco. EM *m/z* 430,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,50 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 17

4-(6-(2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamido)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de metila (132)

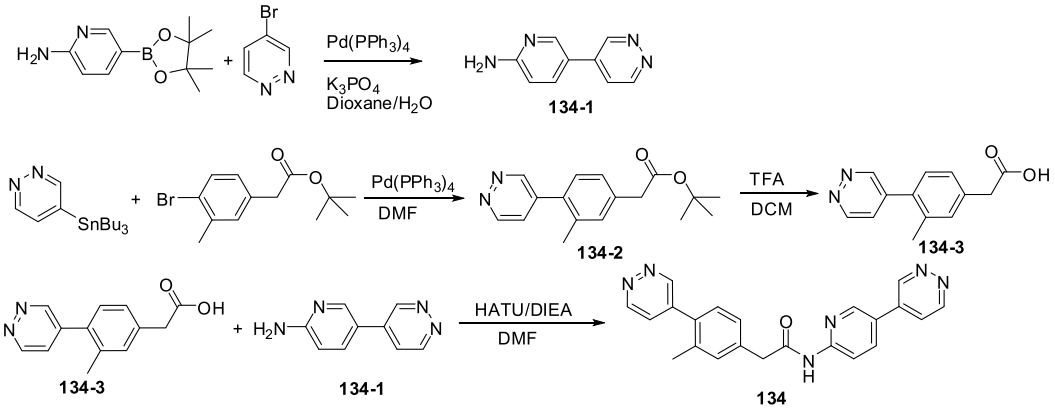


legenda: composto

[00234] À solução de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (20 mg, 0,05 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado DIEA (19 mg, 0,15 mmol) e cloroformiato de metila (5,2 mg, 0,055 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 132 como sólido não totalmente branco. EM *m/z* 446,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,55 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (t, 4H), 3,03 (t, 3H), 2,65 (s, 3H).

Exemplo 18

2-(3-Metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida (134)



legenda: dioxano

[00235] Etapa 1. a um tubo de reação foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (220 mg, 1,00 mmol), 4-bromopiridazina (159 mg, 1,00 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (57,7 mg, 0,05 mmol) e K_3PO_4 (424 mg, 2,00 mmols). O tubo foi submetido a vácuo e novamente carregado com argônio. Dioxano (3,0 ml) e água (0,3 ml) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 96 ºC durante a noite. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada através de celita (lavada com acetato de etila) e concentrada por evaporação. A subsequente cromatografia de coluna em sílica gel com 5% de metanol em DCM como eluente forneceu 5-(piridazin-4-il)piridin-2-amina 134-1 como sólido marrom.

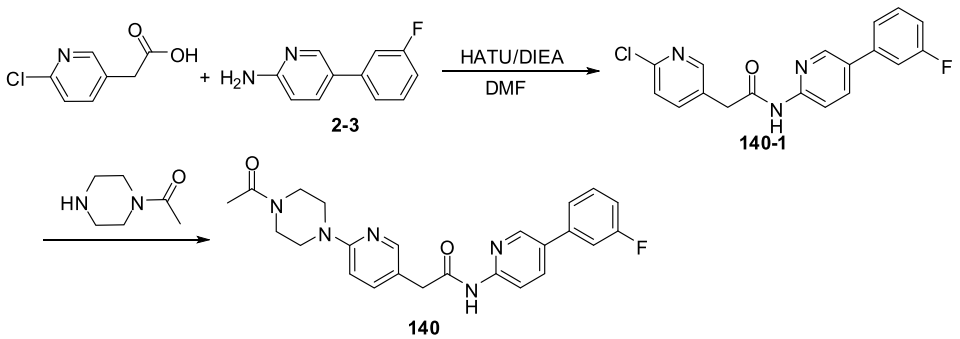
[00236] Etapa 2. uma mistura de 2-(4-bromo-3-metilfenil)acetato de terc-butila (855 mg, 3,00 mmols), 4-(tributilestanil)piridazina (1162 mg, 3,15 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (173 mg, 0,15 mmol) e DMF (10 ml) foi agitada sob atmosfera de argônio a 118 ºC durante a noite. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada por evaporação de DMF, redissolvida em acetato de etila (50 ml) e lavada com água (50 mlx2). Após serem secados sobre Na_2SO_4 e concentrados por evaporação, a mistura foi submetida à cromatografia de coluna em sílica gel com acetato de etila/hexanos (1:1) como eluente para fornecer 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 134-2 como um óleo.

[00237] Etapa 3. o éster 134-2 obtido na Etapa 2 foi agitada em DCM (15 ml) com ácido triflúoracético (TFA, 3 ml) em temperatura ambiente durante a noite. Após concentrada por evaporação, o resíduo foi redistribuído entre acetato de etila (30 ml) e 5% de solução aquosa de Na_2CO_3 (30 ml). A fase aquosa foi acidificada ao pH por volta de 2 com 6 N de solução de HCl e extraída com acetato de etila (40 ml x 2). A extração orgânica foi evaporada para fornecer o ácido 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acético 134-3 como um sólido que é usado durante a reação sem outra purificação.

[00238] Etapa 4. uma mistura de 5-(piridazin-4-il)piridin-2-amina 134-1 (53 mg, 0,31 mmol), ácido 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)acético 134-3 (73 mg, 0,32 mmol), HATU (122 mg, 0,32 mmol) e DIEA (80 uL, 0,46 mmol) em DMF (1,0 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Em seguida ela foi distribuída entre acetato de etila (40 ml) e 3% de solução aquosa de Na_2CO_3 (40 ml) e extraída com 0,5 N de solução de HCl (30 ml). A extração aquosa foi tratada com Na_2CO_3 para ajustar o pH a cerca de 10 seguido pela extração com acetato de etila (30 ml x 2). As extrações orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e concentradas por evaporação. O resíduo foi submetido a HPLC de fase reversa para produzir 2-(3-metil-4-(piridazin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-4-il)piridin-2-il)acetamida 134 como sólido não-totalmente branco. EM *m/z* 383,2 (M + 1).

Exemplo 19

2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida (140)



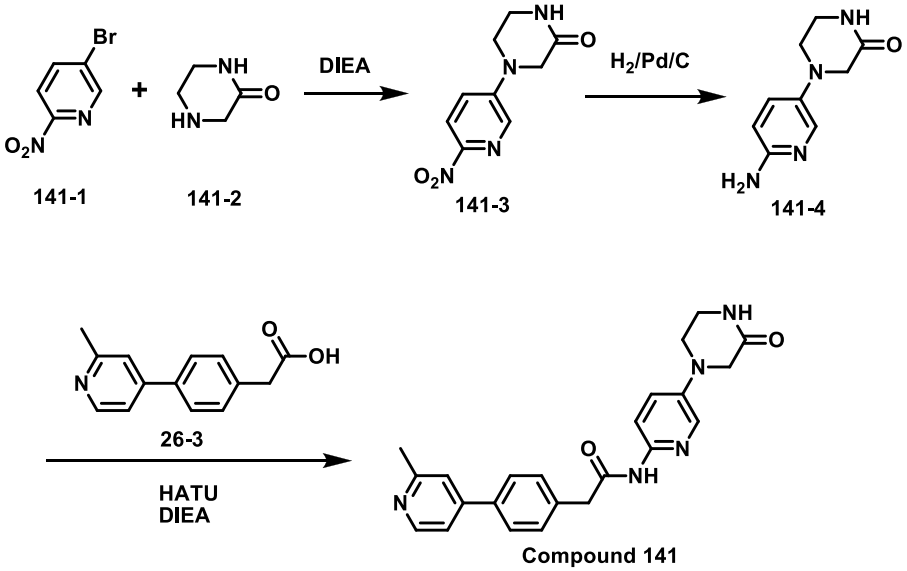
[00239] Etapa 1. uma mistura de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (521 mg, 3,03 mmols), 5-(3-flúorfenil)piridin-2-amina (570 mg, 3,03 mmols), HATU (1250 mg, 3,29 mmols) e DIEA (784 µl, 4,50 mmols) em DMF (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. DMF foi na maior parte removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), lavado com 3% de solução de Na_2CO_3 (30 ml) e água (50 mL), e seco sobre Na_2SO_4. Após a concentração por evaporação, o resíduo foi submetido à cromatografia

de coluna em sílica-gel para fornecer 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 140-1.

[00240] Etapa 2. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 140-1 (100 mg, 0,29 mmol) foi aquecido com 1-(piperazin-1-il)etanona (0,8 ml) a 108 ºC durante 4 horas. A mistura foi dissolvida em EtOAc (30 ml), lavada com água (40 mL), e seca sobre Na_2SO_4. Após a concentração por evaporação, o resíduo foi submetido a HPLC de fase reversa para fornecer 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 140 como um sólido.

Exemplo 20

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida (141)



Legenda:composto 141

[00241] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-nitropiridina 141-1 (1,01 g, 5 mmols), piperazin-2-ona 141-2 (0,6 g, 6 mmols), DIEA (1,8 mL, 18 mmols) e DMSO (6 mL). A reação foi aquecida a 120°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente. DIEA foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi triturado em 15 mL de acetato de etila. O sólido foi coletado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de acetato de etila

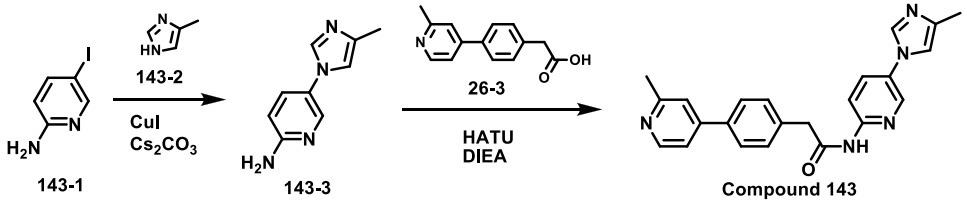
para fornecer 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-3 como sólido amarelo claro. MS *m/z* 223,2 (M + 1).

[00242] Etapa 2: a um frasco de base redonda foi adicionado 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-3 (0,7 g, 3,1 mmols), Pd/C (0,2 g) e metanol (20 mL). A reação foi agitada durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio ligando-se um balão de hidrogênio. A reação foi estimulada com nitrogênio e o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-4 como sólido roxo. MS *m/z* 193,2 (M + 1).

[00243] Etapa 3: a uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (22 mg, 0,1 mmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-4 (19 mg, 0,1 mmol) e hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (40 mg, 0,1 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (52 μL, 0,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 141. MS *m/z* 402,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,53 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,54-2,50 (m, 7H), 1,24 (s, 2H).

Exemplo 21

N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (143)



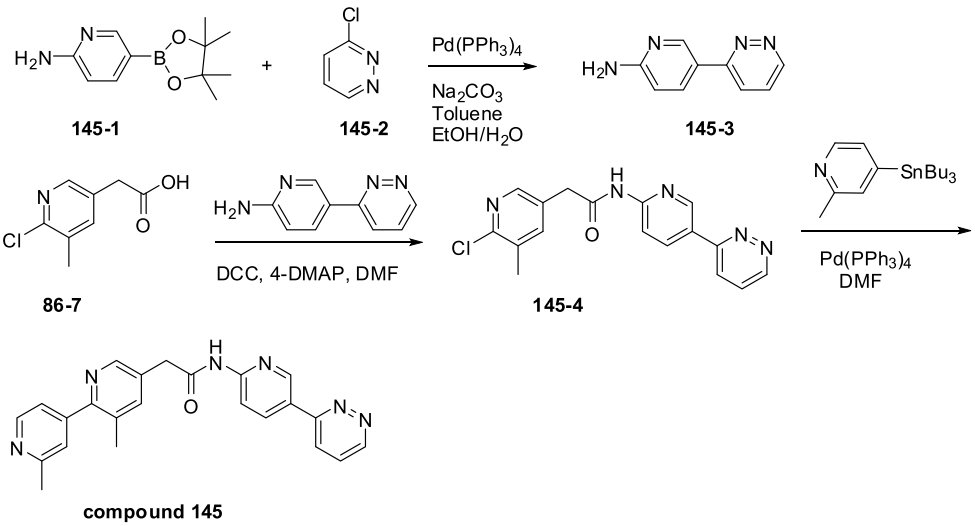
[00244] Etapa 1: a um tubo selado carregado com 5-iodopiridin-2-amina 143-1 (1,1 g, 5 mmols), 4-metil-1H-imidazol 143-2 (0,61 g, 7,4 mmols), CuI (0,31 g, 1,63 mmol) e Cs_2CO_3 (3,25 g, 10 mmols) foi

adicionado DMF (10 mL). O vaso de reação foi estimulado com nitrogênio e selado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser aquecida até 110°C durante 24 horas. A reação foi diluída em acetato de etila e o sal foi removido por filtração. O filtrado foi seco e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 10% de metanol em acetato de etila para fornecer 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina 143-3 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 175,2 (M + 1).

[00245] Etapa 2: a uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (22 mg, 0,1 mmol), 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina 143-3 (18 mg, 0,1 mmol) e hexaflúorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (40 mg, 0,1 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (52 μL, 0,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 143. MS *m/z* 384,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,91 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 22

2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (145)



Legenda da figura: Tolueno; e Composto.

[00246] Etapa 1: a um frasco selado foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina 145-1 (1,54 g, 7 mmols), 3-cloropiridazina 145-2 (0,8 g, 7 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg, 0,7 mmol), tolueno (50 mL), etanol (12 mL) e 2M de Na_2CO_3 (11 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 90 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em diclorometano (200 ml) e tratado com 1M de solução aquosa de HCl (50 mL). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi tratada com 10% de solução aquosa de NaOH para ajustar o pH a cerca de 13. A solução resultante foi evaporada e o sólido remanescente foi extraído com acetato de etila (100 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 como sólido marrom escuro. MS *m/z* 173,1 (M + 1).

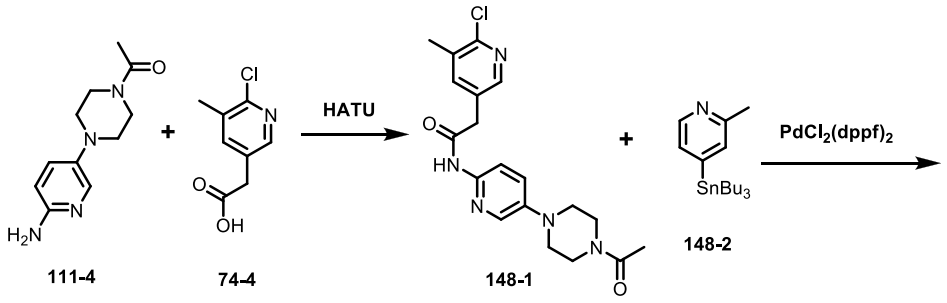
[00247] Etapa 2: uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 (241 mg, 1,3 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (224 mg, 1,3 mmol),1,3-dicicloexilcarbodiimida (325 mg, 1,6 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (26 mg, 0,26 mmol) em DMF (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada para remover o sólido e o filtrado foi diluído com acetato de etila,

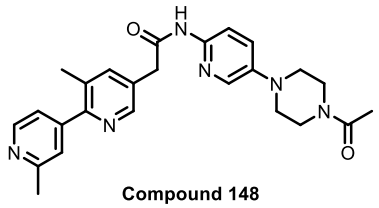
lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 145-4 como sólido amarelo claro. MS *m/z* 340,2 (M + 1).

[00248] Etapa 3: a um tubo de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 145-4 (68 mg, 0,2 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (76 mg, 0,2 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (0,9 mL). A mistura foi agitada a 120 °C durante 10 horas. O produto bruto, uma solução clara, foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 145 como sólido branco. MS *m/z* 397,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,22 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

[00249] Exemplo 23

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (148)





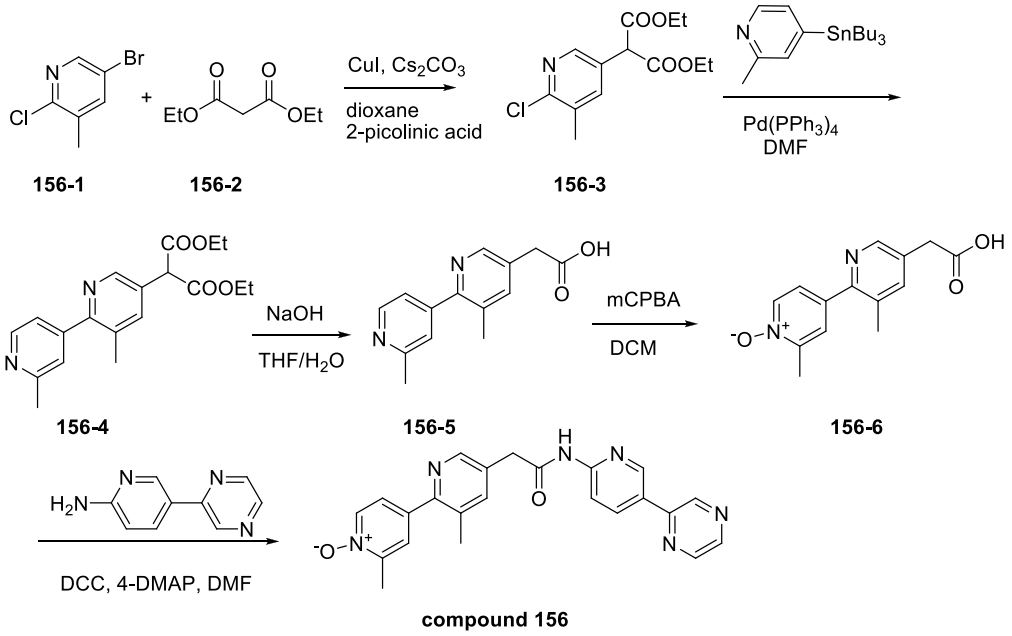
Compound 148

[00250] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (100 mg, 0,54 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (140 mg, 0,64 mmol) e hexaflúorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (220 mg, 0,58 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado DIEA (280 μL, 1,62 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada com $NaHCO_3$ saturado em seguida salmoura, seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (210 mg, 100%). MS *m/z* 388,1 (M + 1).

[00251] Etapa 2: a uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (80 mg, 0,21 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina 148-2 (75 mg, 0,21 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (30 mg, 0,18 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 148 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 445,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (b, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 24

1-óxido de 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina (156)



Legenda da figura: Dioxano; Ácido 2-picolínico; e Composto.

[00252] Etapa 1: a um frasco foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 156-1 (4,13 g, 20 mmols), CuI (380 mg, 2,00 mmols), Cs_2CO_3 (18 g, 60 mmols), ácido 2-picolínico (480 mg, 4,00 mmols). O frasco foi evacuado e novamente carregado com argônio 3 vezes. Dioxano anidroso (40 mL) foi adicionado ao frasco, seguido por malonato de dietila 156-2 (6 mL, 40 mmols). A mistura foi agitada a 96 °C durante 36 horas sob argônio. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A porção orgânica foi seca sobre Na_2SO4, filtrada e concentrada por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida, eluído com 20% de acetato de etila em hexanos para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietila 156-3 como um óleo incolor. MS *m/z* 286,1 (M + 1).

[00253] Etapa 2: a um frasco de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietila 156-3 (1,00 g, 4,00 mmols), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (1,53 g, 4,00 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (440 mg, 0,4 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (20 mL). A mistura foi agitada a 120 °C durante 10 horas. Após a mistura ser resfriada à temperatura

ambiente, 1N de solução aquosa de KF foi adicionado a ela e agitada durante 15 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e as duas camadas foram separadas. A camada orgânica foi também lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, concentrada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietila 156-4 como óleo incolor. MS *m/z* 343,1 (M + 1).

[00254] Etapa 3: uma mistura de 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietila 156-4 (935 mg, 3 mmols) e NaOH (480 mg, 12 mmols) em THF (1,8 mL) e água (1,8 mL) foi agitada a 65 °C durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 3N de solução aquosa de HCl para ajustar o pH a cerca de 3, e em seguida agitada durante 15 minutos. A solução resultante foi evaporada à secura e o sólido remanescente foi extraído com 20% metanol em acetato de etila. A extração orgânica foi concentrada para fornecer o ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 156-5 como sólido branco. MS *m/z* 243,1(M + 1).

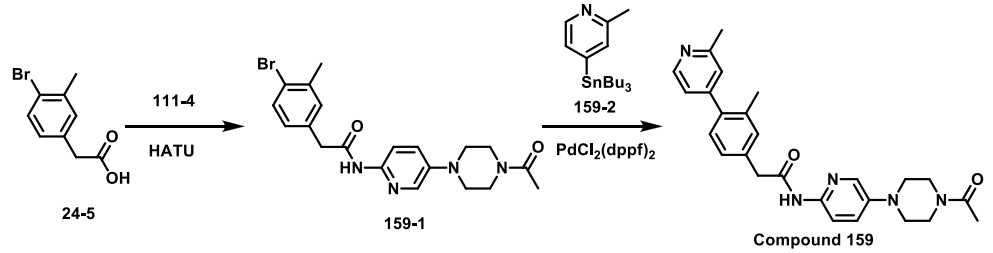
[00255] Etapa 4: a uma solução de ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 156-5 (100 mg, 0,41 mmol) em diclorometano (3 mL) e metanol (0,5 mL) foi adicionado mCPBA (91 mg, 0,41 mmol) em pequenas porções a 0 °C. A mistura foi agitada durante 3 horas a 0 °C, e em seguida foi concentrada à secura para fornecer 1-óxido de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 156-6 como sólido branco, o qual foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação. MS *m/z* 259,1 (M + 1).

[00256] Etapa 5: uma mistura de 1-óxido de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 156-6 da Etapa 4 (0,41 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (141 mg, 0,82 mmol), 1,3-dicicloexilcarbodi-imida (188 mg, 0,90 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0,16

mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado para remover o insolúvel e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 1-óxido de 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina 156 como sólido branco. MS *m/z* 413,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 25

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (159)



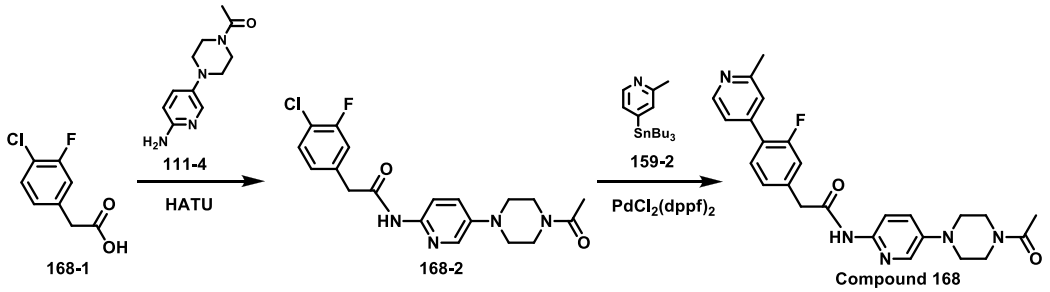
[00257] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-bromo-3-metilfenil)acético 24-5 (100 mg, 0,44 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (96 mg, 0,44 mmol) e HATU (200 mg, 0,53 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado DIEA (230 uL, 1,32 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida 159-1. MS *m/z* 431,1 (M + 1).

[00258] Etapa 2: à mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida 159-1 (65 mg, 0,15 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina 159-2 (58 mg, 0,15 mmol) em DMF (0,8 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (30 mg, 0,036 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após

resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 159 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 444,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 26

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (168)



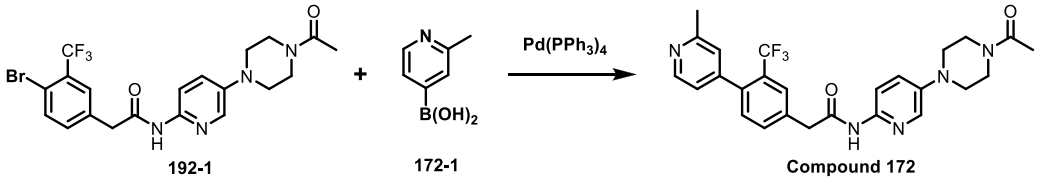
[00259] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-cloro-3-flúorfenil)acético 168-1 (188 mg, 1,0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (220 mg, 1,0 mmol) e HATU (400 mg, 1,05 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado DIEA (521 uL, 3,0 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-flúorfenil)acetamida 168-2. MS *m/z* 391,1 (M + 1).

[00260] Etapa 2: À mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-flúorfenil)acetamida 168-2 (80 mg, 0,2 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (78 mg, 0,2 mmol) em DMF (0,6 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (33 mg,

0,04 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 168 como sólido branco. MS *m/z* 448,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,57 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (b, 2H), 3,14 (b, 2H), 3,08 (b, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 27

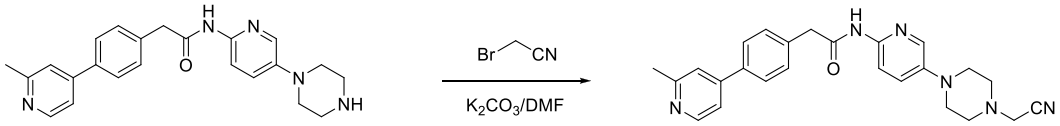
N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida (172)



[00261] A um vaso reacional carregado com N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-1 (300 mg, 0,62 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborônico 172-1 (127 mg, 0,93 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (36 m g, 0,03 mmol) foi adicionado tolueno (6 mL), etanol (2 mL) e carbonato de sódio saturado (2 mL). A mistura reacional foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 110°C durante 10 horas. Após a reação ser resfriada à temperatura ambiente, ela foi dividida entre acetato de etila e $NaHCO_3$ saturado e a fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 172. MS *m/z* 498,2 (M+1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,67 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,58 (b, 4H), 3,14 (b, 2H), 3,09 (b, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 28

N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (175)

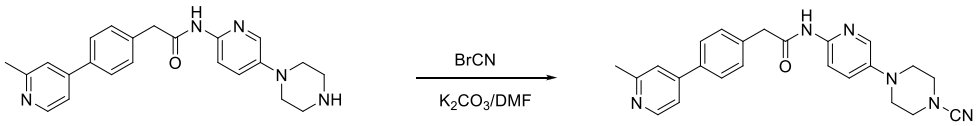


131-1 175

[00262] Etapa 1: uma mistura de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (39 mg, 0,10 mmol), 2-bromoacetonitrila (8 uL, 0,12 mmol) e carbonato de potássio (28 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi derramada em água (5 ml) e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 175. MS *m/z* 427,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,37 (d, 1H), 7,94(s, 1H), 7,87 (d, 1H),7,68(d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,44(m, 3H), 7,36(dd, 1H), 3,74(s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,17 (t, 4H), 2,69(t, 4H),2,54(s, 3H).

Exemplo 29

N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida(176)



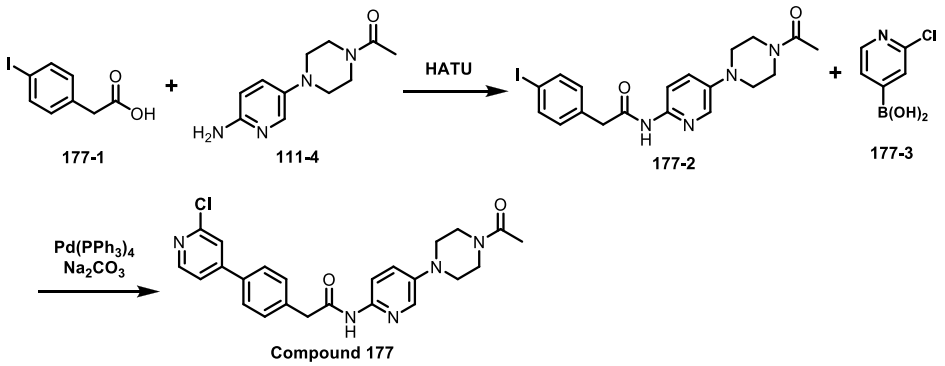
131-1 176

[00263] Etapa 1: uma mistura de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (39 mg, 0,10 mmol), brometo de cianogênio (13 mg, 0,12 mmol) e carbonato de potássio (28 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi derramada em água (5 ml) e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre

Na_2SO_4, e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 176. MS *m/z* 413,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,39(d, 1Hz), 7,96(s, 1H), 7,89(d, 1H),7,68(d, 2H), 7,58(s, 1H), 7,50(d, 1H), 7,46(d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 3,74(s, 2H), 3,35 (t, 4H), 3,18(t, 4H),2,55 (s, 3H).

Exemplo 30

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)acetamida (177)



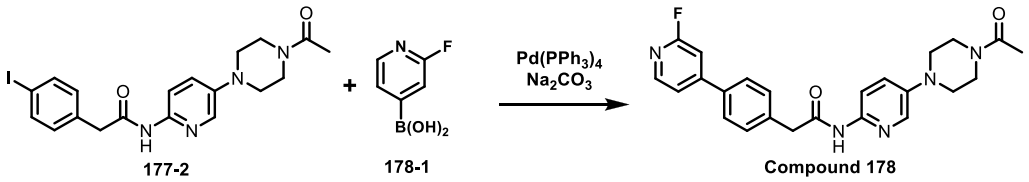
[00264] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-iodofenil)acético 177-1 (524 mg, 2,0 mmols), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (440 mg, 2,0 mmols) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (HATU) (798 mg, 2,1 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado DIEA (1,04 mL, 6,0 mmols) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada com $NaHCO_3$ saturado em seguida salmoura, seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 como sólido castanho. MS *m/z* 465,2 (M + 1).

[00265] Etapa 2: a um tubo selado foi adicionado N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (100 mg, 0,22 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborônico 177-3 (52 mg, 0,33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol), Na_2CO_3 saturado (1 mL), etanol (1 mL)

e tolueno (3 mL). A reação foi aquecida a 110°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida extraída com acetato de etila. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com acetato de etila para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 177 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 450,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 31

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (178)

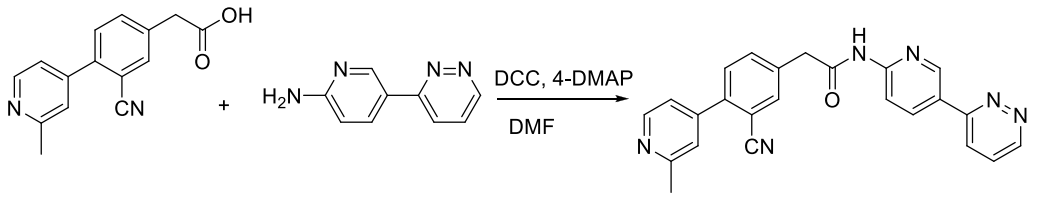


177-2 178-1 Compound 178

[00266] A um tubo selado foi adicionado N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (520 mg, 1,1 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 178-1 (237 mg, 1,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (65 mg, 0,055 mmol), Na_2CO_3 saturado (5 mL), etanol (5 mL) e tolueno (15 mL). A reação foi aquecida a 110°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida extraída com acetato de etila. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com acetato de etila para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 178 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 434,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,58 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H, J1 = 9,2 Hz, J2 = 2,8 Hz), 3,76 (s, 2H), 3,59 (b, 4H), 3,16 (t, 2H, J = 2,8 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 2,8 Hz), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 32

2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (181)

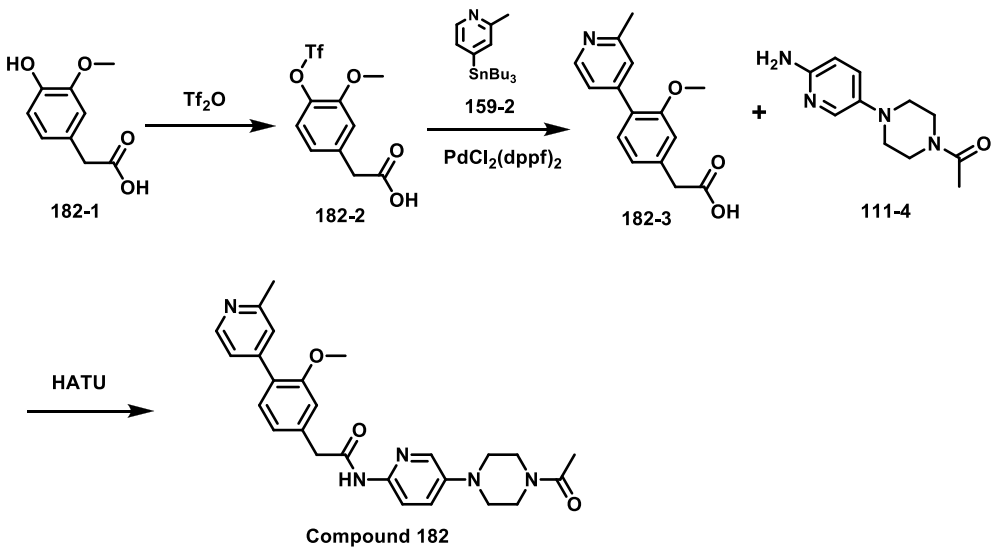


111-10 **145-3** **compound 181**

[00267] Etapa 1: uma mistura de ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 111-10 (50 mg, 0,2 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (34 mg, 0,2 mmol),1,3-dicicloexilcarbodiimida (50 mg, 0,24 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado para remover o insolúvel e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 181 como sólido branco. MS *m/z* 407,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,22 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,48 9s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Exemplo 33

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (182)



[00268] Etapa 1: a solução de ácido 2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)acético 182-1 (364 mg, 2 mmols) e TEA (404 mg, 4 mmols) em DCM (40 mL) foi adicionado anidrido tríflico (564 mg, 2 mmols) vagarosamente a 0°C. A reação foi aquecida até temperatura ambiente após a adição e agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida dividida entre DCM e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(3-metóxi-4-(triflúormetilsulfonilóxi)fenil)acético 182-2 (590 mg, 95%).

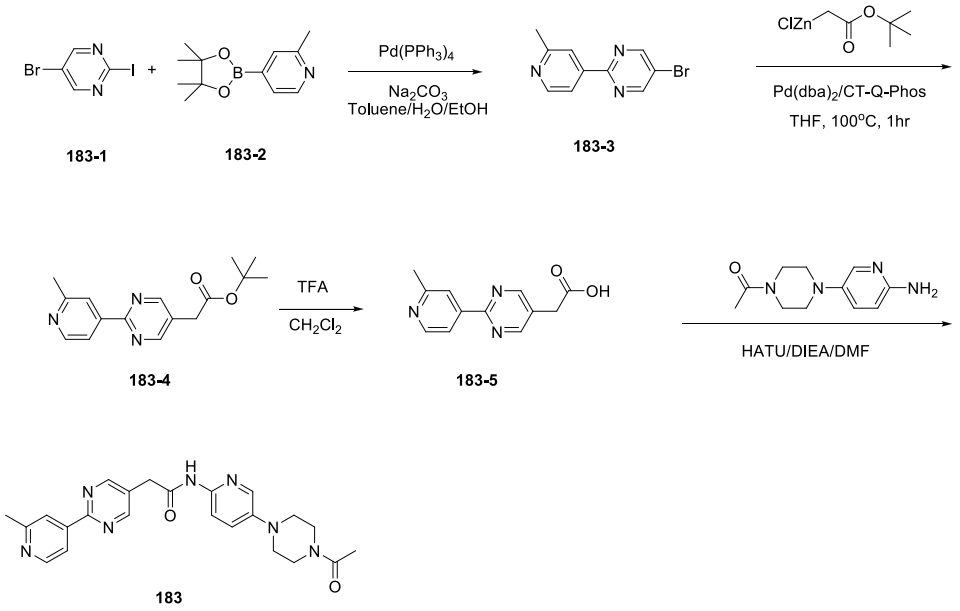
[00269] Etapa 2: à mistura de ácido 2-(3-metóxi-4-(triflúormetilsulfonilóxi)fenil)acético 182-2 (590 mg, 1,9 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (730 mg, 1,9 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (33 mg, 0,04 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer ácido 2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 182-3. MS *m/z* 258,1 (M + 1).

[00270] Etapa 3: a uma mistura de ácido 2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 182-3 (26 mg, 0,1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (22 mg, 0,1 mmol) e HATU (38 mg, 0,1 mmol) em DMF (0,6 mL) foi adicionado DIEA (52 uL,

0,3 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 182. MS *m/z* 460,2 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,52 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, 1H),7,43-7,30 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (b, 2H), 3,57 (b, 2H), 3,14 (b, 2H), 3,07 (b, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Exemplo 34

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (183)



[00271] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-iodopirimidina 183-1 (114 mg, 0,4 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (88 mg, 0,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol), Na_2CO_3 (170 mg, 1,6 mmol), tolueno (0,4 mL), H_2O (0,4 mL) e etanol (0,1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 10 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (3 ml) e extraído com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia

rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina 183-3. MS *m/z* 250,0 (M + 1).

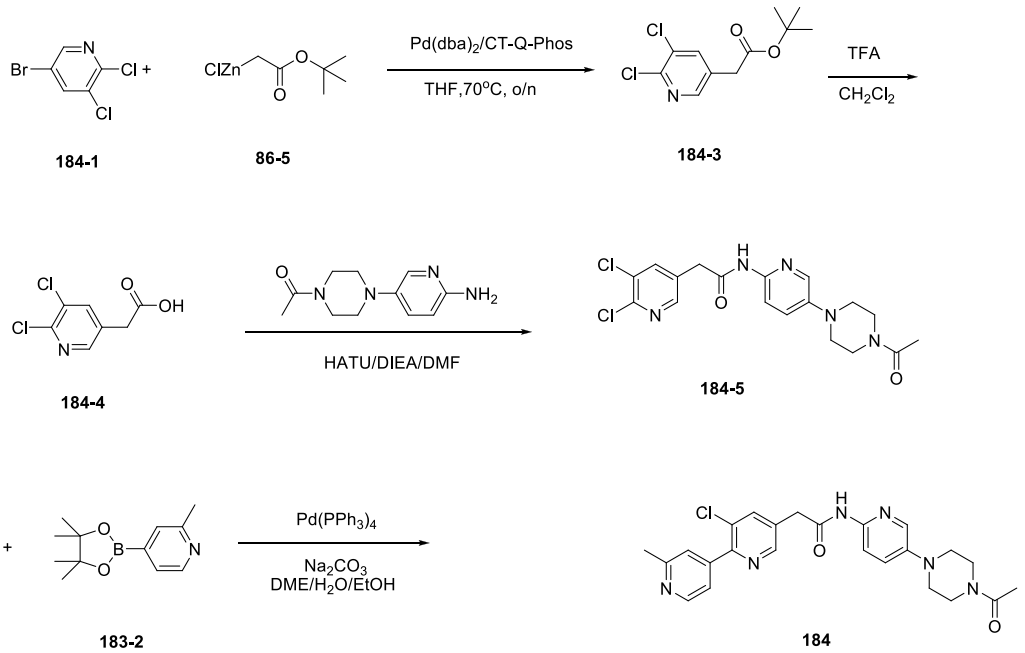
[00272] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina 183-3 (50 mg, 0,20 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) em éter (0,60 mL, 0,30 mmol), $Pd(dba)_2$ (6 mg, 0,01 mmol), Q-phos (14 mg, 0,02 mmol) e THF (1,5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 25% acetato de etila em hexano para fornecer 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de terc-butila 183-4. MS *m/z* 286,2 (M + 1).

[00273] Etapa 3: uma mistura de 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de terc-butila 183-4 (35 mg, 0,12 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acético 183-5, foi dissolvido em DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0,16 mmol) e DIEA (107 uL, 0,61 mmol) foram adicionados à solução antes de hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (70 mg, 0,18 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida 183. MS *m/z* 433,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,47 (s, 2H), 8,50(d, 1H), 8,22 (s, 1H),8,14(d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38(dd, 1H), 3,83 (s, 2H),

3,68(t, 2H), 3,64(t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,09(t, 2H), 2,58(s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 35

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (184)



184-1 86-5 184-3 184-4 184-5 183-2 184

[00274] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2,3-dicloropiridina 184-1 (113 mg, 0,50 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (1,2 mL, 0,60 mmol), $Pd(dba)_2$ (14 mg, 0,025 mmol), Q-phos (36 mg, 0,05 mmol) e THF (1,5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 70 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavada com água e salmoura, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% acetato de etila em hexano para fornecer 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de terc-butila 184-3. MS *m/z* 262,1 (M + 1).

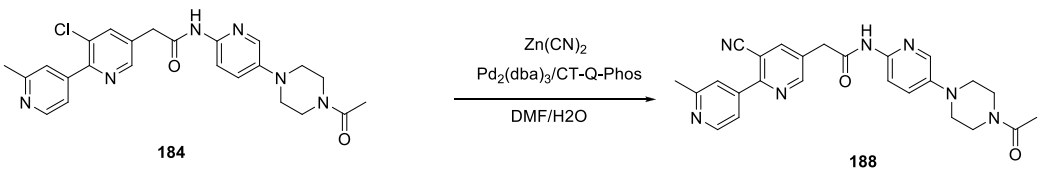
[00275] Etapa 2: uma mistura de 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de terc-butila 184-3 (130 mg, 0,49 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes

foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acético 184-4, foi dissolvido em DMF (3 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (128 mg, 0,58 mmol) e DIEA (435 uL, 2,5 mmols) foram adicionados à solução antes de hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (277 mg, 0,73 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida 184-5. MS *m/z* 408,1 (M + 1).

[00276] Etapa 3: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida 184-5 (65 mg, 0,16 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (42 mg, 0,19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (84 mg, 0,79 mmol), DME (0,5 mL), H_2O (0,5 mL) e etanol (0,1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram removidos por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida 184. MS *m/z* 465,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,52 (d, 2H), 8,46(d, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H),7,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49-7,46(m, 1Hz), 7,36(dd, 1H), 3,81(s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,08(t, 2H), 2,56(s, 3H), 2,08(s, 3H).

[00277] Exemplo 36

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (188)

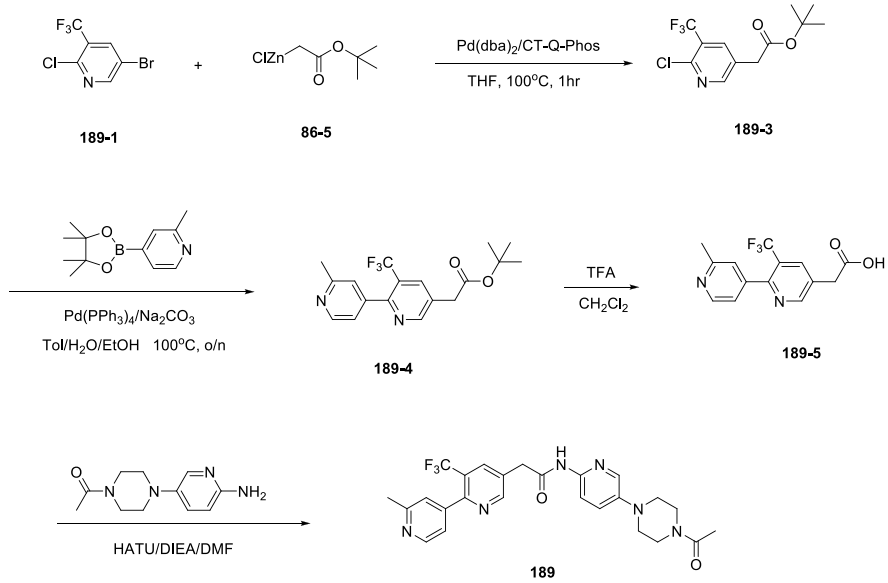


184 188

[00278] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 184 (46 mg, 0,10 mmol), cianeto de zinco (14 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 0,010 mmol), Q-phos (9 mg, 0,022 mmol) e 1 ml de DMF/H_2O (99/1, v/v). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 130°C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 188. MS *m/z* 456,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,85 (d, 1H), 8,56(d, 1H), 8,28(d, 1H),7,98(s, 1Hz), 7,88(d, 1H), 7,78(s, 1H), 7,73-7,70(m, 1Hz), 7,39(dd, 1H), 3,89(s, 2H), 3,69(t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,16(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,61(s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 37

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (189)



189-1 86-5 189-3 189-4 189-5 189

[00279] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-

cloro-3-(triflúormetil)piridina 189-1 (170 mg, 0,65 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (1,57 mL, 0,78 mmol), $Pd(dba)_2$ (19 mg, 0,03 mmol), Q-phos (46 mg, 0,06 mmol) e THF (3 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-(triflúormetil)piridin-3-il)acetato de terc-butila 189-3. MS *m/z* 296,1 (M + 1).

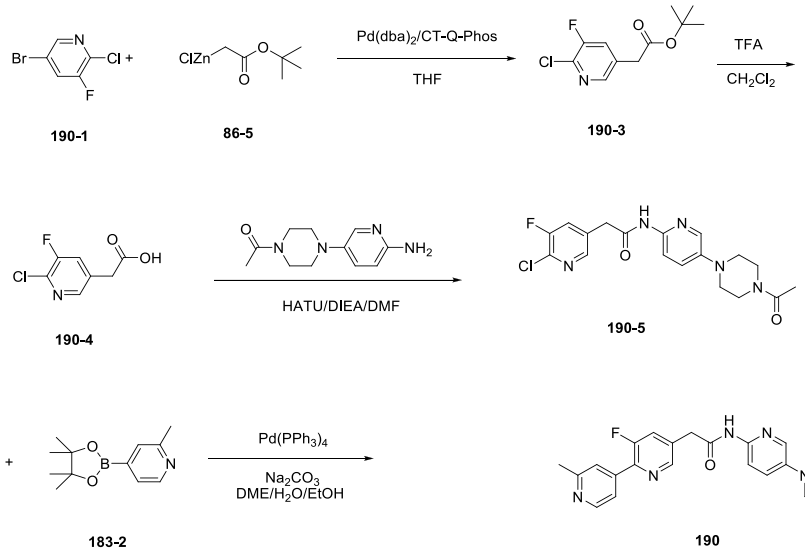
[00280] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 2-(6-cloro-5-(triflúormetil) piridin-3-il)acetato de terc-butila 189-3 (318 mg, 1,08 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (283 mg, 1,29 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (62 mg, 0,05 mmol), Na_2CO_3 (342 mg, 3,22 mmols), Tolueno (3 mL), H_2O (3 mL) e etanol (0,75 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (10 ml) e extraído com acetato de etila (10 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 30% de acetato de etila em hexano para 2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 189-4. MS *m/z* 35,2 (M + 1).

[00281] Etapa 3: uma mistura de 2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 189-4 (230 mg, 0,65 mmol) e TFA (1 mL) em DCM (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acético

189-5, foi dissolvido em DMF (4 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (173 mg, 0,78 mmol) e DIEA (910 uL, 5,22 mmols) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (372 mg, 0,98 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 189. MS *m/z* 499,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,78(s, 1H), 8,48(d, 1H), 8,26(s, 1H),7,99(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,42-7,36(m, 2H), 7,31(d, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,69(t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,16(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 38

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (190)



[00282] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-flúorpiridina 190-1 (210 mg, 1,0 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (2,4 mL, 1,2 mmol), $Pd(dba)_2$ (29 mg, 0,005 mmol), Q-phos (71 mg, 0,10 mmol) e THF (3 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente,

todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 190-3. MS *m/z* 246,1 (M + 1).

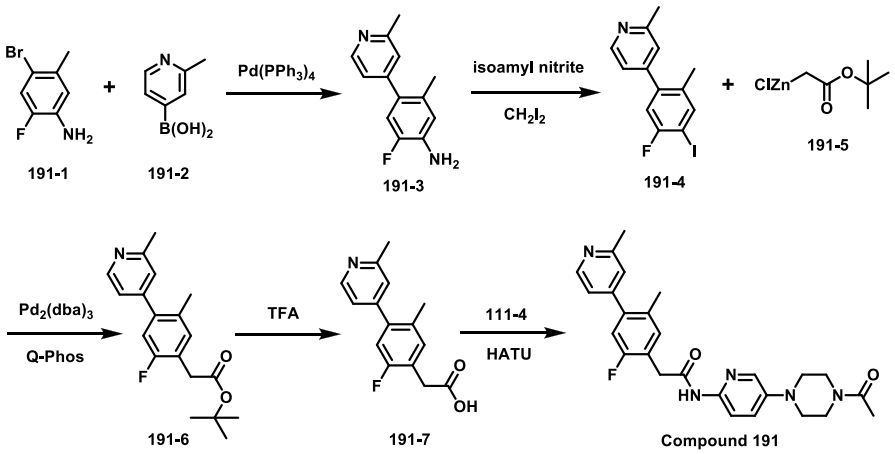
[00283] Etapa 2: uma mistura de 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 190-3 (123 mg, 0,50 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acético 190-4, foi dissolvido em DMF (3 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (110 mg, 0,50 mmol) e DIEA (500 uL, 2,87 mmols) foram adicionados à solução antes de hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (285 mg, 0,75 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetamida 190-5. MS *m/z* 392,2 (M + 1).

[00284] Etapa 3: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetamida 190-5 (59 mg, 0,15 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (49 mg, 0,23 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (79 mg, 0,75 mmol), Tolueno (0,8 mL), H_2O (0,8 mL) e etanol (0,2 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram removidos por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 190. MS *m/z* 449,2

(M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,48-8,46(m, 2H), 7,96(s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81(s, 1H), 7,75-7,69(m, 2Hz), 7,36(dd, 1H), 3,84(s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,08(t, 2H), 2,56(s, 3H), 2,08(s, 3H).

Exemplo 39

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (191)



[00285] Etapa 1: a um frasco de base circular carregado com 4-bromo-2-flúor-5-metilanilina 191-1 (2,04 g, 10 mmols), ácido 2-metilpiridin-4-ilborônico 191-2 (1,37 g, 10 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,4 g, 0,35 mmol) foi adicionado tolueno (30 mL), etanol (10 mL) e carbonato de sódio saturado (10 mL). O frasco foi estimulado com nitrogênio e a reação foi aquecida ao refluxo durante 10 horas. Após a reação ser resfriada à temperatura ambiente, ela foi dividida entre acetato de etila e $NaHCO_3$ saturado e a fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 50% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina 191-3. MS *m/z* 217,1 (M+1).

[00286] Etapa 2: à solução de 2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina 191-3 (1,02 g, 4,7 mmols) em CH_2I_2 (16 mL) foi adicionado nitrito de isoamila (6 mL) vagarosamente a -10°C. Após 20 minutos, a reação foi aquecida a 100°C durante 2 horas. O solvente foi removido

por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com Na2S2O5, salmoura e levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 40% de acetato de etila em hexano para fornecer 4-(5-flúor-4-iodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina 191-4. MS *m/z* 328,10 (M+1).

[00287] Etapa 3: a um tubo selado carregado com 4-(5-flúor-4-iodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina 191-4 (200 mg, 0,6 mmol), Pd2 (dba)3 (28 mg, 0,03 mmol), e Q-Phos (21 mg, 0,03 mmol) foi adicionado THF anidroso (2,5 mL). O vaso de reação foi estimulado com nitrogênio e cloreto de (2-terc-butóxi-2-oxoetil)zinco(II) (0,5 M em éter, 1,34 mL, 0,67 mmol) foi adicionado subsequentemente. A reação foi aquecida a 70°C durante 12 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 50% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 191-5. MS *m/z* 316,10 (M+1).

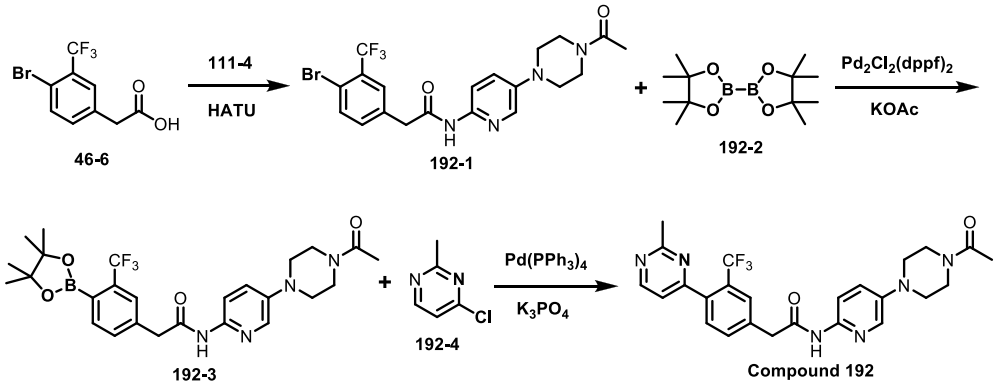
[00288] Etapa 4: à solução de 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 191-5 (80 mg, 0,37 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente e TFA foram removidos por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 191-6. O produto foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação.

[00289] Etapa 5: a uma mistura de ácido 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 191-6 (35 mg, 0,13 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (30 mg, 0,13 mmol) e HATU (50 mg, 0,13 mmol) em DMF (1,0 mL) foi adicionado DIEA (67 uL, 0,4 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 191. MS *m/z* 462,2

(M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,51 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, 1H),7,43 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,53 (b, 4H), 3,14 (b, 2H), 3,07 (b, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 40

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida (192)



[00290] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acético 46-6 (564 mg, 2,0 mmols), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (440 mg, 2,0 mmols) e HATU (798 mg, 2,1 mmols) em DMF (6 mL) foi adicionado DIEA (1,04 mL, 6,0 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-1 (920 mg, 95%). MS *m/z* 485,1 (M + 1).

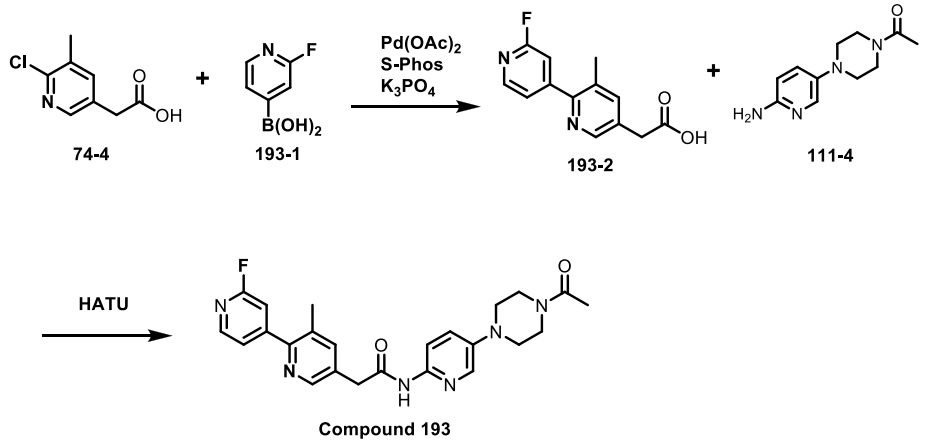
[00291] Etapa 2: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-1 (0,48 g, 1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 192-2 (0,51 g, 2 mmols), KOAc (0,29 g, 3 mmols) $PdCl_{2\,(}dppf)_2.CH_2Cl_2$ (82 mg, 0,1 mmol) em DMSO (5 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 100°C

durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-3. MS *m/z* 533,2 (M + 1).

[00292] Etapa 3: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-3 (53 mg, 0,1 mmol), 4-cloro-2-metilpirimidina 192-4 (18 mg, 0,14 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,01 mmol) e K_3PO_4 (42 mg, 0,2 mmol) em dioxano (1,0 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 100°C durante 2 horas. O sal foi removido por filtração e o filtrado foi levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192. MS *m/z* 499,2 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,58 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,66 (b, 4H), 3,14 (b, 2H), 3,07 (b, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 41

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (193)



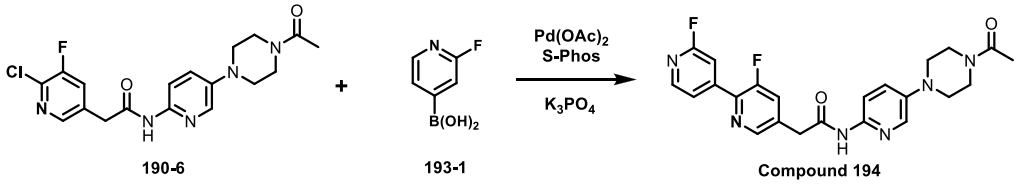
[00293] Etapa 1: a um frasconete de reação foi adicionado ácido 2-

(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (185 mg, 1 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 193-1 (220 mg, 1,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0,05 mmol), S-Phos (41 mg, 0,1 mmol) e K_3PO_4 (636 mg, 3 mmols) em 1 mL de 2-butanol. A reação foi aquecida a 100°C e agitada durante 2 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída a DMSO. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer o ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 como sólido branco. MS *m/z* 247,2 (M + 1).

[00294] Etapa 2: a um frasconete de reação foi adicionado ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (60 mg, 0,17 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (50 mg, 0,22 mmol), *p.91O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (HATU) (115 mg, 0,3 mmol) e DIEA (104 μL, 0,58 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi diluída com DMSO e em seguida purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 193 como sólido branco. MS *m/z* 449,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J1 = 9,2 Hz, J2 = 3,2 Hz), 7,30 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,50 (b, 4H), 3,09 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 42

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (194)



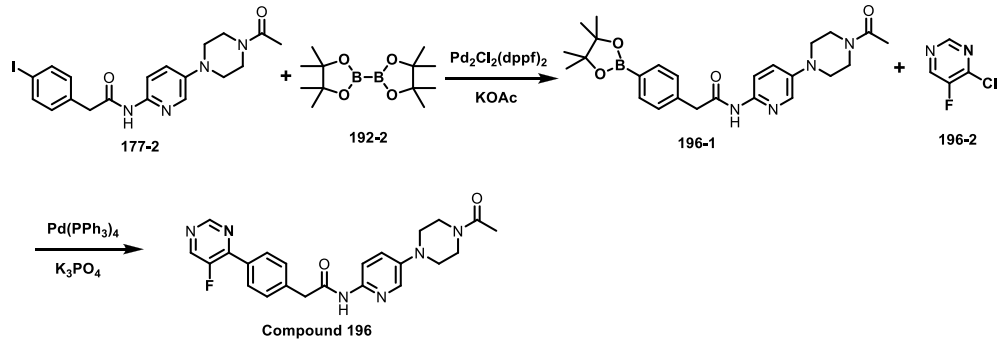
190-6 193-1 Compound 194

[00295] A um frasconete de reação foi adicionado N-(5-(4-

acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetamida 190-6 (66 mg, 0,17 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 193-1 (35 mg, 0,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmol), S-Phos (7 mg, 0,017 mmol) e K_3PO_4 (108 mg, 0,51 mmol) em 2-butanol (0,3 mL). A reação foi aquecida a 100°C e agitada durante 2 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída a DMSO. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 194. MS *m/z* 453,1 (M + 1).

Exemplo 43

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-flúorpirimidin-4-il)fenil)acetamida (196)



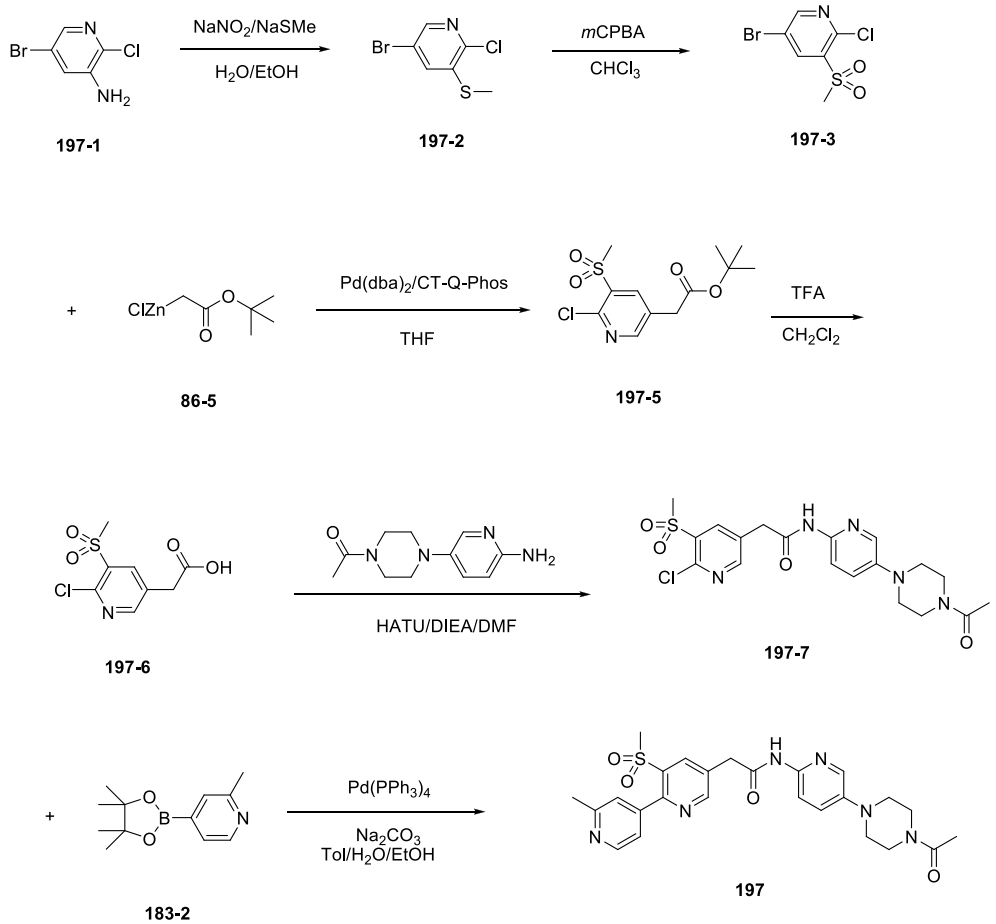
[00296] Etapa 1: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (398 mg, 0,86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 192-2 (380 mg, 1,5 mmol), KOAc (270 mg, 2,7 mmols) $PdCl_2$ (dppf)$_2$.CH_2Cl_2 (70 mg, 0,086 mmol) em DMSO (5 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 90°C durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1. MS *m/z* 465,2 (M + 1).

[00297] Etapa 2: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-

il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1 (30 mg, 0,065 mmol), 4-cloro-5-flúorpirimidina 196-2 (28 mg, 0,21 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) e K_3PO_4 (90 mg, 0,424 mmol) em dioxano (0,6 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 110°C durante 2 horas. O sal foi removido por filtração e o filtrado foi levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-flúorpirimidin-4-il)fenil)acetamida 196. MS *m/z* 435,10 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,54 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 44

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (197)



[00298] Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina 197-3 foi

sintetizado de acordo com o procedimento da literatura de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina 197-1.

[00299] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina 197-3 (60 mg, 0,22 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (0,54 mL, 0,27 mmol), $Pd(dba)_2$ (6,4 mg, 0,001 mmol), Q-phos (16 mg, 0,02 mmol) e THF (1 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetato de terc-butila 197-5. MS *m/z* 306,1 (M + 1).

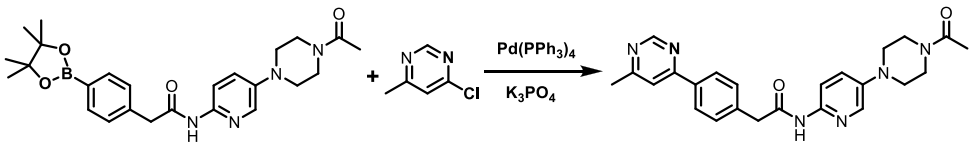
[00300] Etapa 3: uma mistura de 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetato de terc-butila 197-5 (40 mg, 0,13 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acético 197-6, foi dissolvido em DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0,16 mmol) e DIEA (114 uL, 0,65 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (75 mg, 0,20 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetamida 197-7. MS *m/z* 452,1 (M + 1).

[00301] Etapa 4: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-

acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetamida 197-7 (30 mg, 0,07 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (22 mg, 0,10 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol), Na_2CO_3 (22 mg, 0,20 mmol), Tolueno (0,4 mL), H_2O (0,4 mL) e etanol (0,1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 197. MS *m/z* 509,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,81(d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,49(d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (s, 1H) 7,41(dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,68(t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,09(t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 45

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida (198)

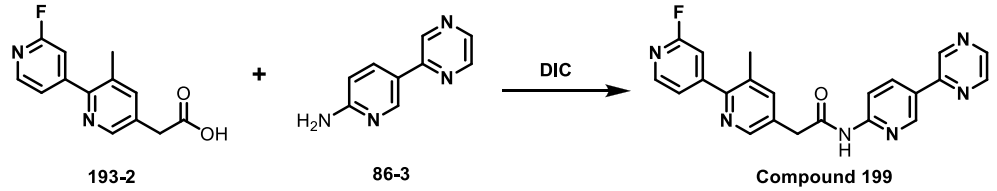


[00302] Uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1 (20 mg, 0,04 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina 198-1 (8 mg, 0,06 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) e K_3PO_4 (25 mg, 0,12 mmol) em dioxano (0,6 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 110°C durante 2 horas. O sal foi removido por filtração e o filtrado foi levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida 198. MS *m/z* 431,20 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,59 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (b,

2H), 3,15 (b, 2H), 3,08 (b, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 46

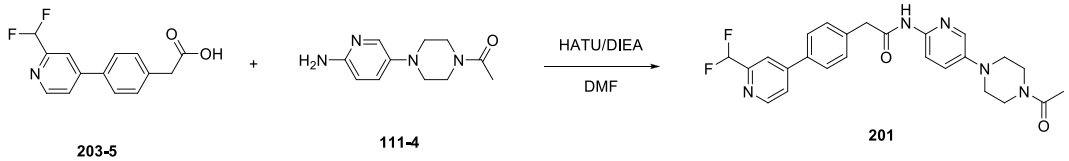
2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (199)



[00303] À mistura de ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (50 mg, 0,2 mmol) e 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (36 mg, 0,2 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado N,N'-di-isopropilcarbodiimida (46 μL, 0,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em DMSO e em seguida purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 199 como sólido branco. MS *m/z* 401,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ11,07 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,05 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,28 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo 47

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acetamida (201)

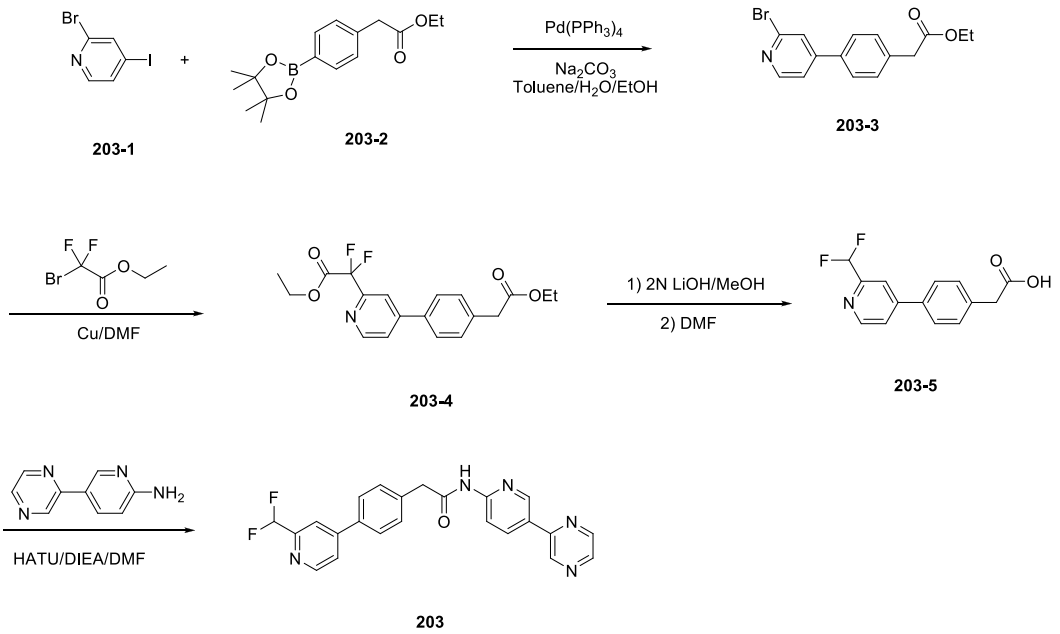


[00304] Etapa 1: uma mistura de ácido 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5 (30 mg, 0,11 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (28 mg, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (99 μL, 0,57 mmol) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-

N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (65 mg, 0,17mmol) em DMF (2mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2 N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acetamida 201. MS *m/z* 418,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,61(d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,91(d, 1H),7,80-7,72 (m, 4H), 7,49(d, 2H), 6,79(d, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,70(s, 2H), 3,66-3,58(m, 4H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 48

2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (203)



[00305] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 2-bromo-4-iodopiridina 203-1 (568 mg, 2,0 mmols), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etila 203-2 (580 mg, 2,0 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 0,1 mmol), Na_2CO_3 (636 mg, 6,0 mmols), tolueno (4 mL), H_2O (4 mL) e etanol (1 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 80 °C durante 10 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (5 ml) e extraído com acetato de etila

(5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 15% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etila 203-3. MS *m/z* 320,1 (M + 1).

[00306] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etila 203-3 (440 mg, 1,37 mmol), 2-bromo-2,2-diflúoracetato de etila (1,7 mL, 13,7 mmol), Cu (1,3 g, 20,6 mmol) e DMF (5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 80 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de uma camada de celita e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-(4-(2-etóxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-diflúoracetato de etila 203-4. MS *m/z* 364,2 (M + 1).

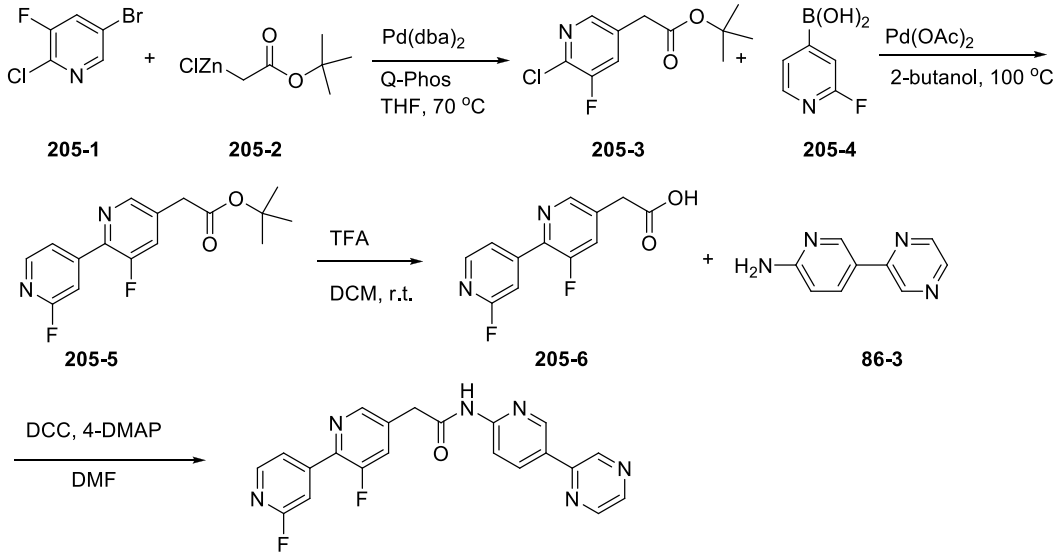
[00307] Etapa 3: 2-(4-(4-(2-etóxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-diflúoracetato de etila 203-4 (476 mg, 1,3 mmols) foi dissolvido em 5 mL de MeOH e 2 mL de 2N de LiOH. A mistura reacional foi agitada a 55 °C durante 12 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi redissolvida em 5 mL de DMF e 1,5 mL de HCl concentrado. A solução foi agitada a 130 °C durante 3 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi derramada em 5 ml de água e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer o ácido 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5. MS *m/z* 264,1 (M + 1).

[00308] Etapa 4: uma mistura de ácido 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5 (70 mg, 0,27 mmols), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (55 mg, 0,32 mmols), N,N-diisopropiletilamina (139 μL, 0,80 mmols) e

O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (152 mg, 0,40 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 203. MS *m/z* 418,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,99(d, 1H), 8,90(dd, 1H), 8,70(d, 1H),8,63 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 8,30(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,70-7,68(m, 2H), 7,62-7,60(m, 1H), 7,50-7,49(m, 2H), 6,70(t, 1H),3,87 (s, 2H).

Exemplo 49

2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (205)



Compound 205

[00309] Etapa 1: em um tubo selado, uma mistura de 5-bromo-2-cloro-3-flúorpiridina 205-1 (631 mg, 3 mmols), 0,5 M de cloreto de (2-terc-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 205-2 em éter (6,6 mL, 3,3 mmols), $Pd(dba)_2$ (87 mg, 0,15 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno (Q-phos, 107 mg, 0,15 mmol), e THF (12 mL) sob argônio foi agitada a 70 °C durante 18 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco

sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 30% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 205-3 como um óleo marrom. MS *m/z* 246,1 (M + 1).

[00310] Etapa 2: a um frasco contendo 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 205-3 (370 mg, 1,5 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (318 mg, 2,25 mmols), $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0,075 mmoL), 2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (62 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (800 mg, 9 mmols) sob argônio foi adicionado 2-butanol (1,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 ^oC durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 20% de acetato de etila em diclorometano para fornecer 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 205-5 como um óleo amarelo. MS *m/z* 307,1 (M + 1).

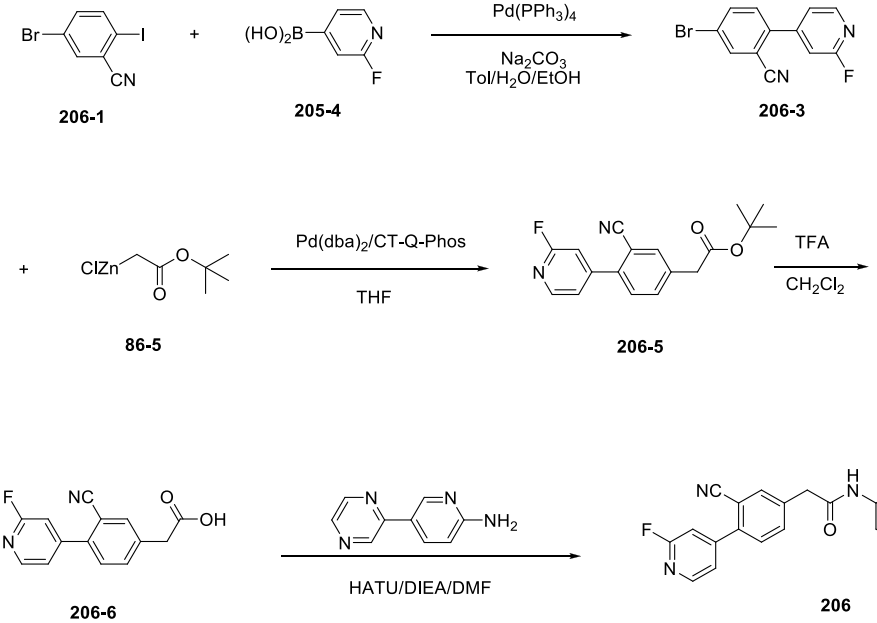
[00311] Etapa 3: uma mistura de 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 205-5 (248 mg, 0,81 mmol) e TFA (0,8 mL) em DCM (0,8 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi ajustada ao pH por volta de 12 por Na_2CO_3 e extraída com diclorometano. A fase aquosa foi acidificada ao pH 3 por 1N de solução aquosa de HCl e agitada durante 15 minutos. Os solventes foram evaporados e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila e filtrado para remover o insolúvel. O filtrado foi concentrado à secura por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6, o qual foi diretamente usado durante a próxima etapa. MS *m/z* 251,1 (M + 1).

[00312] Etapa 4: uma mistura de ácido 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (50 mg, 0,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3

(34 mg, 0,2 mmol),1,3-dicicloexilcarbodi-imida (50 mg, 0,24 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado e o filtrado foi submetido diretamente para HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 205 como sólido branco. MS *m/z* 405,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,01 (s, 2H).

Exemplo 50

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (206)



[00313] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-iodobenzonitrila 206-1 (500 mg, 1,6 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (229 mg, 1,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (94 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (516 mg, 4,9 mmols), tolueno (2 mL), H_2O (2 mL) e etanol (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (5 ml) e extraído com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4,

e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 15% de acetato de etila em hexano para fornecer 5-bromo-2-(2-flúorpiridin-4-il)benzonitrila 206-3. MS *m/z* 277,1 (M + 1).

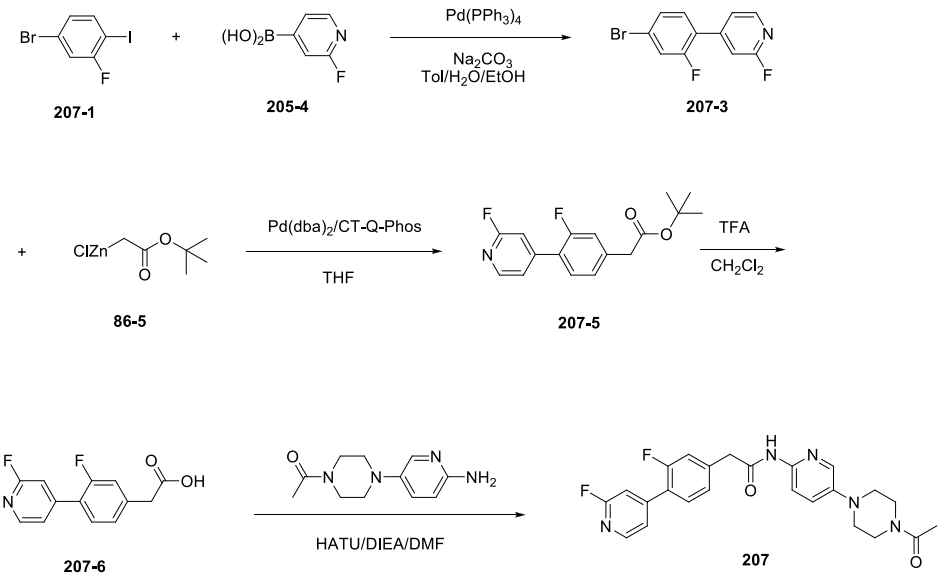
[00314] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-(2-flúorpiridin-4-il)benzonitrila 206-3 (42 mg, 0,16 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (0,46 mL, 0,23 mmol), $Pd(dba)_2$ (4,4 mg, 0,008 mmol), Q-phos (10,8 mg, 0,015 mmol) e THF (1 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 206-5. MS *m/z* 313,2 (M + 1).

[00315] Etapa 3: uma mistura de 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 206-5 (35 mg, 0,11 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 206-6, foi dissolvido em DMF (2 mL). 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (23 mg, 0,13 mmol) e DIEA (98 uL, 0,56 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (64 mg, 0,17mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 206. MS *m/z* 411,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD)

δ 9,09(s, 1H), 9,01(s, 1H), 8,66(dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,28(s, 1H), 3,93 (s, 2H).

Exemplo 51

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (207)



[00316] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 4-bromo-2-flúor-1-iodobenzeno 207-1 (600 mg, 2,0 mmols), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (282 mg, 2,0 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 0,1 mmol), Na_2CO_3 (636 mg, 6,0 mmols), tolueno (2 mL), H_2O (2 mL) e etanol (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (5 ml) e extraído com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 15% de acetato de etila em hexano para fornecer 4-(4-bromo-2-flúorfenil)-2-flúorpiridina 207-3. MS *m/z* 270,1 (M + 1).

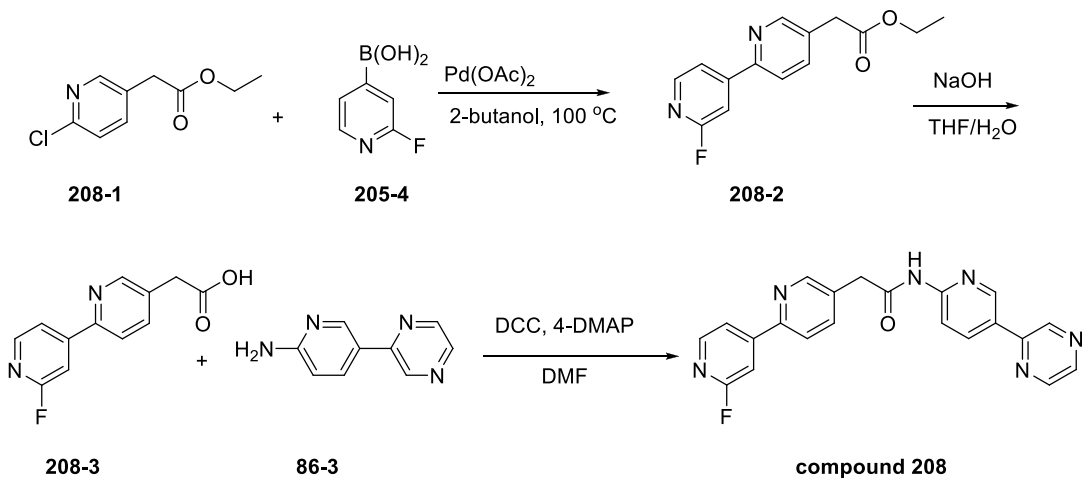
[00317] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 4-(4-bromo-2-flúorfenil)-2-flúorpiridina 207-3 (210 mg, 0,76 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (2,3 mL, 1,14 mmol),

$Pd(dba)_2$ (22 mg, 0,04 mmol), Q-phos (54 mg, 0,07 mmol) e THF (5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 207-5. MS *m/z* 306,2 (M + 1).

[00318] Etapa 3: uma mistura de 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 207-5 (100 mg, 0,33 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (50 mg, 0,20 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (53 mg, 0,24 mmol) e DIEA (174 uL, 1,0 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (114 mg, 0,30 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 207. MS *m/z* 452,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,21(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,88(d, 1H), 7,57-7,51(m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30-7,21(m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,68(t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,14(t, 2H), 3,09(t, 2H, *J*= 5,2 Hz), 2,09(s, 3H).

Exemplo 52

2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (208)



208-1 205-4 208-2

208-3 86-3 compound 208

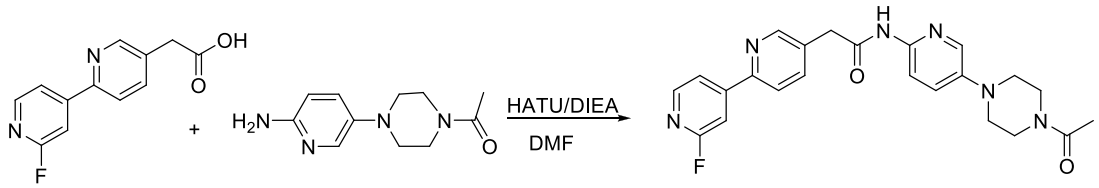
[00319] Etapa 1: a um frasco contendo 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etila 208-1 (300 mg, 1,5 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (318 mg, 2,25 mmols), $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0,075 mmoL), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (62 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (800 mg, 9 mmols) sob argônio foi adicionado 2-butanol (1,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 40% de acetato de etila em diclorometano para fornecer 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etila 208-2 como um sólido amarelo. MS *m/z* 261,1 (M + 1).

[00320] Etapa 2: uma mistura de 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etila 208-2 (93 mg, 0,36 mmol) e NaOH (57 mg, 1,43 mmol) em THF (0,5 mL) e água (0,5 mL) foi agitada a 65 °C durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 3N de solução aquosa de HCl para ajustar o pH a cerca de 3, e em seguida agitada durante 15 minutos. A solução resultante foi evaporada à secura e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila. A porção orgânica foi concentrada para fornecer o ácido 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 como sólido branco pálido. MS *m/z* 233,1(M + 1).

[00321] Etapa 3: uma mistura de ácido 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0,18 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (31 mg, 0,18 mmol),1,3-dicicloexilcarbodi-imida (45 mg, 0,22 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,036 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 208 como sólido branco. MS *m/z* 387,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,73-8,71 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,94 (s, 2H).

Exemplo 53

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (209)



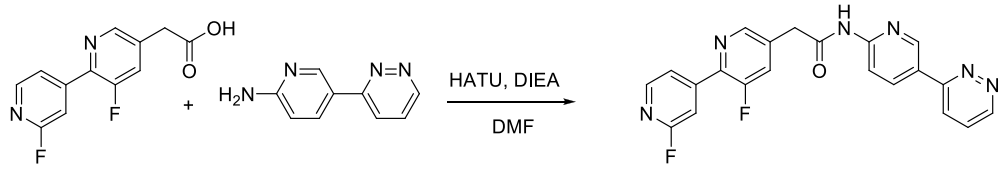
208-3 **111-4** **compound 209**

[00322] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0,18 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (40 mg, 0,18 mmol), hexaflúorfosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU, 68 mg, 0,18 mmol) foram adicionados DMF (1 mL) e di-isopropiletil amina (DIEA, 0,15 mL, 0,9 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto, uma solução de DMF clara, foi submetida diretamente por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 209 como sólido branco. MS *m/z* 435,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,83 (s, 2H),

3,57-3,54 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 54

2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (210)

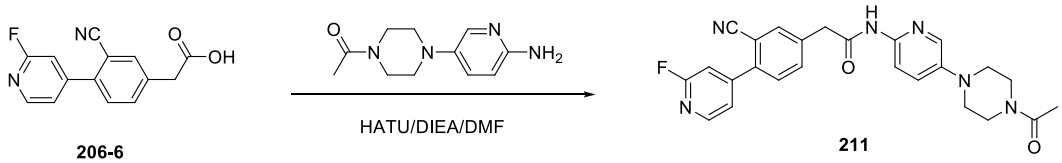


205-6 145-3 compound 210

[00323] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (25 mg, 0,1 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0,1 mmol), hexaflúorfosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU, 38 mg, 0,1 mmol) foram adicionados DMF (0,5 mL) e di-isopropiletil amina (DIEA, 0,05 mL, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução de DMF bruta foi diretamente purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 210 como sólido branco. MS *m/z* 405,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,02 (s, 2H).

Exemplo 55

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (211)



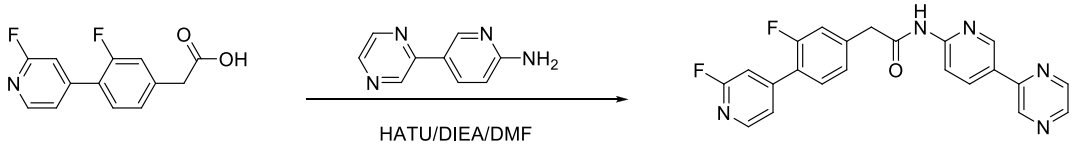
206-6 211

[00324] Etapa 1: ácido 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 206-6 (50 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (52 mg, 0,23 mmol) e DIEA (170 uL, 0,98 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-

azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (111 mg, 0,29 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 211. MS *m/z* 459,2 (M + 1)); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,64(s, 1H), 8,41(d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,91(d, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,71(d, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,49(s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,59-3,54(m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,08(t, 2H), 2,04(s, 3H).

Exemplo 56

2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (212)

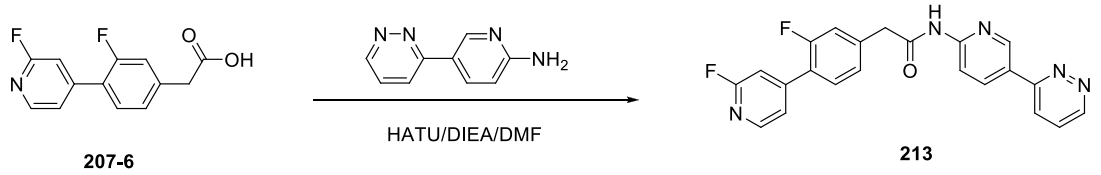


207-6 212

[00325] Etapa 1: ácido 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (50 mg, 0,20 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) e DIEA (174 uL, 1,0 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (114 mg, 0,30 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 212. MS *m/z* 404,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,10(s, 1H), 9,31(d, 1H), 9,11(dd, 1H), 8,73-8,71(m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,34(d, 1H), 8,21(d, 1H), 7,70-7,52 (m, 2H), 7,43-7,34(m, 3H), 3,89(s, 2H).

Exemplo 57

2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (213)

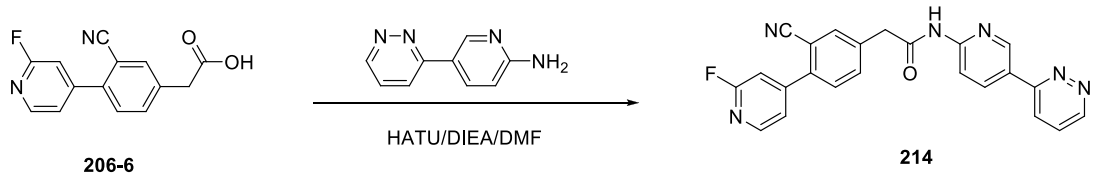


207-6 213

[00326] Etapa 1: ácido 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (37 mg, 0,15 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0,18 mmol) e DIEA (131 uL, 0,75 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (86 mg, 0,23 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 213. MS *m/z* 404,2 (M + 1)); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,11(s, 1H), 9,22 (dd, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,34(d, 1H), 8,29(dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83-7,78(m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 3,90(s, 2H).

Exemplo 58

2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (214)



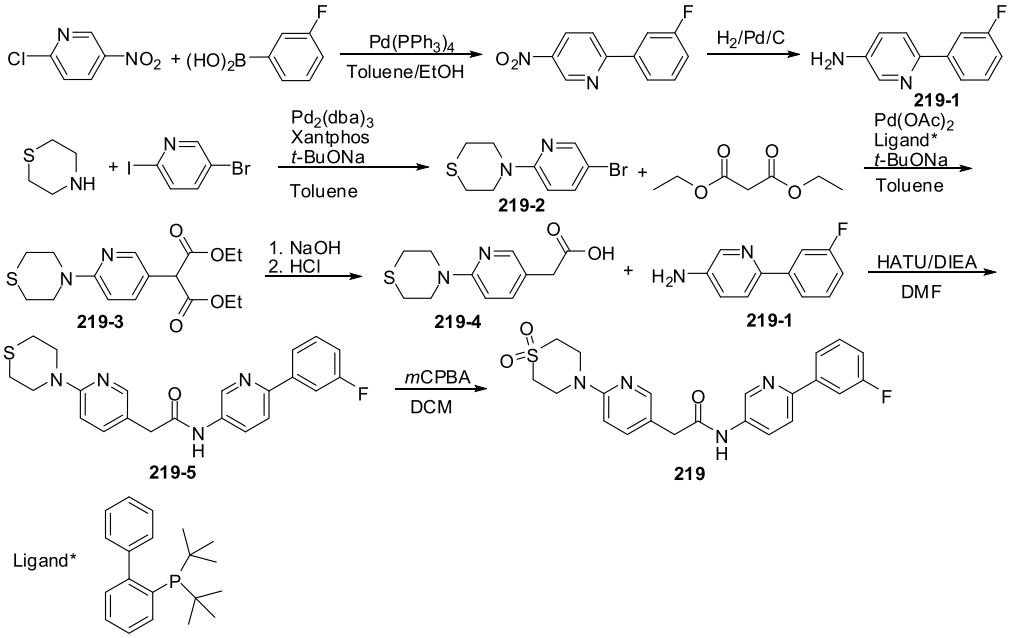
206-6 214

[00327] Etapa 1: ácido 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 206-6 (38 mg, 0,15 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0,18 mmol) e DIEA (131 uL, 0,75 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexaflurofosfato (86 mg, 0,23 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-

il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 214. MS *m/z* 411,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14(s, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,56(dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,30(dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86-7,78(m, 2H), 7,74(d, 1H), 7,63 (dt, 1H), 7,50(s, 1H), 3,97 (s, 2H).

Exemplo 59

N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-thiomorfolinopiridin-3-il)acetamida (219)



Legenda: tolueno; ligante; xanftos

[00328] Etapa 1. A um frasco de base circular foram adicionados 2-cloro-5-nitropiridina (3,2 g, 20 mmols), ácido (3-flúorfenil) borônico (2,8 g, 20 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (0,46 g, 0,4 mmol), tolueno (60 mL), etanol (20 mL) e Na_2CO_3 (2 M, 20 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e refluxada a 110 °C durante 2 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (500 mL) e lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 50% a 100% de acetato de etila em hexano 2-(3-flúorfenil)-5-nitropiridina como

sólido amarelo. MS *m/z* 219,1 (M + 1).

[00329] Etapa 2. A um frasco de base redonda foi adicionado 2-(3-flúorfenil)-5-nitropiridina (3,8 g, 17 mmols), Pd/C (0,5 g) e metanol (100 mL). A reação foi agitada durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio ligando-se um balão de hidrogênio. A reação foi estimulada com nitrogênio e o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer 6-(3-flúorfenil)piridin-3-amina 219-1 como sólido marrom. MS *m/z* 189,1 (M + 1).

[00330] Etapa 3. Uma mistura de tiomorfolina (1,03 g, 10,0 mmols), 5-bromo-2-iodopiridina (3,69 g, 13 mmols), $Pd_2(dba)_3$ (200 mg, 0,2 mmol), xantfos (510 mg, 0,6 mmol) e *t*-BuONa (1,44 g, 15 mmols) em tolueno (50 ml) foi agitada sob argônio a 98 ºC durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de celita e lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel com 0~5% de acetato de etila em hexanos como eluente para fornecer 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 como sólido.

[00331] Etapa 4. Uma mistura de 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 (2,37 g, 9,15 mmols), malonato de dietila (2,04 g, 12,8 mmols), $Pd(OAc)_2$ (102 mg, 0,46 mmol), bifenil-2-il-di-terc-butilfosfina (270 mg, 0,9 mmol) e *t*-BuONa (1,76 g, 18,3 mmols) em tolueno (45 ml) foi agitada sob argônio a 98 ºC durante 1 hora. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de celita e lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)malonato de dietila 219-3.

[00332] Etapa 5. 2-(6-Tiomorfolinopiridin-3-il)malonato 219-3 (564 mg, 1,67 mmol) foi agitado com NaOH (334 mg, 8,35 mmols) em dioxano (5 ml) e água (5 ml) durante 4 horas. Solução de HCl foi adicionado para ajustar o pH a cerca de 1 e a mistura reacional aquecida

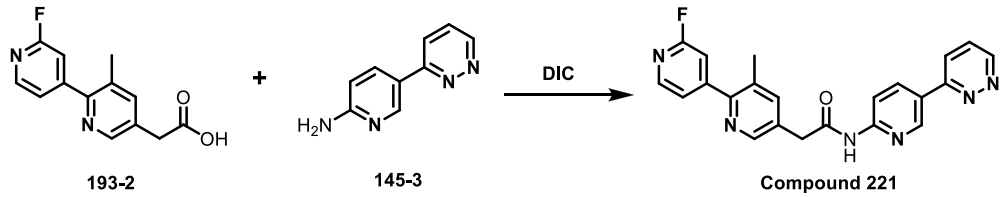
a 88 ºC durante 1 hora. Em seguida Na_2CO_3 foi usado para ajustar o pH a cerca de 4 antes dos solventes serem evaporados. O resíduo foi extraído com acetato de etila e a extração orgânica seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória. A purificação com HPLC de fase reversa forneceu o ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4.

[00333] Etapa 6. Uma mistura de ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4 (92 mg, 0,39 mmol), 6-(3-flúorfenil)piridin-3-amina 219-1 (73 mg, 0,39 mmol), HATU (162 mg, 0,43 mmol) e DIEA (104 µl, 0,6 mmol) em DMF (1,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida ela foi redistribuída entre água (30 ml) e acetato de etila (40 ml). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória. A cromatografia de coluna em sílica-gel (com acetato de etila/hexanos de 1:10 para 2:1 como eluente) forneceu N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 como sólido.

[00334] Etapa 7. N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 (114 mg, 0,28 mmol) foi tratado com mCPBA em DCM (2 ml) a 0 ºC. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com 5% de solução de Na_2CO_3, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória. O resíduo foi submetido à purificação por HPLC de fase reversa e forneceu N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219 como sólido. MS *m/z* 396,3 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,92~7,80 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,06~4,01 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,10 ~3,05 (m, 4 H).

Exemplo 60

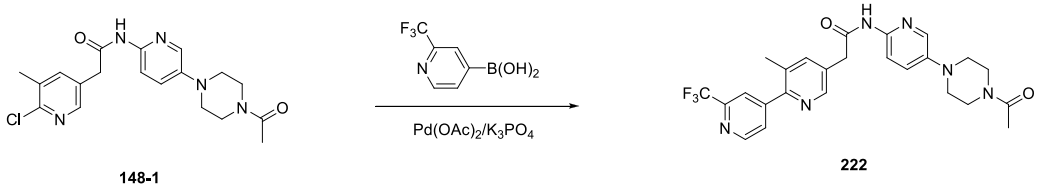
2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (221)



[00335] À mistura de ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (25 mg, 0,1 mmol) e 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0,1 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado N,N'-di-isopropilcarbodi-imida (22 μL, 0,15 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em DMSO e em seguida purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 221 como sólido branco. MS *m/z* 401,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ11,09 (s, 1H), 9,17 (dd, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo 61

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (222)

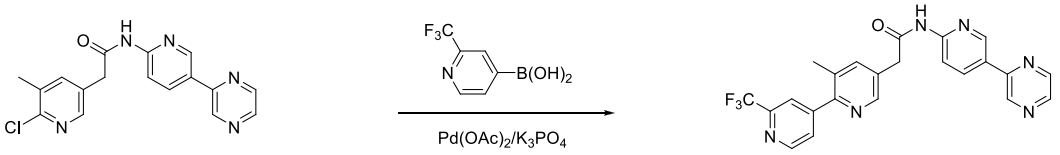


[00336] A um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (123 mg, 0,32 mmol), ácido 2-(triflúormetil)piridin-4-ilborônico (61 mg, 0,32 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,6 mg, 0,016 mmol), 2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-2-il)diciclohexilfosfina (13,0 mg, 0,032 mmol) e K_3PO_4 (202 mg, 0,95 mmol). O tubo e seus conteúdos foram em seguida purgados com nitrogênio. Após tolueno desgaseificado (1,0 mL) ser adicionado, a mistura foi agitada a 120 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente,

a mistura foi derramada em água e extraída com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 222. MS *m/z* 498,8 (M+1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ8,81 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,63 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Exemplo 62

2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (223)



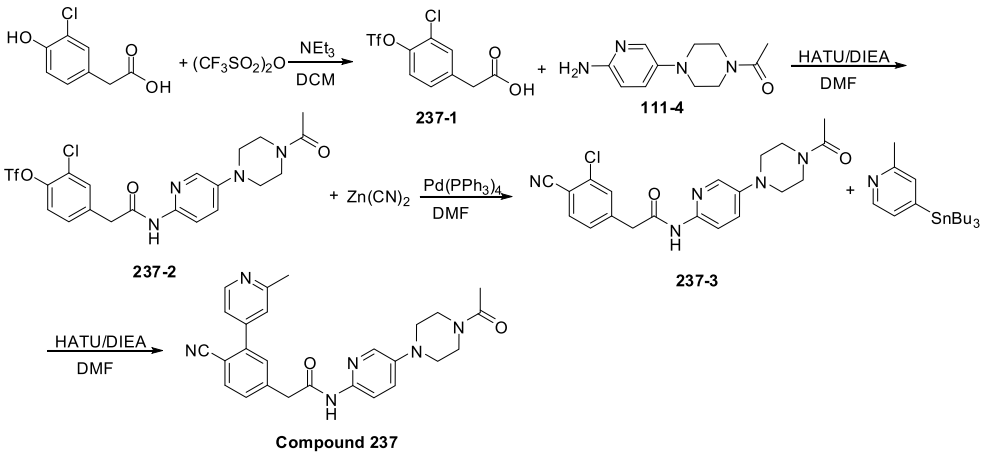
86-8 223

[00337] A um tubo selado foram adicionados 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 (85 mg, 0,25 mmol), ácido 2-(triflúormetil)piridin-4-ilborônico (48 mg, 0,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,8 mg, 0,013 mmol), 2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-2-il)dicicloexilfosfina (10,2 mg, 0,025 mmol) e K_3PO_4 (159 mg, 0,75 mmol). O tubo e seus conteúdos foram em seguida purgados com nitrogênio. Após tolueno desgaseificado (1,0 mL) ser adicionado, a mistura foi agitada a 100 °C durante 2 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi derramada em água e extraída com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer para fornecer 2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 223. MS *m/z* 450,8 (M+1);^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ9,01 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,37 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H),

3,84 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 63

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (237)



[00338] Etapa 1. A uma mistura de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (560 mg, 3,00 mmols), anidrido triflúormetanossulfônico (888 mg, 3,15 mmols) em DCM (30 ml) foi adicionado trietilamina (1,1 ml, 8,06 mmols) e a mistura agitada 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida ela foi lavada com solução de HCl (1N, 30 ml x 2), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(3-cloro-4-(triflúormetilsulfonilóxi)fenil)acético 237-1 (749 mg, bruto) o qual foi usado diretamente para a reação sem outra purificação.

[00339] Etapa 2. Uma solução de ácido 2-(3-cloro-4-(triflúormetilsulfonilóxi)fenil)acético 237-1, 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (112 mg, 0,51 mmol), HATU (232 mg, 0,61 mmol) e DIEA (0,26 ml, 1,49 mmol) em DMF (2,0 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diretamente submetida a HPLC de fase reversa para fornecer triflúormetanossulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenila 237-2.

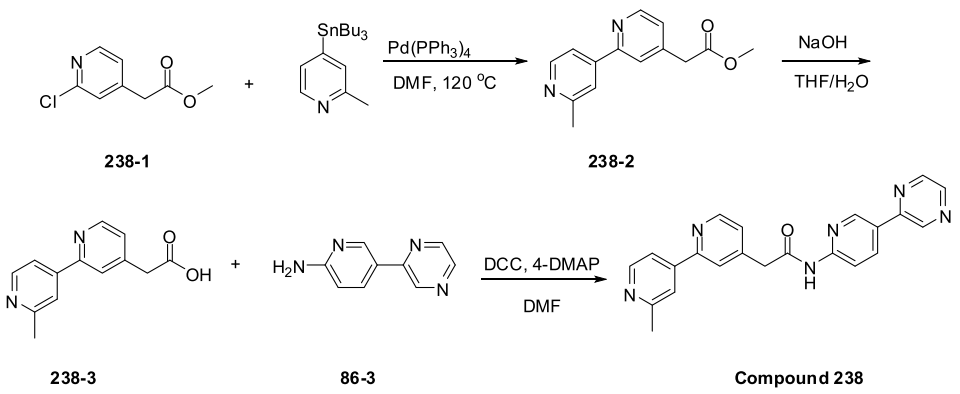
[00340] Etapa 3. Uma mistura de triflúormetanossulfonato de 4-(2-(5-

(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenila 237-2 (65 mg, 0,125 mmol), $Zn(CN)_2$ (30 mg, 0,255 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,012 mmol) em DMF (0,6 ml) foi agitada a 80 ºC sob argônio durante 96 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, ela foi filtrada através de celita, lavada com acetato de etila, e concentrada para evaporação dos solventes. O resíduo foi submetido à purificação por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como sólido 237-3.

[00341] Etapa 4. Uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como sólido 237-3 (17 mg, 0,043 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (24,5 mg, 0,064 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,0043 mmol) em DMF (0,6 ml) foi agitada a 118 ºC sob argônio durante a noite. Após resfriada à temperatura ambiente, ela foi filtrada através de celita ao mesmo tempo que lavada e diluída com acetato de etila (30 ml). Em seguida ela foi lavada com água (40 ml) e extraída com 0,5 N de HCl (30 ml). Após a extração aquosa foi tratada com Na2CO3 para ter o pH ajustado a cerca de 9, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, concentradas por evaporação giratória e o resíduo submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel com MeOH em acetato de etila (0 a 5%) como eluente para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida como sólido 237. MS *m/z* 455,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,62 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,02 (bs, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,53~7,47 (m, 2 H), 7,34 (bs, 1 H), 7,31~7,26 (m, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,80~3,75 (m, 2 H), 3,65~3,60 (m, 2 H), 3,16~3,08 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H).

Exemplo 64

2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (238)



[00342] Etapa 1: a um frasco contendo 2-(2-cloropiridin-4-il)acetato de metila 238-1 (1,00 g, 5,38 mmols), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (2,06 g, 5,38 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (594 mg, 0,54 mmoL) sob argônio foi adicionado DMF (15 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 5% de metano em diclorometano para fornecer 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metila 238-2 como óleo alaranjado escuro. MS *m/z* 243,1 (M + 1).

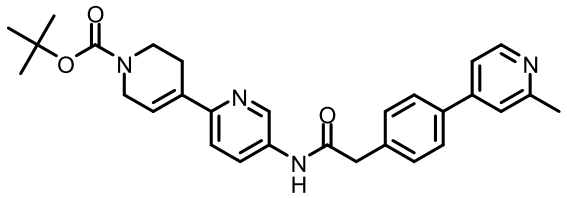
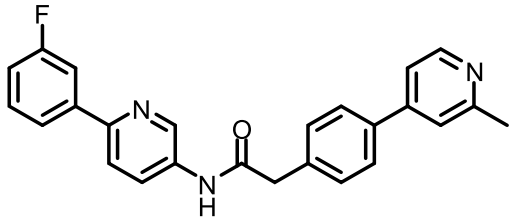
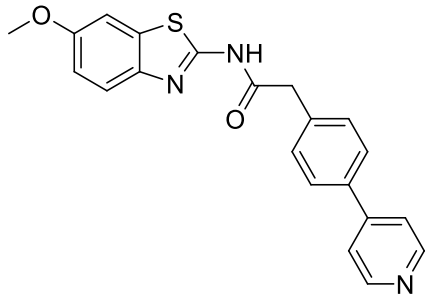
[00343] Etapa 2: uma mistura de 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metila 238-2 (621 mg, 2,56 mmols) e NaOH (409 mg, 10,24 mmols) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (6 mL) foi agitada a 80 °C durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 3N de solução aquosa de HCl para ajustar o pH a cerca de 4, e em seguida agitada durante 15 minutos. A solução resultante foi evaporada à secura e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila. A extração orgânica foi concentrada para fornecer o ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético 238-3 como sólido branco. MS *m/z* 229,1(M + 1).

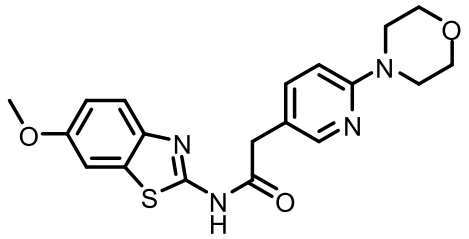
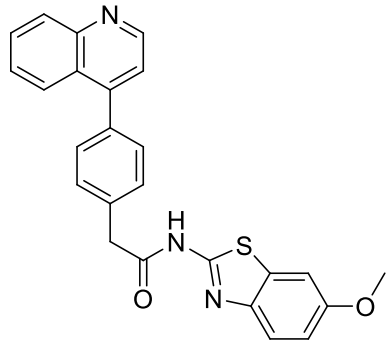
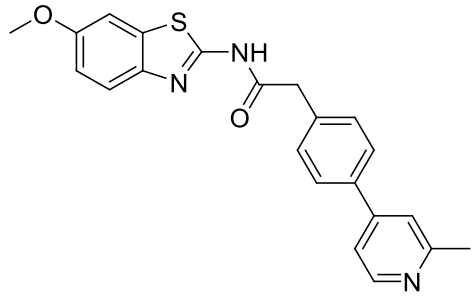
[00344] Etapa 3: Uma mistura de ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético 238-3 (46 mg, 0,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3

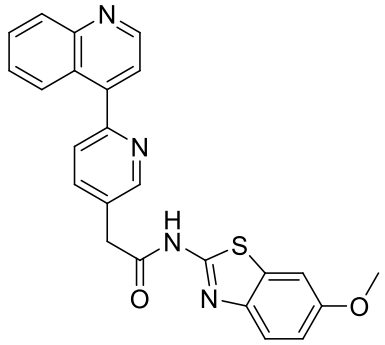
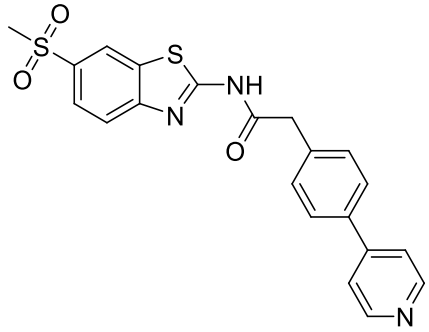
(34 mg, 0,2 mmol), 1,3-dicicloexilcarbodi-imida (50 mg, 0,24 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado para remover o insolúvel e o filtrado foi diretamente submetido à purificação por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 238 como sólido branco. MS *m/z* 383,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

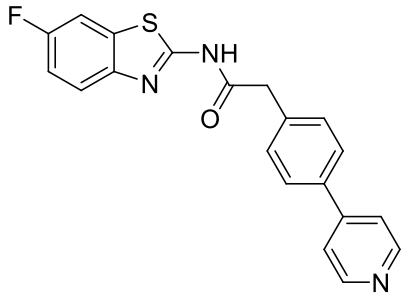
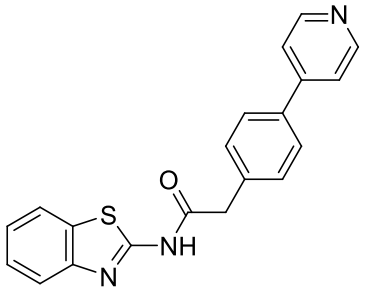
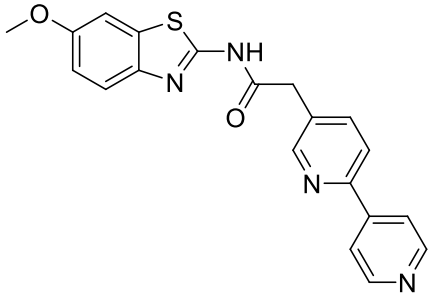
[00345] Os compostos exemplificados da invenção são resumidos na Tabela 1, com os valores de IC50 avaliados usando-se ensaios repórter de Wnt-Luc.

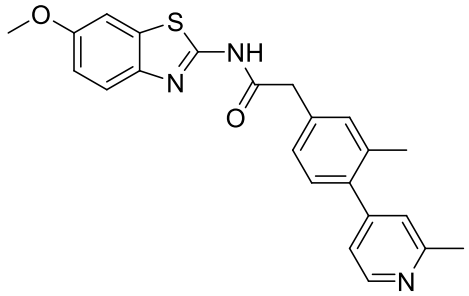
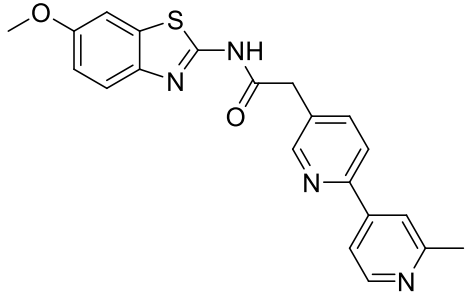
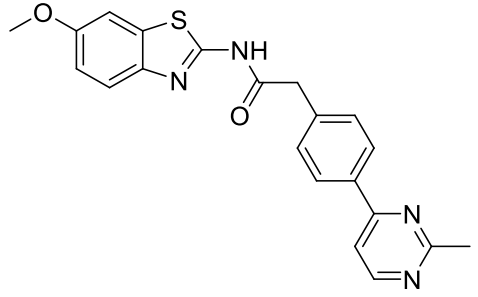
Tabela 1

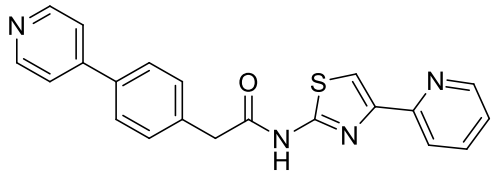
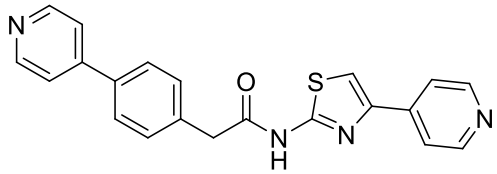
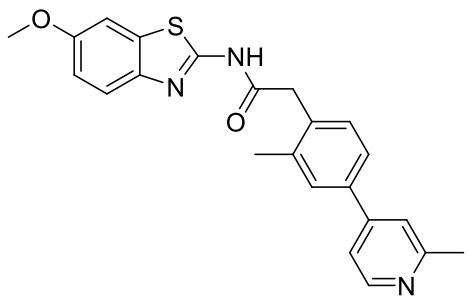
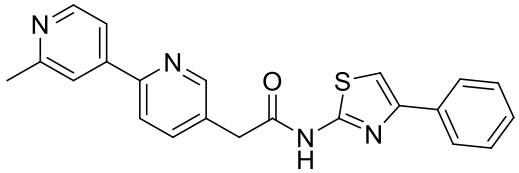
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
1		485,30	1,465	1,5
2		398,2	1,48	
3		376,10	1,445	1,6

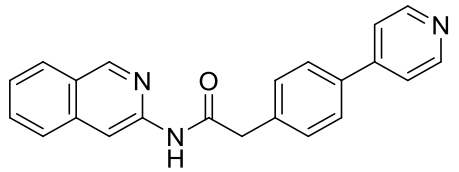
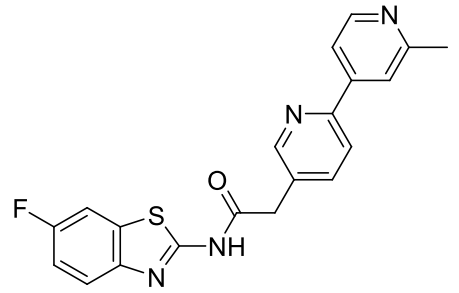
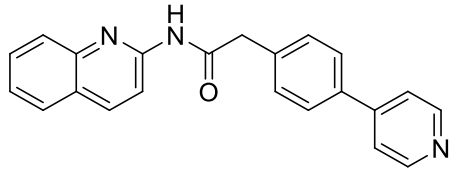
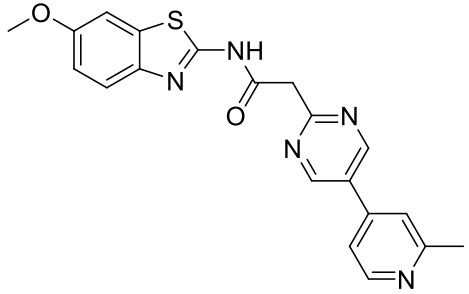
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
4		385,2	1,342	774
5		426,12	1,730	481,3
6		390,12	1,581	0,5

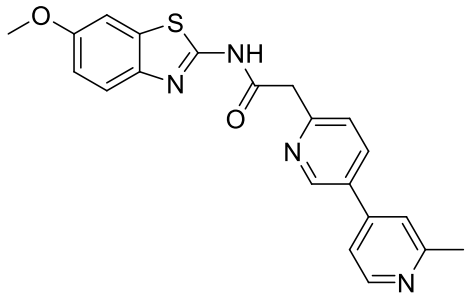
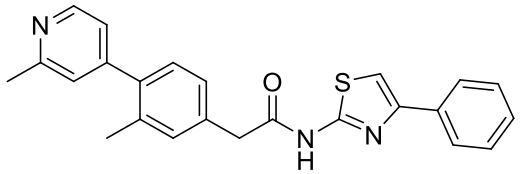
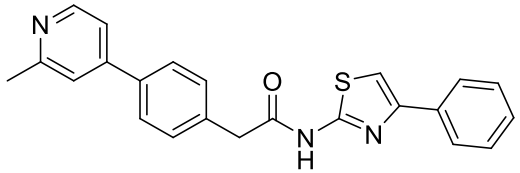
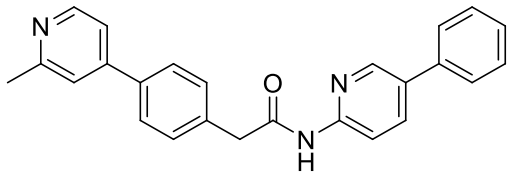
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
7		427,12	1,573	405,9
8		424,07	1,195	13,8

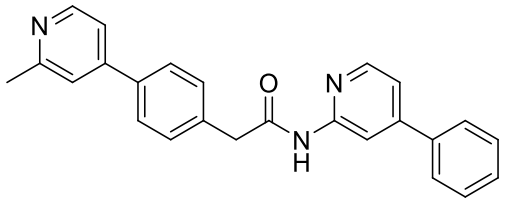
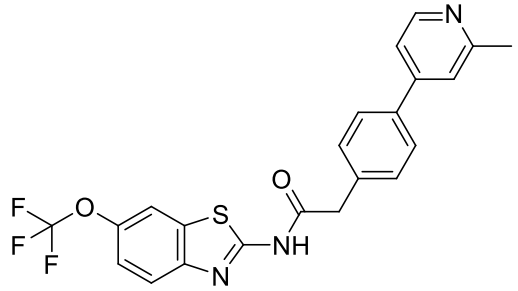
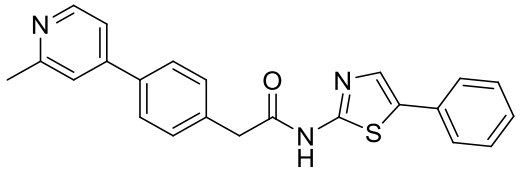
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
9		364,08	1,526	18,6
10		346,09	1,487	581,4
11		377,10	1,361	20,0

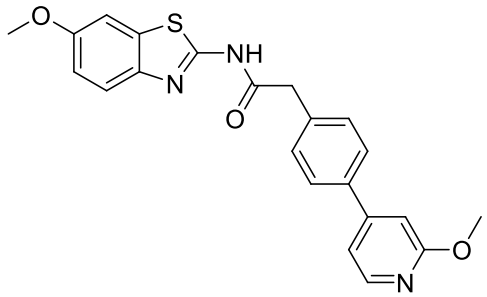
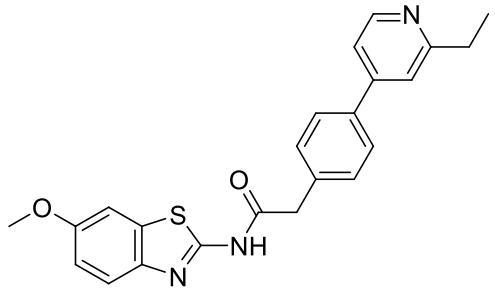
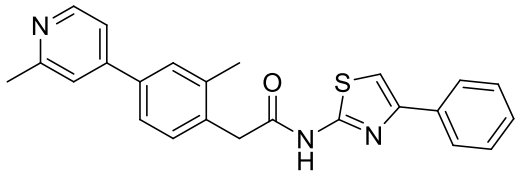
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
12		404,14	1,562	2,4
13		391,12	1,372	15,1
14		391,12	2,098	54,9

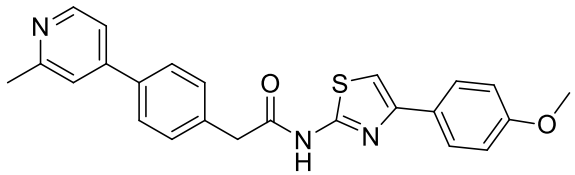
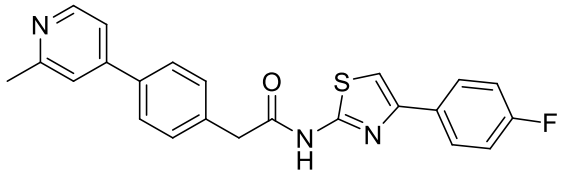
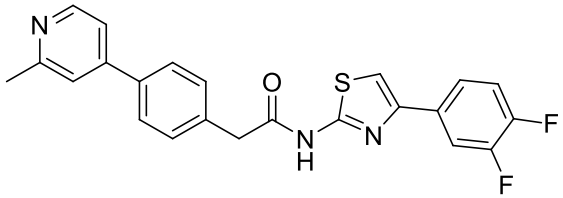
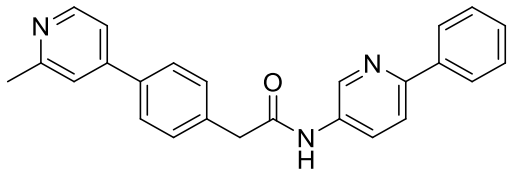
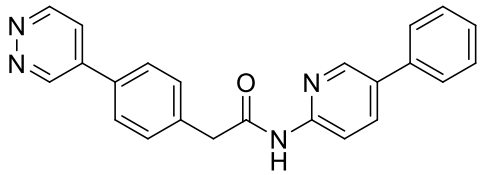
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
15		373,10	0,924	669
16		373,10	1,203	110,6
17		404,14	1,552	6,8
18		387,12	1,590	22,2

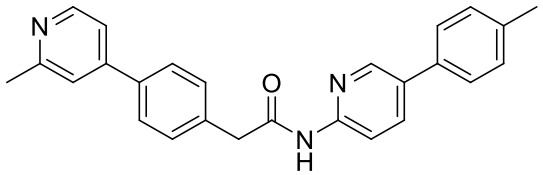
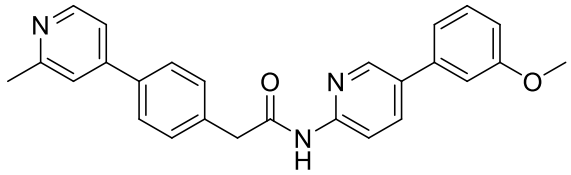
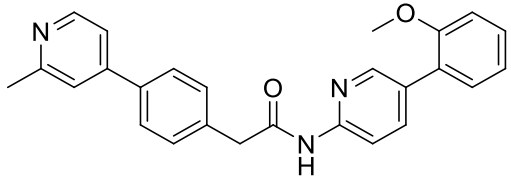
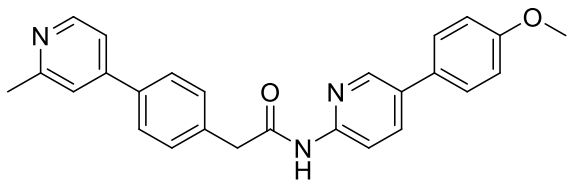
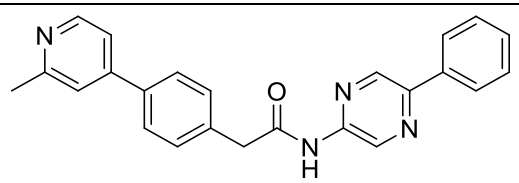
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
19		340,14	1,45	211,1
20		379,10	1,528	114,9
21		340,14	1,258	834,8
22		392,11	1,515	1243

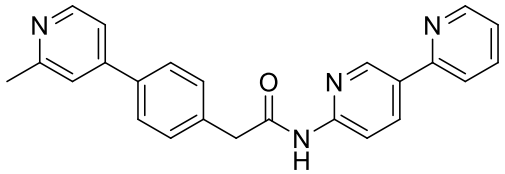
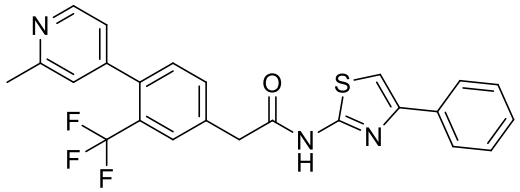
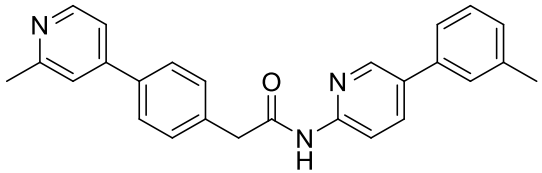
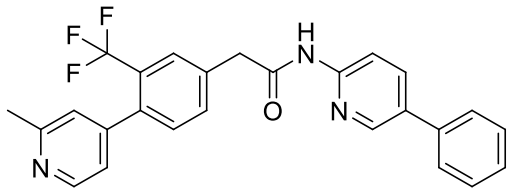
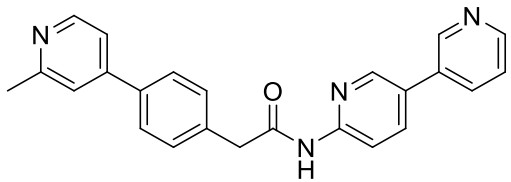
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
23		391,12	1,454	34,6
24		400,14	1,777	5,0
25		386,12	1,686	19,5
26		380,17	1,717	<0,4

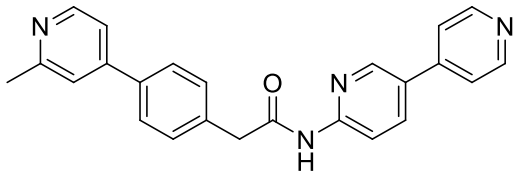
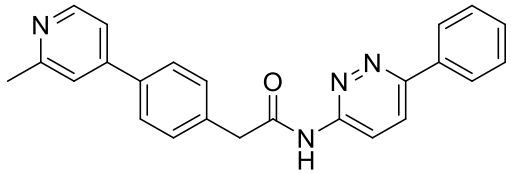
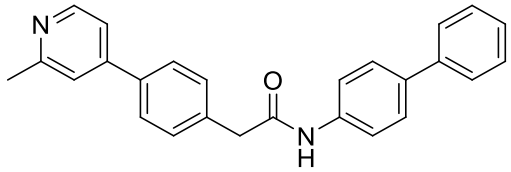
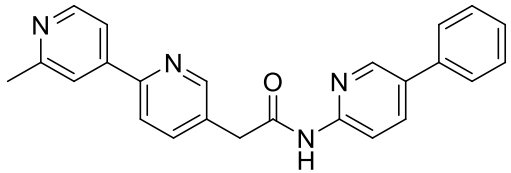
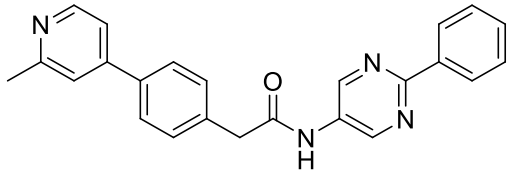
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
27		380,17	2,518	806,6
28		444,09	1,988	505,4
29		386,12	1,641	18,9

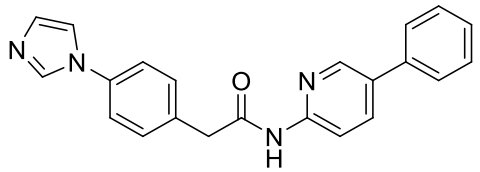
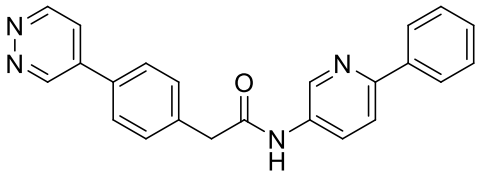
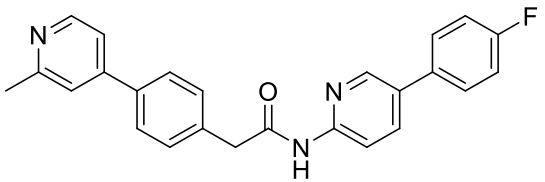
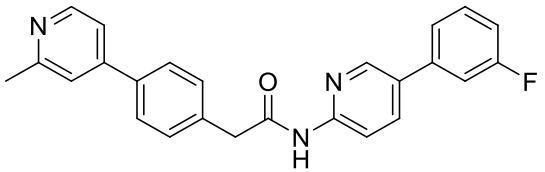
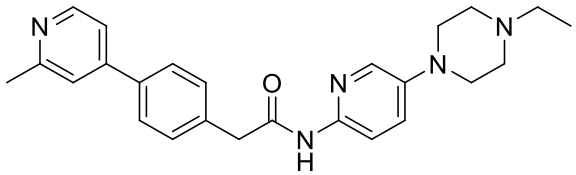
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
30		406,11	2,051	19,0
31		404,14	1,576	28,0
32		400,14	1,776	16,0

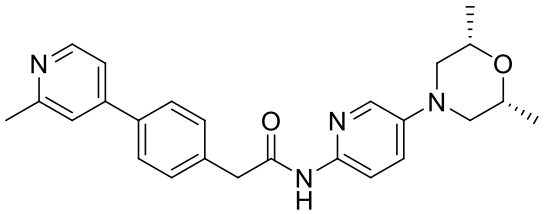
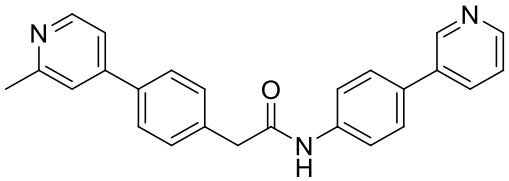
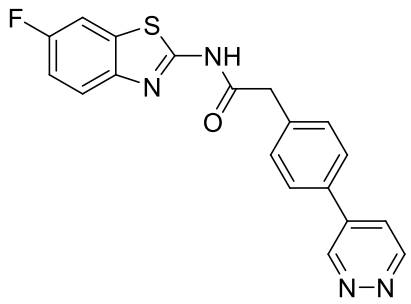
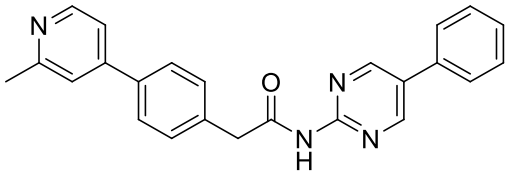
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
33		416,14	1,722	19,4
34		404,12	1,773	92,3
35		422,11	1,857	24,7
36		380,17	1,916	<0,11
37		367,15	1,934	,28

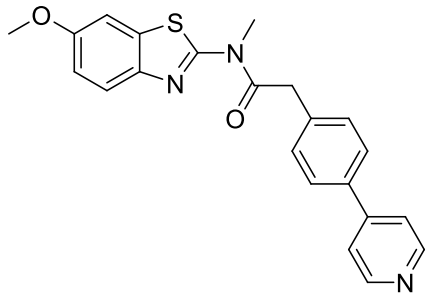
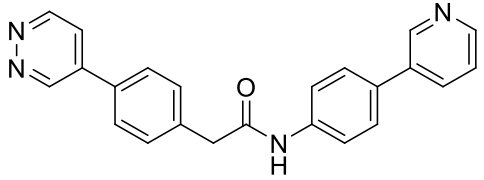
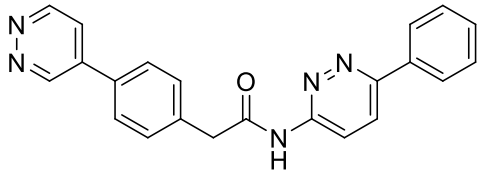
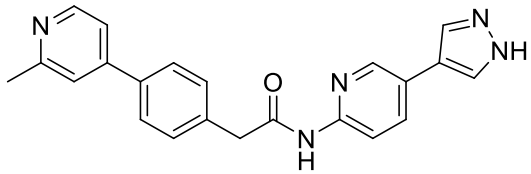
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
38		394,18	1,441	0,85
39		410,18	1,591	1,4
40		410,18	1,508	92,9
41		410,18	1,606	0,88
42		381,16	1,747	4,0

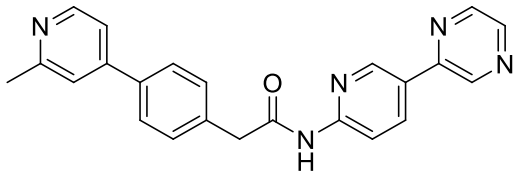
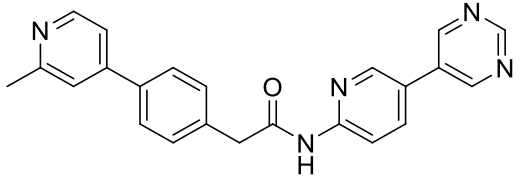
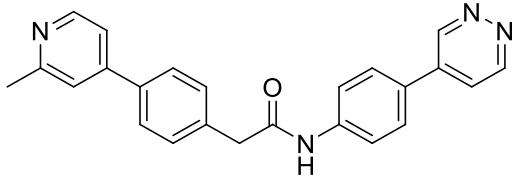
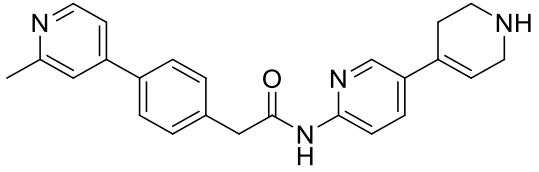
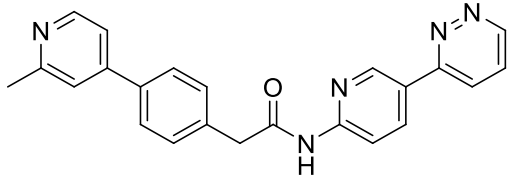
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
43		381,16	1,016	4,7
44		454,11	2,086	2,5
45		394,18	1,635	0,87
46		448,16	1,838	0,68
47		381,16	0,892	0,07

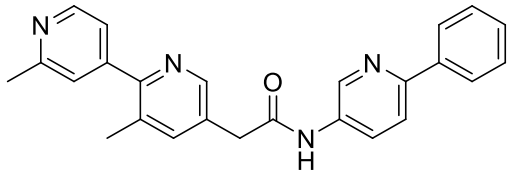
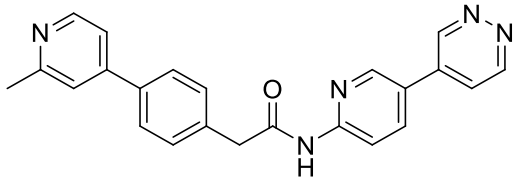
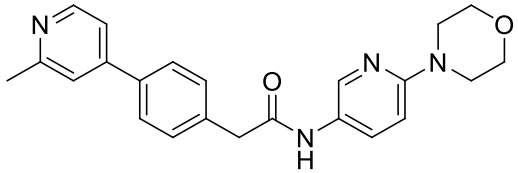
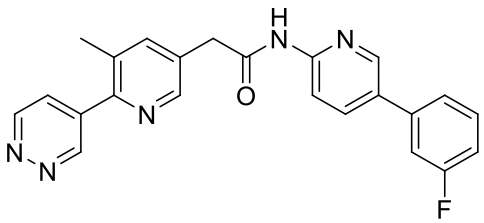
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
48		381,16	0,899	2,8
49		381,16	1,470	0,14
50		379,17	2,086	0,24
51		381,16	1,392	<0,14
52		381,16	1,53	5,5

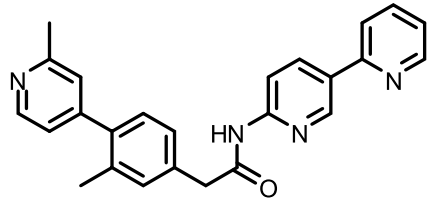
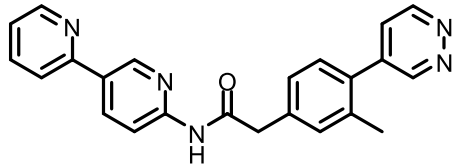
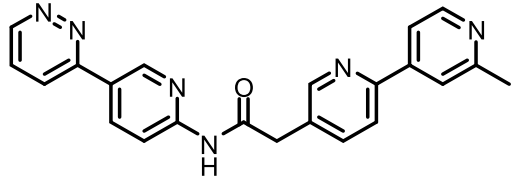
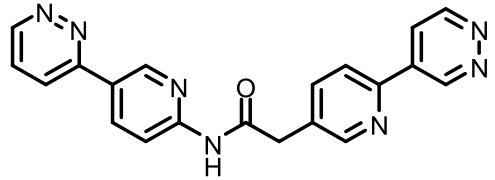
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
53		355,15	1,394	0,62
54		367,15	1,296	1,6
55		398,16	1,594	0,89
56		398,16	1,651	<0,09
57		416,24	0,764	40,3

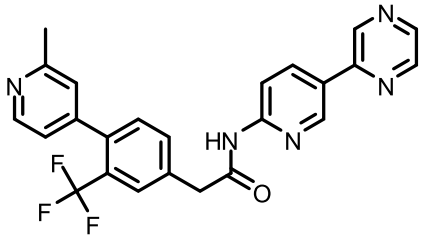
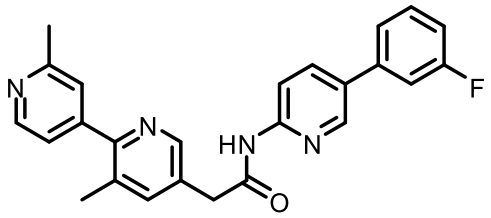
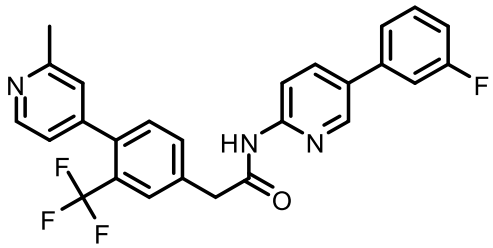
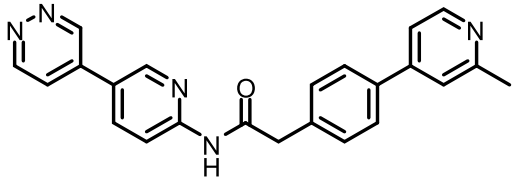
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
58		417,22	1,015	565,2
59		380,17	0,935	<0,11
60		365,08	1,703	140,8
61		381,16	1,436	16,0

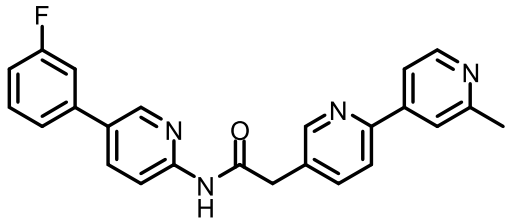
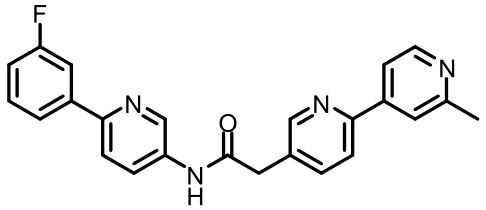
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
62		390,12	1,572	188,8
63		367,15	1,004	0,948
64		368,14	1,708	0,68
65		370,16	1,75	2,0

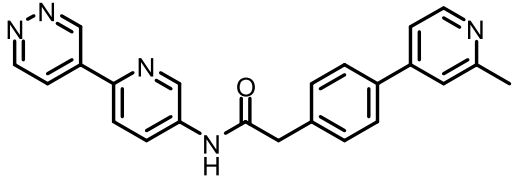
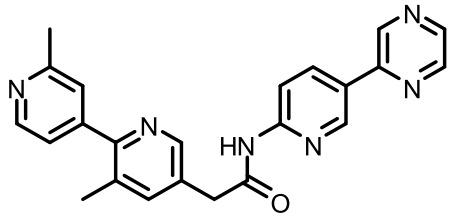
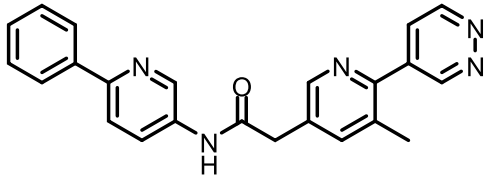
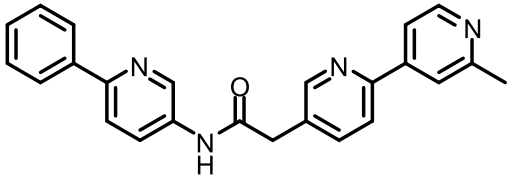
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
66		382,16	1,124	0,36
67		382,16	1,148	0,42
68		381,16	1,149	1,4
69		385,19	0,806	41,8
70		382,16	0,585	0,15

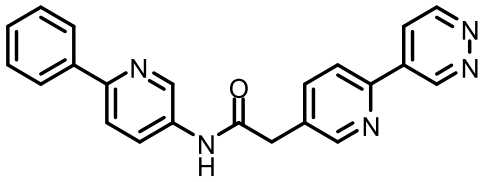
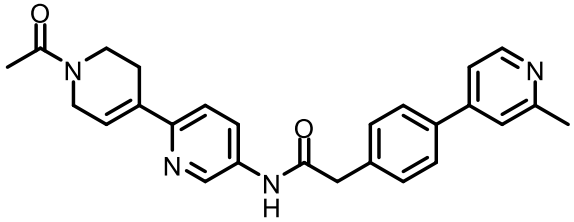
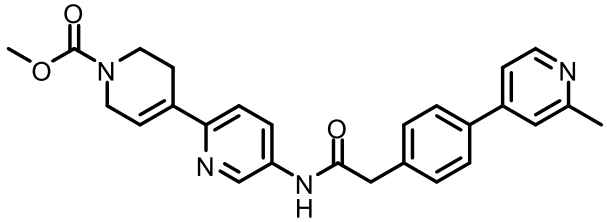
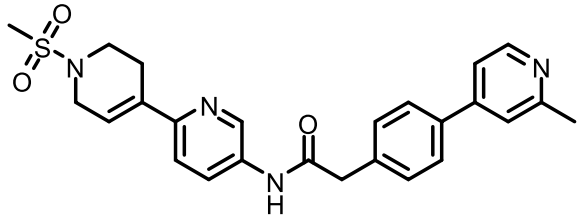
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
71		395,18	1,110	0,71
72		382,16	0,431	1,1
73		389,19	0,823	615,7
74		400,1	1,655	<0,1

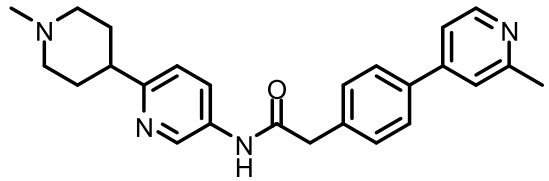
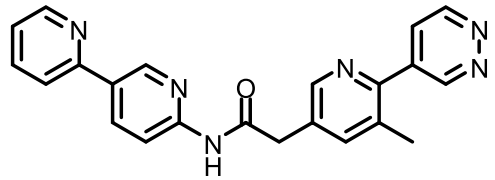
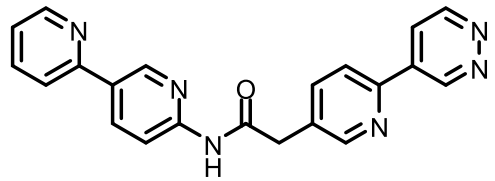
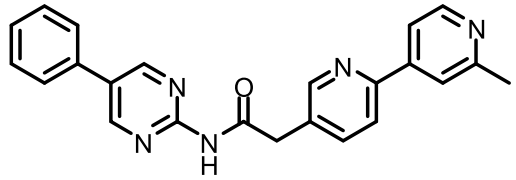
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
75		395,20	1,068	0,1
76		382,20	1,159	0,12
77		383,20	0,859	1,3
78		370,10	0,878	9

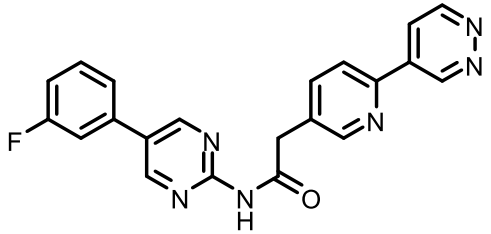
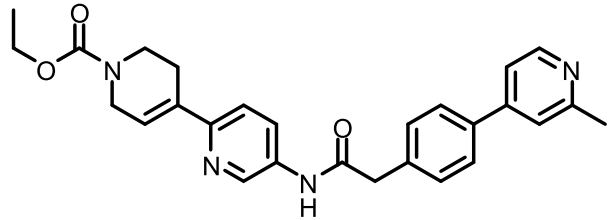
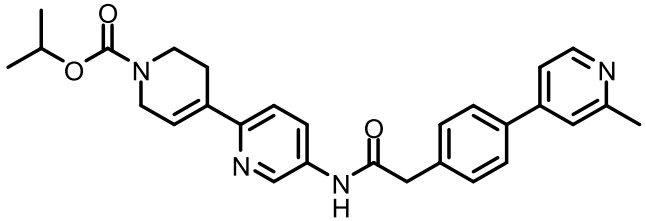
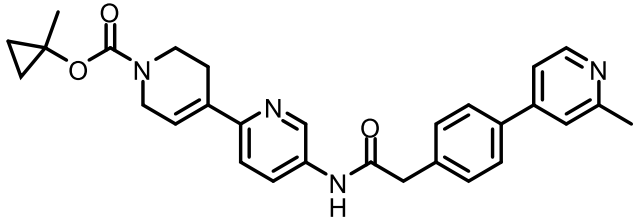
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
79		450,20	1,251	0,13
80		413,20	1,538	0,13
81		465,20	1,837	0,2
82		382,20	1,016	0,9

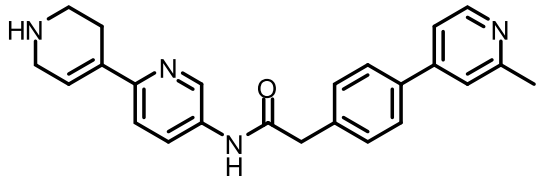
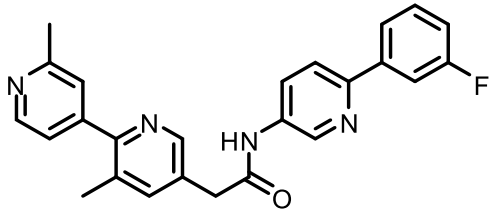
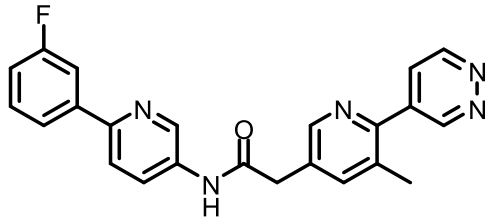
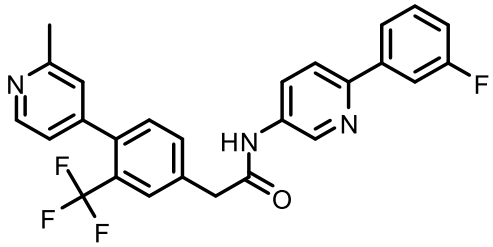
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
83	 ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).	399,20	1,505	0,06
84	 ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).	399,20	1,456	128

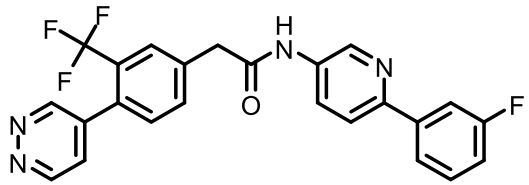
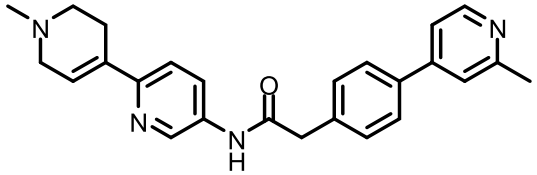
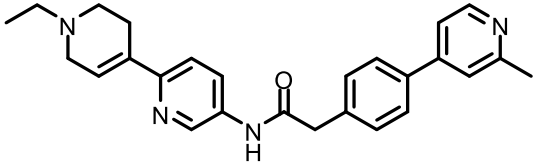
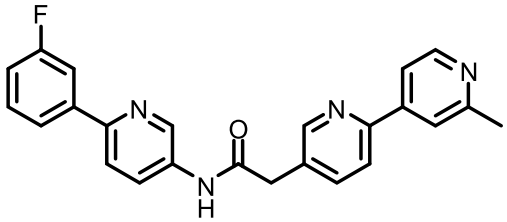
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
85		382,20	1,022	37
86		397,20	1,074	0,38
87		382,20	1,428	0,72
88		381,2	1,15	0,38

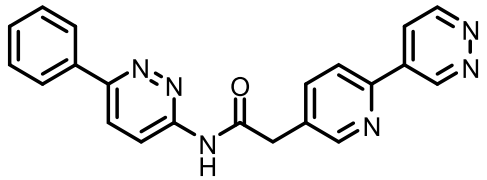
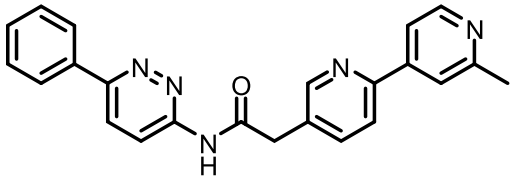
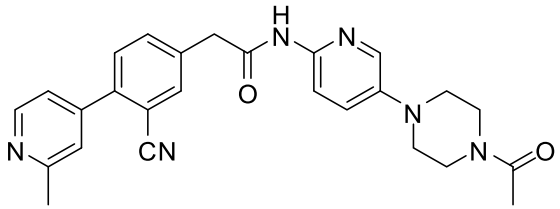
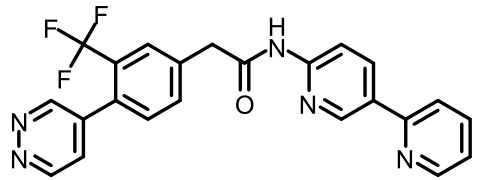
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
89		368,2	1,19	2,8
90		427,1	0,931	0,66
91		443,1	1,089	0,3
92		463,1	1,052	31

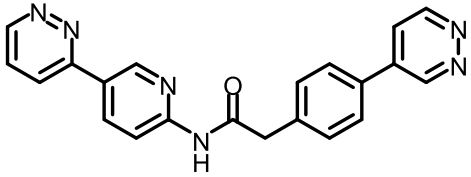
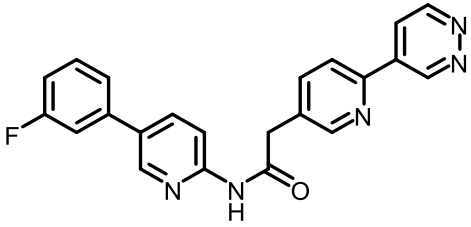
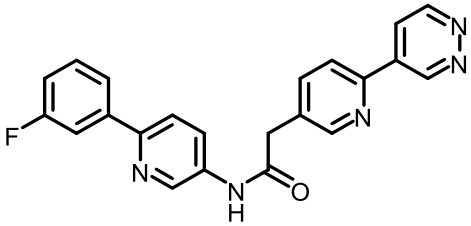
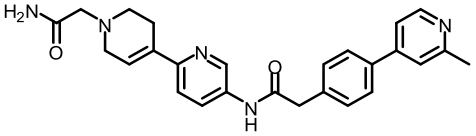
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
93		401,2	0,775	705
94		383,20	0,983	2,1
95		369,2	1,23	1,8
96		382,1	1,274	2,5

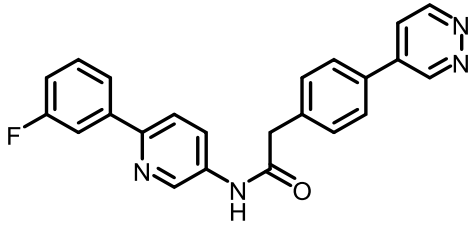
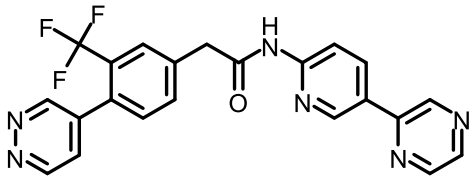
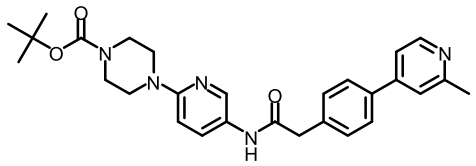
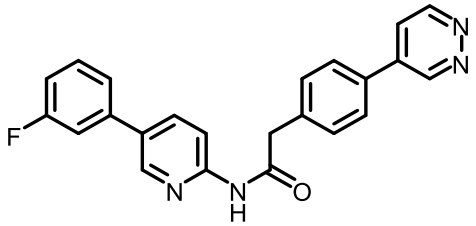
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
97		387,10	1,901	
98		457,2	1,159	
99		471,2	1,277	
100		483,2	1,280	

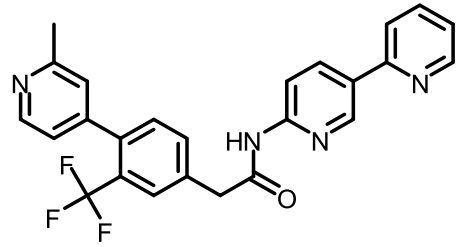
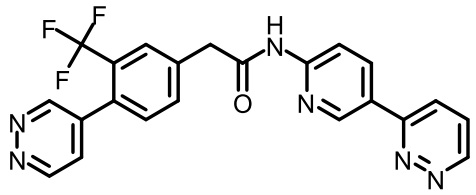
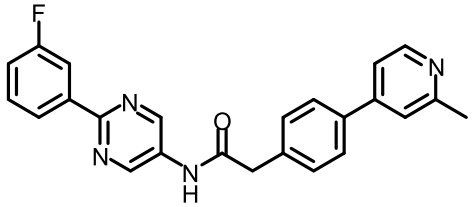
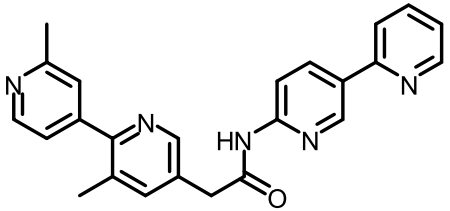
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
101		385,2	0,791	66
102		413,20	1,393	0,23
103		400,20	1,496	0,59
104		466,20	1,669	0,29

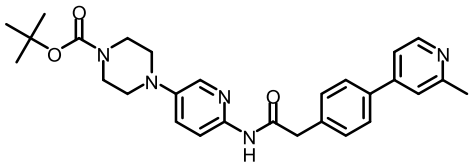
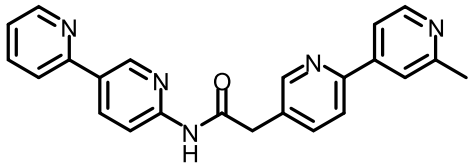
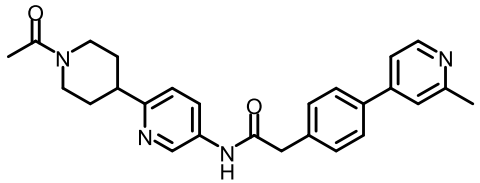
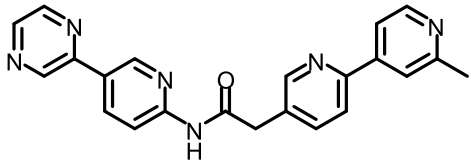
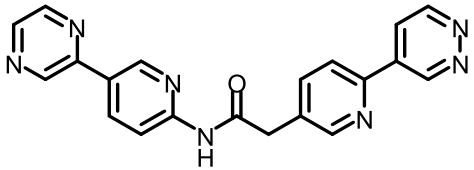
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
105		453,10	1,940	0,11
106		399,2	0,781	19
107		413,2	0,810	35
108		399,2	1,354	0,2

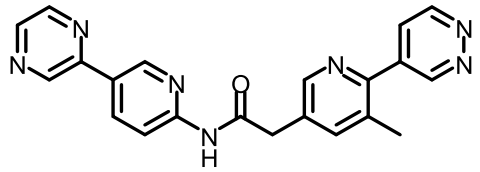
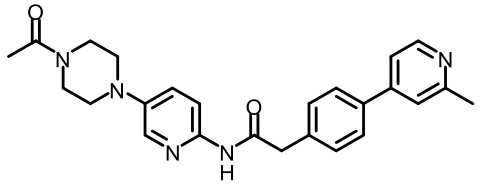
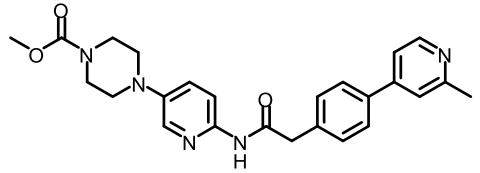
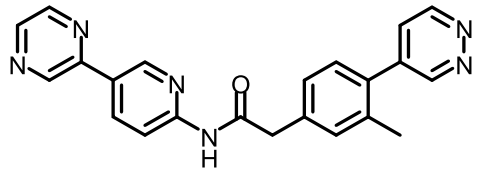
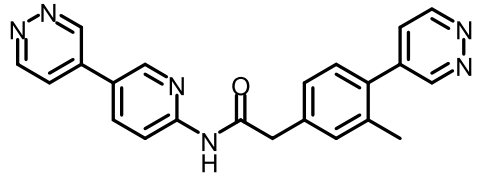
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
109		369,2	1,74	1,3
110		382,2	1,36	0,08
111		455,2		0,11
112		436,10	1,915	0,1

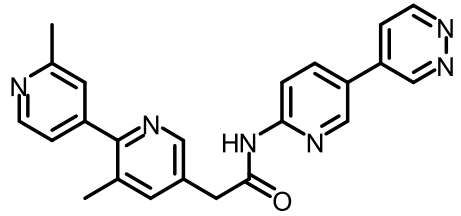
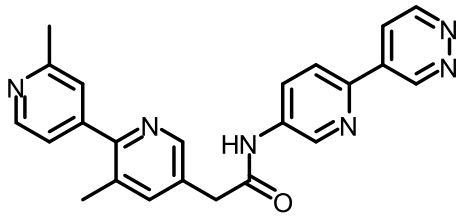
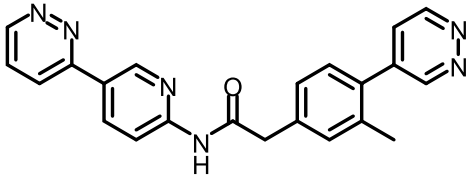
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
113		369,20	1,759	0,8
114		386,10	1,709	0,6
115		386,10	4,545	1,6
116		442,20	0,781	12,4

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
117		385,10	1,611	1,1
118		437,10	1,395	0,1
119		488,20	1,234	1,3
120		385,10	1,787	0,1

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
121		449,20	1,230	0,1
122		437,10	1,459	0,2
123		399,10	1,611	0,9
124		396,20	0,949	0,2

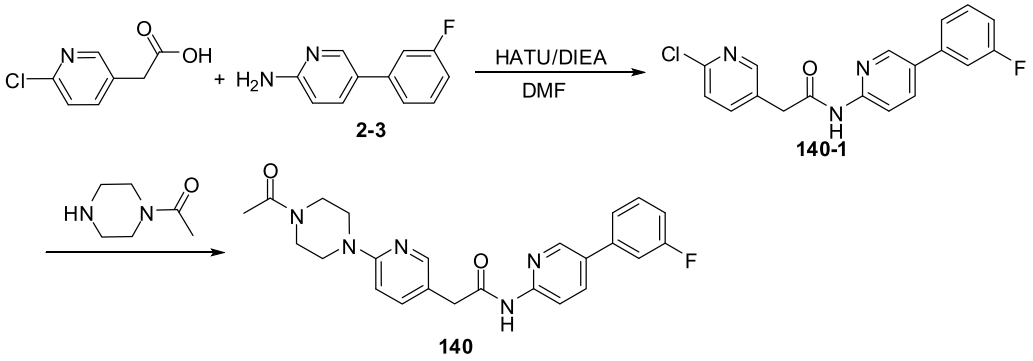
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
125		488,20	1,408	0,2
126		382,20	0,947	0,5
127		429,20	0,801	780
128		383,20	1,080	0,4
129		370,20	1,173	7,1

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
130		384,20	2,383	0,7
131		430,20	0,880	0,3
132		446,20	1,042	0,1
133		383,20	1,369	0,1
134		383,20	0,958	0,8

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
135		397,20	2,197	3,2
136		397,10	0,918	127
137		383,20	1,220	0,9

Exemplo 19

2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida (140)

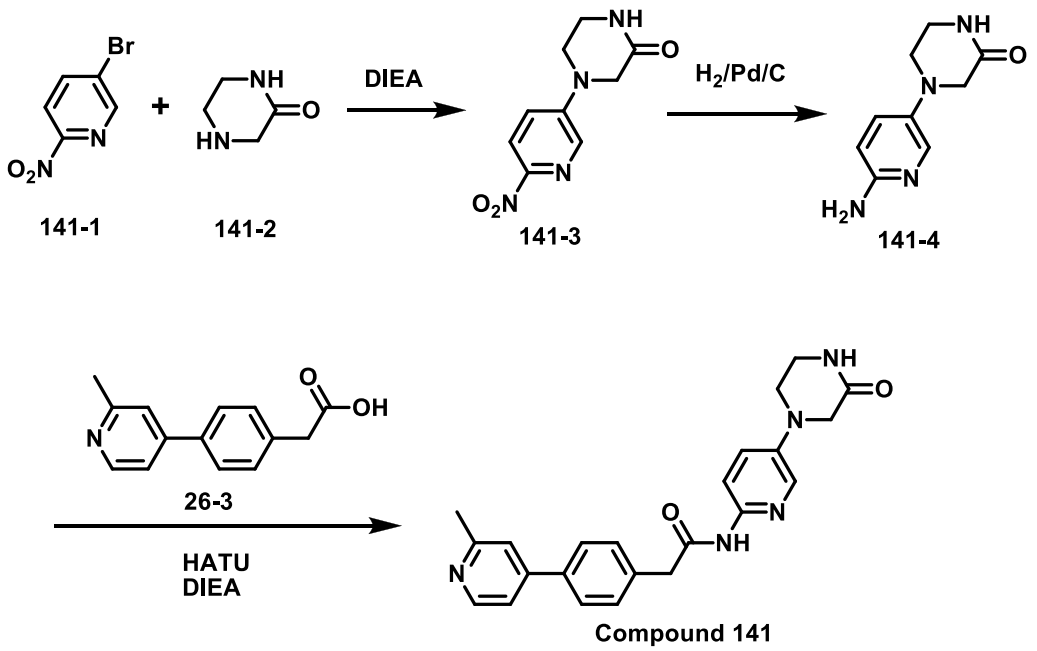


[00346] Etapa 1. uma mistura de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (521 mg, 3,03 mmols), 5-(3-flúorfenil)piridin-2-amina (570 mg, 3,03 mmols), HATU (1250 mg, 3,29 mmols) e DIEA (784 µl, 4,50 mmols) em DMF (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. DMF foi na maior parte removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 ml), lavado com 3% de solução de Na_2CO_3 (30 ml) e água (50 mL), e seco sobre Na_2SO_4. Após a concentração por evaporação, o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 140-1.

[00347] Etapa 2. 2-(6-Cloropiridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 140-1 (100 mg, 0,29 mmol) foi aquecido com 1-(piperazin-1-il)etanona (0,8 ml) a 108 ºC durante 4 horas. A mistura foi dissolvida em EtOAc (30 ml), lavada com água (40 mL), e seca sobre Na_2SO_4. Após a concentração por evaporação, o resíduo foi submetido a HPLC de fase reversa para fornecer 2-(6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-N-(5-(3-flúorfenil)piridin-2-il)acetamida 140 como um sólido.

Exemplo 20

2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida (141)



Legenda:composto 141

[00348] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-nitropiridina 141-1 (1,01 g, 5 mmols), piperazin-2-ona 141-2 (0,6 g, 6 mmols), DIEA (1,8 mL, 18 mmols) e DMSO (6 mL). A reação foi aquecida a 120°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente. DIEA foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi triturado em 15 mL de acetato de etila. O sólido foi coletado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de acetato de etila para fornecer 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-3 como sólido amarelo claro. MS *m/z* 223,2 (M + 1).

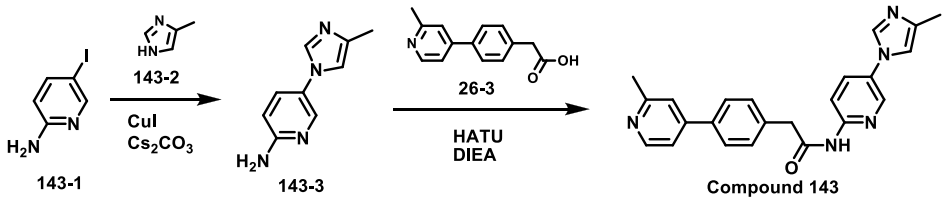
[00349] Etapa 2: a um frasco de base redonda foi adicionado 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-3 (0,7 g, 3,1 mmols), Pd/C (0,2 g) e metanol (20 mL). A reação foi agitada durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio ligando-se um balão de hidrogênio. A reação foi estimulada com nitrogênio e o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-2-ona 141-4 como sólido roxo. MS *m/z* 193,2 (M + 1).

[00350] Etapa 3: a uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (22 mg, 0,1 mmol), 4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-

2-ona 141-4 (19 mg, 0,1 mmol) e hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (40 mg, 0,1 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (52 μL, 0,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(3-oxopiperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 141. MS *m/z* 402,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,53 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,48 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,54-2,50 (m, 7H), 1,24 (s, 2H).

Exemplo 21

N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (143)



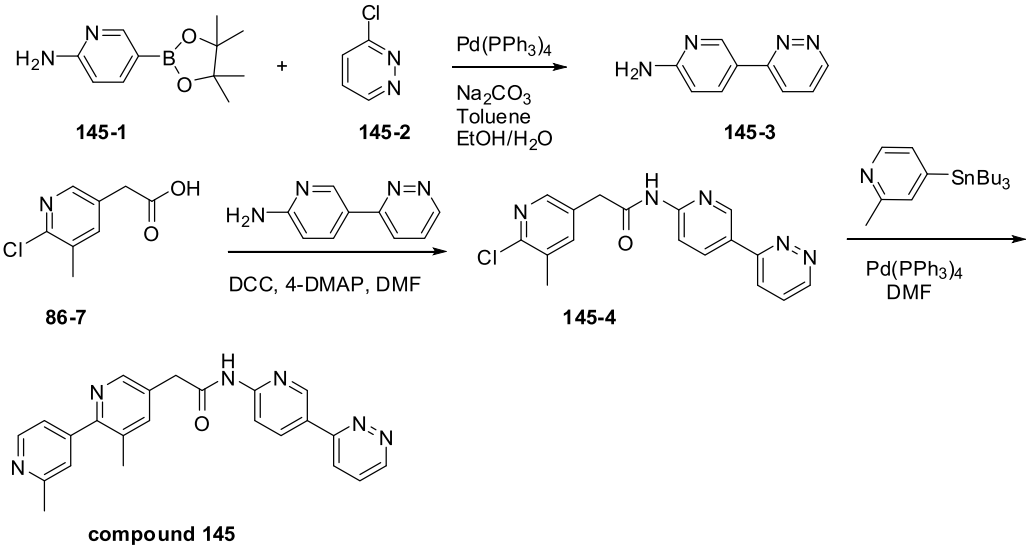
[00351] Etapa 1: a um tubo selado carregado com 5-iodopiridin-2-amina 143-1 (1,1 g, 5 mmols), 4-metil-1H-imidazol 143-2 (0,61 g, 7,4 mmols), CuI (0,31 g, 1,63 mmol) e Cs_2CO_3 (3,25 g, 10 mmols) foi adicionado DMF (10 mL). O vaso de reação foi estimulado com nitrogênio e selado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser aquecida até 110°C durante 24 horas. A reação foi diluída em acetato de etila e o sal foi removido por filtração. O filtrado foi seco e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 10% de metanol em acetato de etila para fornecer 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina 143-3 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 175,2 (M + 1).

[00352] Etapa 2: a uma mistura de ácido 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 26-3 (22 mg, 0,1 mmol), 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-amina 143-3 (18 mg, 0,1 mmol) e hexaflúorfosfato de O-(7-

azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (40 mg, 0,1 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado DIEA (52 μL, 0,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 143. MS *m/z* 384,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,91 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 22

2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (145)



Legenda da figura: Tolueno; e Composto.

[00353] Etapa 1: a um frasco selado foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina 145-1 (1,54 g, 7 mmols), 3-cloropiridazina 145-2 (0,8 g, 7 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (500 mg, 0,7 mmol), tolueno (50 mL), etanol (12 mL) e 2M de Na_2CO_3 (11 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 90 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em diclorometano (200 ml) e tratado com 1M de solução aquosa de HCl

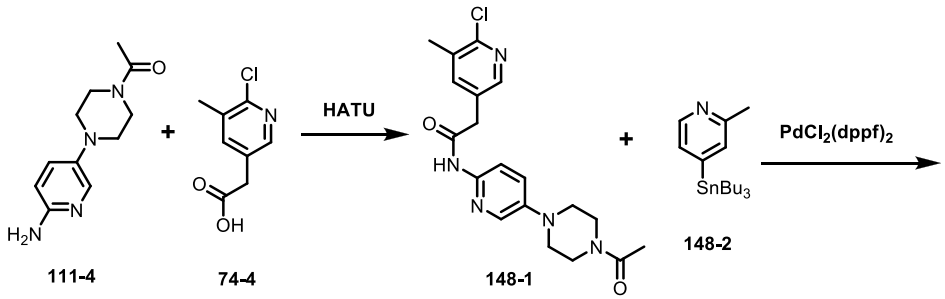
(50 mL). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi tratada com 10% de solução aquosa de NaOH para ajustar o pH a cerca de 13. A solução resultante foi evaporada e o sólido remanescente foi extraído com acetato de etila (100 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram concentradas para fornecer 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 como sólido marrom escuro. MS *m/z* 173,1 (M + 1).

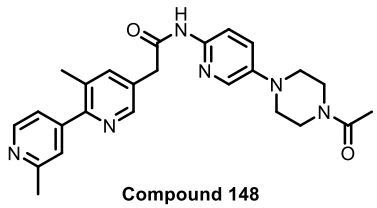
[00354] Etapa 2: uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 86-7 (241 mg, 1,3 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (224 mg, 1,3 mmol),1,3-dicicloexilcarbodiimida (325 mg, 1,6 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (26 mg, 0,26 mmol) em DMF (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada para remover o sólido e o filtrado foi diluído com acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 145-4 como sólido amarelo claro. MS *m/z* 340,2 (M + 1).

[00355] Etapa 3: a um tubo de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 145-4 (68 mg, 0,2 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (76 mg, 0,2 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,02 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (0,9 mL). A mistura foi agitada a 120 ^oC durante 10 horas. O produto bruto, uma solução clara, foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 145 como sólido branco. MS *m/z* 397,2 (M + 1); ^1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,22 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Exemplo 23

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (148)





Compound 148

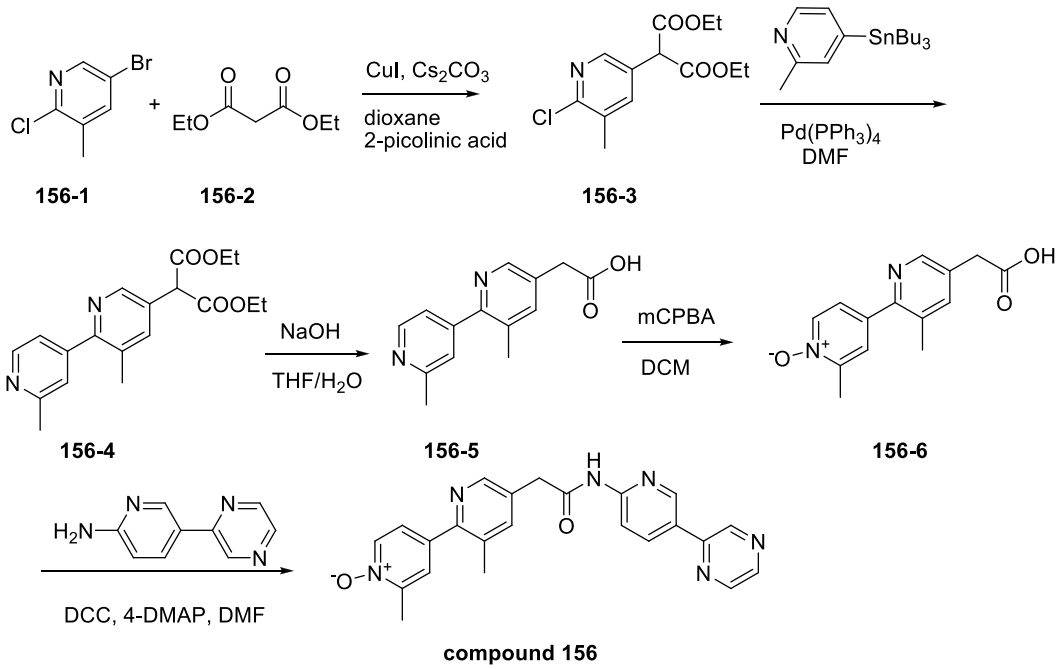
[00356] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (100 mg, 0,54 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (140 mg, 0,64 mmol) e hexaflúorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (220 mg, 0,58 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado DIEA (280 μL, 1,62 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada com $NaHCO_3$ saturado em seguida salmoura, seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (210 mg, 100%). MS *m/z* 388,1 (M + 1).

[00357] Etapa 2: a uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (80 mg, 0,21 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina 148-2 (75 mg, 0,21 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (30 mg, 0,18 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi purificada

por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 148 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 445,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,57 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,50 (b, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 24

1-óxido de 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina (156)



Legenda da figura: - Dioxano; - Ácido 2-picolínico; e - Composto.

[00358] Etapa 1: a um frasco foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina 156-1 (4,13 g, 20 mmols), CuI (380 mg, 2,00 mmols), Cs_2CO_3 (18 g, 60 mmols), ácido 2-picolínico (480 mg, 4,00 mmols). O frasco foi evacuado e novamente carregado com argônio 3 vezes. Dioxano anidroso (40 mL) foi adicionado ao frasco, seguido por malonato de dietila 156-2 (6 mL, 40 mmols). A mistura foi agitada a 96 ^{o}C durante 36 horas sob argônio. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A porção orgânica foi seca sobre Na_2SO4, filtrada e concentrada por evaporação

giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida, eluído com 20% de acetato de etila em hexanos para fornecer 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietila 156-3 como um óleo incolor. MS *m/z* 286,1 (M + 1).

[00359] Etapa 2: a um frasco de reação contendo 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)malonato de dietila 156-3 (1,00 g, 4,00 mmols), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (1,53 g, 4,00 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (440 mg, 0,4 mmol) sob argônio foi adicionado DMF (20 mL). A mistura foi agitada a 120 ^oC durante 10 horas. Após a mistura ser resfriada à temperatura ambiente, 1N de solução aquosa de KF foi adicionado a ela e agitada durante 15 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila e as duas camadas foram separadas. A camada orgânica foi também lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, concentrada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 5% de metanol em diclorometano para fornecer 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietila 156-4 como óleo incolor. MS *m/z* 343,1 (M + 1).

[00360] Etapa 3: uma mistura de 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)malonato de dietila 156-4 (935 mg, 3 mmols) e NaOH (480 mg, 12 mmols) em THF (1,8 mL) e água (1,8 mL) foi agitada a 65 ^oC durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 3N de solução aquosa de HCl para ajustar o pH a cerca de 3, e em seguida agitada durante 15 minutos. A solução resultante foi evaporada à secura e o sólido remanescente foi extraído com 20% metanol em acetato de etila. A extração orgânica foi concentrada para fornecer o ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 156-5 como sólido branco. MS *m/z* 243,1(M + 1).

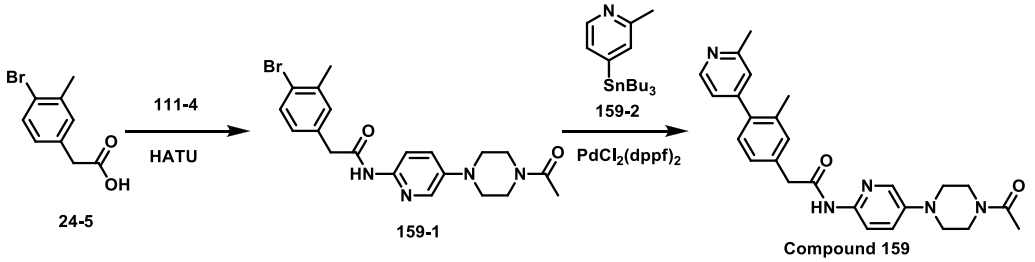
[00361] Etapa 4: a uma solução de ácido 2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 156-5 (100 mg, 0,41 mmol) em diclorometano (3 mL) e metanol (0,5 mL) foi adicionado mCPBA (91 mg, 0,41 mmol) em

pequenas porções a 0 °C. A mistura foi agitada durante 3 horas a 0 °C, e em seguida foi concentrada à secura para fornecer 1-óxido de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 156-6 como sólido branco, o qual foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação. MS *m/z* 259,1 (M + 1).

[00362] Etapa 5: uma mistura de 1-óxido de 4-(5-(carboximetil)-3-metilpiridin-2-il)-2-metilpiridina 156-6 da Etapa 4 (0,41 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (141 mg, 0,82 mmol), 1,3-dicicloexilcarbodi-imida (188 mg, 0,90 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0,16 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado para remover o insolúvel e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 1-óxido de 2-metil-4-(3-metil-5-(2-oxo-2-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilamino)etil)piridin-2-il)piridina 156 como sólido branco. MS *m/z* 413,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 25

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (159)



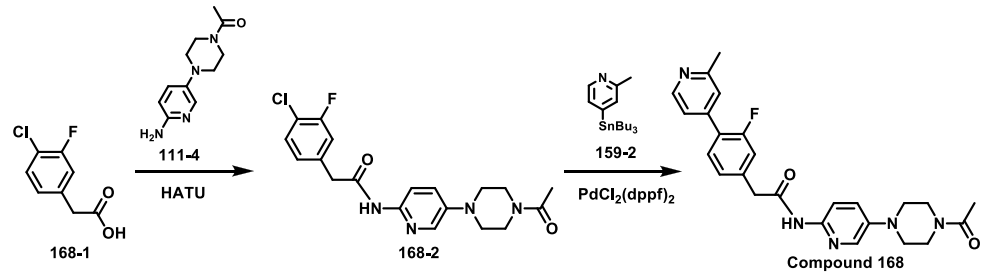
[00363] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-bromo-3-metilfenil)acético 24-5 (100 mg, 0,44 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (96 mg, 0,44 mmol) e HATU (200 mg, 0,53 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado DIEA (230 uL, 1,32 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase

orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida 159-1. MS *m/z* 431,1 (M + 1).

[00364] Etapa 2: à mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-metilfenil)acetamida 159-1 (65 mg, 0,15 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina 159-2 (58 mg, 0,15 mmol) em DMF (0,8 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (30 mg, 0,036 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 159 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 444,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 26

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (168)



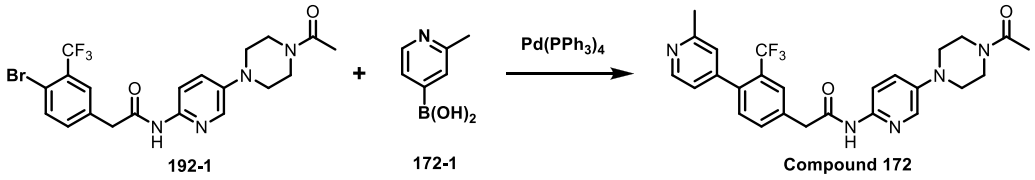
[00365] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-cloro-3-flúorfenil)acético 168-1 (188 mg, 1,0 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (220 mg, 1,0 mmol) e HATU (400 mg, 1,05 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado DIEA (521 uL, 3,0 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A

mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-flúorfenil)acetamida 168-2. MS *m/z* 391,1 (M + 1).

[00366] Etapa 2: À mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-cloro-3-flúorfenil)acetamida 168-2 (80 mg, 0,2 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (78 mg, 0,2 mmol) em DMF (0,6 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (33 mg, 0,04 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 168 como sólido branco. MS *m/z* 448,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,57 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44-7,29 (m, 5H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (b, 2H), 3,14 (b, 2H), 3,08 (b, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 27

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida (172)

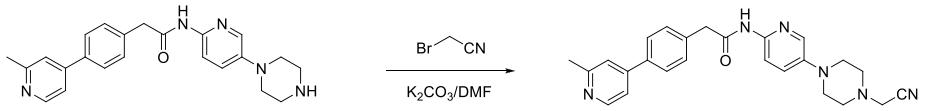


[00367] A um vaso reacional carregado com N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-1 (300 mg, 0,62 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborônico 172-1 (127 mg, 0,93 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (36 m g, 0,03 mmol) foi adicionado tolueno (6 mL), etanol (2 mL) e carbonato de sódio saturado (2 mL). A mistura reacional foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 110°C durante 10 horas. Após a reação ser resfriada à temperatura ambiente, ela foi dividida

entre acetato de etila e $NaHCO_3$ saturado e a fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 172. MS *m/z* 498,2 (M+1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,67 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,58 (b, 4H), 3,14 (b, 2H), 3,09 (b, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Exemplo 28

N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (175)

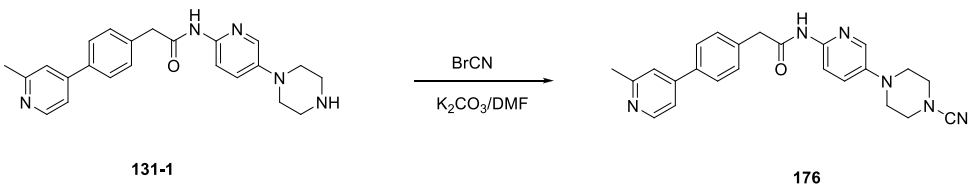


131-1 175

[00368] Etapa 1: uma mistura de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (39 mg, 0,10 mmol), 2-bromoacetonitrila (8 uL, 0,12 mmol) e carbonato de potássio (28 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi derramada em água (5 ml) e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-(cianometil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 175. MS *m/z* 427,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,37 (d, 1H), 7,94(s, 1H), 7,87 (d, 1H),7,68(d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,48-7,44(m, 3H), 7,36(dd, 1H), 3,74(s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,17 (t, 4H), 2,69(t, 4H),2,54(s, 3H).

Exemplo 29

N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida(176)

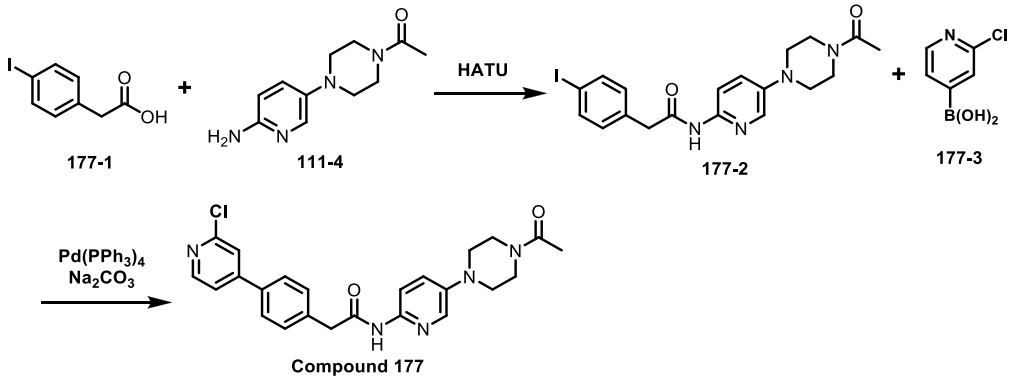


131-1 176

[00369] Etapa 1: uma mistura de 2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)acetamida 131-1 (39 mg, 0,10 mmol), brometo de cianogênio (13 mg, 0,12 mmol) e carbonato de potássio (28 mg, 0,20 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi derramada em água (5 ml) e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-cianopiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 176. MS *m/z* 413,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,39(d, 1Hz), 7,96(s, 1H), 7,89(d, 1H),7,68(d, 2H), 7,58(s, 1H), 7,50(d, 1H), 7,46(d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 3,74(s, 2H), 3,35 (t, 4H), 3,18(t, 4H),2,55 (s, 3H).

Exemplo 30

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-cloropiridin-4-il)fenil)acetamida (177)



177-1 111-4 177-2 177-3 Compound 177

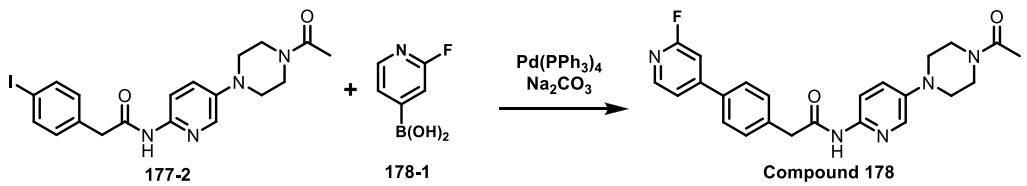
[00370] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-iodofenil)acético 177-1 (524 mg, 2,0 mmols), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (440 mg, 2,0 mmols) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (HATU) (798 mg, 2,1 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado DIEA (1,04 mL, 6,0 mmols) em temperatura

ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila, lavada com $NaHCO_3$ saturado em seguida salmoura, seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 como sólido castanho. MS *m/z* 465,2 (M + 1).

[00371] Etapa 2: a um tubo selado foi adicionado N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (100 mg, 0,22 mmol), ácido 2-cloropiridin-4-ilborônico 177-3 (52 mg, 0,33 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol), Na_2CO_3 saturado (1 mL), etanol (1 mL) e tolueno (3 mL). A reação foi aquecida a 110°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida extraída com acetato de etila. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com acetato de etila para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 177 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 450,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 31

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (178)



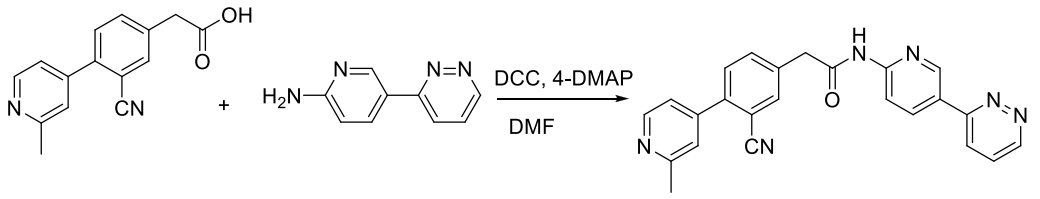
177-2 178-1 Compound 178

[00372] A um tubo selado foi adicionado N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (520 mg, 1,1 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 178-1 (237 mg, 1,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (65 mg, 0,055 mmol), Na_2CO_3 saturado (5 mL), etanol (5 mL) e tolueno (15 mL).

A reação foi aquecida a 110°C e agitada durante 16 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida extraída com acetato de etila. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com acetato de etila para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 178 como sólido não totalmente branco. MS *m/z* 434,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,58 (s, 1H), 8,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H, J1 = 9,2 Hz, J2 = 2,8 Hz), 3,76 (s, 2H), 3,59 (b, 4H), 3,16 (t, 2H, J = 2,8 Hz), 3,09 (t, 2H, J = 2,8 Hz), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 32

2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (181)

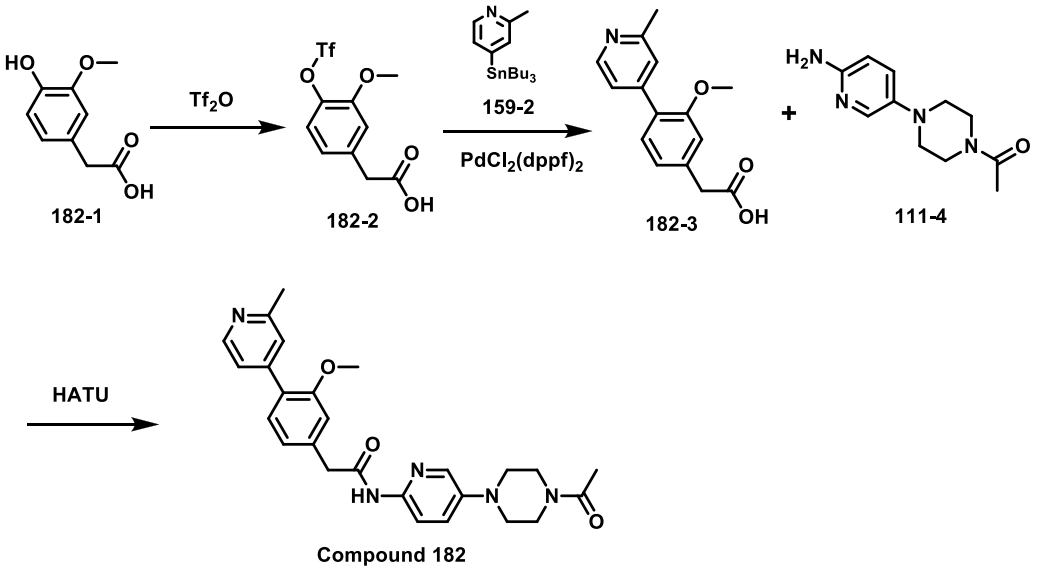


111-10 **145-3** **compound 181**

[00373] Etapa 1: uma mistura de ácido 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 111-10 (50 mg, 0,2 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (34 mg, 0,2 mmol),1,3-dicicloexilcarbodiimida (50 mg, 0,24 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado para remover o insolúvel e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 181 como sólido branco. MS *m/z* 407,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,22 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,48 9s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Exemplo 33

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (182)



[00374] Etapa 1: a solução de ácido 2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)acético 182-1 (364 mg, 2 mmols) e TEA (404 mg, 4 mmols) em DCM (40 mL) foi adicionado anidrido tríflico (564 mg, 2 mmols) vagarosamente a 0°C. A reação foi aquecida até temperatura ambiente após a adição e agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida dividida entre DCM e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(3-metóxi-4-(triflúormetilsulfoniloxi)fenil)acético 182-2 (590 mg, 95%).

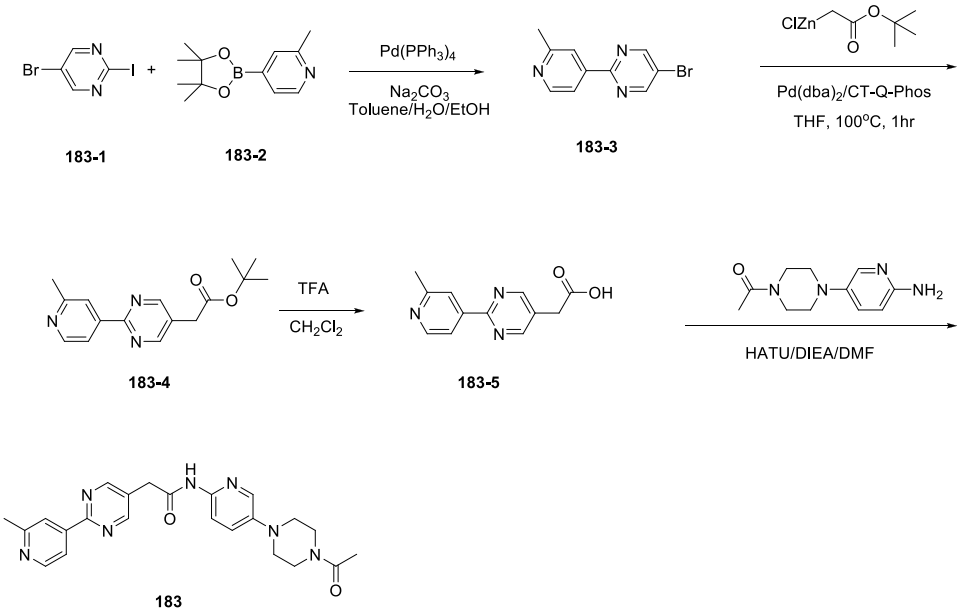
[00375] Etapa 2: à mistura de ácido 2-(3-metóxi-4-(triflúormetilsulfoniloxi)fenil)acético 182-2 (590 mg, 1,9 mmol) e 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (730 mg, 1,9 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionado [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (33 mg, 0,04 mmol). A reação foi agitada a 110°C durante 20 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer ácido 2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 182-3. MS *m/z* 258,1 (M + 1).

[00376] Etapa 3: a uma mistura de ácido 2-(3-metóxi-4-(2-

metilpiridin-4-il)fenil)acético 182-3 (26 mg, 0,1 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (22 mg, 0,1 mmol) e HATU (38 mg, 0,1 mmol) em DMF (0,6 mL) foi adicionado DIEA (52 uL, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metóxi-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 182. MS *m/z* 460,2 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,52 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, 1H),7,43-7,30 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (b, 2H), 3,57 (b, 2H), 3,14 (b, 2H), 3,07 (b, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Exemplo 34

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (183)



[00377] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-iodopirimidina 183-1 (114 mg, 0,4 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (88 mg, 0,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol), Na_2CO_3 (170 mg, 1,6 mmol), tolueno (0,4 mL), H_2O (0,4 mL) e etanol (0,1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 10 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram

evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (3 ml) e extraído com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina 183-3. MS *m/z* 250,0 (M + 1).

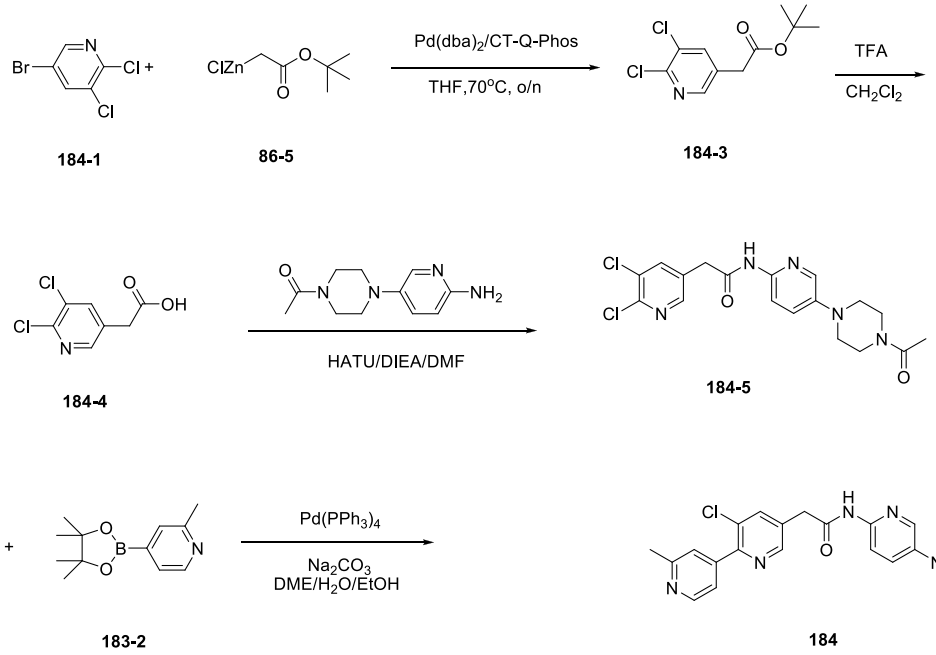
[00378] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidina 183-3 (50 mg, 0,20 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) em éter (0,60 mL, 0,30 mmol), $Pd(dba)_2$ (6 mg, 0,01 mmol), Q-phos (14 mg, 0,02 mmol) e THF (1,5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 25% acetato de etila em hexano para fornecer 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de terc-butila 183-4. MS *m/z* 286,2 (M + 1).

[00379] Etapa 3: uma mistura de 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetato de terc-butila 183-4 (35 mg, 0,12 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acético 183-5, foi dissolvido em DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0,16 mmol) e DIEA (107 uL, 0,61 mmol) foram adicionados à solução antes de hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (70 mg, 0,18 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-

2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida 183. MS *m/z* 433,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,47 (s, 2H), 8,50(d, 1H), 8,22 (s, 1H),8,14(d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,38(dd, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,68(t, 2H), 3,64(t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,09(t, 2H), 2,58(s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 35

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (184)



184-1 86-5 184-3 184-4 184-5 183-2 184

[00380] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2,3-dicloropiridina 184-1 (113 mg, 0,50 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (1,2 mL, 0,60 mmol), $Pd(dba)_2$ (14 mg, 0,025 mmol), Q-phos (36 mg, 0,05 mmol) e THF (1,5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 70 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavada com água e salmoura, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% acetato de etila em hexano para fornecer 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de terc-butila 184-3. MS *m/z* 262,1 (M + 1).

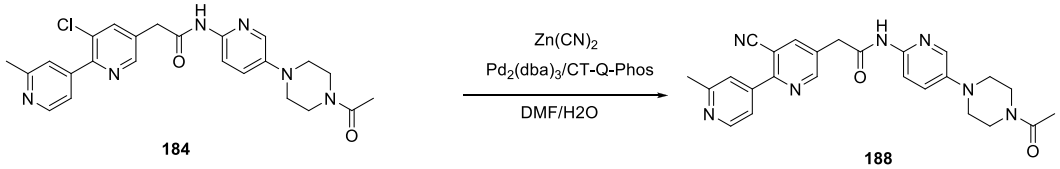
[00381] Etapa 2: uma mistura de 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetato de terc-butila 184-3 (130 mg, 0,49 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acético 184-4, foi dissolvido em DMF (3 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (128 mg, 0,58 mmol) e DIEA (435 uL, 2,5 mmols) foram adicionados à solução antes de hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (277 mg, 0,73 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida 184-5. MS *m/z* 408,1 (M + 1).

[00382] Etapa 3: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(5,6-dicloropiridin-3-il)acetamida 184-5 (65 mg, 0,16 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (42 mg, 0,19 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (84 mg, 0,79 mmol), DME (0,5 mL), H_2O (0,5 mL) e etanol (0,1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram removidos por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-5-il)acetamida 184. MS *m/z* 465,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,52 (d, 2H), 8,46(d, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H),7,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49-7,46(m, 1Hz), 7,36(dd, 1H), 3,81(s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,08(t, 2H), 2,56(s, 3H), 2,08(s, 3H).

Exemplo 36

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-

5-il)acetamida (188)

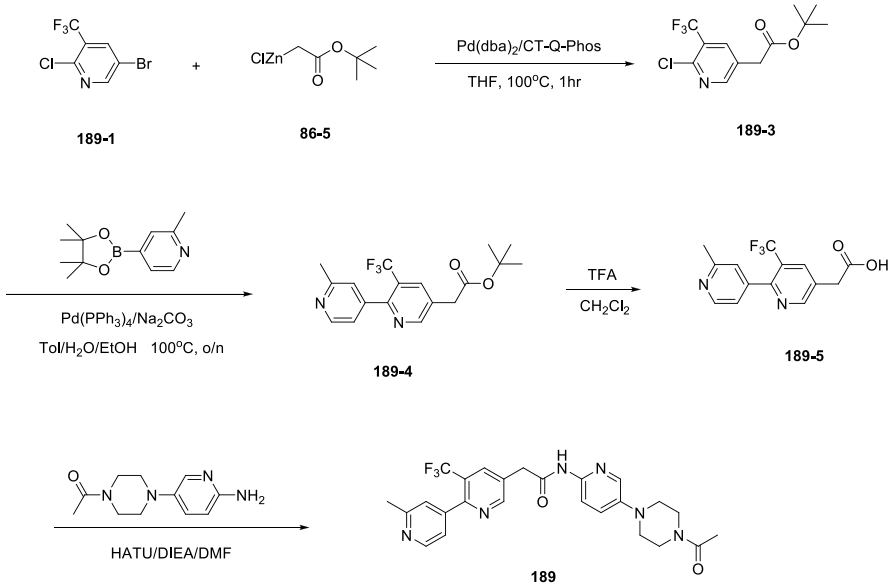


184 188

[00383] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 184 (46 mg, 0,10 mmol), cianeto de zinco (14 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 0,010 mmol), Q-phos (9 mg, 0,022 mmol) e 1 ml de DMF/H_2O (99/1, v/v). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 130°C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 188. MS *m/z* 456,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,85 (d, 1H), 8,56(d, 1H), 8,28(d, 1H),7,98(s, 1Hz), 7,88(d, 1H), 7,78(s, 1H), 7,73-7,70(m, 1Hz), 7,39(dd, 1H), 3,89(s, 2H), 3,69(t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,16(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,61(s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 37

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (189)



189-1 86-5 189-3 189-4 189-5 189

[00384] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-(triflúormetil)piridina 189-1 (170 mg, 0,65 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (1,57 mL, 0,78 mmol), $Pd(dba)_2$ (19 mg, 0,03 mmol), Q-phos (46 mg, 0,06 mmol) e THF (3 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-(triflúormetil)piridin-3-il)acetato de terc-butila 189-3. MS *m/z* 296,1 (M + 1).

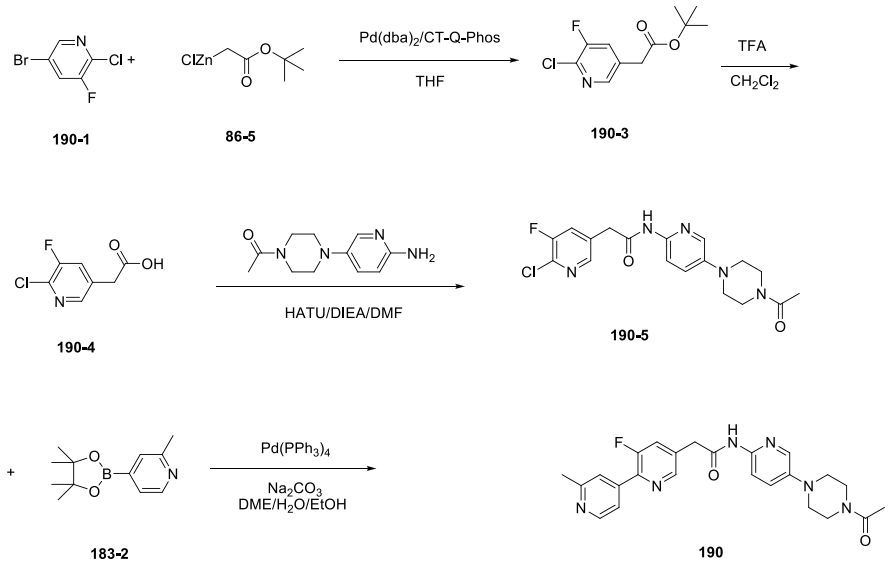
[00385] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 2-(6-cloro-5-(triflúormetil) piridin-3-il)acetato de terc-butila 189-3 (318 mg, 1,08 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (283 mg, 1,29 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (62 mg, 0,05 mmol), Na_2CO_3 (342 mg, 3,22 mmols), Tolueno (3 mL), H_2O (3 mL) e etanol (0,75 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (10 ml) e extraído com acetato de etila (10 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 30% de acetato de etila em hexano para 2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 189-4. MS *m/z* 35,2 (M + 1).

[00386] Etapa 3: uma mistura de 2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 189-4 (230 mg, 0,65 mmol) e TFA (1 mL) em DCM (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O

produto bruto, ácido 2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acético 189-5, foi dissolvido em DMF (4 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (173 mg, 0,78 mmol) e DIEA (910 uL, 5,22 mmols) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (372 mg, 0,98 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 189. MS *m/z* 499,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,78(s, 1H), 8,48(d, 1H), 8,26(s, 1H),7,99(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,42-7,36(m, 2H), 7,31(d, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,69(t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,16(t, 2H), 3,11(t, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 38

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (190)



[00387] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-flúorpiridina 190-1 (210 mg, 1,0 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (2,4 mL, 1,2 mmol), $Pd(dba)_2$ (29 mg, 0,005 mmol), Q-phos (71 mg, 0,10 mmol) e THF (3 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e

agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 190-3. MS *m/z* 246,1 (M + 1).

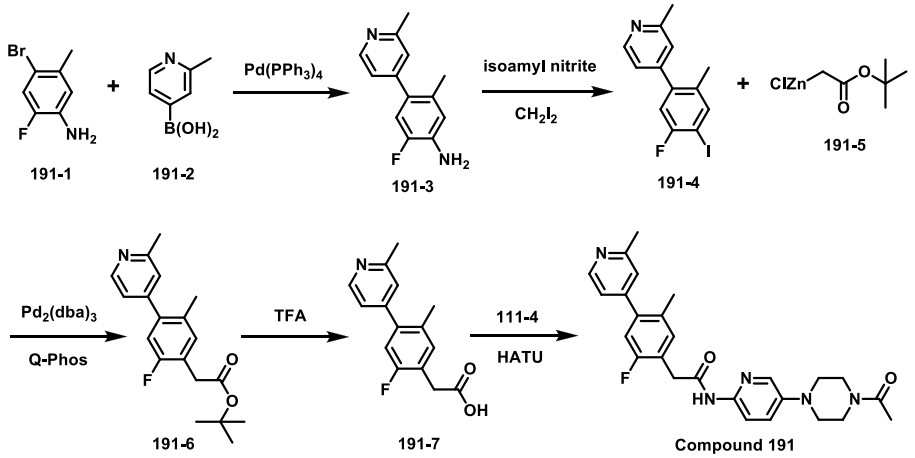
[00388] Etapa 2: uma mistura de 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 190-3 (123 mg, 0,50 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acético 190-4, foi dissolvido em DMF (3 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (110 mg, 0,50 mmol) e DIEA (500 uL, 2,87 mmols) foram adicionados à solução antes de hexaflurofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (285 mg, 0,75 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetamida 190-5. MS *m/z* 392,2 (M + 1).

[00389] Etapa 3: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetamida 190-5 (59 mg, 0,15 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (49 mg, 0,23 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (79 mg, 0,75 mmol), Tolueno (0,8 mL), H_2O (0,8 mL) e etanol (0,2 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram removidos por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-

2-il)-2-(3-flúor-2'-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 190. MS *m/z* 449,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,48-8,46(m, 2H), 7,96(s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81(s, 1H), 7,75-7,69(m, 2Hz), 7,36(dd, 1H), 3,84(s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,08(t, 2H), 2,56(s, 3H), 2,08(s, 3H).

Exemplo 39

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (191)



[00390] Etapa 1: a um frasco de base circular carregado com 4-bromo-2-flúor-5-metilanilina 191-1 (2,04 g, 10 mmols), ácido 2-metilpiridin-4-ilborônico 191-2 (1,37 g, 10 mmols) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,4 g, 0,35 mmol) foi adicionado tolueno (30 mL), etanol (10 mL) e carbonato de sódio saturado (10 mL). O frasco foi estimulado com nitrogênio e a reação foi aquecida ao refluxo durante 10 horas. Após a reação ser resfriada à temperatura ambiente, ela foi dividida entre acetato de etila e $NaHCO_3$ saturado e a fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 50% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina 191-3. MS *m/z* 217,1 (M+1).

[00391] Etapa 2: à solução de 2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)anilina 191-3 (1,02 g, 4,7 mmols) em CH_2I_2 (16 mL) foi adicionado nitrito de isoamila (6 mL) vagarosamente a -10°C. Após 20 minutos, a

reação foi aquecida a 100°C durante 2 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com Na2S2O5, salmoura e levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 40% de acetato de etila em hexano para fornecer 4-(5-flúor-4-iodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina 191-4. MS *m/z* 328,10 (M+1).

[00392] Etapa 3: a um tubo selado carregado com 4-(5-flúor-4-iodo-2-metilfenil)-2-metilpiridina 191-4 (200 mg, 0,6 mmol), Pd2 (dba)3 (28 mg, 0,03 mmol), e Q-Phos (21 mg, 0,03 mmol) foi adicionado THF anidroso (2,5 mL). O vaso de reação foi estimulado com nitrogênio e cloreto de (2-terc-butóxi-2-oxoetil)zinco(II) (0,5 M em éter, 1,34 mL, 0,67 mmol) foi adicionado subsequentemente. A reação foi aquecida a 70°C durante 12 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 50% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 191-5. MS *m/z* 316,10 (M+1).

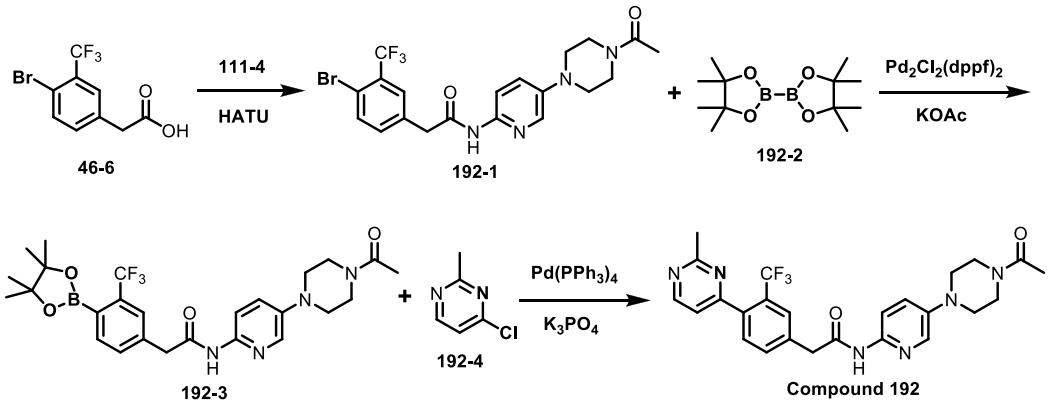
[00393] Etapa 4: à solução de 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 191-5 (80 mg, 0,37 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente e TFA foram removidos por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 191-6. O produto foi usado durante a próxima etapa sem outra purificação.

[00394] Etapa 5: a uma mistura de ácido 2-(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acético 191-6 (35 mg, 0,13 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (30 mg, 0,13 mmol) e HATU (50 mg, 0,13 mmol) em DMF (1,0 mL) foi adicionado DIEA (67 uL, 0,4 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída em DMSO e purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-

(2-flúor-5-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida 191. MS *m/z* 462,2 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,51 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, 1H),7,43 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,53 (b, 4H), 3,14 (b, 2H), 3,07 (b, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 40

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida (192)



[00395] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acético 46-6 (564 mg, 2,0 mmols), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (440 mg, 2,0 mmols) e HATU (798 mg, 2,1 mmols) em DMF (6 mL) foi adicionado DIEA (1,04 mL, 6,0 mmols) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-1 (920 mg, 95%). MS *m/z* 485,1 (M + 1).

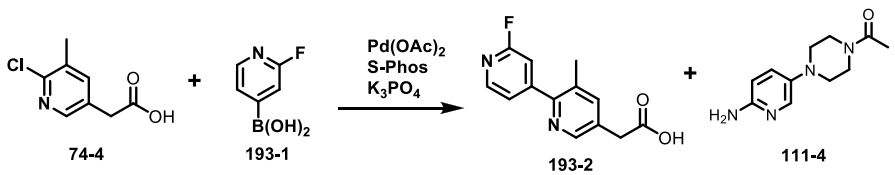
[00396] Etapa 2: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-bromo-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-1 (0,48 g, 1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 192-2 (0,51 g, 2 mmols), KOAc (0,29 g, 3 mmols) $PdCl_{2\,(}dppf)_2.CH_2Cl_2$ (82 mg, 0,1 mmol)

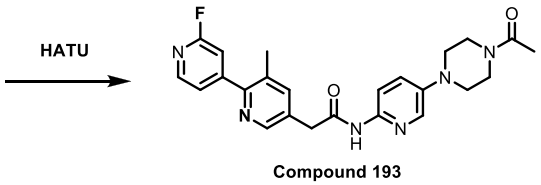
em DMSO (5 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-3. MS *m/z* 533,2 (M + 1).

[00397] Etapa 3: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192-3 (53 mg, 0,1 mmol), 4-cloro-2-metilpirimidina 192-4 (18 mg, 0,14 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,01 mmol) e K_3PO_4 (42 mg, 0,2 mmol) em dioxano (1,0 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 100°C durante 2 horas. O sal foi removido por filtração e o filtrado foi levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(triflúormetil)fenil)acetamida 192. MS *m/z* 499,2 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,58 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,66 (b, 4H), 3,14 (b, 2H), 3,07 (b, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 41

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (193)



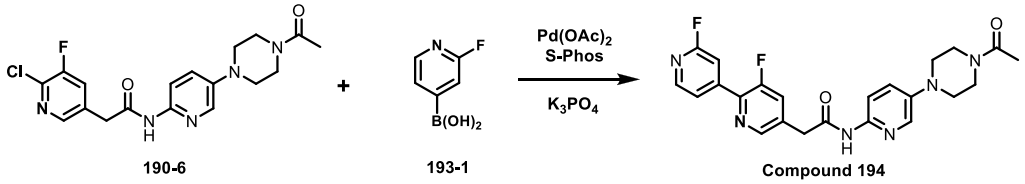


[00398] Etapa 1: a um frasconete de reação foi adicionado ácido 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acético 74-4 (185 mg, 1 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 193-1 (220 mg, 1,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (12 mg, 0,05 mmol), S-Phos (41 mg, 0,1 mmol) e K_3PO_4 (636 mg, 3 mmols) em 1 mL de 2-butanol. A reação foi aquecida a 100°C e agitada durante 2 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída a DMSO. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer o ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 como sólido branco. MS *m/z* 247,2 (M + 1).

[00399] Etapa 2: a um frasconete de reação foi adicionado ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (60 mg, 0,17 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (50 mg, 0,22 mmol), *p.91O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (HATU) (115 mg, 0,3 mmol) e DIEA (104 μL, 0,58 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi diluída com DMSO e em seguida purificada por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 193 como sólido branco. MS *m/z* 449,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,58 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,28 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J1 = 9,2 Hz, J2 = 3,2 Hz), 7,30 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,50 (b, 4H), 3,09 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 42

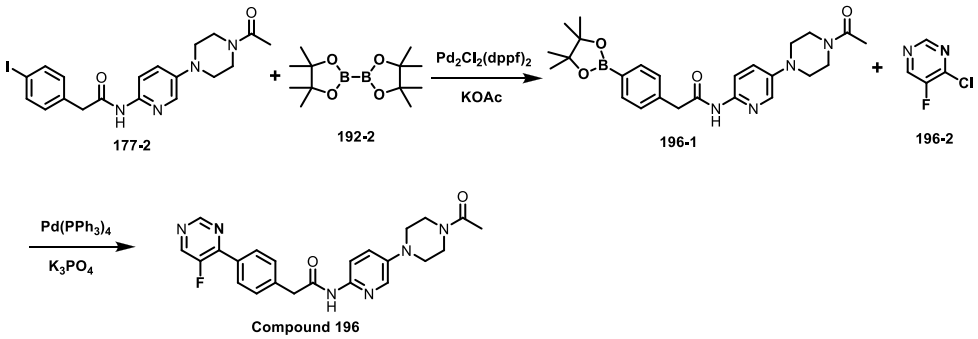
N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (194)



[00400] A um frasconete de reação foi adicionado N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetamida 190-6 (66 mg, 0,17 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 193-1 (35 mg, 0,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0,009 mmol), S-Phos (7 mg, 0,017 mmol) e K_3PO_4 (108 mg, 0,51 mmol) em 2-butanol (0,3 mL). A reação foi aquecida a 100°C e agitada durante 2 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída a DMSO. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 194. MS *m/z* 453,1 (M + 1).

Exemplo 43

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-flúorpirimidin-4-il)fenil)acetamida (196)

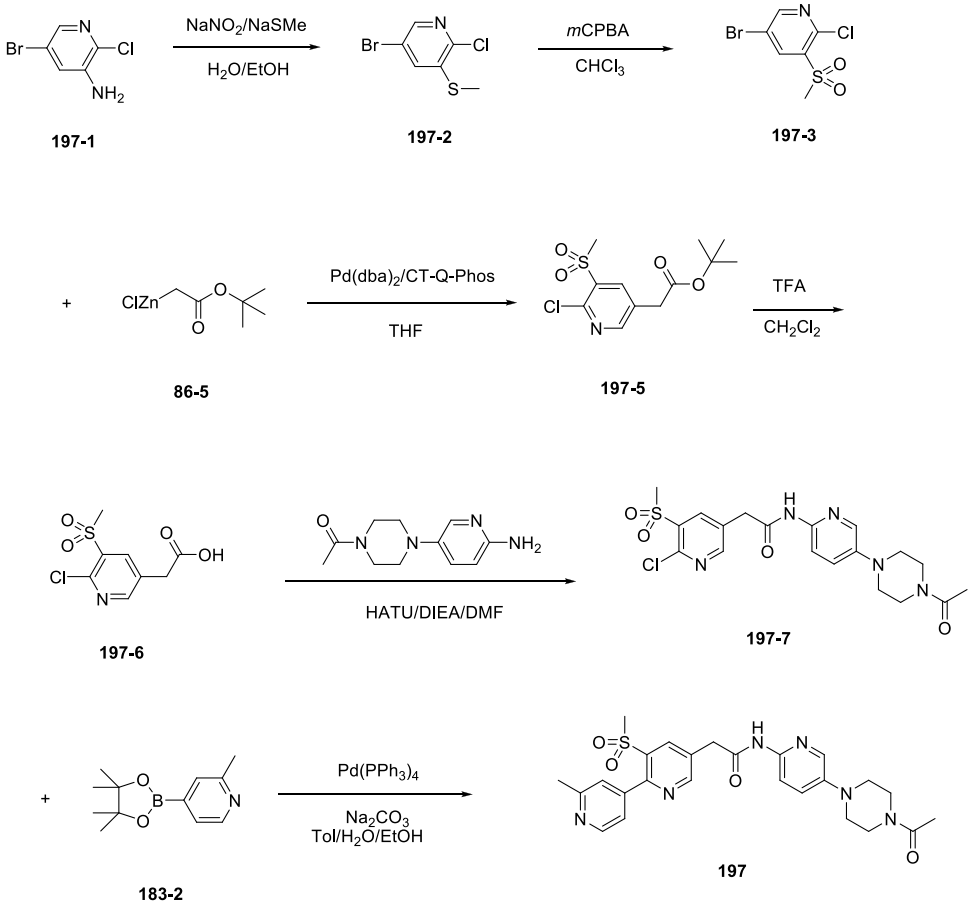


[00401] Etapa 1: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-iodofenil)acetamida 177-2 (398 mg, 0,86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) 192-2 (380 mg, 1,5 mmol), KOAc (270 mg, 2,7 mmols) $PdCl_2$ (dppf)$_2$.CH_2Cl_2 (70 mg, 0,086 mmol) em DMSO (5 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 90°C durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia rápida em sílica-gel para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1. MS *m/z* 465,2 (M + 1).

[00402] Etapa 2: uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1 (30 mg, 0,065 mmol), 4-cloro-5-flúorpirimidina 196-2 (28 mg, 0,21 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) e K_3PO_4 (90 mg, 0,424 mmol) em dioxano (0,6 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 110°C durante 2 horas. O sal foi removido por filtração e o filtrado foi levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(5-flúorpirimidin-4-il)fenil)acetamida 196. MS *m/z* 435,10 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,54 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

Exemplo 44

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (197)



[00403] Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina 197-3 foi sintetizado de acordo com o procedimento da literatura de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina 197-1.

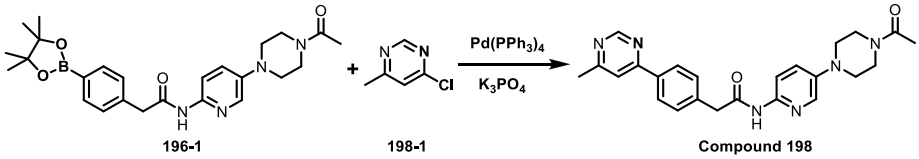
[00404] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-cloro-3-(metilsulfonil)piridina 197-3 (60 mg, 0,22 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (0,54 mL, 0,27 mmol), $Pd(dba)_2$ (6,4 mg, 0,001 mmol), Q-phos (16 mg, 0,02 mmol) e THF (1 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetato de terc-butila 197-5. MS *m/z* 306,1 (M + 1).

[00405] Etapa 3: uma mistura de 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetato de terc-butila 197-5 (40 mg, 0,13 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acético 197-6, foi dissolvido em DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (35 mg, 0,16 mmol) e DIEA (114 uL, 0,65 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (75 mg, 0,20 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetamida 197-7. MS *m/z* 452,1 (M + 1).

[00406] Etapa 4: a um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-(metilsulfonil)piridin-3-il)acetamida 197-7 (30 mg, 0,07 mmol), 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 183-2 (22 mg, 0,10 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (4 mg, 0,003 mmol), Na_2CO_3 (22 mg, 0,20 mmol), Tolueno (0,4 mL), H_2O (0,4 mL) e etanol (0,1 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(metilsulfonil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 197. MS *m/z* 509,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,81(d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,49(d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,47 (s, 1H) 7,41(dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,68(t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,09(t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 45

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida (198)

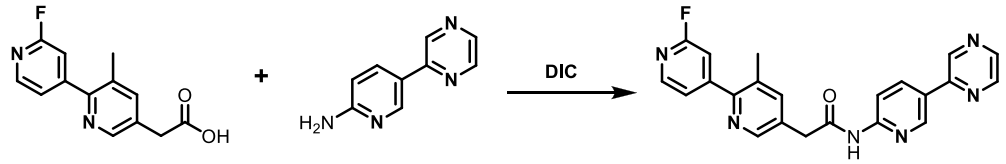


[00407] Uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida 196-1 (20 mg, 0,04 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina 198-1 (8 mg, 0,06 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (2 mg, 0,002 mmol) e K_3PO_4 (25 mg, 0,12 mmol) em dioxano (0,6 mL) foi estimulada com nitrogênio e aquecida a 110°C durante 2 horas. O sal foi removido por filtração e o filtrado foi levado à secura por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(6-metilpirimidin-4-il)fenil)acetamida 198. MS *m/z* 431,20 (M + 1). ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ10,59 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s,

1H), 7,92 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,58 (b, 2H), 3,15 (b, 2H), 3,08 (b, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

Exemplo 46

2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (199)

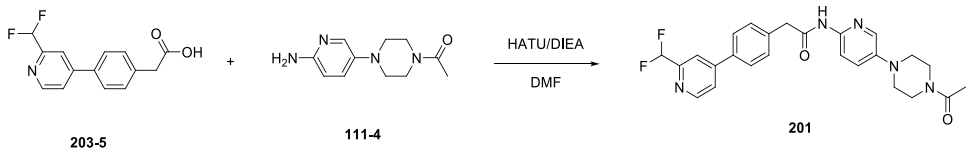


193-2 86-3 Compound 199

[00408] À mistura de ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (50 mg, 0,2 mmol) e 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (36 mg, 0,2 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado N,N'-di-isopropilcarbodiimida (46 μL, 0,3 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em DMSO e em seguida purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 199 como sólido branco. MS *m/z* 401,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ11,07 (s, 1H), 9,25 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 9,05 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,28 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,71 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo 47

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acetamida (201)



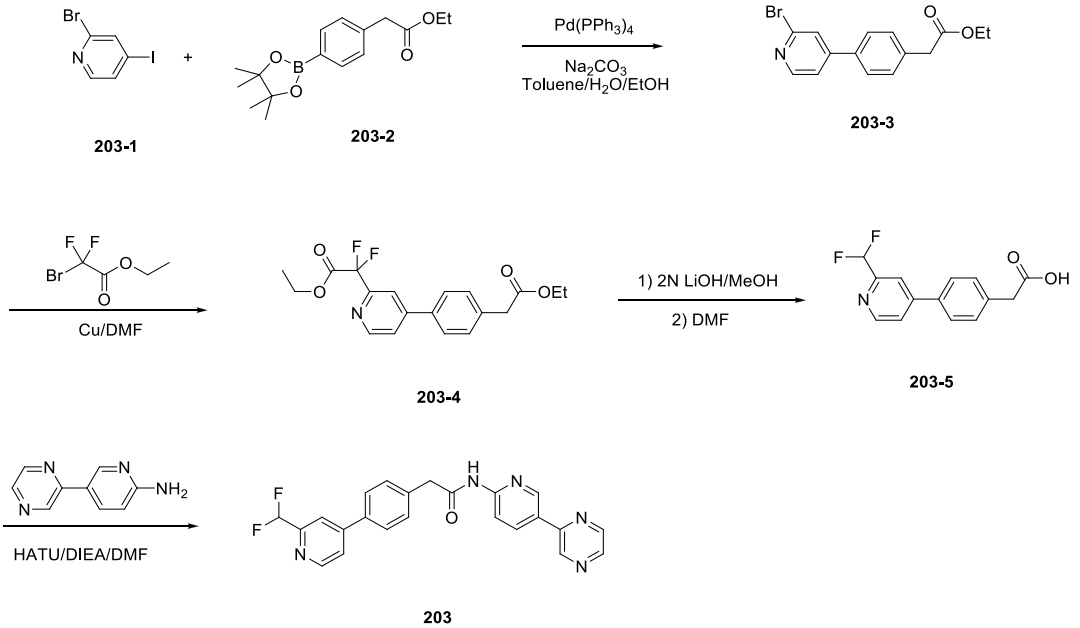
203-5 111-4 201

[00409] Etapa 1: uma mistura de ácido 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5 (30 mg, 0,11 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (28 mg, 0,13 mmol), N,N-

diisopropiletilamina (99 μL, 0,57 mmol) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (65 mg, 0,17mmol) em DMF (2mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2 N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acetamida 201. MS *m/z* 418,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,61(d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,91(d, 1H),7,80-7,72 (m, 4H), 7,49(d, 2H), 6,79(d, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,70(s, 2H), 3,66-3,58(m, 4H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,09(s, 3H).

Exemplo 48

2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (203)



[00410] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 2-bromo-4-iodopiridina 203-1 (568 mg, 2,0 mmols), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etila 203-2 (580 mg, 2,0 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 0,1 mmol), Na_2CO_3 (636 mg, 6,0 mmols), tolueno (4 mL), H_2O (4 mL) e etanol (1 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e agitada a 80 °C durante 10 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o

resíduo foi redissolvido em água (5 ml) e extraído com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 15% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etila 203-3. MS *m/z* 320,1 (M + 1).

[00411] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 2-(4-(2-bromopiridin-4-il)fenil)acetato de etila 203-3 (440 mg, 1,37 mmol), 2-bromo-2,2-diflúoracetato de etila (1,7 mL, 13,7 mmol), Cu (1,3 g, 20,6 mmol) e DMF (5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 80 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de uma camada de celita e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(4-(4-(2-etóxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-diflúoracetato de etila 203-4. MS *m/z* 364,2 (M + 1).

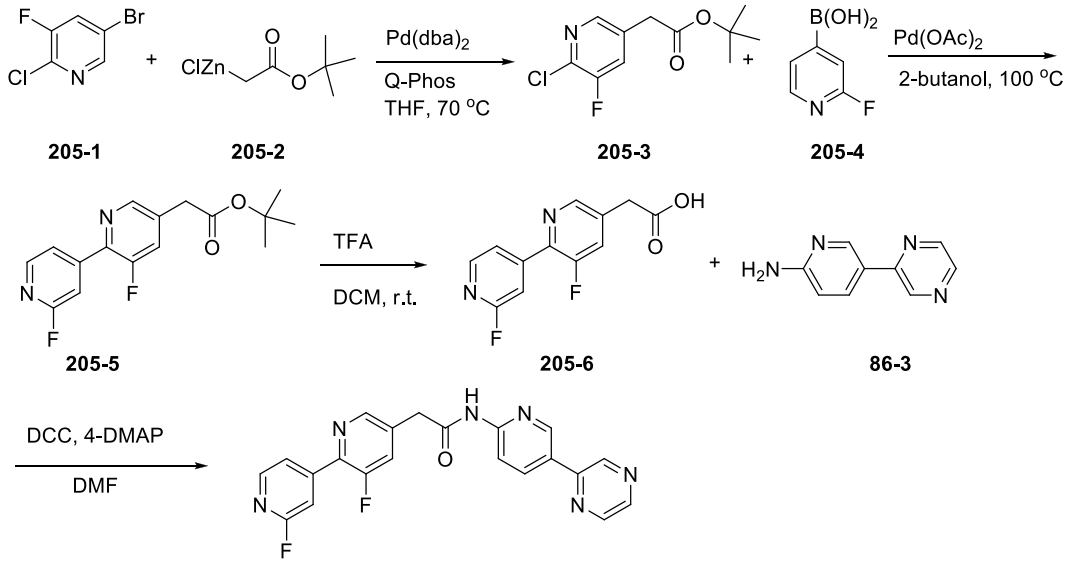
[00412] Etapa 3: 2-(4-(4-(2-etóxi-2-oxoetil)fenil)piridin-2-il)-2,2-diflúoracetato de etila 203-4 (476 mg, 1,3 mmols) foi dissolvido em 5 mL de MeOH e 2 mL de 2N de LiOH. A mistura reacional foi agitada a 55 °C durante 12 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi redissolvida em 5 mL de DMF e 1,5 mL de HCl concentrado. A solução foi agitada a 130 °C durante 3 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi derramada em 5 ml de água e extraída com acetato de etila (5 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 5% de MeOH em CH_2Cl_2 para fornecer o ácido 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5. MS *m/z* 264,1 (M + 1).

[00413] Etapa 4: uma mistura de ácido 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)acético 203-5 (70 mg, 0,27 mmols), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina

(55 mg, 0,32 mmols), N,N-diisopropiletilamina (139 μL, 0,80 mmols) e O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (152 mg, 0,40 mmol) em DMF (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(4-(2-(diflúormetil)piridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 203. MS *m/z* 418,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,99(d, 1H), 8,90(dd, 1H), 8,70(d, 1H),8,63 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 8,30(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,70-7,68(m, 2H), 7,62-7,60(m, 1H), 7,50-7,49(m, 2H), 6,70(t, 1H),3,87 (s, 2H).

Exemplo 49

2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (205)



205-1 205-2 205-3 205-4 205-5 205-6 86-3

Compound 205

[00414] Etapa 1: em um tubo selado, uma mistura de 5-bromo-2-cloro-3-flúorpiridina 205-1 (631 mg, 3 mmols), 0,5 M de cloreto de (2-terc-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 205-2 em éter (6,6 mL, 3,3 mmols), $Pd(dba)_2$ (87 mg, 0,15 mmol), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-t-butilfosfino)ferroceno (Q-phos, 107 mg, 0,15 mmol), e THF (12 mL) sob argônio foi agitada a 70 °C durante 18 horas. Após resfriada à

temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 30% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 205-3 como um óleo marrom. MS *m/z* 246,1 (M + 1).

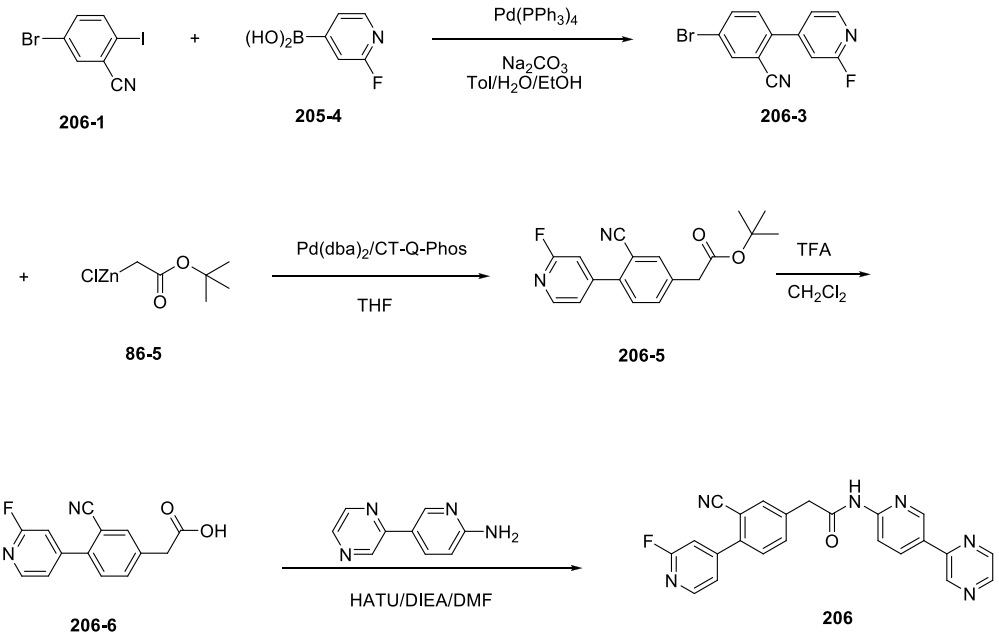
[00415] Etapa 2: a um frasco contendo 2-(6-cloro-5-flúorpiridin-3-il)acetato de terc-butila 205-3 (370 mg, 1,5 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (318 mg, 2,25 mmols), $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0,075 mmoL), 2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (62 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (800 mg, 9 mmols) sob argônio foi adicionado 2-butanol (1,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 ^oC durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 20% de acetato de etila em diclorometano para fornecer 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 205-5 como um óleo amarelo. MS *m/z* 307,1 (M + 1).

[00416] Etapa 3: uma mistura de 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de terc-butila 205-5 (248 mg, 0,81 mmol) e TFA (0,8 mL) em DCM (0,8 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi ajustada ao pH por volta de 12 por Na_2CO_3 e extraída com diclorometano. A fase aquosa foi acidificada ao pH 3 por 1N de solução aquosa de HCl e agitada durante 15 minutos. Os solventes foram evaporados e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila e filtrado para remover o insolúvel. O filtrado foi concentrado à secura por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6, o qual foi diretamente usado durante a próxima etapa. MS *m/z* 251,1 (M + 1).

[00417] Etapa 4: uma mistura de ácido 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (50 mg, 0,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (34 mg, 0,2 mmol),1,3-dicicloexilcarbodi-imida (50 mg, 0,24 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado e o filtrado foi submetido diretamente para HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 205 como sólido branco. MS *m/z* 405,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,01 (s, 2H).

Exemplo 50

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (206)



[00418] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-iodobenzonitrila 206-1 (500 mg, 1,6 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (229 mg, 1,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (94 mg, 0,08 mmol), Na_2CO_3 (516 mg, 4,9 mmols), tolueno (2 mL), H_2O (2 mL) e etanol (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante a noite. Após

resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (5 ml) e extraído com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 15% de acetato de etila em hexano para fornecer 5-bromo-2-(2-flúorpiridin-4-il)benzonitrila 206-3. MS *m/z* 277,1 (M + 1).

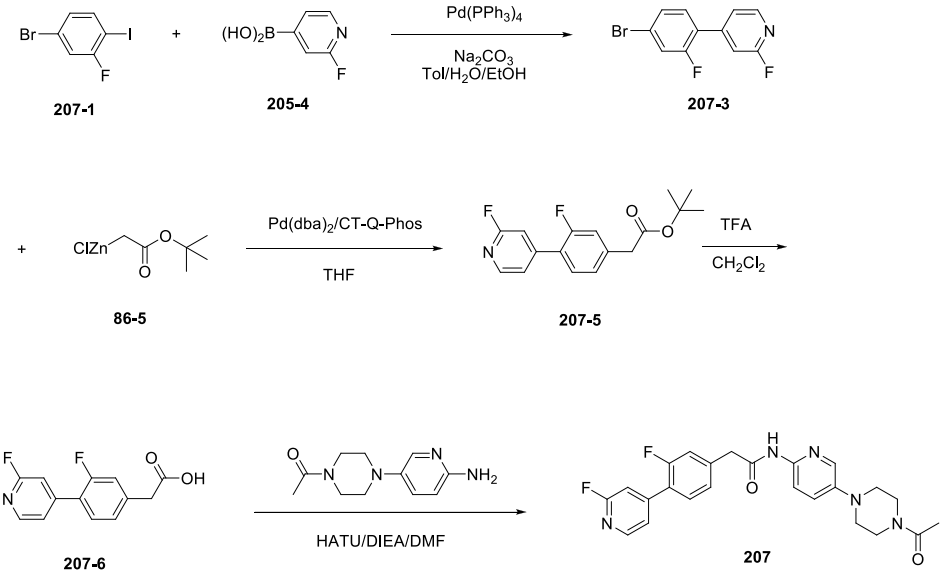
[00419] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 5-bromo-2-(2-flúorpiridin-4-il)benzonitrila 206-3 (42 mg, 0,16 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (0,46 mL, 0,23 mmol), $Pd(dba)_2$ (4,4 mg, 0,008 mmol), Q-phos (10,8 mg, 0,015 mmol) e THF (1 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 206-5. MS *m/z* 313,2 (M + 1).

[00420] Etapa 3: uma mistura de 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 206-5 (35 mg, 0,11 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 206-6, foi dissolvido em DMF (2 mL). 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (23 mg, 0,13 mmol) e DIEA (98 uL, 0,56 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (64 mg, 0,17mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi

purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 206. MS *m/z* 411,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 9,09(s, 1H), 9,01(s, 1H), 8,66(dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,28(s, 1H), 3,93 (s, 2H).

Exemplo 51

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (207)



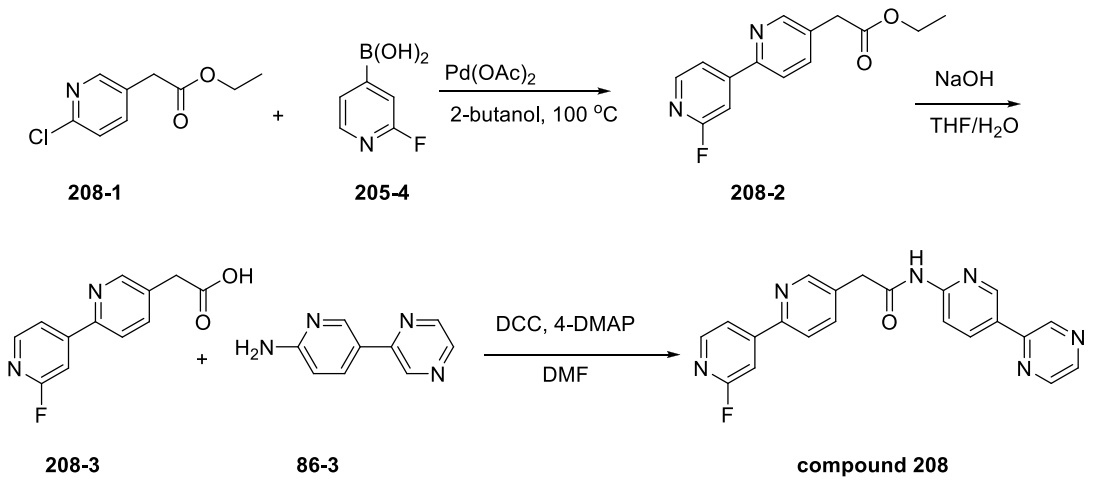
[00421] Etapa 1: a um tubo selado foram adicionados 4-bromo-2-flúor-1-iodobenzeno 207-1 (600 mg, 2,0 mmols), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (282 mg, 2,0 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 0,1 mmol), Na_2CO_3 (636 mg, 6,0 mmols), tolueno (2 mL), H_2O (2 mL) e etanol (0,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em água (5 ml) e extraído com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 15% de acetato de etila em hexano para fornecer 4-(4-bromo-2-flúorfenil)-2-flúorpiridina 207-3. MS *m/z* 270,1 (M + 1).

[00422] Etapa 2: a um tubo selado foram adicionados 4-(4-bromo-2-flúorfenil)-2-flúorpiridina 207-3 (210 mg, 0,76 mmol), 0,5 M de cloreto de (2-*terc*-butóxi-2-oxoetil) zinco(II) 86-5 em éter (2,3 mL, 1,14 mmol), $Pd(dba)_2$ (22 mg, 0,04 mmol), Q-phos (54 mg, 0,07 mmol) e THF (5 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 1 minuto e agitada a 100 °C durante 1 hora. Após resfriar à temperatura ambiente, todos os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel e eluído com 20% de acetato de etila em hexano para fornecer 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 207-5. MS *m/z* 306,2 (M + 1).

[00423] Etapa 3: uma mistura de 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetato de terc-butila 207-5 (100 mg, 0,33 mmol) e TFA (0,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Os solventes foram evaporados à secura sob vácuo elevado. O produto bruto, ácido 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (50 mg, 0,20 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (53 mg, 0,24 mmol) e DIEA (174 uL, 1,0 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (114 mg, 0,30 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 207. MS *m/z* 452,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (MeOD) δ 8,21(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,88(d, 1H), 7,57-7,51(m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,30-7,21(m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,68(t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,14(t, 2H), 3,09(t, 2H, *J*= 5,2 Hz), 2,09(s, 3H).

Exemplo 52

2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (208)



[00424] Etapa 1: a um frasco contendo 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etila 208-1 (300 mg, 1,5 mmol), ácido 2-flúorpiridin-4-ilborônico 205-4 (318 mg, 2,25 mmols), $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0,075 mmoL), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (62 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (800 mg, 9 mmols) sob argônio foi adicionado 2-butanol (1,5 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 40% de acetato de etila em diclorometano para fornecer 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etila 208-2 como um sólido amarelo. MS *m/z* 261,1 (M + 1).

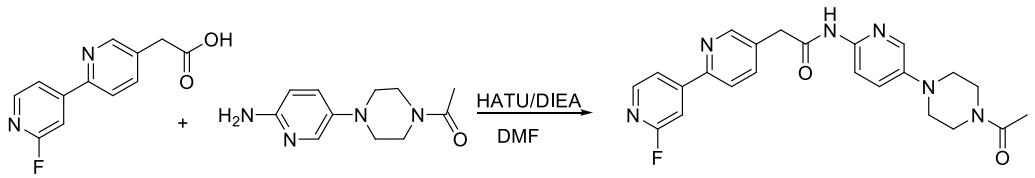
[00425] Etapa 2: uma mistura de 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetato de etila 208-2 (93 mg, 0,36 mmol) e NaOH (57 mg, 1,43 mmol) em THF (0,5 mL) e água (0,5 mL) foi agitada a 65 °C durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 3N de solução aquosa de HCl para ajustar o pH a cerca de 3, e em seguida agitada durante 15 minutos. A solução resultante foi evaporada à secura e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila. A porção orgânica foi concentrada para fornecer o ácido 2-(2'-

flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 como sólido branco pálido. MS *m/z* 233,1(M + 1).

[00426] Etapa 3: uma mistura de ácido 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0,18 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (31 mg, 0,18 mmol),1,3-dicicloexilcarbodi-imida (45 mg, 0,22 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,036 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado e o filtrado foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 208 como sólido branco. MS *m/z* 387,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,73-8,71 (m, 2H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23-8,17 (m, 2H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,94 (s, 2H).

Exemplo 53

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (209)



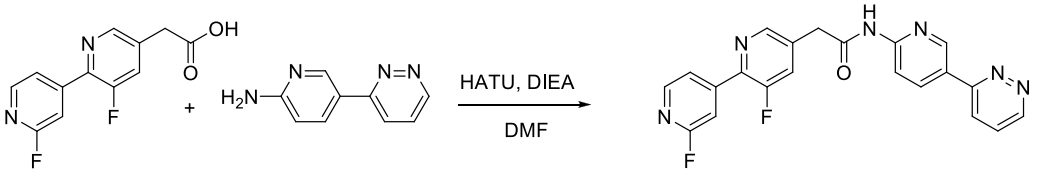
208-3 **111-4** **compound 209**

[00427] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 208-3 (42 mg, 0,18 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (40 mg, 0,18 mmol), hexaflúorfosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU, 68 mg, 0,18 mmol) foram adicionados DMF (1 mL) e di-isopropiletil amina (DIEA, 0,15 mL, 0,9 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto, uma solução de DMF clara, foi submetida diretamente por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 209 como sólido branco. MS *m/z* 435,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz

(DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 54

2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (210)

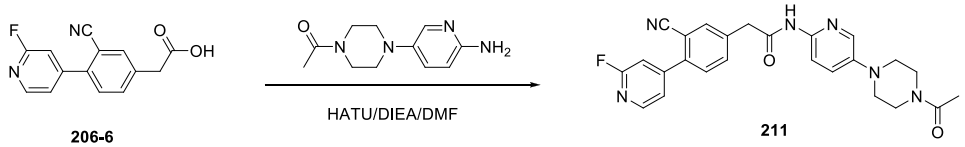


205-6 145-3 compound 210

[00428] Etapa 1: a uma mistura de ácido 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)acético 205-6 (25 mg, 0,1 mmol), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0,1 mmol), hexaflúorfosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (HATU, 38 mg, 0,1 mmol) foram adicionados DMF (0,5 mL) e di-isopropiletil amina (DIEA, 0,05 mL, 0,3 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução de DMF bruta foi diretamente purificada por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2',3-diflúor-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 210 como sólido branco. MS *m/z* 405,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91-7,86 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,02 (s, 2H).

Exemplo 55

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida (211)



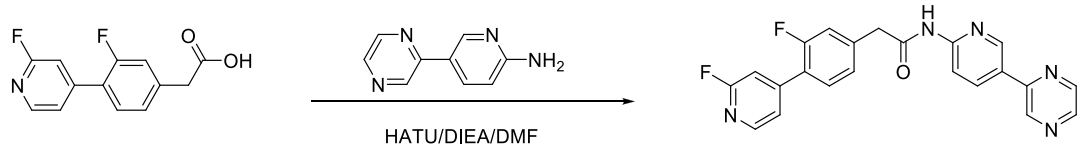
206-6 211

[00429] Etapa 1: ácido 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 206-6 (50 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL). 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona (52 mg, 0,23 mmol) e DIEA (170

uL, 0,98 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronioexaflurofosfato (111 mg, 0,29 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acetamida 211. MS *m/z* 459,2 (M + 1)); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,64(s, 1H), 8,41(d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,98(d, 1H), 7,91(d, 1H), 7,81(dd, 1H), 7,71(d, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,49(s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,59-3,54(m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,08(t, 2H), 2,04(s, 3H).

Exemplo 56

2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (212)



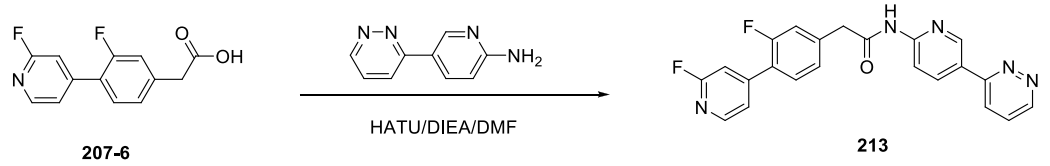
207-6 212

[00430] Etapa 1: ácido 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (50 mg, 0,20 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina (41 mg, 0,24 mmol) e DIEA (174 uL, 1,0 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (114 mg, 0,30 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 212. MS *m/z* 404,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,10(s, 1H), 9,31(d, 1H), 9,11(dd, 1H), 8,73-8,71(m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,34(d, 1H), 8,21(d, 1H), 7,70-7,52 (m, 2H), 7,43-7,34(m, 3H), 3,89(s, 2H).

Exemplo 57

2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-

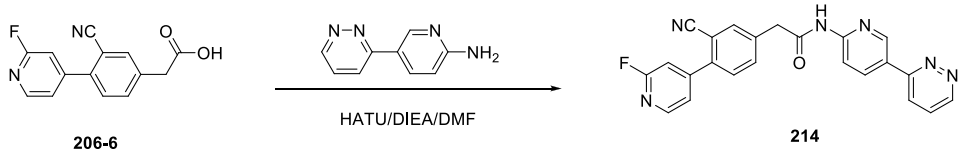
il)acetamida (213)



[00431] Etapa 1: ácido 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 207-6 (37 mg, 0,15 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0,18 mmol) e DIEA (131 uL, 0,75 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexaflurofosfato (86 mg, 0,23 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-flúor-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 213. MS *m/z* 404,2 (M + 1)); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,11(s, 1H), 9,22 (dd, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,34(d, 1H), 8,29(dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83-7,78(m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 3,90(s, 2H).

Exemplo 58

2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida (214)

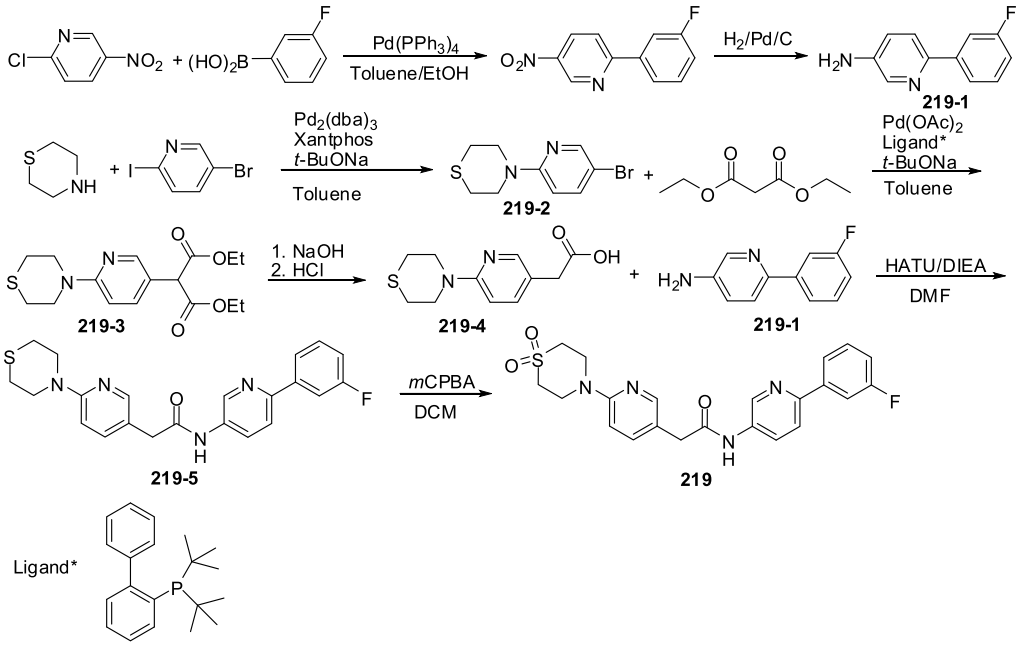


[00432] Etapa 1: ácido 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)acético 206-6 (38 mg, 0,15 mmol), foi dissolvido em DMF (2 mL), 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina (31 mg, 0,18 mmol) e DIEA (131 uL, 0,75 mmol) foram adicionados à solução antes de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexaflurofosfato (86 mg, 0,23 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por

HPLC de fase reversa para fornecer 2-(3-ciano-4-(2-flúorpiridin-4-il)fenil)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-il)acetamida 214. MS *m/z* 411,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14(s, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,56(dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,30(dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86-7,78(m, 2H), 7,74(d, 1H), 7,63 (dt, 1H), 7,50(s, 1H), 3,97 (s, 2H).

Exemplo 59

N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-thiomorfolinopiridin-3-il)acetamida (219)



Legenda: tolueno; ligante; xanftos

[00433] Etapa 1. A um frasco de base circular foram adicionados 2-cloro-5-nitropiridina (3,2 g, 20 mmols), ácido (3-flúorfenil) borônico (2,8 g, 20 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (0,46 g, 0,4 mmol), tolueno (60 mL), etanol (20 mL) e Na_2CO_3 (2 M, 20 mL). A mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio durante 2 minutos e refluxada a 110 °C durante 2 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (500 mL) e lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturado e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada à secura por evaporação giratória. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 50% a

100% de acetato de etila em hexano 2-(3-flúorfenil)-5-nitropiridina como sólido amarelo. MS *m/z* 219,1 (M + 1).

[00434] Etapa 2. A um frasco de base redonda foi adicionado 2-(3-flúorfenil)-5-nitropiridina (3,8 g, 17 mmols), Pd/C (0,5 g) e metanol (100 mL). A reação foi agitada durante 4 horas sob atmosfera de hidrogênio ligando-se um balão de hidrogênio. A reação foi estimulada com nitrogênio e o sólido foi removido por filtração. O solvente foi removido por evaporação giratória para fornecer 6-(3-flúorfenil)piridin-3-amina 219-1 como sólido marrom. MS *m/z* 189,1 (M + 1).

[00435] Etapa 3. Uma mistura de tiomorfolina (1,03 g, 10,0 mmols), 5-bromo-2-iodopiridina (3,69 g, 13 mmols), Pd_2 (dba)$_3$ (200 mg, 0,2 mmol), xantfos (510 mg, 0,6 mmol) e *t*-BuONa (1,44 g, 15 mmols) em tolueno (50 ml) foi agitada sob argônio a 98 ºC durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de celita e lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel com 0~5% de acetato de etila em hexanos como eluente para fornecer 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 como sólido.

[00436] Etapa 4. Uma mistura de 4-(5-bromopiridin-2-il)tiomorfolina 219-2 (2,37 g, 9,15 mmols), malonato de dietila (2,04 g, 12,8 mmols), $Pd(OAc)_2$ (102 mg, 0,46 mmol), bifenil-2-il-di-terc-butilfosfina (270 mg, 0,9 mmol) e *t*-BuONa (1,76 g, 18,3 mmols) em tolueno (45 ml) foi agitada sob argônio a 98 ºC durante 1 hora. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de celita e lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)malonato de dietila 219-3.

[00437] Etapa 5. 2-(6-Tiomorfolinopiridin-3-il)malonato 219-3 (564 mg, 1,67 mmol) foi agitado com NaOH (334 mg, 8,35 mmols) em dioxano (5 ml) e água (5 ml) durante 4 horas. Solução de HCl foi

adicionado para ajustar o pH a cerca de 1 e a mistura reacional aquecida a 88 ºC durante 1 hora. Em seguida Na_2CO_3 foi usado para ajustar o pH a cerca de 4 antes dos solventes serem evaporados. O resíduo foi extraído com acetato de etila e a extração orgânica seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória. A purificação com HPLC de fase reversa forneceu o ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4.

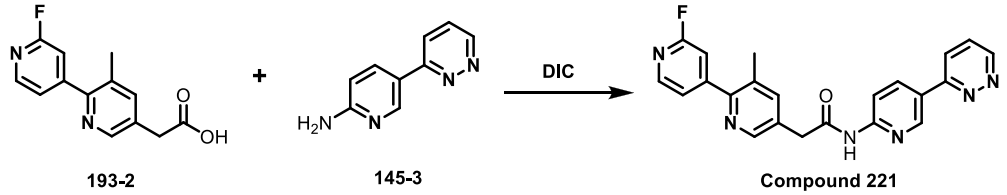
[00438] Etapa 6. Uma mistura de ácido 2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acético 219-4 (92 mg, 0,39 mmol), 6-(3-flúorfenil)piridin-3-amina 219-1 (73 mg, 0,39 mmol), HATU (162 mg, 0,43 mmol) e DIEA (104 µl, 0,6 mmol) em DMF (1,0 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida ela foi redistribuída entre água (30 ml) e acetato de etila (40 ml). A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória. A cromatografia de coluna em sílica-gel (com acetato de etila/hexanos de 1:10 para 2:1 como eluente) forneceu N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 como sólido.

[00439] Etapa 7. N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219-5 (114 mg, 0,28 mmol) foi tratado com mCPBA em DCM (2 ml) a 0 ºC. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL), lavada com 5% de solução de Na_2CO_3, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória. O resíduo foi submetido à purificação por HPLC de fase reversa e forneceu N-(6-(3-flúorfenil)piridin-3-il)-2-(S,S-dioxo-6-tiomorfolinopiridin-3-il)acetamida 219 como sólido. MS *m/z* 396,3 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1 H), 8,82 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,92~7,80 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,06~4,01 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,10 ~3,05 (m, 4 H).

Exemplo 60

2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(piridazin-3-il)piridin-2-

il)acetamida (221)

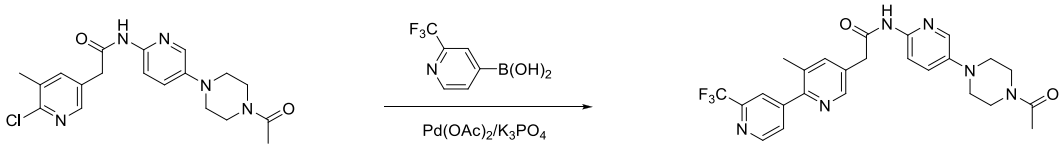


193-2 145-3 Compound 221

[00440] À mistura de ácido 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)acético 193-2 (25 mg, 0,1 mmol) e 5-(piridazin-3-il)piridin-2-amina 145-3 (17 mg, 0,1 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado N,N'-di-isopropilcarbodi-imida (22 μL, 0,15 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo foi dissolvido em DMSO e em seguida purificado por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 221 como sólido branco. MS *m/z* 401,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ11,09 (s, 1H), 9,17 (dd, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Exemplo 61

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida (222)



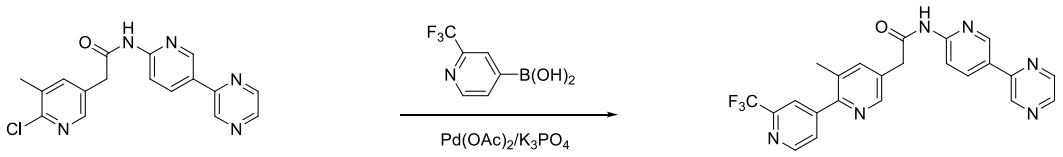
148-1 222

[00441] A um tubo selado foram adicionados N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)acetamida 148-1 (123 mg, 0,32 mmol), ácido 2-(triflúormetil)piridin-4-ilborônico (61 mg, 0,32 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3,6 mg, 0,016 mmol), 2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-2-il)diciclohexilfosfina (13,0 mg, 0,032 mmol) e K_3PO_4 (202 mg, 0,95 mmol). O tubo e seus conteúdos foram em seguida purgados com nitrogênio. Após tolueno desgaseificado (1,0 mL) ser adicionado, a mistura foi

agitada a 120 °C durante a noite. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi derramada em água e extraída com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida 222. MS *m/z* 498,8 (M+1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ8,81 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,63 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Exemplo 62

2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (223)



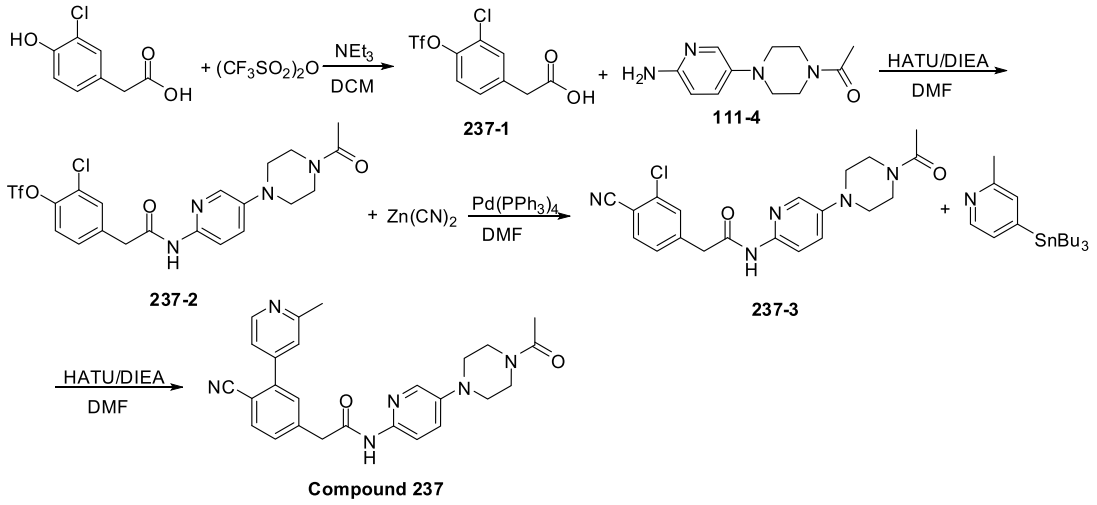
86-8 223

[00442] A um tubo selado foram adicionados 2-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 86-8 (85 mg, 0,25 mmol), ácido 2-(triflúormetil)piridin-4-ilborônico (48 mg, 0,25 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,8 mg, 0,013 mmol), 2,6-dimetóxi-1,1'-bifenil-2-il)dicicloexilfosfina (10,2 mg, 0,025 mmol) e K_3PO_4 (159 mg, 0,75 mmol). O tubo e seus conteúdos foram em seguida purgados com nitrogênio. Após tolueno desgaseificado (1,0 mL) ser adicionado, a mistura foi agitada a 100 °C durante 2 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura foi derramada em água e extraída com acetato de etila (8 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa para fornecer para fornecer 2-(3-metil-2'-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 223. MS *m/z* 450,8 (M+1);^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ9,01 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,63 (dd,

1H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,37 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Exemplo 63

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida (237)



[00443] Etapa 1. A uma mistura de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (560 mg, 3,00 mmols), anidrido triflúormetanossulfônico (888 mg, 3,15 mmols) em DCM (30 ml) foi adicionado trietilamina (1,1 ml, 8,06 mmols) e a mistura agitada 2 horas em temperatura ambiente. Em seguida ela foi lavada com solução de HCl (1N, 30 ml x 2), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada por evaporação giratória para fornecer o ácido 2-(3-cloro-4-(triflúormetilsulfoniloxi)fenil)acético 237-1 (749 mg, bruto) o qual foi usado diretamente para a reação sem outra purificação.

[00444] Etapa 2. Uma solução de ácido 2-(3-cloro-4-(triflúormetilsulfoniloxi)fenil)acético 237-1, 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona 111-4 (112 mg, 0,51 mmol), HATU (232 mg, 0,61 mmol) e DIEA (0,26 ml, 1,49 mmol) em DMF (2,0 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diretamente submetida a HPLC de fase reversa para fornecer triflúormetanossulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-

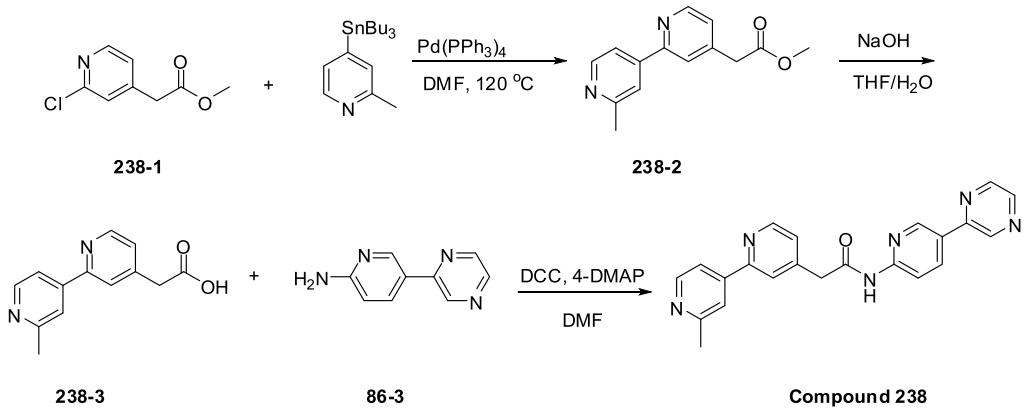
ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenila 237-2.

[00445] Etapa 3. Uma mistura de triflúormetanossulfonato de 4-(2-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-clorofenila 237-2 (65 mg, 0,125 mmol), $Zn(CN)_2$ (30 mg, 0,255 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,012 mmol) em DMF (0,6 ml) foi agitada a 80 ºC sob argônio durante 96 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, ela foi filtrada através de celita, lavada com acetato de etila, e concentrada para evaporação dos solventes. O resíduo foi submetido à purificação por HPLC de fase reversa para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como sólido 237-3.

[00446] Etapa 4. Uma mistura de N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(3-cloro-4-cianofenil)acetamida como sólido 237-3 (17 mg, 0,043 mmol), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (24,5 mg, 0,064 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,0043 mmol) em DMF (0,6 ml) foi agitada a 118 ºC sob argônio durante a noite. Após resfriada à temperatura ambiente, ela foi filtrada através de celita ao mesmo tempo que lavada e diluída com acetato de etila (30 ml). Em seguida ela foi lavada com água (40 ml) e extraída com 0,5 N de HCl (30 ml). Após a extração aquosa foi tratada com Na2CO3 para ter o pH ajustado a cerca de 9, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 2). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, concentradas por evaporação giratória e o resíduo submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel com MeOH em acetato de etila (0 a 5%) como eluente para fornecer N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(4-ciano-3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)acetamida como sólido 237. MS *m/z* 455,2 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,62 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,02 (bs, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,53~7,47 (m, 2 H), 7,34 (bs, 1 H), 7,31~7,26 (m, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,80~3,75 (m, 2 H), 3,65~3,60 (m, 2 H), 3,16~3,08 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H).

Exemplo 64

2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida (238)



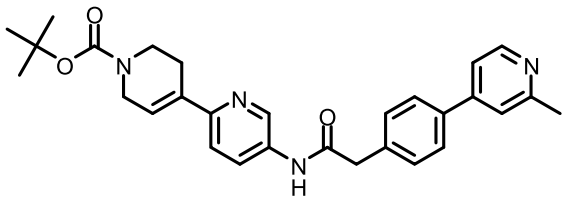
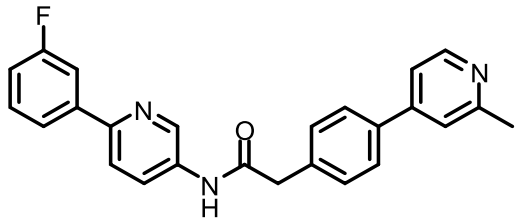
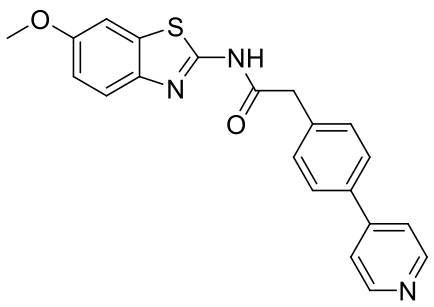
[00447] Etapa 1: a um frasco contendo 2-(2-cloropiridin-4-il)acetato de metila 238-1 (1,00 g, 5,38 mmols), 2-metil-4-(tributilestanil)piridina (2,06 g, 5,38 mmols), $Pd(PPh_3)_4$ (594 mg, 0,54 mmoL) sob argônio foi adicionado DMF (15 mL). A mistura reacional foi agitada a 120 °C durante 10 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada à secura por evaporação giratória. O bruto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel, eluído com 5% de metano em diclorometano para fornecer 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metila 238-2 como óleo alaranjado escuro. MS *m/z* 243,1 (M + 1).

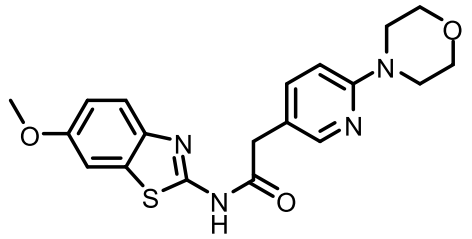
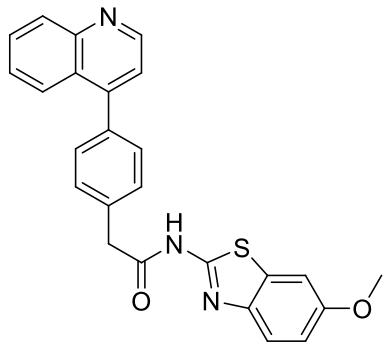
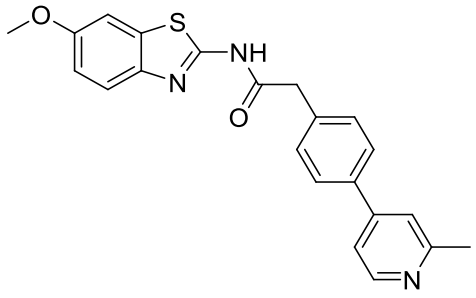
[00448] Etapa 2: uma mistura de 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acetato de metila 238-2 (621 mg, 2,56 mmols) e NaOH (409 mg, 10,24 mmols) em 1,4-dioxano (6 mL) e água (6 mL) foi agitada a 80 °C durante 3 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 3N de solução aquosa de HCl para ajustar o pH a cerca de 4, e em seguida agitada durante 15 minutos. A solução resultante foi evaporada à secura e o sólido remanescente foi extraído com 20% de metanol em acetato de etila. A extração orgânica foi concentrada para fornecer o ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético 238-3 como sólido branco. MS *m/z* 229,1(M + 1).

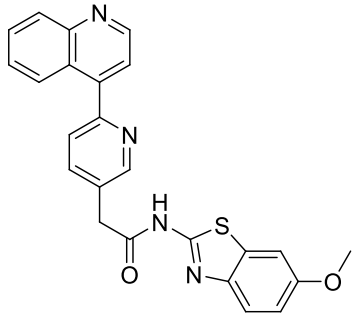
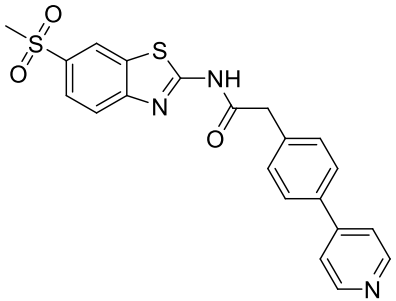
[00449] Etapa 3: Uma mistura de ácido 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)acético 238-3 (46 mg, 0,2 mmol), 5-(pirazin-2-il)piridin-2-amina 86-3 (34 mg, 0,2 mmol), 1,3-dicicloexilcarbodi-imida (50 mg, 0,24 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (4 mg, 0,04 mmol) em DMF (0,9 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. O produto bruto foi filtrado para remover o insolúvel e o filtrado foi diretamente submetido à purificação por HPLC de fase reversa para fornecer 2-(2'-metil-2,4'-bipiridin-4-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida 238 como sólido branco. MS *m/z* 383,1 (M + 1); ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,11 (dd, 1H), 8,73-8,71 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

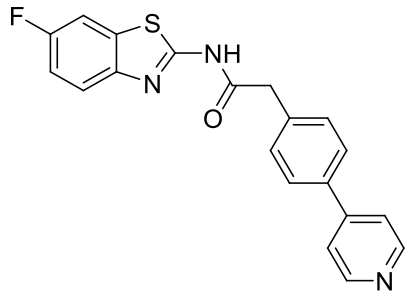
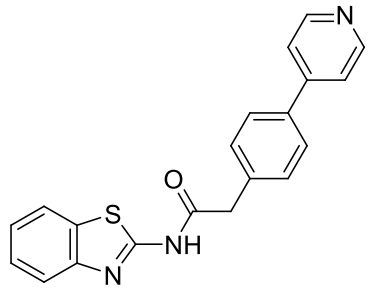
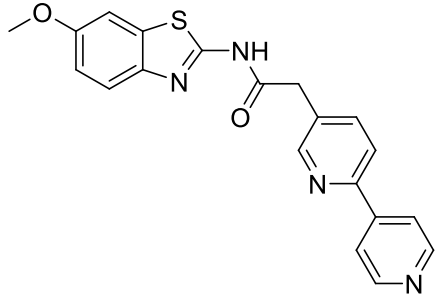
[00450] Os compostos exemplificados da invenção são resumidos na Tabela 1, com os valores de IC50 avaliados usando-se ensaios repórter de Wnt-Luc.

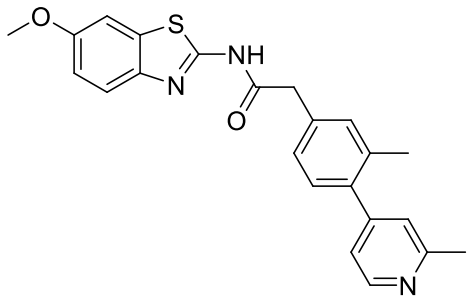
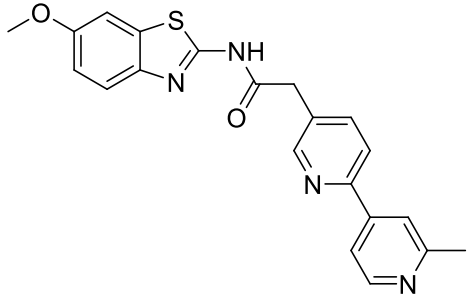
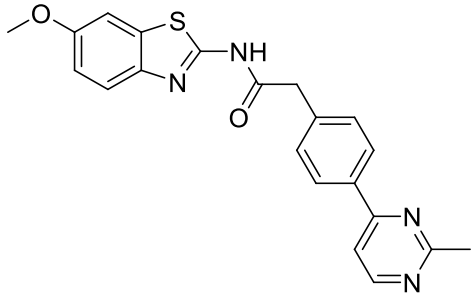
Tabela 1

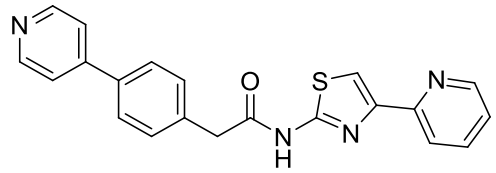
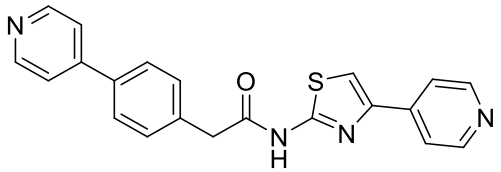
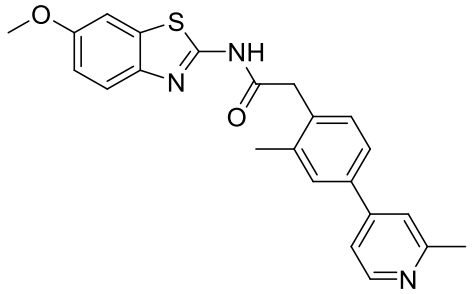
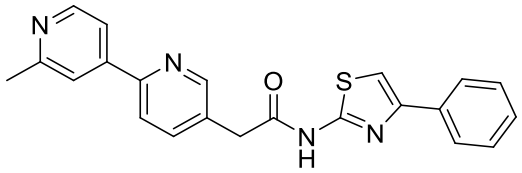
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
1		485,30	1,465	1,5
2		398,2	1,48	
3		376,10	1,445	1,6

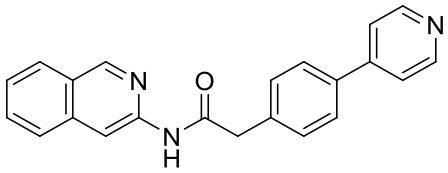
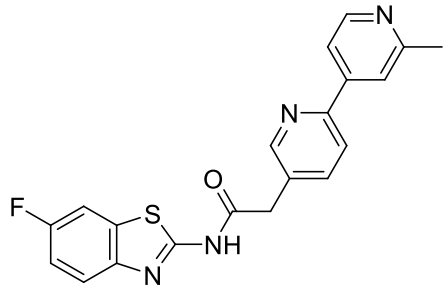
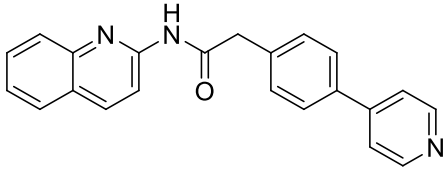
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
4		385,2	1,342	774
5		426,12	1,730	481,3
6		390,12	1,581	0,5

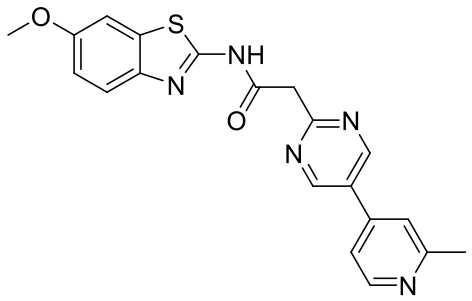
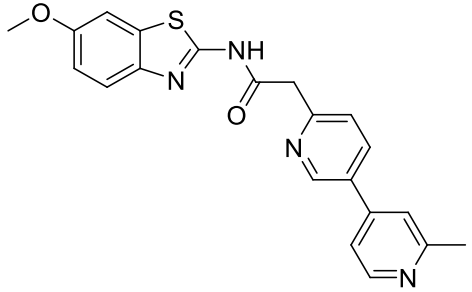
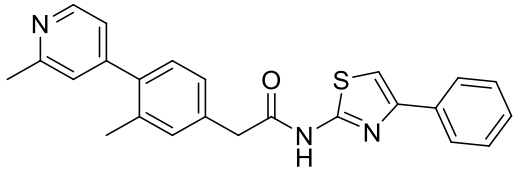
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
7		427,12	1,573	405,9
8		424,07	1,195	13,8

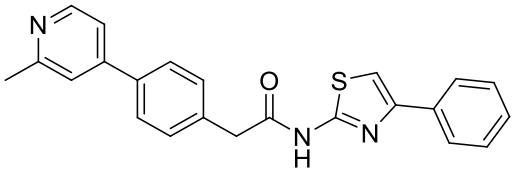
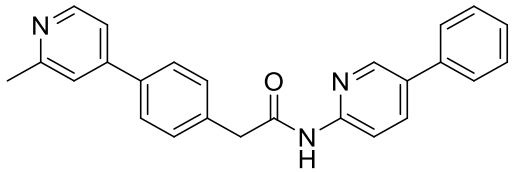
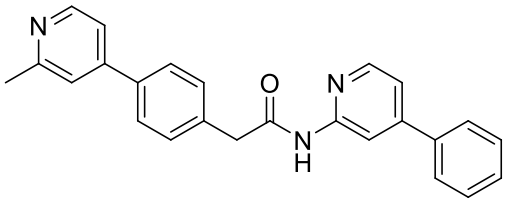
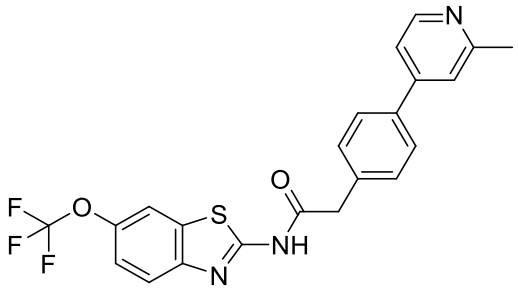
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
9		364,08	1,526	18,6
10		346,09	1,487	581,4
11		377,10	1,361	20,0

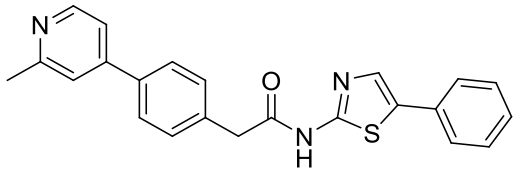
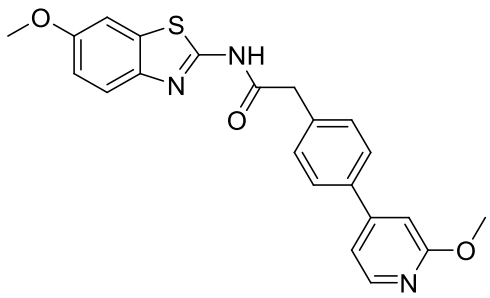
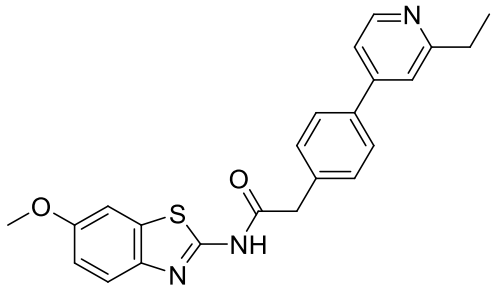
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
12		404,14	1,562	2,4
13		391,12	1,372	15,1
14		391,12	2,098	54,9

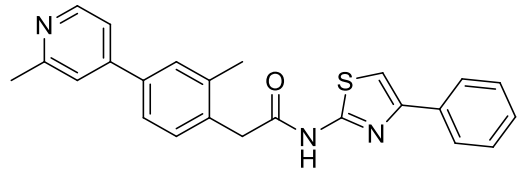
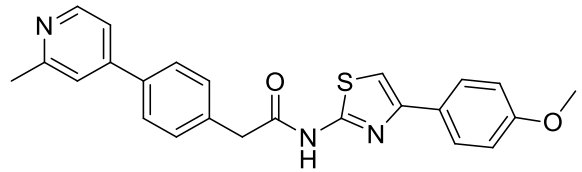
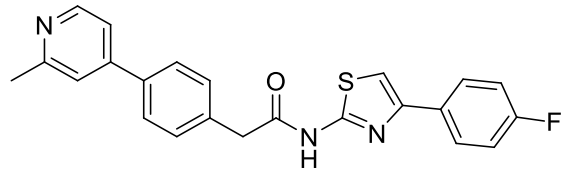
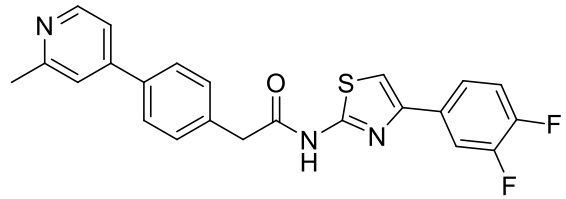
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
15		373,10	0,924	669
16		373,10	1,203	110,6
17		404,14	1,552	6,8
18		387,12	1,590	22,2

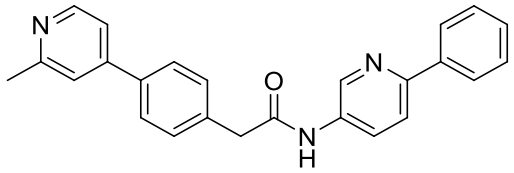
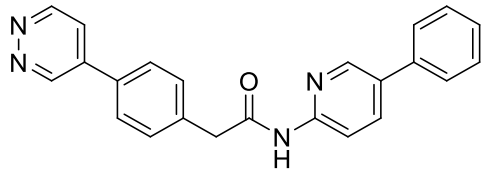
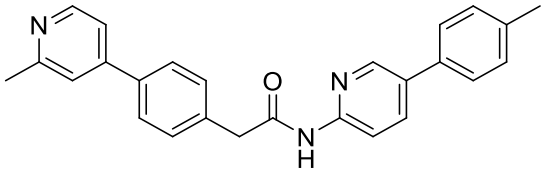
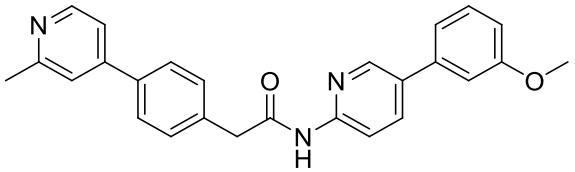
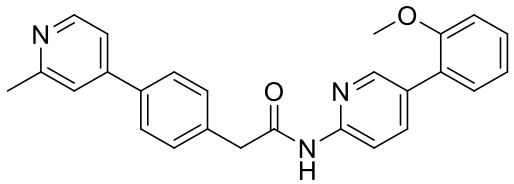
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
19		340,14	1,45	211,1
20		379,10	1,528	114,9
21		340,14	1,258	834,8

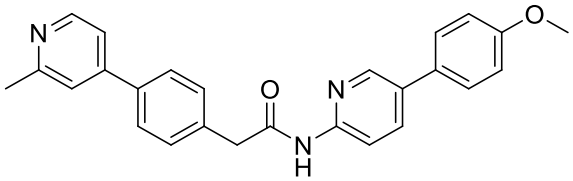
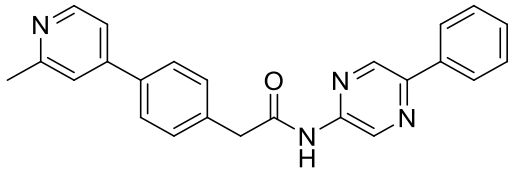
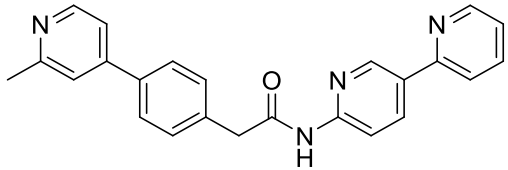
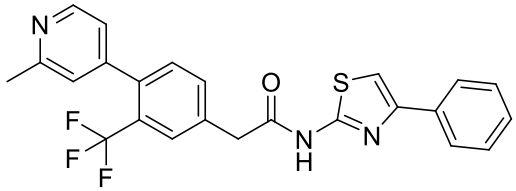
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
22		392,11	1,515	1243
23		391,12	1,454	34,6
24		400,14	1,777	5,0

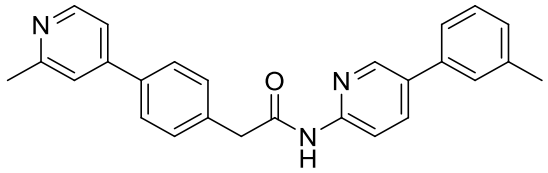
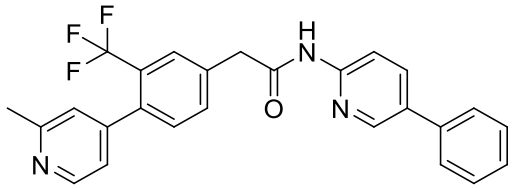
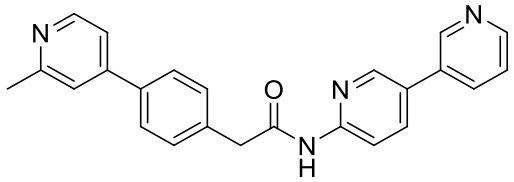
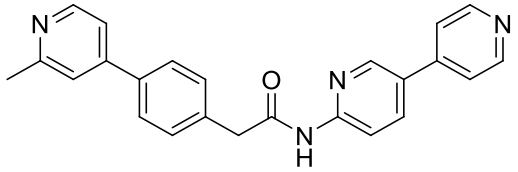
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
25		386,12	1,686	19,5
26		380,17	1,717	<0,4
27		380,17	2,518	806,6
28		444,09	1,988	505,4

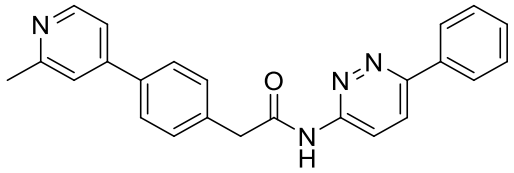
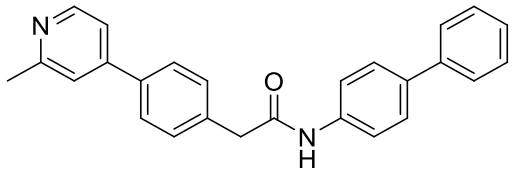
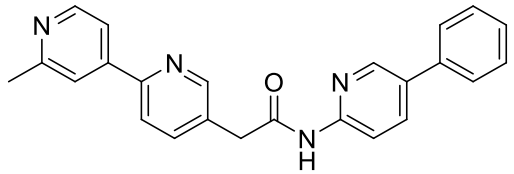
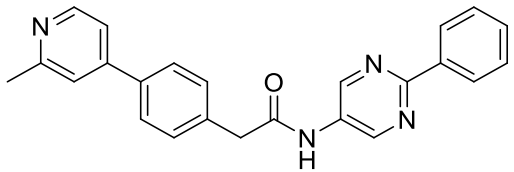
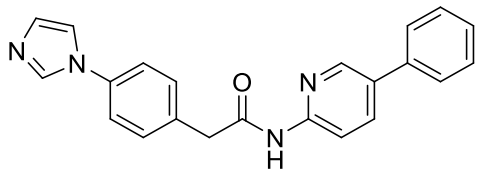
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
29		386,12	1,641	18,9
30		406,11	2,051	19,0
31		404,14	1,576	28,0

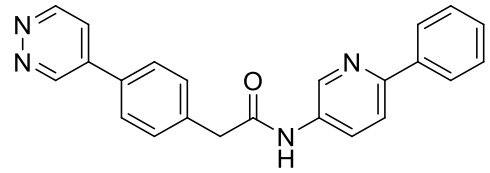
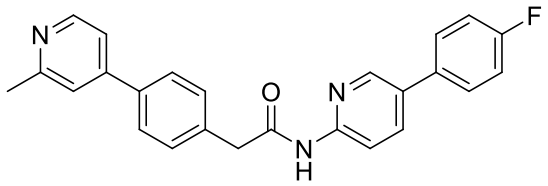
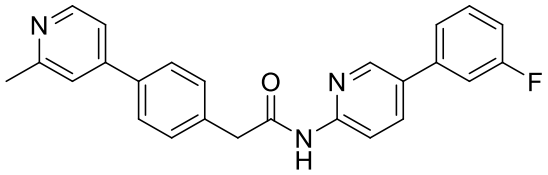
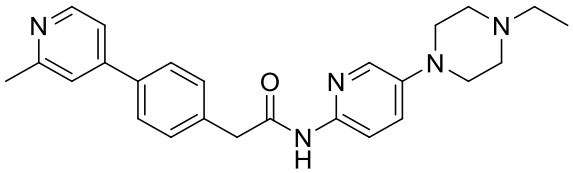
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
32		400,14	1,776	16,0
33		416,14	1,722	19,4
34		404,12	1,773	92,3
35		422,11	1,857	24,7

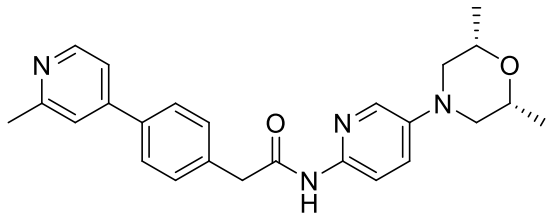
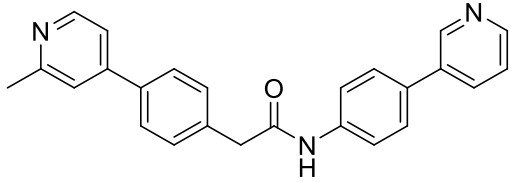
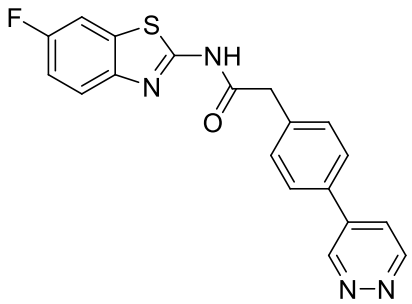
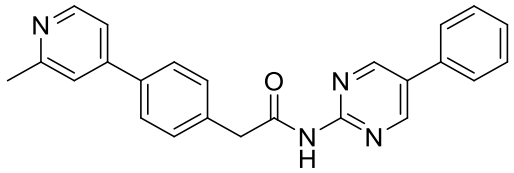
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
36		380,17	1,916	<0,11
37		367,15	1,934	,28
38		394,18	1,441	0,85
39		410,18	1,591	1,4
40		410,18	1,508	92,9

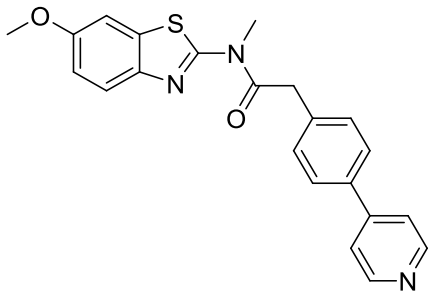
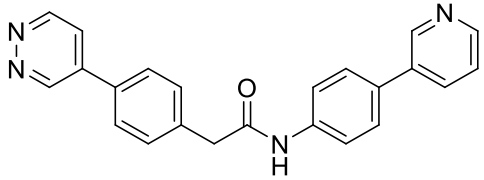
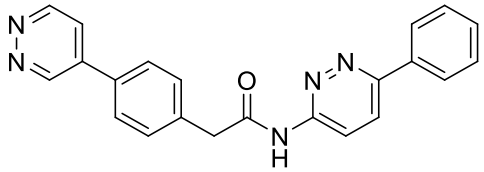
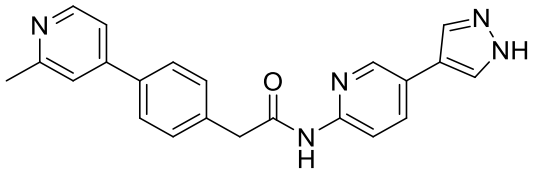
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
41		410,18	1,606	0,88
42		381,16	1,747	4,0
43		381,16	1,016	4,7
44		454,11	2,086	2,5

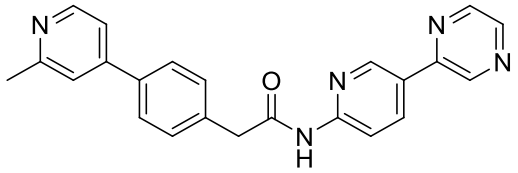
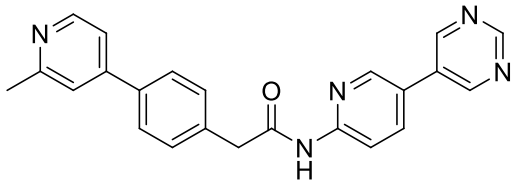
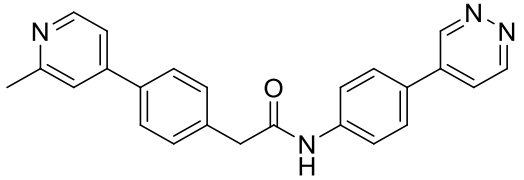
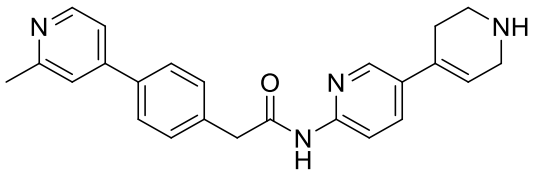
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
45		394,18	1,635	0,87
46		448,16	1,838	0,68
47		381,16	0,892	0,07
48		381,16	0,899	2,8

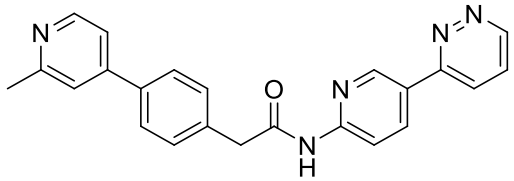
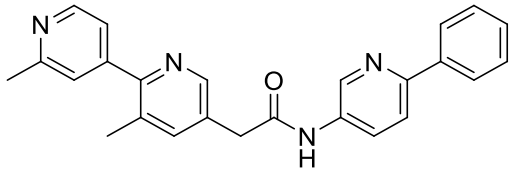
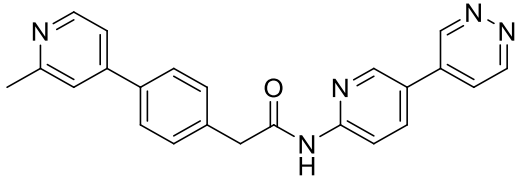
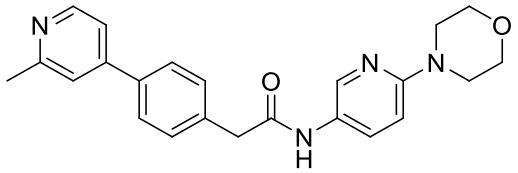
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
49		381,16	1,470	0,14
50		379,17	2,086	0,24
51		381,16	1,392	<0,14
52		381,16	1,53	5,5
53		355,15	1,394	0,62

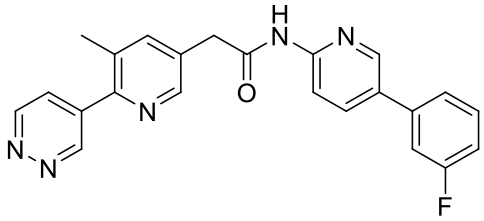
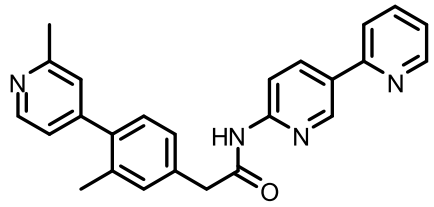
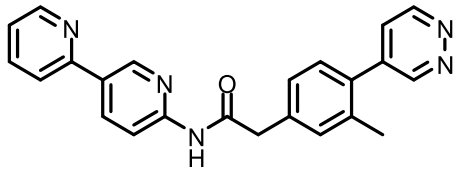
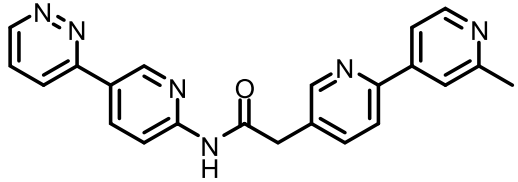
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
54		367,15	1,296	1,6
55		398,16	1,594	0,89
56		398,16	1,651	<0,09
57		416,24	0,764	40,3

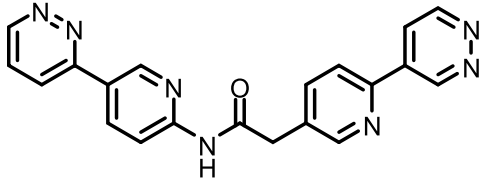
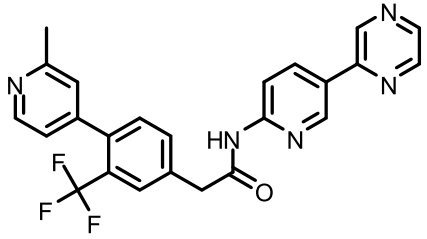
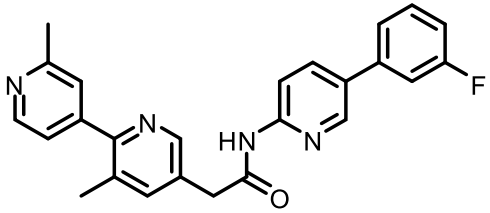
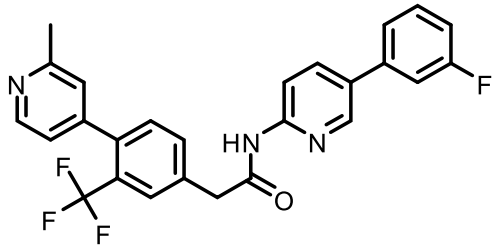
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
58		417,22	1,015	565,2
59		380,17	0,935	<0,11
60		365,08	1,703	140,8
61		381,16	1,436	16,0

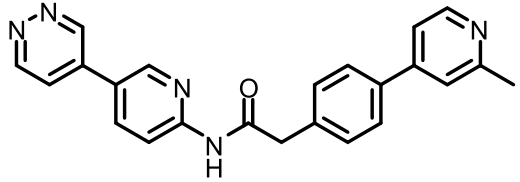
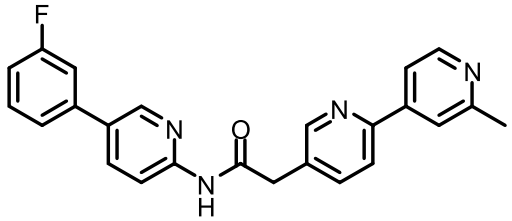
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
62		390,12	1,572	188,8
63		367,15	1,004	0,948
64		368,14	1,708	0,68
65		370,16	1,75	2,0

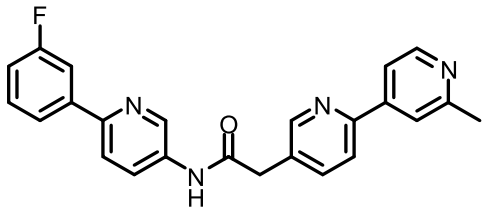
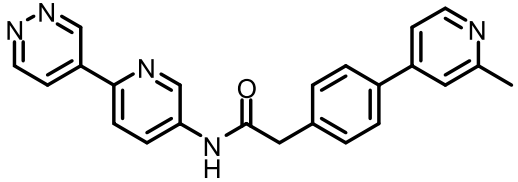
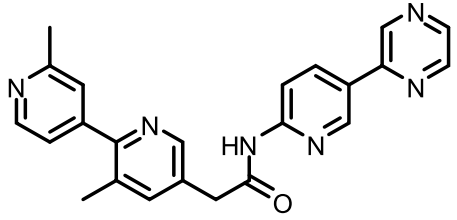
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
66		382,16	1,124	0,36
67		382,16	1,148	0,42
68		381,16	1,149	1,4
69		385,19	0,806	41,8

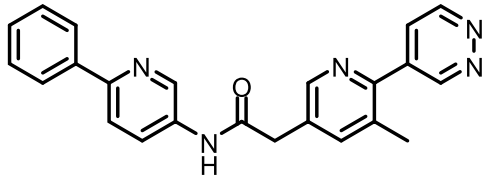
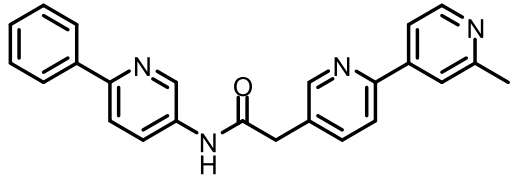
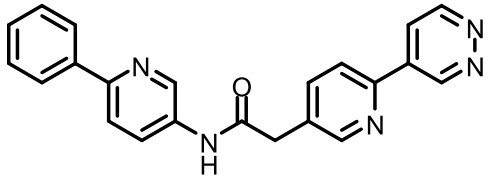
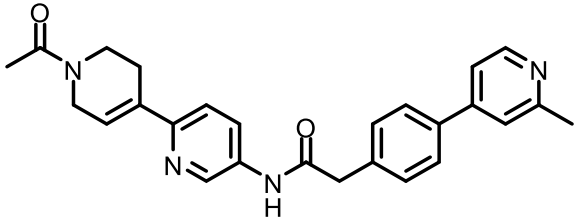
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
70		382,16	0,585	0,15
71		395,18	1,110	0,71
72		382,16	0,431	1,1
73		389,19	0,823	615,7

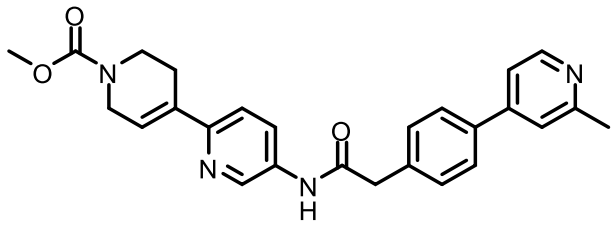
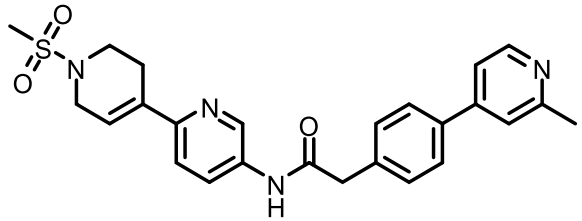
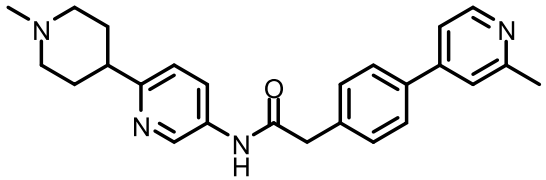
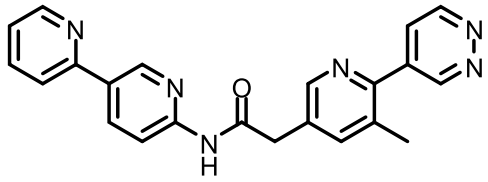
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
74		400,1	1,655	<0,1
75		395,20	1,068	0,1
76		382,20	1,159	0,12
77		383,20	0,859	1,3

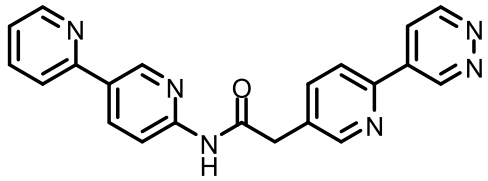
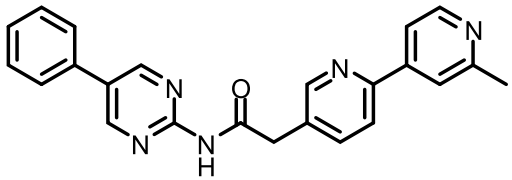
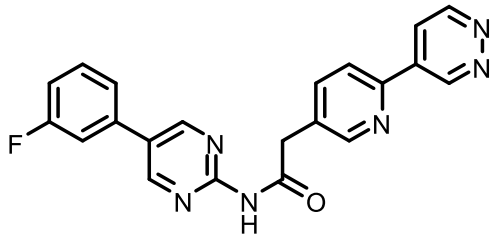
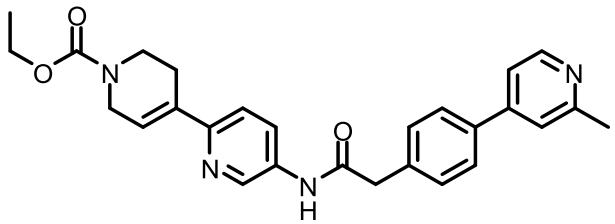
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
78		370,10	0,878	9
79		450,20	1,251	0,13
80		413,20	1,538	0,13
81		465,20	1,837	0,2

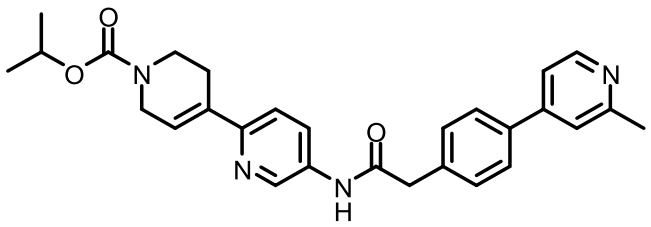
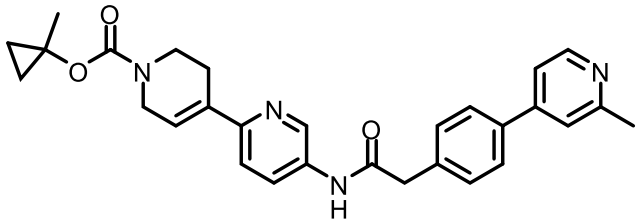
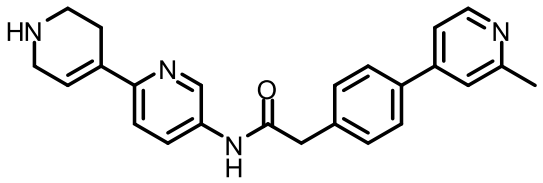
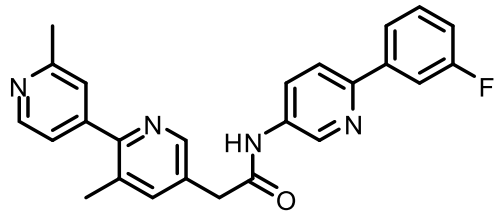
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
82		382,20	1,016	0,9
83	 ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).	399,20	1,505	0,06

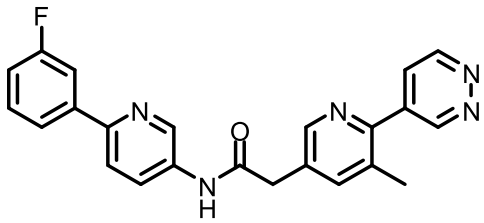
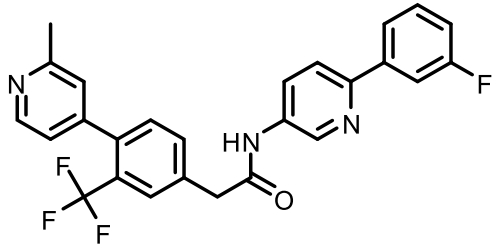
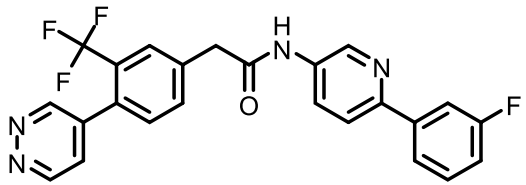
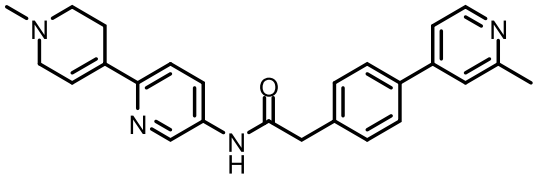
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
84	 ^{1}H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).	399,20	1,456	128
85		382,20	1,022	37
86		397,20	1,074	0,38

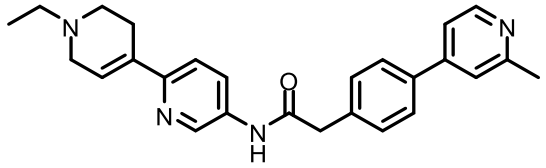
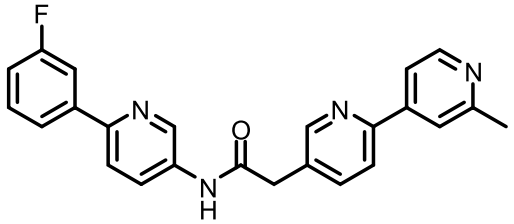
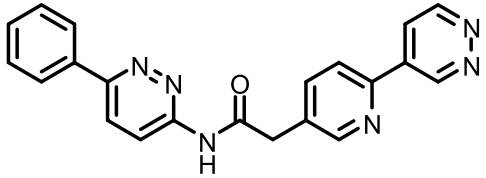
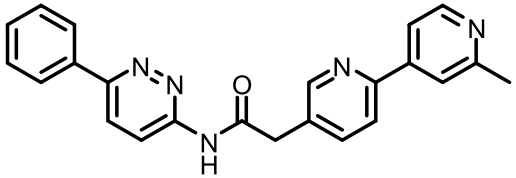
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
87		382,20	1,428	0,72
88		381,2	1,15	0,38
89		368,2	1,19	2,8
90		427,1	0,931	0,66

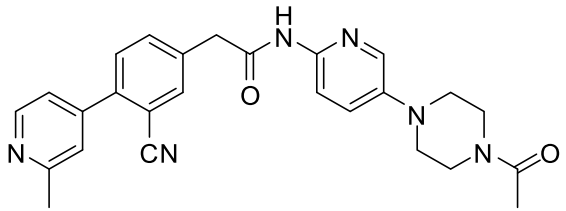
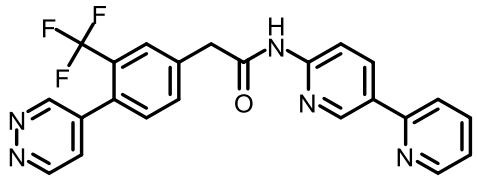
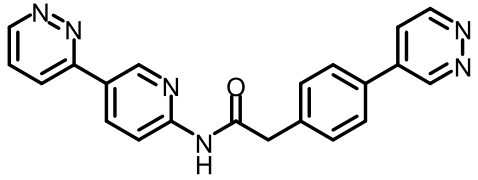
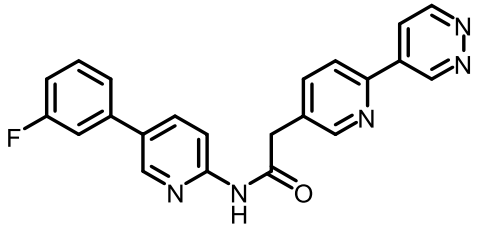
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
91		443,1	1,089	0,3
92		463,1	1,052	31
93		401,2	0,775	705
94		383,20	0,983	2,1

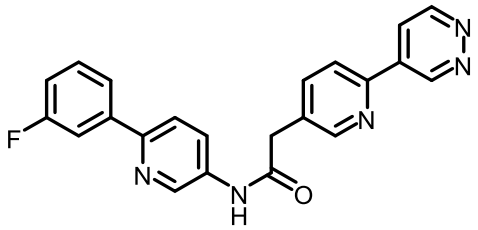
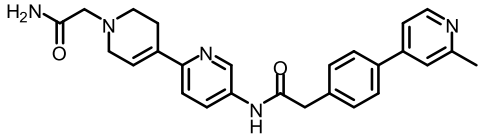
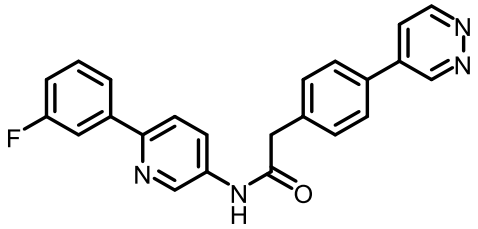
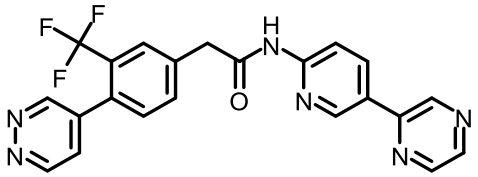
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
95		369,2	1,23	1,8
96		382,1	1,274	2,5
97		387,10	1,901	
98		457,2	1,159	

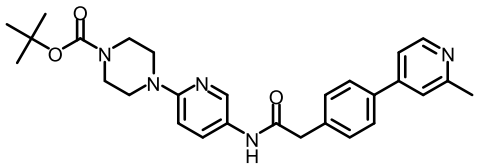
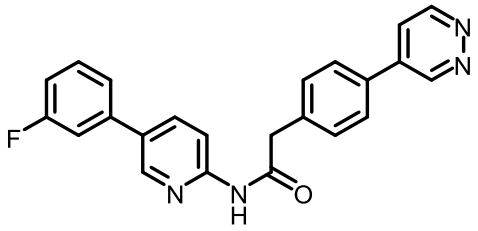
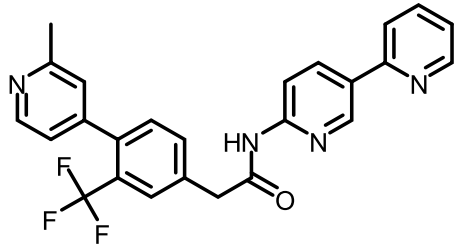
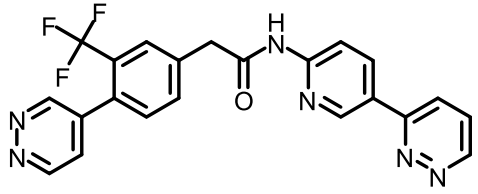
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
99		471,2	1,277	
100		483,2	1,280	
101		385,2	0,791	66
102		413,20	1,393	0,23

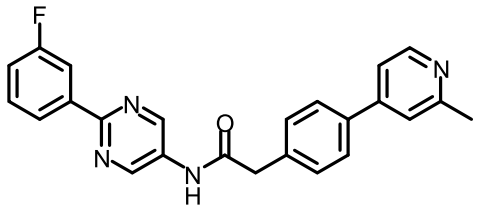
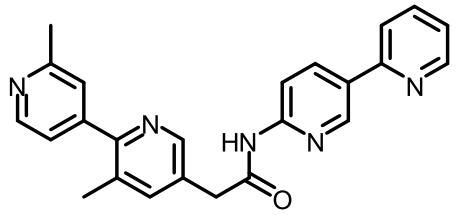
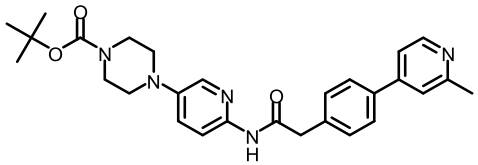
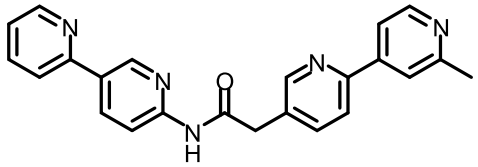
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
103		400,20	1,496	0,59
104		466,20	1,669	0,29
105		453,10	1,940	0,11
106		399,2	0,781	19

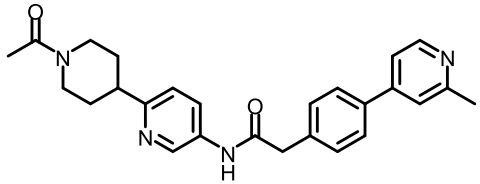
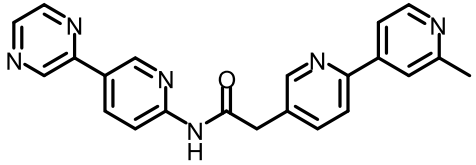
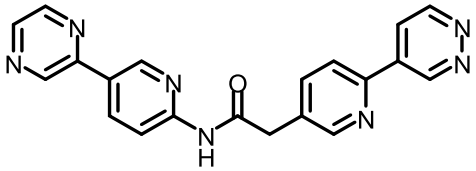
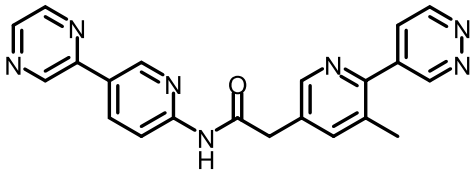
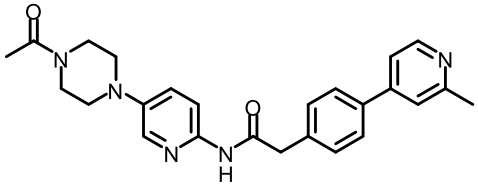
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
107		413,2	0,810	35
108		399,2	1,354	0,2
109		369,2	1,74	1,3
110		382,2	1,36	0,08

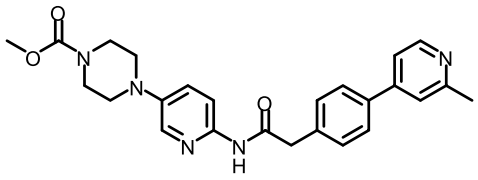
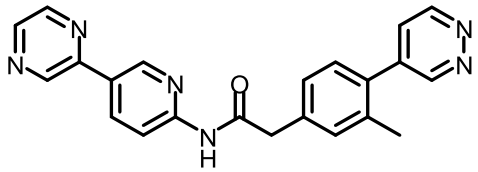
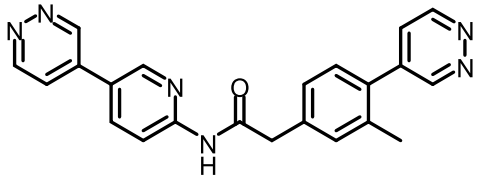
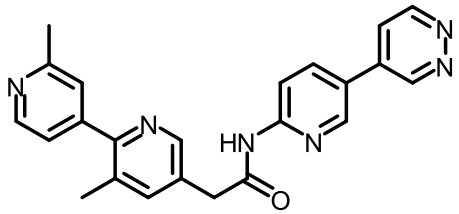
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
111		455,2		0,11
112		436,10	1,915	0,1
113		369,20	1,759	0,8
114		386,10	1,709	0,6

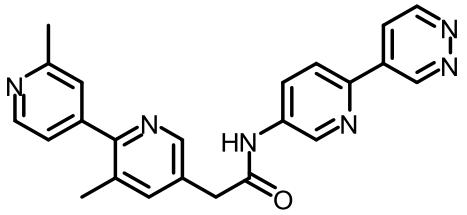
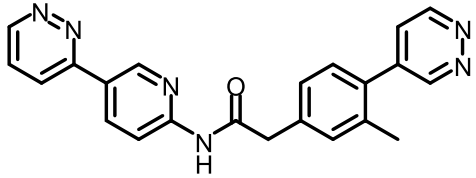
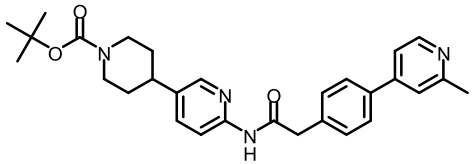
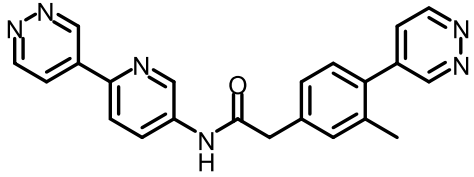
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
115		386,10	4,545	1,6
116		442,20	0,781	12,4
117		385,10	1,611	1,1
118		437,10	1,395	0,1

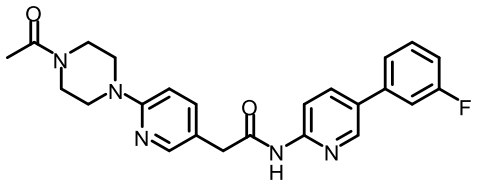
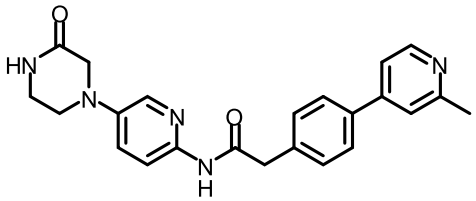
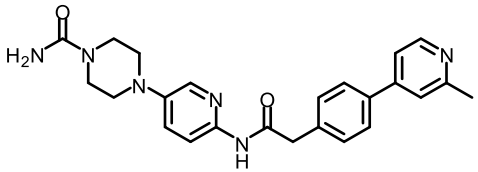
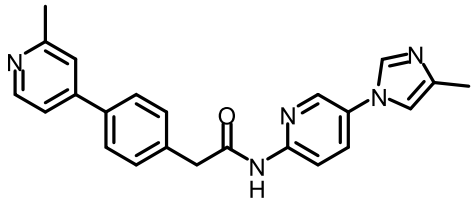
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
119		488,20	1,234	1,3
120		385,10	1,787	0,1
121		449,20	1,230	0,1
122		437,10	1,459	0,2

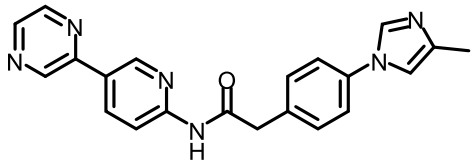
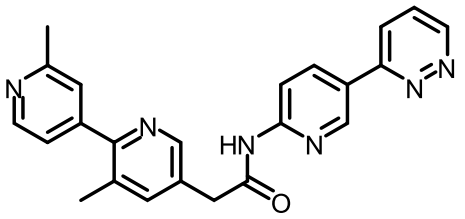
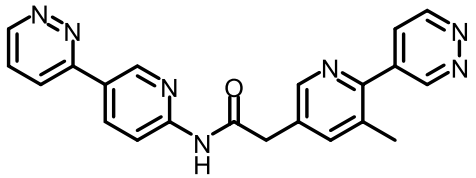
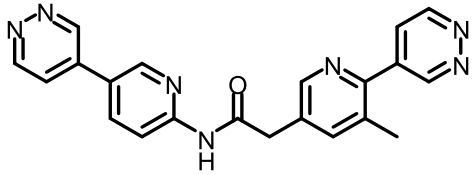
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
123		399,10	1,611	0,9
124		396,20	0,949	0,2
125		488,20	1,408	0,2
126		382,20	0,947	0,5

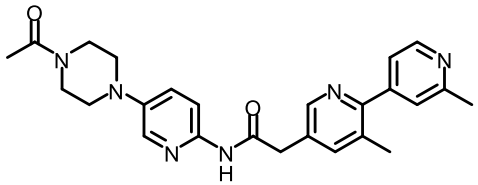
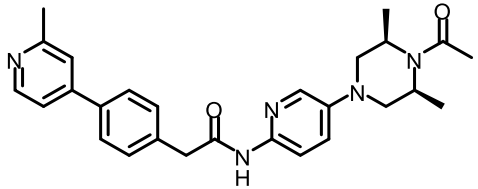
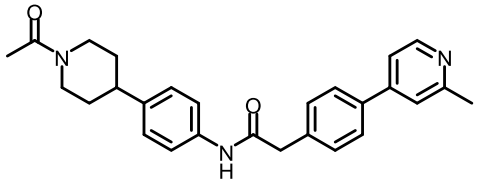
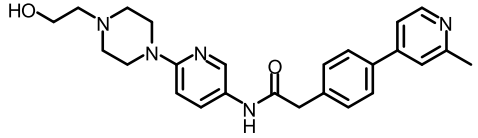
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
127		429,20	0,801	780
128		383,20	1,080	0,4
129		370,20	1,173	7,1
130		384,20	2,383	0,7
131		430,20	0,880	0,3

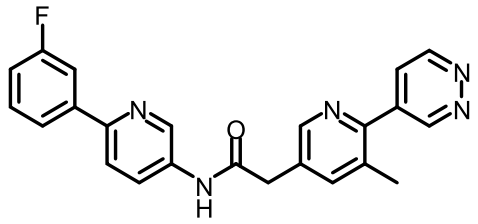
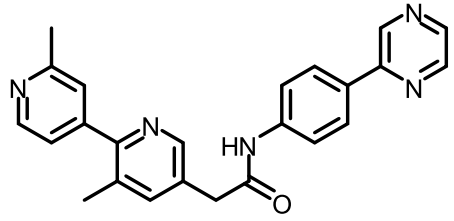
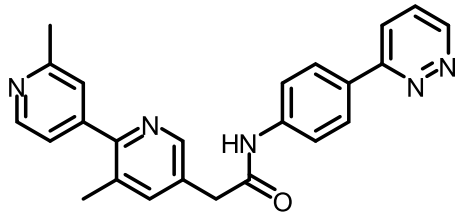
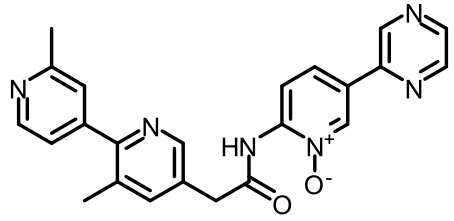
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
132		446,20	1,042	0,1
133		383,20	1,369	0,1
134		383,20	0,958	0,8
135		397,20	2,197	3,2

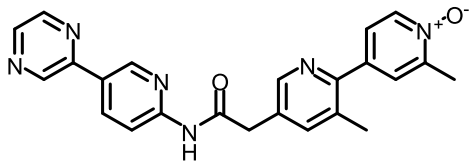
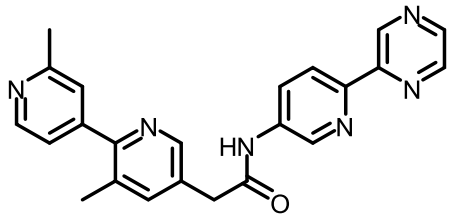
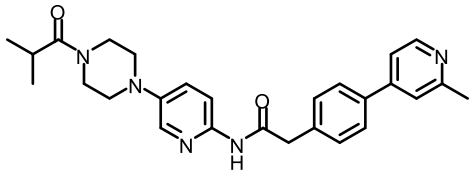
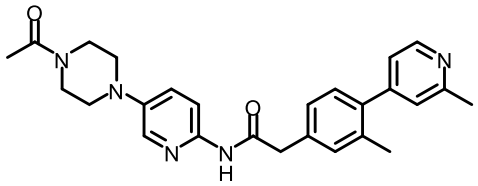
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
136		397,10	0,918	127
137		383,20	1,220	0,9
138		487,20	1,545	2,7
139		383,20	1,221	10,3

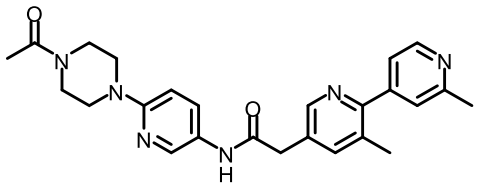
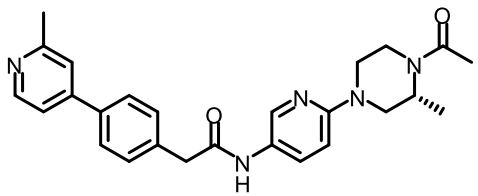
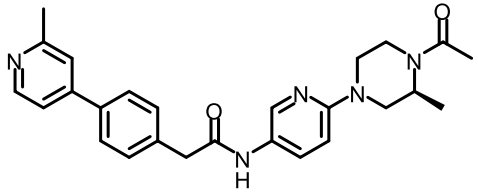
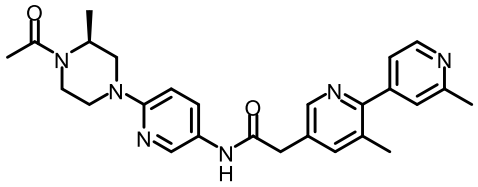
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
140		434,20	1,433	4,3
141		402,10	0,826	19,5
142		431,20	0,885	1,4
143		384,10	0,948	0,6

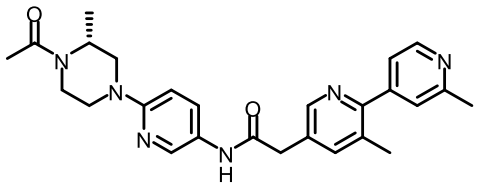
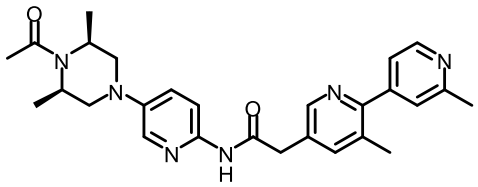
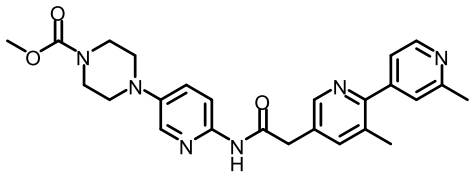
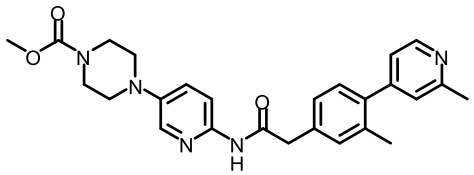
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
144		430,20	0,843	17,4
145		397,20	0,950	1,0
146		384,20	1,004	5,7
147		384,20	0,979	55

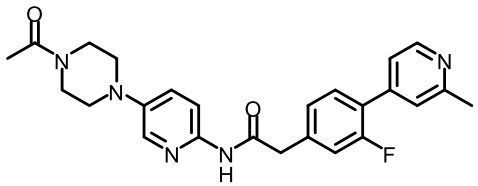
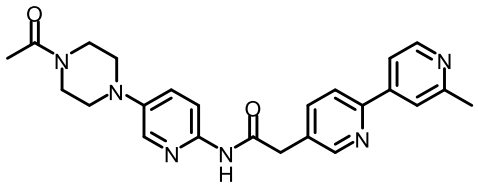
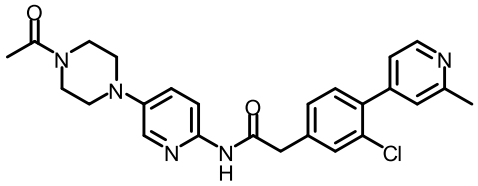
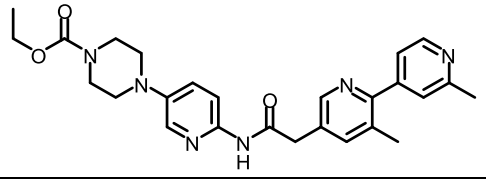
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
148		445,20	0,772	1,6
149		458,20	0,990	4,2
150		428,20	1,271	65
151		432,20	0,750	163

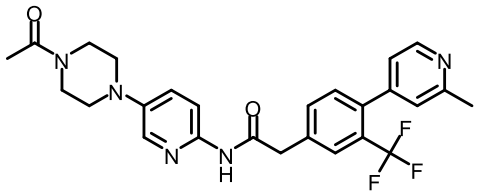
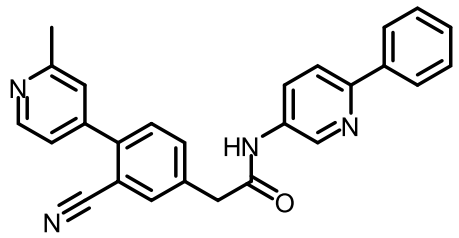
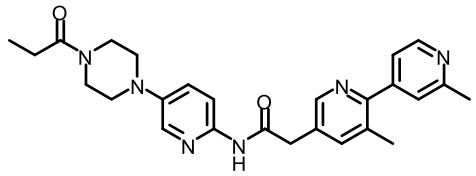
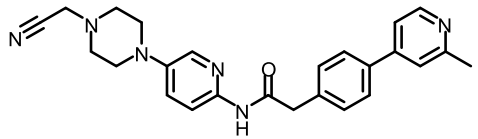
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
152		400,20	1,459	0,3
153		396,20	1,160	0,8
154		396,20	1,011	2,5
155		413,20	0,864	

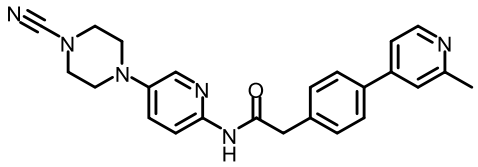
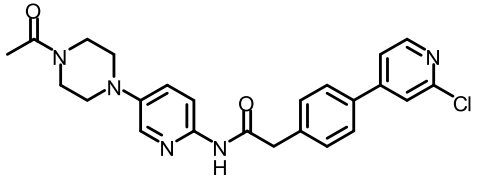
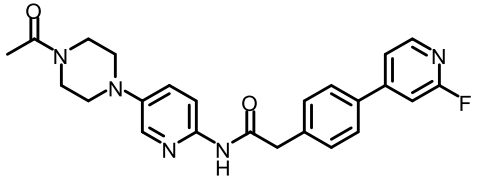
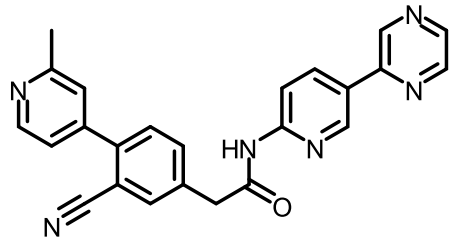
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
156		413,20	1,027	8,0
157		397,20	1,040	1,6
158		458,20	1,075	50,6
159		444,20	0,942	0,2

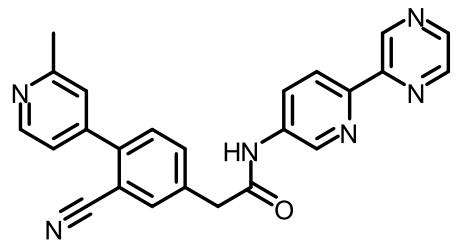
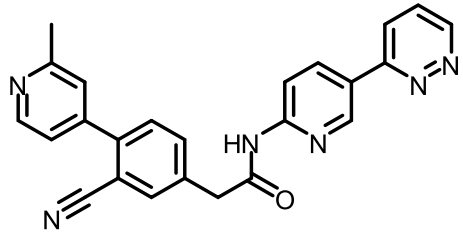
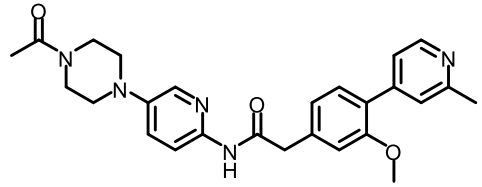
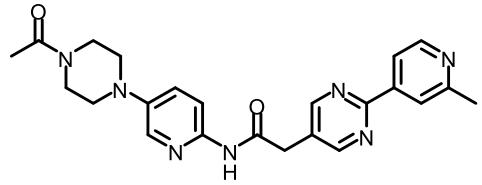
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
160		445,20	0,462	67
161		444,20	0,802	45
162		444,20	1,070	10
163		459,20	0,747	102

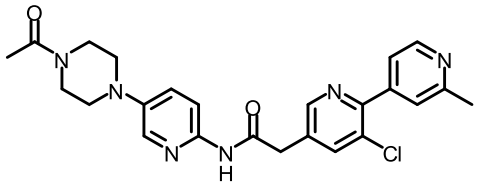
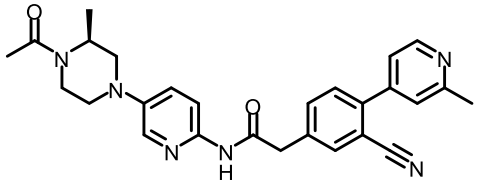
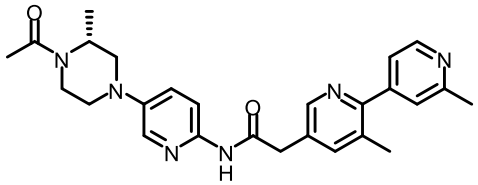
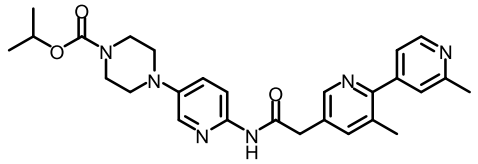
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
164		459,20	0,726	51
165		473,20	0,965	14
166		474,20	1,818	0,1
167		460,20	1,161	0,1

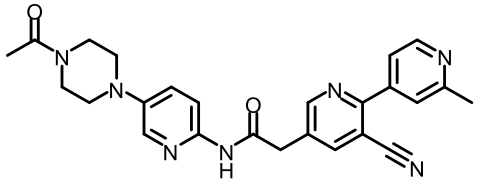
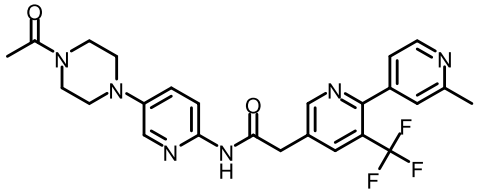
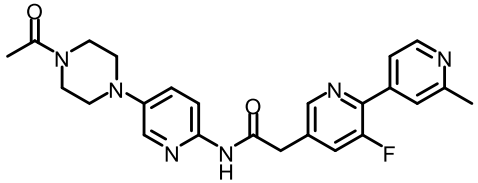
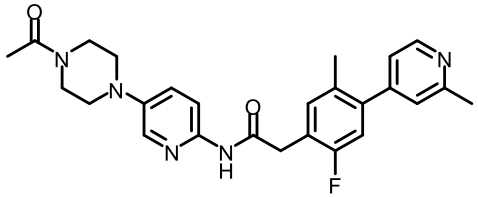
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
168		448,10	0,963	0,1
169		431,20	0,479	258
170		464,10	0,999	0,1
171		475,20	1,084	0,2

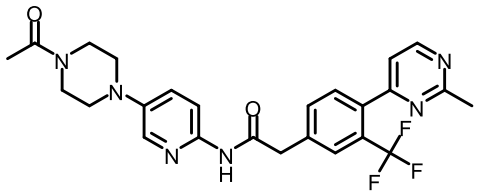
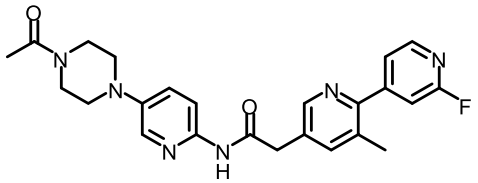
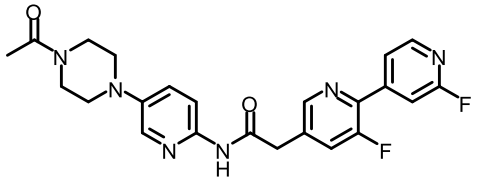
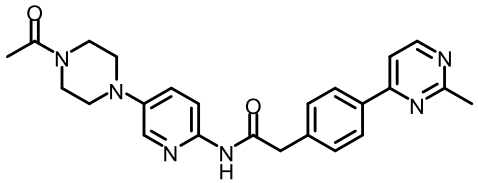
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
172		498,20	1,071	0,1
173		405,20	1,250	0,1
174		459,20	0,822	0,5
175		427,20	1,076	1,1

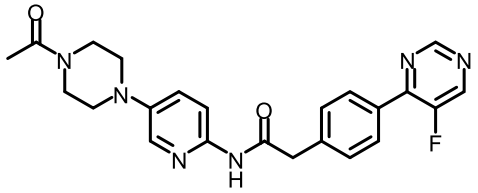
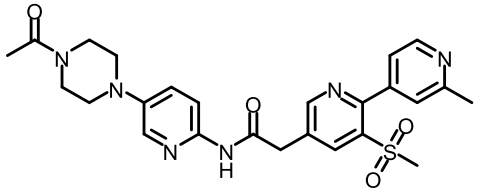
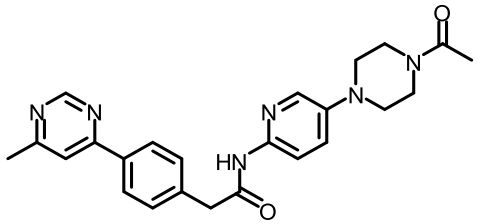
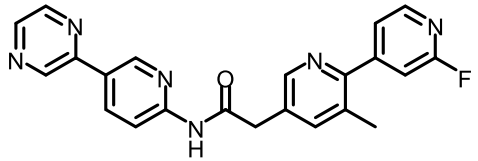
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
176		413,20	1,097	0,4
177		450,10	1,433	0,2
178		434,20	1,367	0,1
179		407,20	1,124	0,1

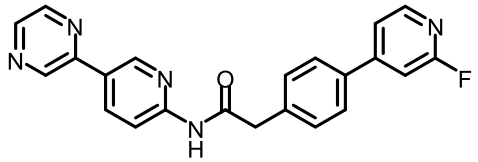
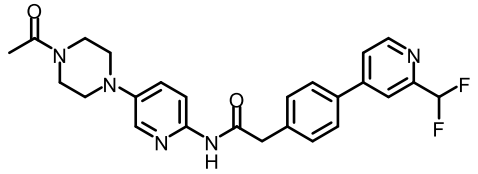
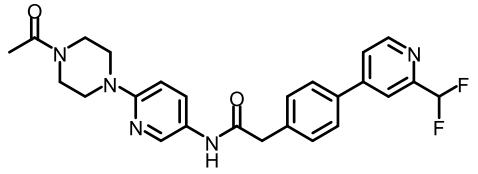
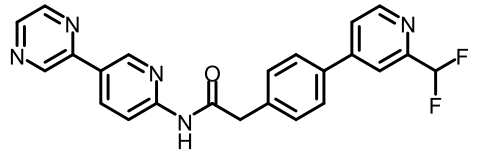
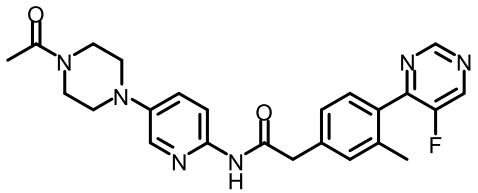
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
180		407,20	1,111	0,1
181		407,20	1,036	0,1
182		460,20	0,928	0,1
183		433,20	0,598	0,3

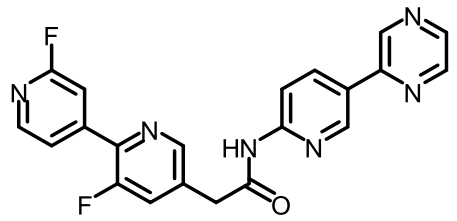
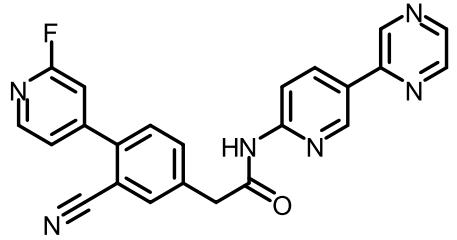
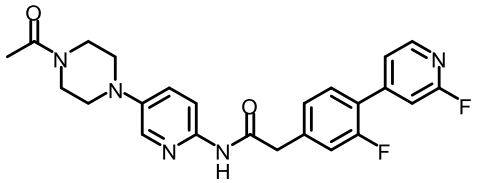
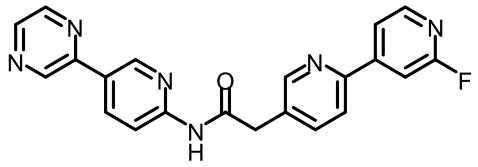
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
184		465,20	1,046	0,1
185		469,20	0,726	0,1
186		459,20	0,885	7,6
187		489,20	1,202	0,1

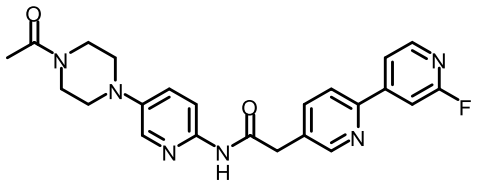
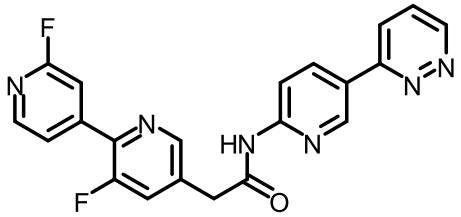
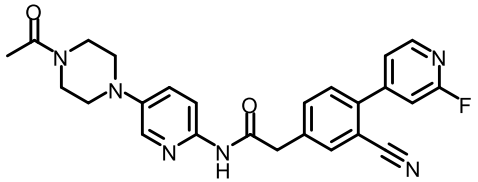
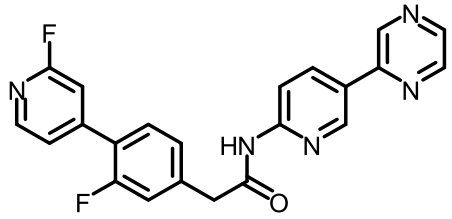
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
188		456,2	0,889	0,2
189		499,2	1,084	0,1
190		449,2	0,922	0,2
191		462,20	0,970	0,04

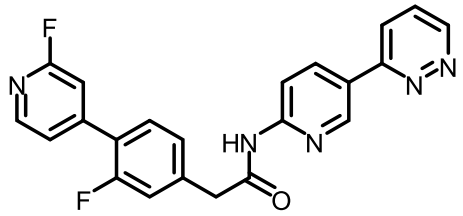
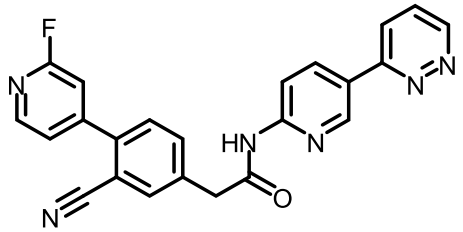
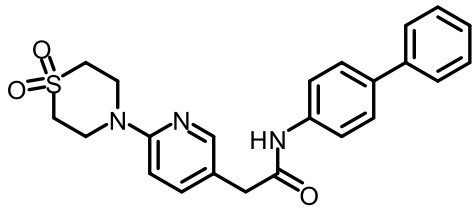
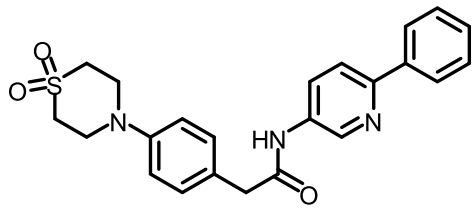
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
192		499,20	1,319	0,2
193		449,20	1,080	0,1
194		453,10	1,311	1,3
195		431,20	1,042	14

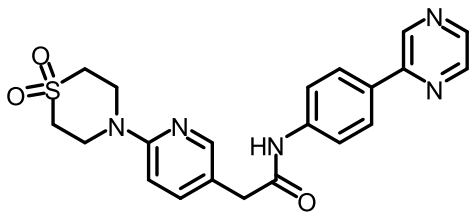
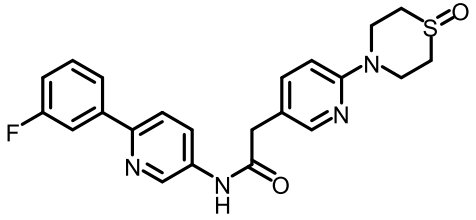
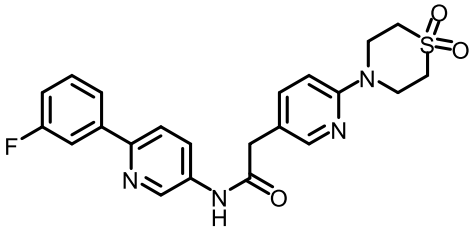
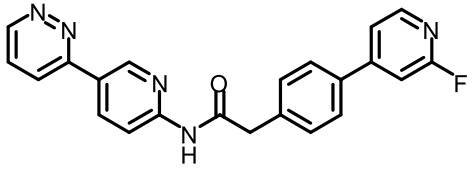
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
196		435,10	1,215	6,7
197		509,2	0,742	71
198		431,20	1,289	63
199		401,10	1,388	0,2

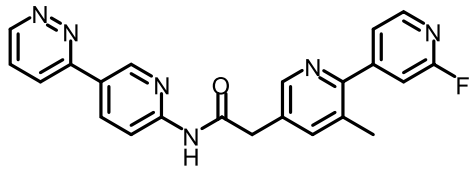
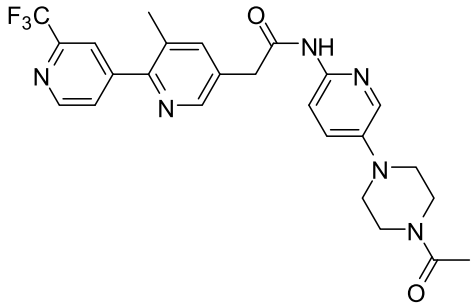
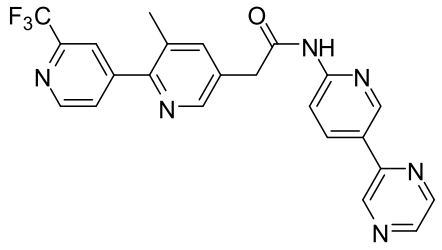
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
200		386,10	1,837	0,2
201		466,3	1,339	2,5
202		466,3	1,430	
203		418,2	1,860	4,7
204		449,10	1,239	7

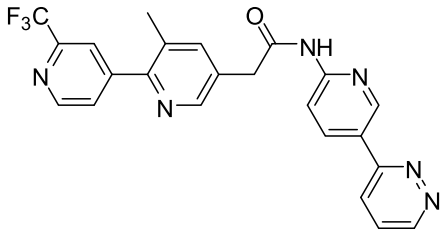
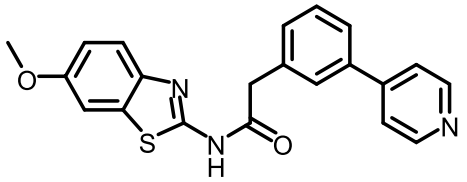
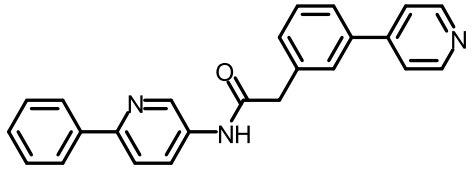
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
205		405,20	1,851	0,1
206		411,2	1,888	0,2
207		452,2	1,752	0,2
208		387,10	1,683	0,4

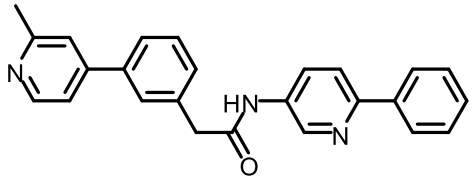
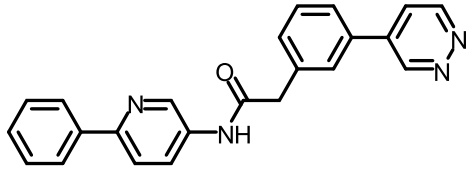
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
209		435,20	1,331	5,4
210		405,10	1,725	0,4
211		459,2	1,638	0,1
212		404,1	2,043	0,2

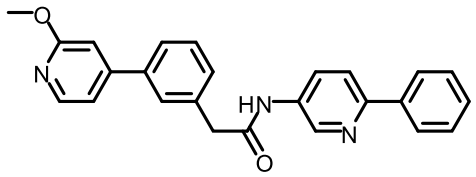
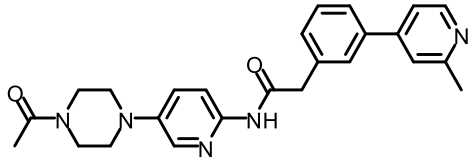
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
213		404,2	2,069	0,1
214		411,2	1,905	0,2
215		422,20	1,720	4,2
216		422,20	1,444	2,1

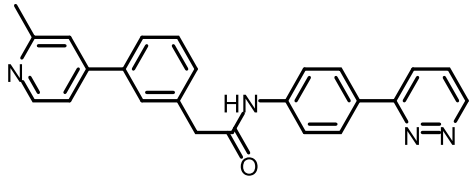
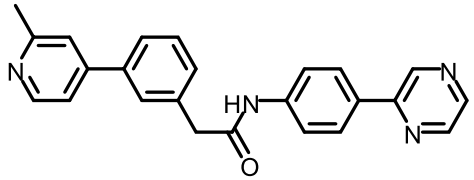
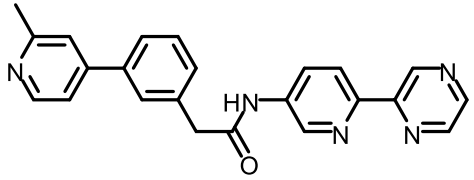
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
217		424,20	1,086	6,7
218		425,20	0,272	2,3
219		441,20	0,331	0,8
220		386,10	1,644	0,3

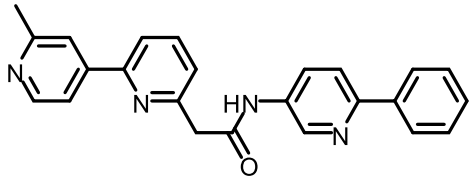
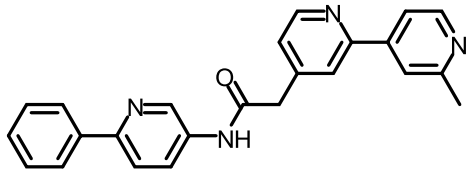
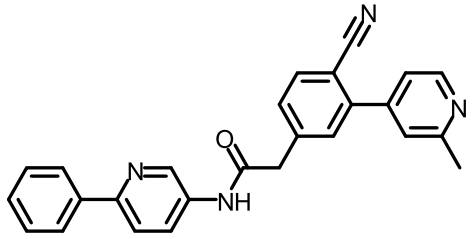
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
221		401,10	1,216	0,3
222		498,8	2,218	
223		450,8	1,859	

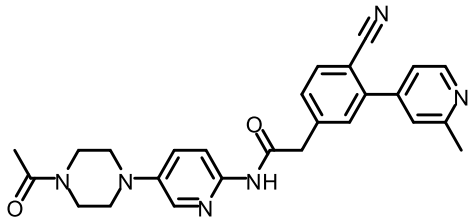
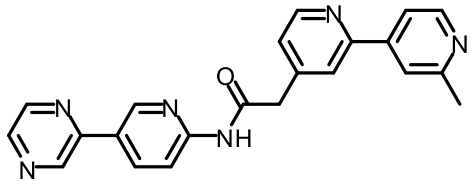
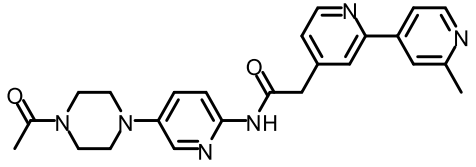
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
224				
225		376,10	1,761	118
226	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,17 (dd, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,50-7,44 (m, 4H), 7,39-7,36 (m, 1H), 3,83 (s, 2H).	366,20	1,190	1,9

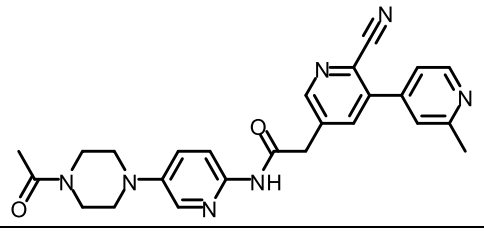
Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
227	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 5H), 7,40-7,36 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).	380,20	1,189	0,6
228	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 9,65 (m ,1H), 9,29 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83 (dt, 1H), 7,55-7,44 (m, 4H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,84 (s, 2H).	367,20	1,356	22

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
229	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 2H).	396,20	1,705	95
230	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,14-3,04(m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	430,30	0,917	29

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
231	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,48(s, 1H), 9,15 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 7,81-7,79 (m, 3H), 7,75 (dd, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).	380,80	1,483	6
232		381,20	1,289	1,3
233		382,20	1,156	14

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
234		381,20	0,241	2,9
235	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,08 9s, 1H), 8,04-8,02 (m, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).	380,90	1,499	0,2
236		405,20	1,267	0,2

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
237		455,20	0,653	1,5
238		383,20	1,621	0,9
239	 1H RMN 400 MHz (DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05-8,04 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,57-3,55 (m, 4H), 3,15-3,06(m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	431,30	0,770	123

Comp.	Estrutura	MS (m/z) (M+1)	tempo de retenção LC (min)	IC_{50} (nM)
240		456,20	1,087	10

Ensaios

Ensaio repóter de Wnt-Luc para a inibição da trilha de sinalização de Wnt

[00451] Células TM3 de célula de Leydig de camundongo (obtido da Coleção de Cultura tipo Americana, ATCC, Manassas, VA) são cultivadas em uma mistura 1:1 de meio F12 de Ham e meio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado com 2,5% de FBS (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) e 5% de soro de cavalo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 50 unidade/mL de penicilina e 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37˚C com 5% de CO_2 em atmosfera de ar. As células TM3 em um prato de 10 cm são cotransfectadas com 8 µg de plasmídeo repórter de STF contendo um gene de luciferase conduzido por elementos responsivos a Wnt e 2 µg de pcDNA3.1-Neo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) com 30 µL de FuGENE6 (Roche Diagnostics, Indianápolis, IN) seguindo o protocolo do fabricante. As linhagens celulares estáveis (TM3 Wnt-Luc) foram selecionadas com 400 µg/mL de G418 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA). As células TM3 Wnt-Luc e as células L-cell Wnt3a (obtidas da Coleção de Cultura do tipo Americana, ATCC, Manassas, VA; cultivadas em meio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementadas com 10% de FBS (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) e 50 unidade/mL de penicilina e 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37˚C com 5% de CO_2 em atmosfera de ar) são tripsinizadas e cocultivadas em uma placa de 384 poços com meio de DMEM suplementado com 2% de FBS, e tratadas com diferentes concentrações de um composto da invenção. Após 24 horas, as atividades de luciferase de vaga-lume são ensaiadas com o Sistema de Ensaio Bright-Glo® Luciferase (Promega, Madison, WI). A IC_{50} é avaliada quando o efeito do composto reduz o sinal de luminescência

em 50%.

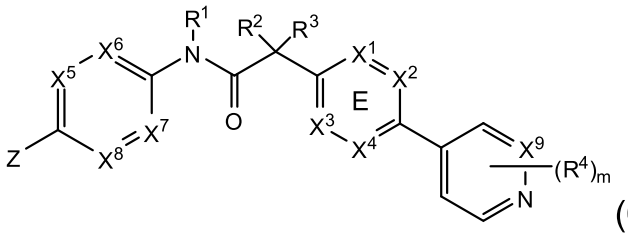
Ensaio repórter de Wnt-Luc para inibição da trilha de sinalização de Wnt

[00452] As 293 células de rim embriônicas humanas (obtidas da Coleção de Cultura tipo Americana, ATCC, Manassas, VA) são cultivadas em meio DMEM (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado com 10% de FBS (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 50 unidade/mL de penicilina e 50 µg/mL de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37˚C com 5% de CO_2 em atmosfera de ar. As 293 células em um prato de 10 cm são cotransfectadas com 8 µg de plasmídeo repórter de STF contendo um gene de luciferase conduzido por elementos responsivos a Wnt e 2 µg de pcDNA3.1-Neo (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) com 30 µL de FuGENE6 (Roche Diagnostics, Indianápolis, IN) seguindo o protocolo do fabricante. As linhagens celulares estáveis (293 Wnt-Luc) foram selecionadas com 400 µg/mL de G418 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA). As 293 células Wnt-Luc e as células L-célula Wnt3a (obtidas da Coleção de Cultura tipo Americana, ATCC, Manassas, VA) são tripsinizadas e cocultivadas em uma placa de 384 poços com meio DMEM suplementado com 2% de FBS, e tratadas com diferentes concentrações de um composto da invenção. Após 24 horas, as atividades de luciferase de vaga-lume são ensaiadas com o Sistema de Ensaio Bright-Glo® Luciferase (Promega, Madison, WI). A IC_{50} é avaliada quando o efeito do composto reduz o sinal de luminescência em 50%.

[00453] É entendido que os exemplos e as modalidades descritos aqui são para propósitos ilustrativos apenas e que várias modificações ou alterações na luz destes serão sugeridas às pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e extensão deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citadas aqui são assim incorporados por referência para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (6):



(6)

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo,

na qual

X^1, X^2, X^3 e X^4 são selecionados de N e CR^7;

um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CH;

X^9 é selecionado de N e CH;

Z é selecionado de fenila, pirazinila, piridinila, piridazinila e piperazinila; em que cada fenila, pirazinila, piridinila, piridazinila ou piperazinila de Z é opcionalmente substituída com um grupo R^6;

R^1, R^2 e R^3 são hidrogênio;

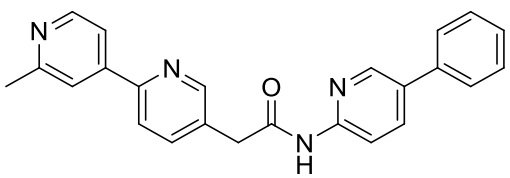
m é 1;

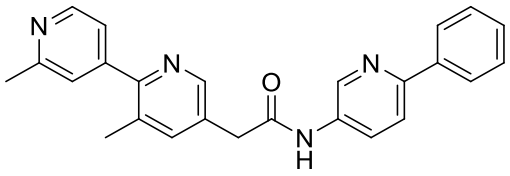
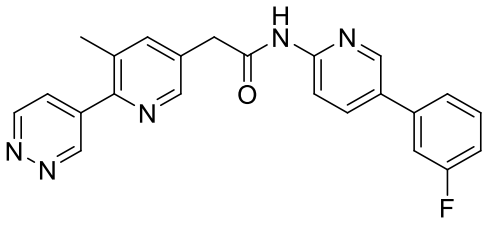
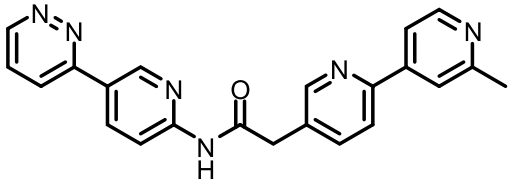
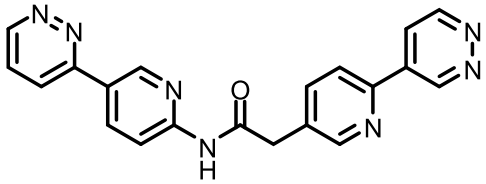
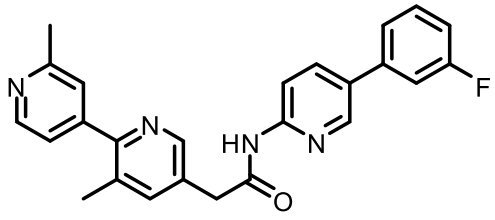
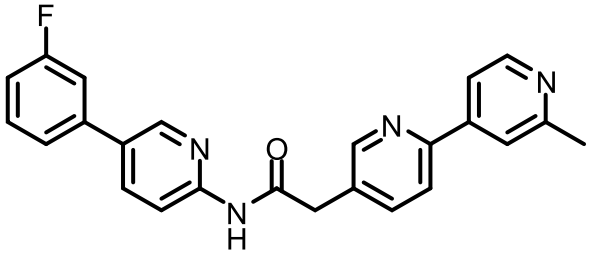
R^4 é selecionado de hidrogênio, halo, diflúormetila, triflúormetila e metila;

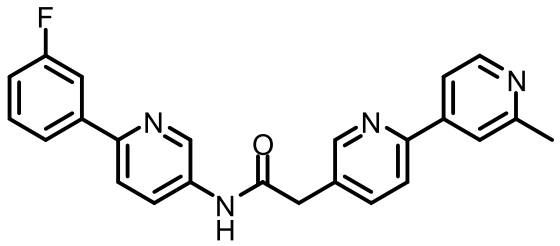
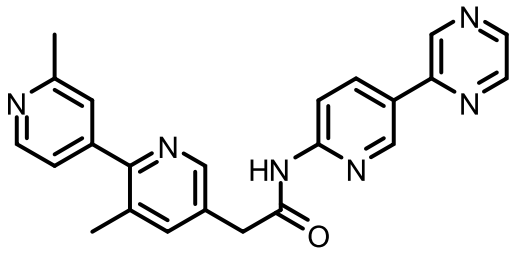
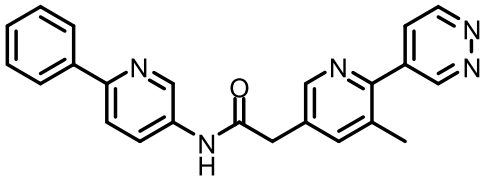
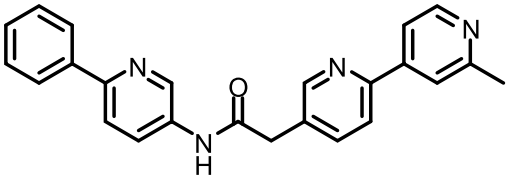
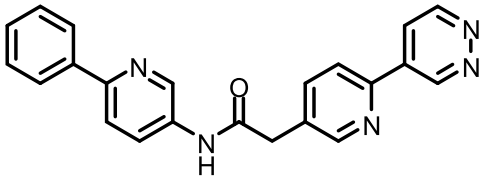
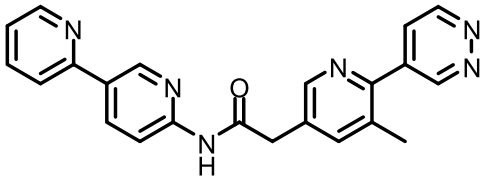
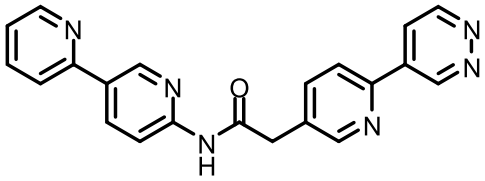
R^6 é selecionado de hidrogênio, halo e $-C(O)R^{10}$; sendo que R^{10} é metila; e

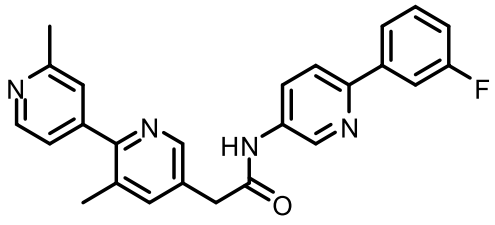
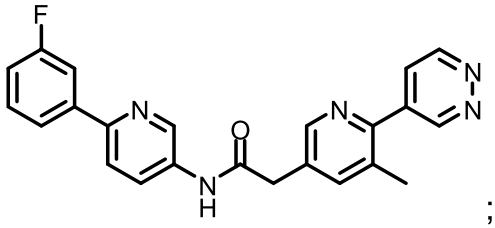
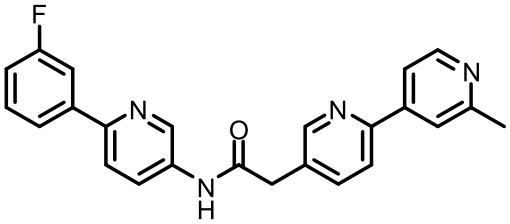
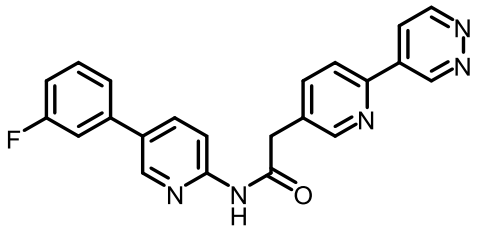
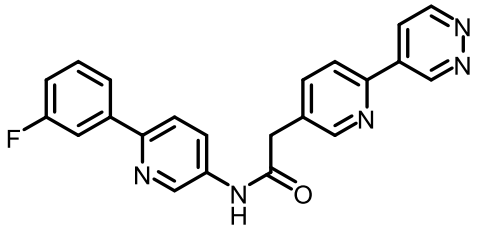
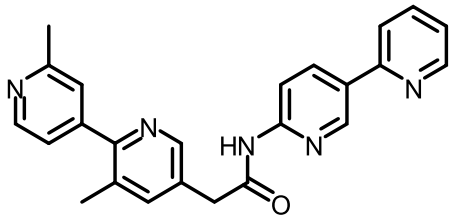
R^7 é selecionado de hidrogênio, halo, ciano, metila e triflúormetila.

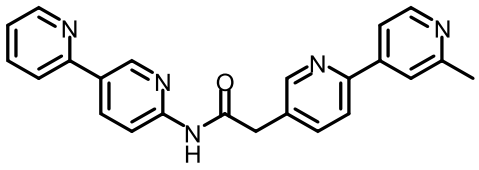
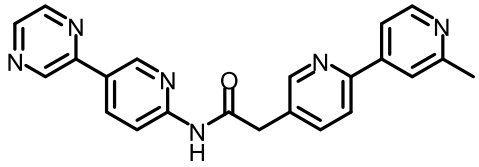
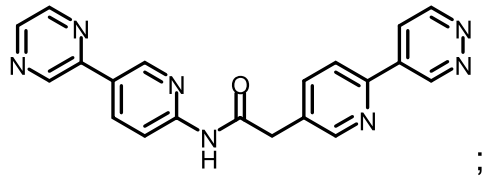
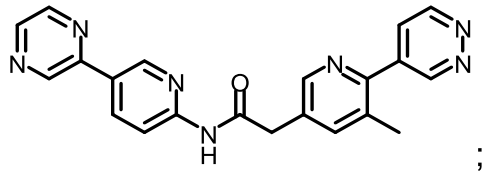
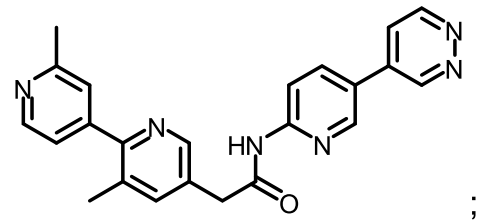
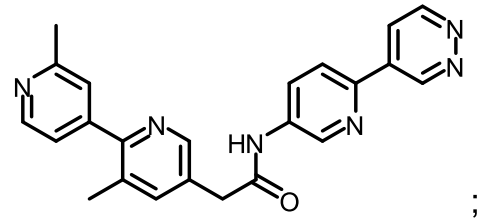
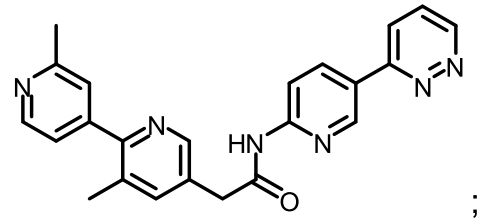
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

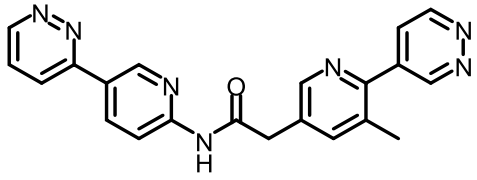
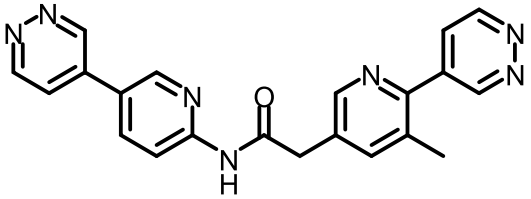
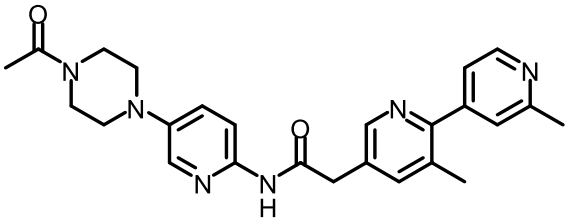
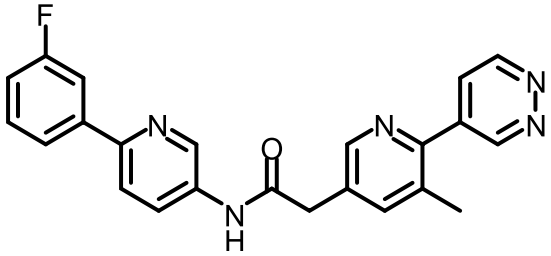
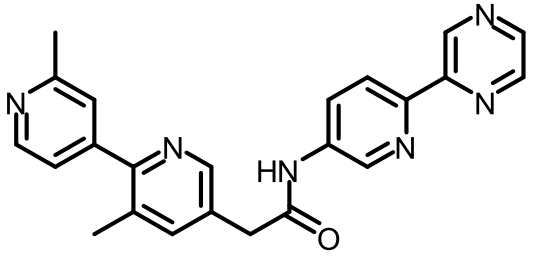
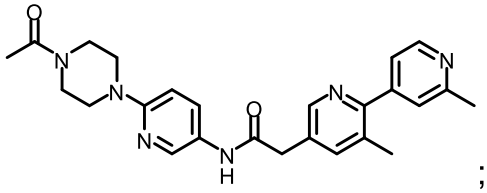
51	 ;

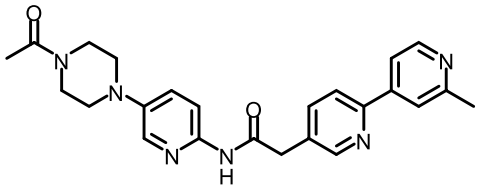
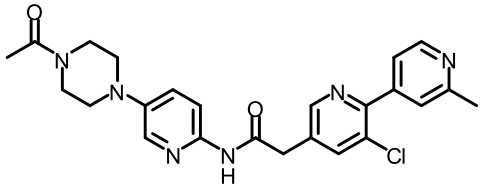
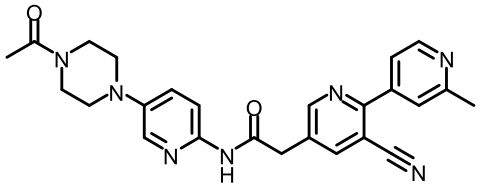
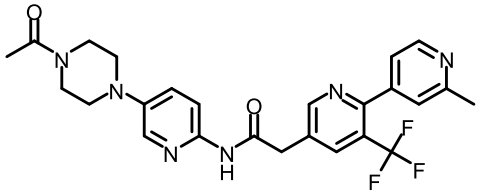
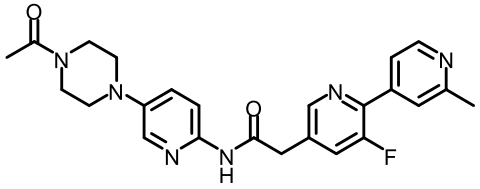
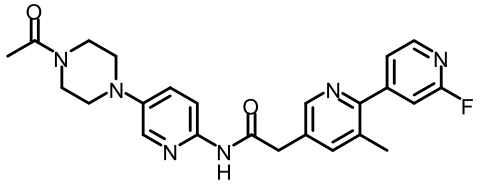
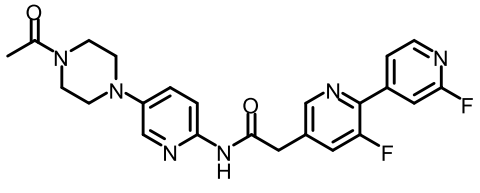
71	 ;
74	 ;
77	 ;
78	 ;
80	 ;
83	 ;

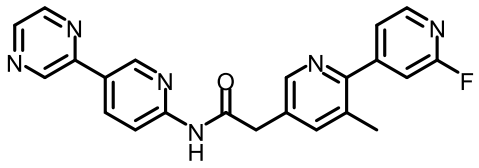
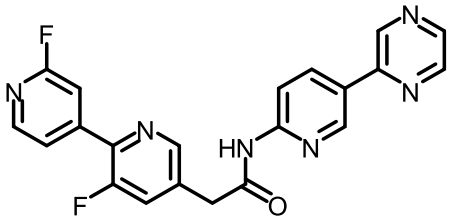
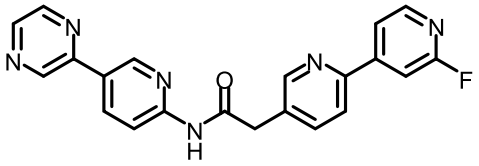
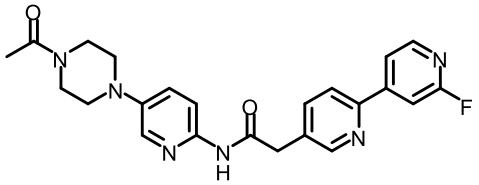
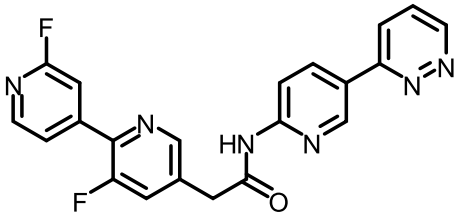
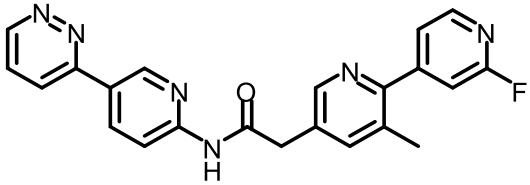
84	 ;
86	 ;
87	 ;
88	 ;
89	 ;
94	 ;
95	 ;

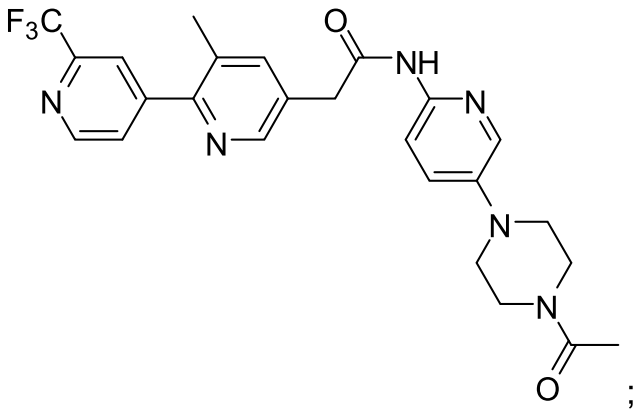
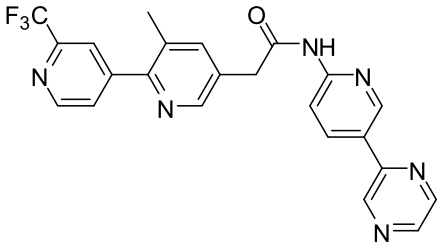
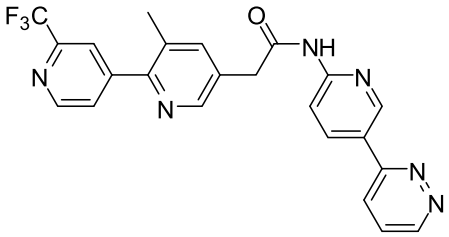
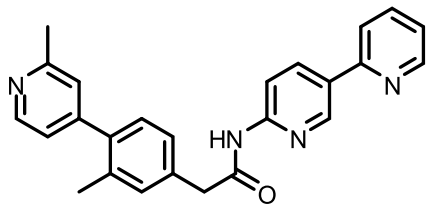
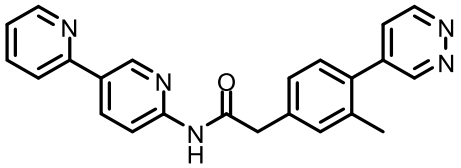
102	 ;
103	 ;
108	 ;
114	 ;
115	 ;
124	 ;

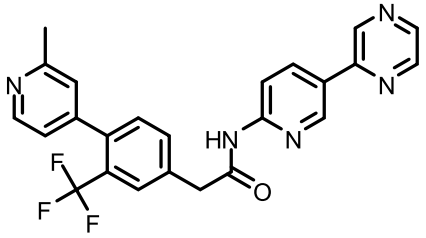
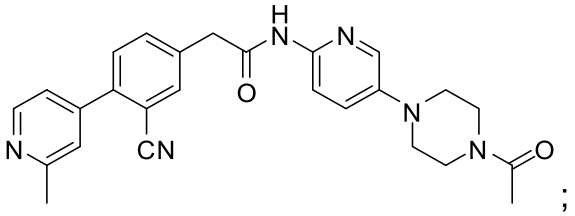
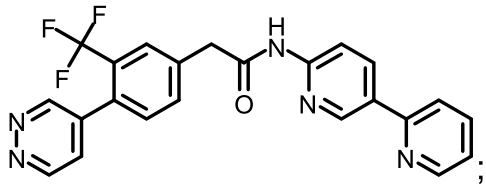
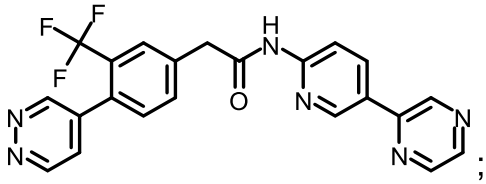
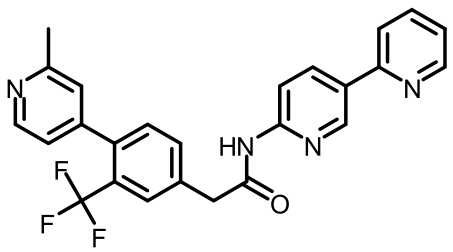
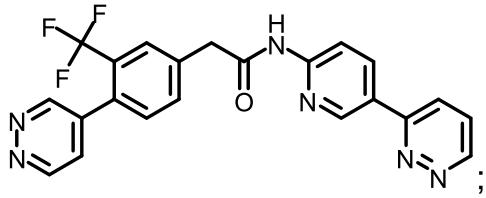
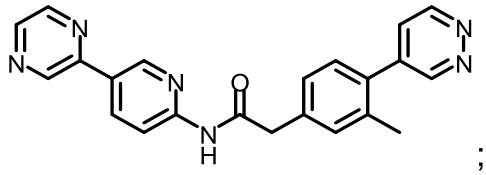
126	 ;
128	 ;
129	 ;
130	 ;
135	 ;
136	 ;
145	 ;

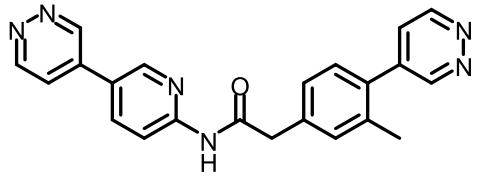
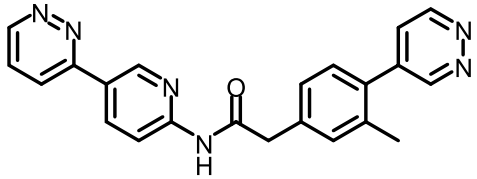
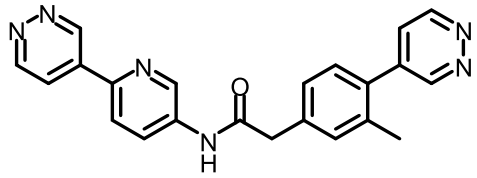
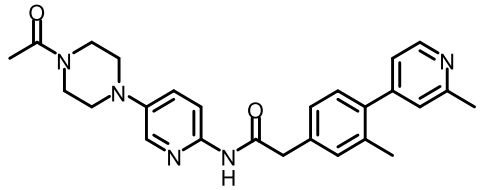
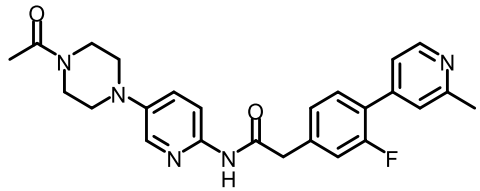
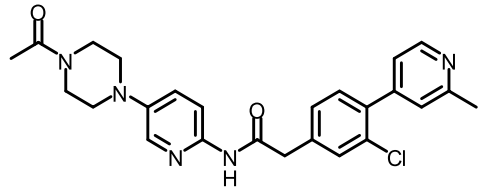
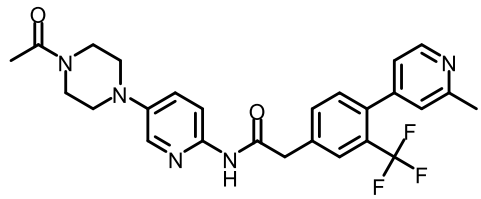
146	 ;
147	 ;
148	 ;
152	 ;
157	 ;
160	 ;

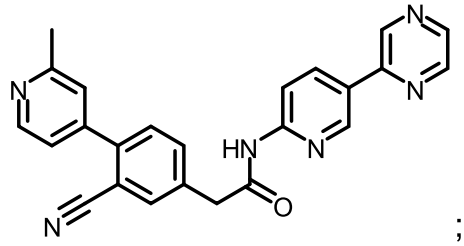
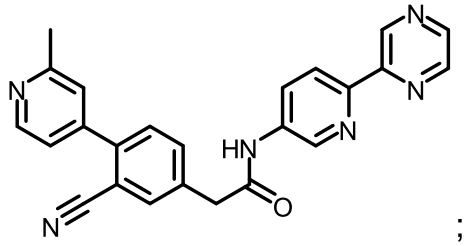
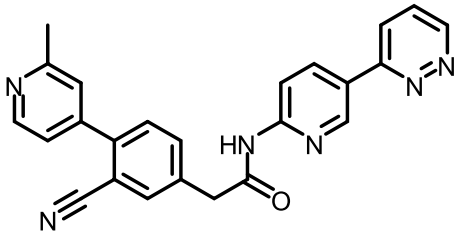
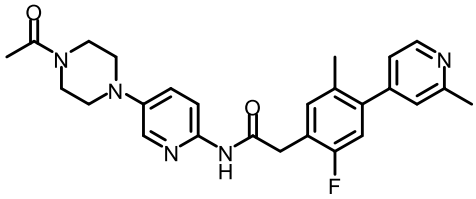
169	 ;
184	 ;
188	 ;
189	 ;
190	 ;
193	 ;
194	 ;

199	 ;
205	 ;
208	 ;
209	 ;
210	 ;
221	 ;

222	 ;
223	 ;
224	 ;
75	 ;
76	 ;

79	 ;
111	 ;
112	 ;
118	 ;
121	 ;
122	 ;
133	 ;

134	 ;
137	 ;
139	 ;
159	 ;
168	 ;
170	 ;
172	 ;

179	 ;
180	 ;
181	 ; e
191	 ;

ou um sal fisiologicamente aceitável dos mesmos.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo:

N-[5-(3-flúorfenil)piridin-2-il]-2-[5-metil-6-(piridazin-4-il)piridin-3-il]acetamida;

2-[5-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)piridin-3-il]-N-[5-(pirazin-2-il)piridin-2-il]acetamida;

N-(2,3'-bipiridin-6'-il)-2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida;

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-metil-3-(triflúormetil)-2,4'-bipiridin-5-il)acetamida;

N-(5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-2-(2'-flúor-3-metil-

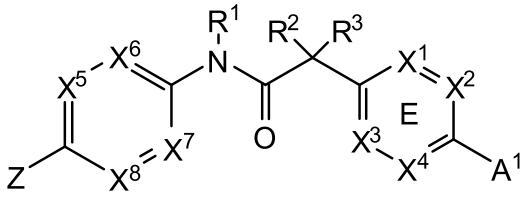
2,4'-bipiridin-5-il)acetamida;

2-(2'-flúor-3-metil-2,4'-bipiridina-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida;

2-(2',3-dimetil-2,4'-bipiridin-5-il)-N-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)acetamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

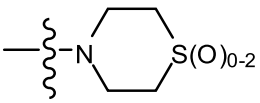
4. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (5):

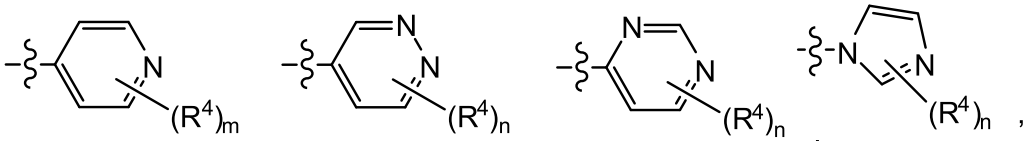


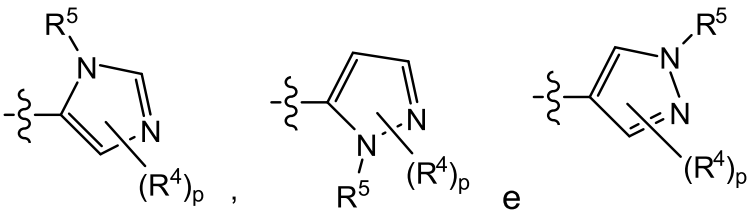
(5)

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, em que:

na qual

A^1 é piperazinila substituída com $–C(O)CH_3$,  ou é selecionado dentre:





e

o anel E é fenila ou um de X^1, X^2, X^3 e X^4 é N e os outros são CR^7;

um de X^5, X^6, X^7 e X^8 é N e os outros são CR^{11};

Z é um heterociclo de 6 membros ou uma heteroarila de 6 membros, cada qual contendo 1 a 2 heteroátomos de nitrogênio e cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1 a 2 grupos R^6;

R^1, R^2 e R^3 são H;

R^4 e R^6 são independentemente hidrogênio, ciano, C_{1-6}alcóxi,

$–S(O)_2R^{10}$, $–C(O)NR^8R^9$, -L-$C(O)R^{10}$, -L-$C(O)OR^{10}$, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída com halo, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila;

R^5 é H ou C_{1-6} alquila;

L é uma ligação ou $(CR_2)_{1-4}$, sendo que R é H ou C_{1-6} alquila;

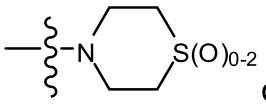
W é C_{3-7}cicloalquila;

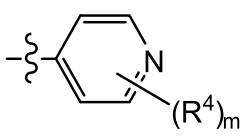
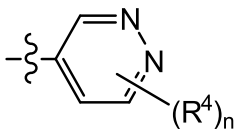
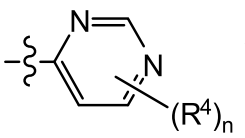
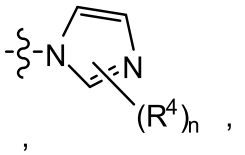
R^7 e R^{11} são independentemente H, halo, ciano, C_{1-6}alcóxi, -$S(O)_2R^{10}$, ou uma C_{1-6} alquila opcionalmente halogenada;

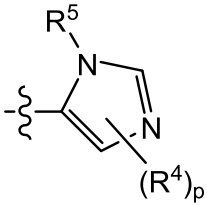
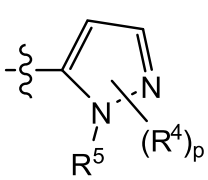
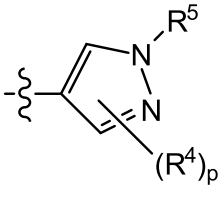
R^8 e R^9 são independentemente H, -L-W, ou C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído com halo, amino, hidroxila, alcóxi ou ciano; ou R^8 e R^9 juntos com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel;

R^{10} é C_{1-6} alquila ou -L-W; e

m, n e p são independentemente 0 a 2.

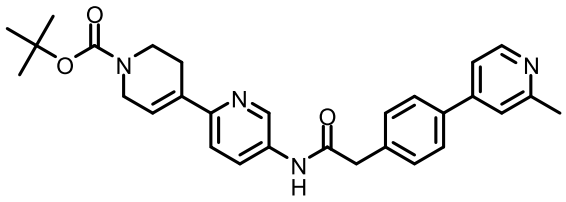
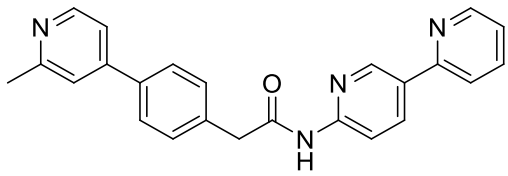
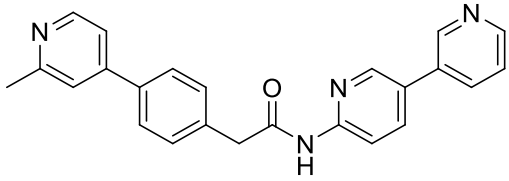
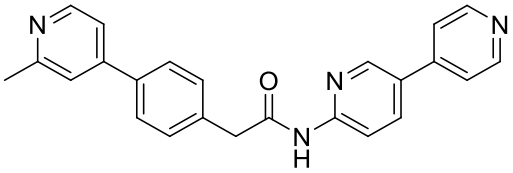
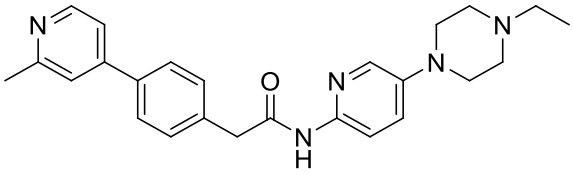
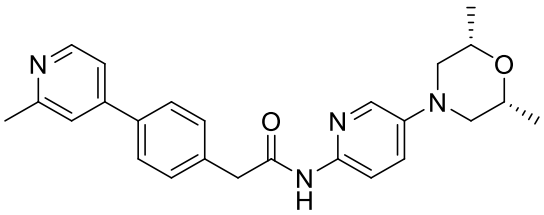
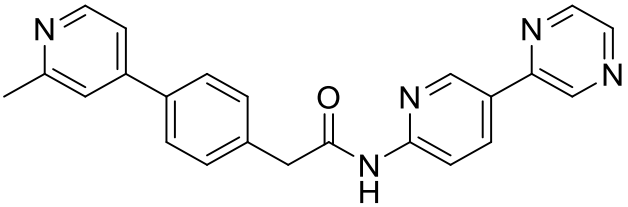
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que A^1 é piperazinila substituída com $–C(O)CH_3$,  ou é selecionado dentre:

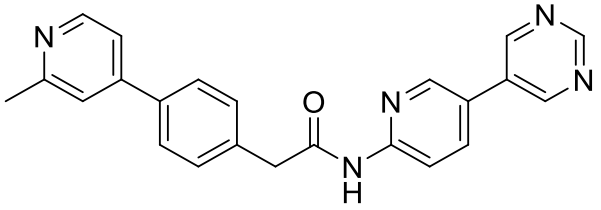
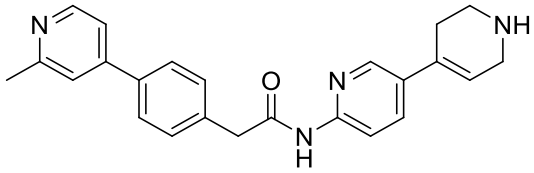
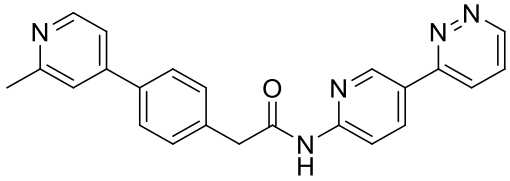
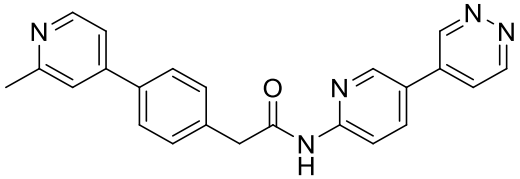
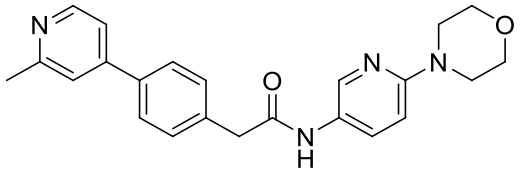
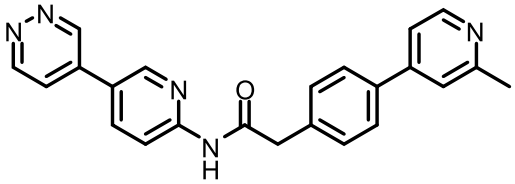
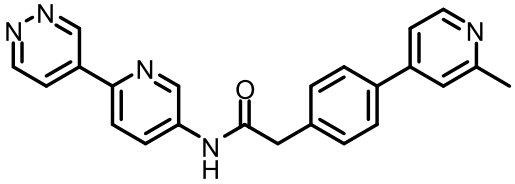
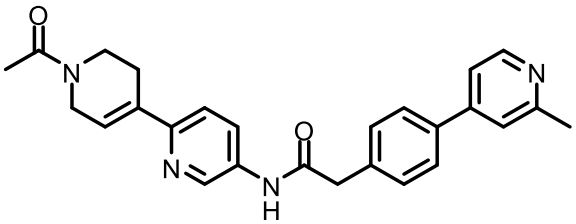
 ,  ,  ,  ,

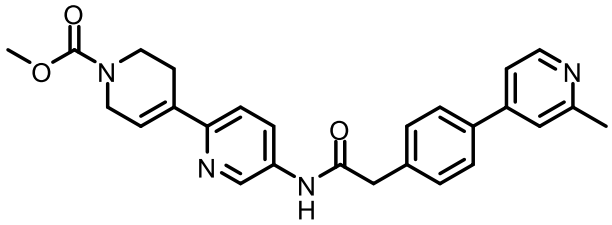
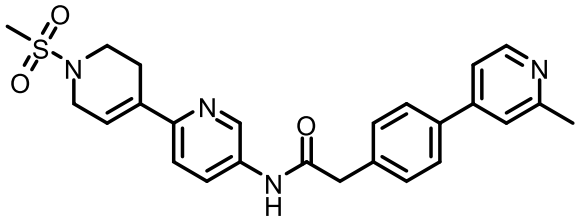
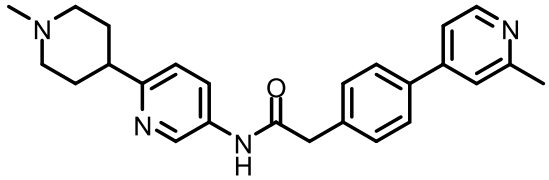
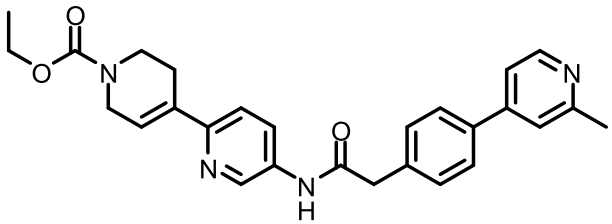
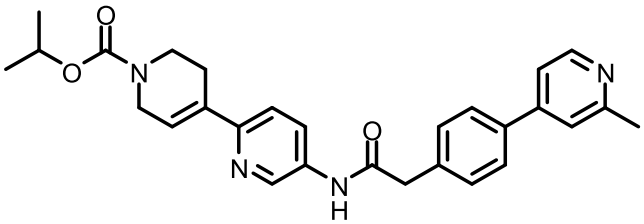
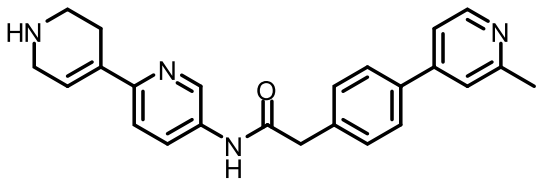
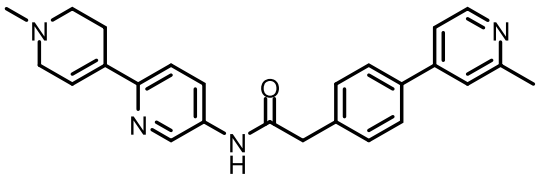
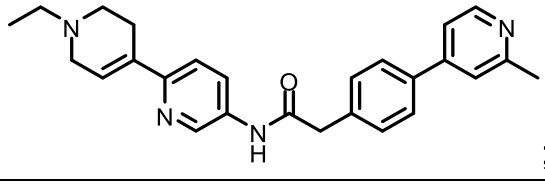
 ,  e  ; e

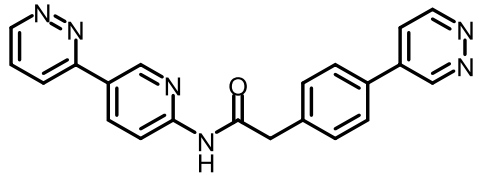
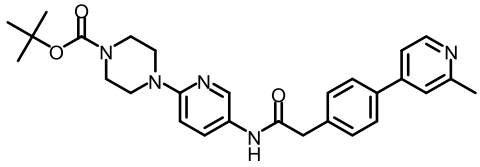
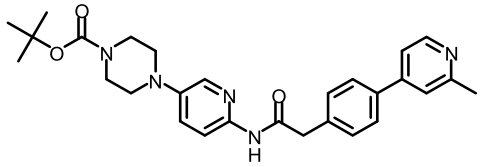
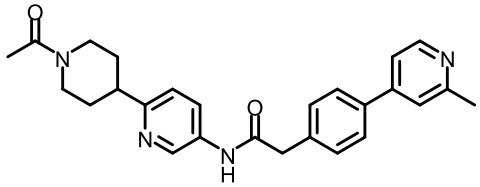
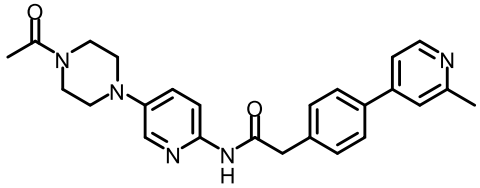
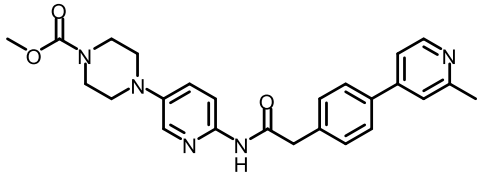
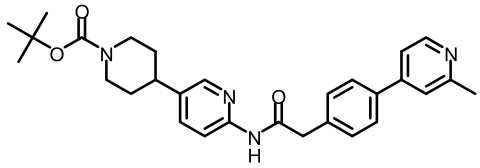
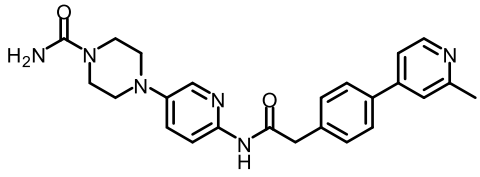
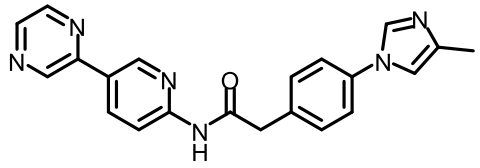
m é 0-1.

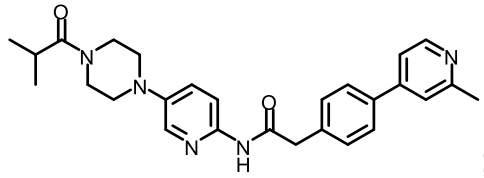
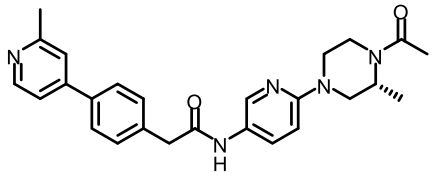
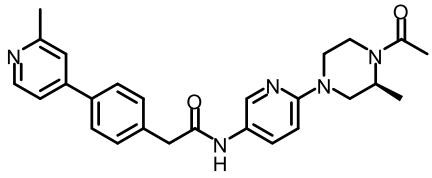
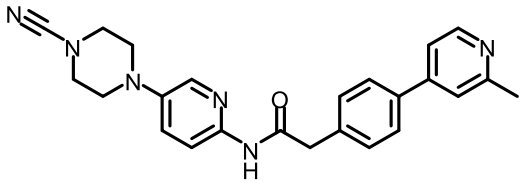
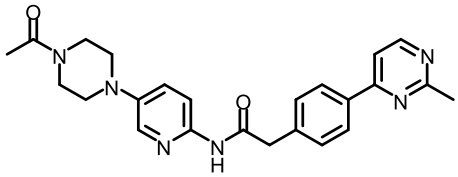
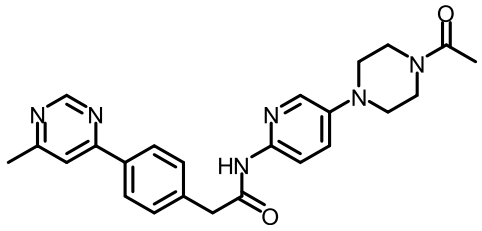
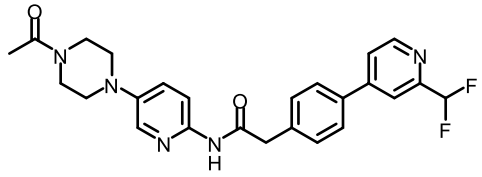
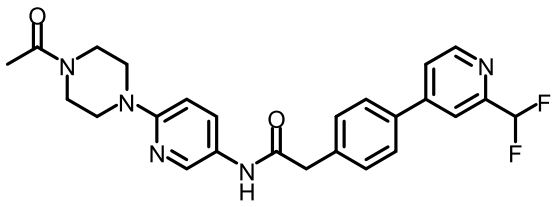
6. Composto, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

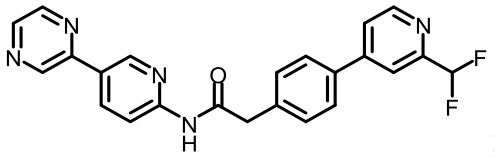
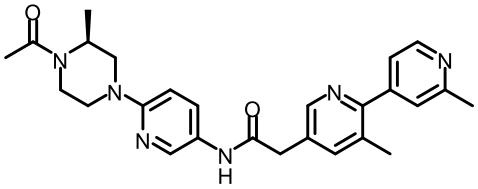
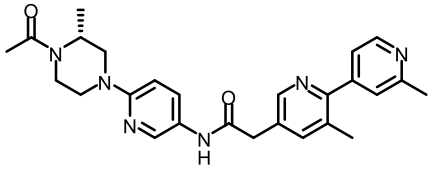
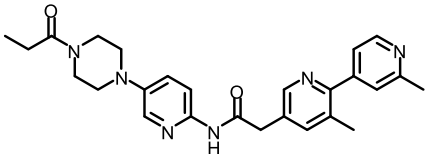
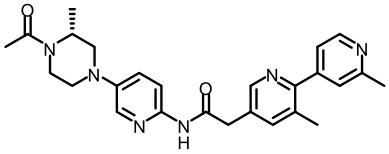
1	 ;
43	 ;
47	 ;
48	 ;
57	 ;
58	 ;
66	 ;

67	 ;
69	 ;
70	 ;
72	 ;
73	 ;
82	 ;
85	 ;
90	 ;

91	 ;
92	 ;
93	 ;
98	 ;
99	 ;
101	 ;
106	 ;
107	 ;

113	 ;
119	 ;
125	 ;
127	 ;
131	 ;
132	 ;
138	 ;
142	 ;
144	 ;

158	 ;
161	 ;
162	 ;
176	 ;
195	 ;
198	 ;
201	 ;
202	 ;

203	 ;
163	 ;
164	 ;
174	 ; e
186	 ;

ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 6, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado de pirazinila, piridinila, piradazinila e piperazinila, sendo que cada pirazinila, piridinila, piradazinila ou piperazinila de Z é opcionalmente substituída com um grupo R^6.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é um sal de ácido fumárico do dito composto.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um veículo fisiologicamente aceitável.