

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

(21) **PI0609437-6 A2**

(22) Data de Depósito: 24/03/2006

(43) Data da Publicação: 06/04/2010
(RPI 2048)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 413/14 (2010.01)

C07D 471/04 (2010.01)

C07D 487/04 (2010.01)

A61K 31/519 (2010.01)

A61K 31/5365 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSTOS**

(30) Prioridade Unionista: 25/03/2005 US 60/665,315

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es): ANTHONY WILLIAM JAMES COOPER, BETH
A. NORTON, JAMES FRANCIS CALLAHAN, JEFFREY C. BOEHM,
NEYSA NEVINS, STEFANO LIVIA, ZEHONG WAN

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2006010855 de 24/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/104915 de 05/10/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS. Nova 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
2,4,8- trissubstituída substituída, contendo compostos e composições,
e seus usos na terapia como inibidores da CSPB/RP/p38 quinase.

"COMPOSTOS"

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Essa invenção se refere aos novos compostos e a seu uso como medicamentos, particularmente como inibidores da p38 quinase, para o tratamento de certas doenças e condições.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A transdução do sinal intracelular é a forma pela qual as células respondem ao estímulo extracelular. Indiferentemente da natureza do receptor da superfície celular (por exemplo, proteína tirosina quinase ou proteína G acoplada de sete transmembranas, proteína quinases e fosfatases, juntamente com fosfolipases são a maquinaria essencial pela qual o sinal é ainda transmitido na célula [Marshall, J. C. Cell, 80, 179-278 (1995)]. Proteínas quinases podem ser categorizadas em cinco classes com as duas classes principais sendo a das tirosinas quinases e a das serina/treonina quinases, dependendo se a enzima fosforila o(s) seu(s) substrato(s) em tirosina(s) específica(s) ou em resíduo(s) de serina/treonina(s) [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) p. 3, Hunter, T.; Sefton, B. M.; eds. vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

As principais vias intracelulares relacionadas, as quinases ativadas por mitógeno, ou MAPKs, são agora entendidas como transdutores de sinais a partir de muitos estímulos extracelulares, tais como estresse ambiental, agentes infecciosos, citocinas e fatores de crescimento. AS

MAPKs modulam a atividade de numerosas funções celulares, tais como translocação e ativação de fatores de transcrição que controlam a transcrição de moléculas efetoras tais como as citocinas, COX-2, iNOS; a atividade das quinases à jusante que efetuam a tradução dos RNAs; e as vias do ciclo celular através da transcrição ou modificação de enzimas. Uma dessas três principais vias é a via da p38 MAPK, a qual se refere na maioria dos tipos celulares à isoforma p38 α , a qual é onipresentemente expressa. O papel da p38 numa multi-
10 dão de funções, particularmente relacionadas com a resposta inflamatória, foi elucidado usando inibidores seletivos da p38 em vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Essas funções foram extensivamente revisadas e um resumo pode ser encontrado em Nature Reviews [Kumar, S. Nature Rev. Drug
15 Discovery, 2:717 (2003)].

Os estímulos extracelulares, tais como aqueles descritos acima, são gerados numa variedade de doenças crônicas, as quais são agora entendidas como tendo uma patologia subjacente nomeada inflamação. Um insulto
20 ambiental ou um dano celular local ativa as vias da resposta celular, incluindo, mas sem se limitar, à p38; células locais, então, geram citocinas e quimiocinas, que por sua vez recrutam linfócitos, tais como neutrófilos e outros granulócitos. Numa resposta secundária, as conseqüências
25 incluem o recrutamento de linfócitos adicionais, tais como células fagocíticas adicionais ou células T citotóxicas e, enfim, a resposta imune adaptativa é iniciada através da ativação de células T. Não é atualmente completamente enten-

dido como essa resposta inflamatória aguda se torna uma resposta crônica levando a doenças tais como artrite reumatóide (RA), aterosclerose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença do intestino inflamatória (IBD), etc. Todavia, as características da inflamação são reconhecidas por contribuir para um grande número de doenças crônicas e vias, tal como a via da p38, são aceitas por contribuir para o início das doenças inflamatórias.

Por exemplo, aterosclerose é considerada como uma doença inflamatória crônica, a qual se desenvolve em resposta ao ferimento da parede vascular e é caracterizada pelo desenvolvimento complexo de um ateroma oclusivo e protrombótico. A patogênese dessa lesão geralmente envolve a disfunção endotelial (NO biodisponível reduzido), a expressão de moléculas de adesão, a adesão e infiltração de leucócitos, citocina e geração de fator de crescimento, acúmulo de células espumosas, expansão de matriz e lipídeo extracelular, ativação das metaloproteases da matriz (MMPs) e proliferação das células do músculo liso vasculares.

A descoberta da p38 (inicialmente nomeada CSBP, agora p38/ as isoformas p38 α e p38 β são os alvos dos compostos descritos) proporcionou um mecanismo de ação de uma classe de compostos antiinflamatórios para os quais SK&F 86002 foi o exemplo prototípico. Esses compostos inibiram a síntese da IL-1 e do TNF em monócitos humanos em concentrações na faixa de μ M baixa [Lee, et al, Int. J. Immunopharmac. 10(7), 835(1988)] e exibiram atividade em modelos animais os quais são refratários aos inibidores da

ciclooxigenase [Lee; et al, *Annals N. Y. Acad. Sci.*, 696, 149 (1993)].

O mecanismo pelo qual os sinais de estresse (incluindo infecção bacteriana e viral, citocinas proinfla-
5 matórias, oxidantes, luz UV e estresse osmótico) ativam a p38 é através da ativação de quinases à montante da p38, as quais, por sua vez, fosforilam p38 na treonina 180 e na tirosina 182, resultando na ativação da p38. MAPKAP quinase 2 e MAPKAP quinase 3 foram identificadas como substratos à
10 jusante de CSPB/p38, os quais por sua vez fosforilam a proteína do choque térmico Hsp27 e outros substratos. Substratos à jusante adicionais conhecidos por serem fosforilados pela p38 incluem quinases (Mnk1/2, MSK1/2 e a PRAK) e fatores de transcrição (CHOP, MEF2, ATF2 e CREB). Enquanto
15 muitas das vias sinalizadoras requeridas para a transdução do estímulo de estresse permanecem desconhecidas, parece claro que muitos dos substratos para a p38 listados acima estão envolvidos. [Cohen, P. *Trends Cell Biol.* 353-361 (1997) e Lee, J. C. et al, *Pharmacol. Ther.* vol. 82, nos. 2-
20 3, pp. 389-397, 1999]. Também estão aparecendo evidências de que a p38 está envolvida na modulação da atividade da via de sinalização NF- κ B através de um papel na fosforilação ou acetilação da histona, ou através da redução da competência de transcrição do complexo NF- κ B [Saccini, S. *Nature Immunol.* 3: 69-75, (2002); Carter, AB et al *J Biol Chem* 274: 30858-63 (1999)]. Finalmente, um papel para a p38 na
25 geração de resposta aos IFNs através da ativação pelo receptor de IFN do tipo I foi descrito [Platanias, *Pharmacol.*

Therap. 98:129-142 (2003)]. A ativação da p38 está envolvida na regulação transcricional dos genes sensíveis ao IFN através da modificação de fatores de transcrição específicos que se ligam aos elementos promotores nesses genes. A fosforilação direta dos STATS pela p38 não foi conclusivamente demonstrada.

Além da inibição da IL-1 e da supra-regulação do TNF em resposta a um estímulo inflamatório, inibidores da p38 quinase (por exemplo, SK&F 86002 e SB-203580) são eficazes numa variedade de diferentes tipos celulares no decréscimo da síntese de uma ampla variedade de proteínas proinflamatórias incluindo IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES e COX-2. Também foi demonstrado que os inibidores da p38 quinase também suprimem a expressão de VCAM-1 induzida por TNF nas células endoteliais, a fosforilação induzida por TNF e a ativação de PLA2 citosólico e a síntese de collagenase e estromelisin estimulada pela IL-1. Esses e dados adicionais demonstram que a p38 está envolvida não apenas na síntese de citocina em resposta ao estresse, mas também na propagação da conseqüente sinalização da citocina [CSBP/P38 kinase revista em Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361(1997)].

Interleucina-1 (IL-1) e Fator de Necrose Tumoral (TNF) são importantes citocinas inflamatórias produzidas por uma variedade de células, tais como monócitos, macrófagos e células do músculo liso. Foi demonstrado que a IL-1 mediou uma variedade de atividades biológicas consideradas como sendo importantes na imunorregulação e em outras condições fisiológicas, tal como inflamação [Ver, por exemplo,

Dinarello et al., Rev. Infect. Disease, 6, 51 (1984)]. A miríade de atividades biológicas conhecidas da IL-1 incluem a ativação das células T auxiliares, indução de febre, estímulo de prostaglandina ou produção de colagenase, quimiotaxia de neutrófilo, indução das proteínas de fase aguda e a supressão dos níveis de ferro plasmáticos.

Existem muitos estados de doença nos quais a produção excessiva ou sub-regulada de IL-1 é implicada na exacerbação e/ou causa de doença. Esses incluem artrite reumatóide, osteoartrite, endotoxemia e/ou síndrome do choque tóxico, outros estados de doença inflamatória aguda ou crônica, tais como a reação inflamatória induzida pela endotoxina ou doença do intestino inflamatória; tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, caquexia, artrite psoriática, síndrome de Reiter, artrite reumatóide, gota, artrite traumática, artrite em rubéola e sinovite aguda. Evidência também liga a atividade da IL-1 a diabetes e às células β pancreáticas [revisão das atividades biológicas as quais foram atribuídas a IL-1 Dinarello, J. Clinical Immunology. 5 (5), 287-297 (1985)].

A produção de TNF excessiva ou desregulada foi implicada na mediação ou exacerbação de uma variedade de doenças incluindo artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas; sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram negativa, síndrome do choque tóxico, síndrome da angustia respiratória adulta, malária cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica, silicose, sarcoisose pulmonar, doenças

de reabsorção óssea, injúria de reperfusão, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições de aloenxerto, febre e mialgias devido à infecção, tais como influenza, caquexia secundária à infecção ou malignidade, caquexia, secundária à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), AIDS, ARC(complexo relacionado com a AIDS), formação de quelóide, formação de tecido de cicatriz, doença de Crohn, colite ulcerativa ou pirose.

Doenças inflamatórias também são marcadas por aumentos na IL-6 e na proteína C-reativa (CRP), ambos os quais são sensíveis à inibição pelos inibidores da p38. A estimulação por IL-6 da produção de CRP é diretamente inibida pelos inibidores da p38 nas células endoteliais vasculares humanas, e CRP é produzida pelos hepatócitos em resposta a IL-6. CRP é considerada um principal fator de risco para doença cardiovascular [Circulation 2003.107: 363-369] e pode ser um fator de risco independente significativo para a doença pulmonar obstrutiva crônica [Circulation 2003. 107: 1514-1519]. IL-6 também é supra-regulada na endometriose [Bedaiwy et al., 2002, Human Reproduction 17: 426-431; Witz, 2000, Fertility and Sterility 73: 212-214].

Interleucina-8 (IL-8) e RANTES são fatores quimiotáticos produzidos por vários tipos celulares incluindo células mononucleares, fibroblastos, células endoteliais, células epiteliais, neutrófilos e células T. A produção de quimiocina é induzida por estímulo proinflamatório tal como IL-1, TNF ou lipopolissacarídeo (LPS), ou infecção viral. IL-8 estimula uma variedade de funções *in vitro*. Ele foi

demonstrado ter propriedades quimioatratoras para neutrófilos, linfócitos T e basófilos. Além disso, ele induz a liberação de histamina a partir de basófilos tanto de indivíduos normais quanto atópicos, assim como a liberação de enzimas lisossomais e de eclosão respiratória de neutrófilos. Também foi demonstrado que a IL-8 aumenta a expressão de superfície do Mac-1 (CD11b/CD18) em neutrófilos sem a síntese da proteína *de novo*, a qual pode contribuir para a adesão aumentada dos neutrófilos às células endoteliais vasculares. Muitas doenças são caracterizadas pela infiltração massiva de neutrófilos. Condições tais como a doença pulmonar obstrutiva crônica associadas com um aumento na produção de IL-8 poderiam se beneficiar por compostos os quais são supressivos da produção de IL-8. RANTES é produzido por células tais como células epiteliais e músculo liso das vias aéreas em resposta à infecção ou ao estímulo de citocina. Sua principal quimioatração é para os subtipos de célula T e para monócitos conduzidos pelo sangue.

IL-1, TNF e outras citocinas afetam uma ampla variedade de células e tecidos e essas citocinas, assim como outras citocinas derivadas de leucócitos são importantes como mediadores inflamatórios críticos de uma ampla variedade de estados e condições de doenças. A inibição dessas citocinas é de benefício no controle, redução e alívio de muitos desses estados de doença.

Além do envolvimento da sinalização por p38 na produção de IL-1, TNF, IL-8, IL-6, GM-CSF, COX-2, collagenase e estromelisina, a transdução de sinal através de CSBP/p38 é

necessária para as funções efetoras de várias dessas mesmas proteínas proinflamatórias mais muitas outras. Por exemplo, fatores de crescimento tais como VEGF, PDGF, NGF sinalizam através de receptores de superfície, os quais, por sua vez, 5 ativam as vias de sinalização celular incluindo p38 MAPK [Ono, K. e Han, J., Cellular Signalling, 12 1-13 (2000); Kyriakis, JM e Avruch, J. Physiol Rev 81: 807-869 (2001)]. TGF α , uma molécula chave no controle da resposta inflamatória, também ativa a p38 como uma consequência da 10 ação do receptor TGF β . O envolvimento de CSBP/p38 nas múltiplas vias de transdução de sinal induzido por estresse proporciona uma análise racional para a utilidade potencial de CSBP/p38 no tratamento de doenças resultantes da ativação excessiva e destrutiva do sistema imune, ou inflamação 15 crônica. Essa expectativa é apoiada pelas atividades potentes e diversas descritas para os inibidores da CSBP/p38 quinase [Badger, et al, J. Pharm. Exp. Thera. 279 (3): 1453-1461, (1996); Griswold, et al, Pharmacol. Comm. 7, 323-229 (1996); Jackson, et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284, 687-692 (1998); Underwood, et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 281- 20 288 (2000); Badger, et al, Arthritis Rheum. 43, 175-183 (2000)].

Inflamação crônica também é caracterizada pelo remodelamento contínuo e pelo reparo do tecido afetado 25 levando, em alguns casos, ao excesso de tecido fibrótico. Um papel para a p38 MAPK na fibrose é sustentado pelas descobertas de que essa enzima medeia a sinalização do fator de crescimento transformante beta (TGF- β) nos marcadores e

proteínas de fibrose. Por exemplo, foi demonstrado que o TGF- β aumenta a atividade da quinase da p38 MAPK através da quinase ativada por TGF- β TAK-1 (Hanafusa et al., 1999, J. Biol. Chem. 274: 27161-27167). Além disso, o inibidor da p38 SB-242235 inibiu os aumentos induzidos pelo TGF- β na fibronectina e trombospondina (Laping et al., 2002, Molec. Pharmacol. 62:58-64). Esses resultados mostram que a p38 MAPK é um intermediário de sinalização chave para o efeito da citocina profibrótica TGF- β em componentes da matriz extracelular e em marcadores da fibrose.

P38 também desempenha um papel no direcionamento da sobrevivência e apoptose das células em resposta aos vários estímulos. Tanto a sobrevivência quanto a apoptose podem ser regulados pela p38 dependendo do estímulo e do tipo celular Morin e Huot, Cancer Research. 64: 1893-1898 (2004)]. Por exemplo, TGF beta pode estimular a apoptose em hepatócitos de murinos através da ativação de gadd45b, uma proteína envolvida no controle do ciclo celular, num processo mediado pela p38 [Yoo et al, J. Biol. Chem. 278:43001-43007, (2003)]. Numa via de resposta diferente, o estresse por UV pode ativar a p38 e desencadear a apoptose de uma célula danificada. Também foi demonstrado que a P38 promove a sobrevivência dos linfócitos em resposta ao estresse, incluindo neutrófilos e as células CD8+ T.

Ainda permanece uma necessidade para o tratamento, nesse campo, para compostos os quais sejam fármacos anti-inflamatórios supressivos da citocina, isto é, compostos os quais sejam capazes de inibir a CSBP/p38/RK quinase. A

presente invenção é direcionada a tais novos compostos, os quais são inibidores da p38 quinase.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Essa invenção se refere aos novos compostos de
5 Fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1), e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou seus derivados fisiologicamente funcionais; e composições farmacêuticas compreendendo um composto
10 de (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1), e sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou seus derivados fisiologicamente funcionais; e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 A invenção se refere a um método de tratamento de uma doença mediada pela CSBP/RK/p38 quinase num mamífero necessitado disso, o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e
20 (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1).

Essa invenção também se refere a um método de inibição de citocinas e ao tratamento de uma doença mediada por citocina, num mamífero necessitado disso, o qual compreende
25 a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1).

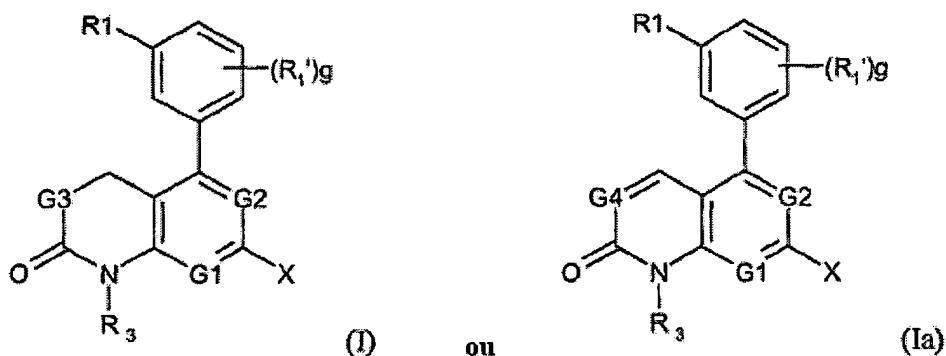
Essa invenção também se refere a um método de inibição de produção de IL-1 num mamífero necessitado disso, o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e (Ia),
5 (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1).

Essa invenção também se refere a um método de inibição da produção de IL-6 num mamífero necessitado disso, o qual compreende a administração ao referido mamífero de
10 uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1).

Essa invenção também se refere a um método de inibição da produção de IL-8 num mamífero necessitado disso, o
15 qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1).

Essa invenção também se refere a um método de inibição da produção de TNF num mamífero necessitado disso, o
20 qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1).

25 Concordantemente, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) e (Ia), com a estrutura:



em que

G_1 , e G_2 são independentemente nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

5. R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$,
 $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$ ou
 $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-
 10 substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,
 SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{OR}_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
 cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-
 aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção hete-
 15 rociclicilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio,
 podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$,
 $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ ou
 $\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q')$;

20 X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
 opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 5 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídos, ou R_q e R_q' ,
 10 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, possa ser opcionalmente substituído; ou

R_2 é a porção $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})\text{q}'\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})\text{qC}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$, ou
 20 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})\text{q}'(\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,
 25 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-

ciclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente seleciona-

dos em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , ciclo-

alquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclolalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo
5 hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_{d'} são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, ou cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser
10 opcionalmente substituída; ou R_d e R_{d'}, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_{9'};

15 g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

20 m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

25 t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de

1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

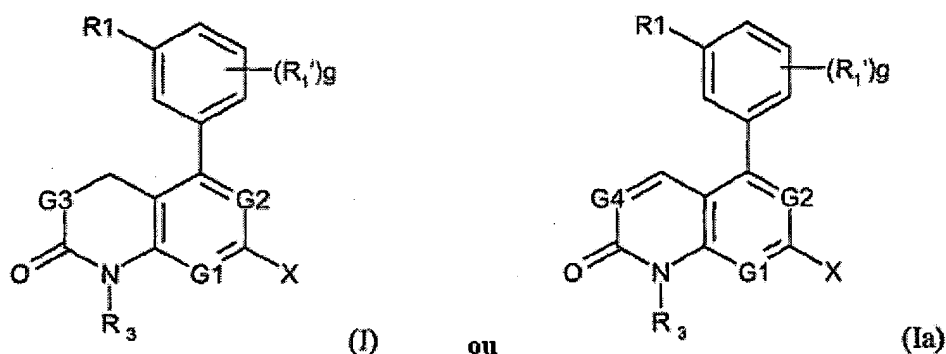
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a novos compostos de (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1), e a um solvato sal farmacologicamente aceitável ou a um derivado fisiologicamente funcional seu. Como será prontamente reconhecido, a diferença entre os compostos de fórmula (I) e (Ia) se baseia na insaturação do sistema de anel. A diferença entre o composto de fórmula (I) e (Ia) e os compostos de fórmula (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI) e (VIa-VIi), etc., se baseia na substituição do anel na porção aril ou heteroaril do substituinte R₁, e na posição do anel no(s) nitrogênio(s) para a porção piridil ou pirimidina, onde aplicável.

Os respectivos termos R₁, R₂, R_x, X e R₃, etc. são os mesmos para ambos os grupos dentro das próprias fórmulas, por exemplo, na fórmula (I) e (Ia), e exceto para os termos adicionais G5/G6/G7/G8, aplicáveis por todas as fórmulas aqui. Para os propósitos daqui, tudo aplicável à Fórmula (I) também é aplicável à Fórmula (Ia), a não ser que seja indicado de outra forma, e para os compostos restantes de Fórmula (II) e (IIa), etc., a não ser que seja especificado de outra forma.

É reconhecido que para os compostos de Fórmula (I) e (Ia), em que G_3 e G_4 são ambos carbonos, e G_1 e G_2 são ambos nitrogênio, o sistema de anel central é considerado uma 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona 2,4,8-trissubstituída.

5 Os compostos de Fórmula (I) e (Ia) são ainda representados pela estrutura



em que

G_1 , e G_2 são independentemente nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

10 G_4 é CH ;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')$, $C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$ ou $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

15 R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v'NR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v'C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v'OR_{13}$;

20 X é R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_n'N(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_n'N(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_n'NR_4R_{14}$, $(CH_2)_n'N(R_2')(R_2'')$ ou $N(R_{10}')R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}

opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-$
 CH_2- , $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada
 5 ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
 ciclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por
 10 hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' ,
 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5
 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional
 selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

15 A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído,
 heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, hete-
 roarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído,
 heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, hete-
 20 roarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , ciclo-
 alquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
 25 ciclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidro-
 gênio, podem ser opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes,
 independentemente, em cada ocorrência por alquil C_{1-10} , alquil
 C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , ciclo-

alquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇,
 cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, halogênio, -C(O), ciano,
 nitro, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil
 C₁₋₁₀, heterocíclico, heterociclilalquil C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_n
 NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nNR_eRe'alquil C₁₋₄-NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_n
 S(O)₂NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')
 C(=N(R₁₀'))NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eRe',
 10 (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR_eRe' ou (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇; ou em
 que R₂ é a porção (CR₁₀R₂₀)q'X₁(CR₁₀R₂₀)qC(A₁)(A₂)(A₃), ou
 (CR₁₀R₂₀)q'(C(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀,
 cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀,
 15 10, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou
 heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções,
 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída de
 1 a 4 vezes, independentemente, por alquil C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀
 halo-substituído, alquenil C₂₋₁₀, alquinil C₂₋₁₀, cicloalquil
 20 C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇, ciclo-
 alquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, halogênio, -C(O), ciano, nitro,
 aril, arilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ hetero-
 cíclico, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_n
 25 NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nNR_eRe'alquil C₁₋₄-NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_n
 S(O)₂NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eRe', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')

$C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , ciclo-
alquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
5 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
ciclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidro-
gênio, podem ser opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes,
independentemente em cada ocorrência por alquil C_{1-10} , alquil
 C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , ciclo-
10 alquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} ,
cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, $-C(O)$, ciano,
nitro, aril, arilalquil C_{1-10} , heterocíclico, heteroci-
clilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_n$
 OR_6 , $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$,
15 $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$ alquil $C_{1-4}-NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$,
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_n$
20 $N(R_{10}')C(Z)OR_7$; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})t'X_1$
 $(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-
aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterocicli-
25 lalquil C_{1-10} , e

em que todas as porções são todas opcionalmente
substituídas uma ou mais vezes, independentemente em cada
ocorrência, por hidrogênio, halogênio, nitro, alquil C_{1-10} ,

alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$,
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$,
 5 $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n$
 $OC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN$
 $(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)$
 $NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_{16}R_{26}$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados
 10 em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil
 C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril,
 arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico,
 heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} ; ou o R_4 e R_{14} , juntos
 com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel
 15 heterocíclico não substituído ou substituído de 4 a 7
 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo
 adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio; e

em que as porções alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} ,
 cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril
 20 e heteroarilalquil C_{1-4} , e o anel ciclizado R_4 e R_{14} são
 opcionalmente substituídos, de 1 a 4 vezes, independen-
 temente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil
 C_{1-10} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-
 substituído; alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; SR_5 ;
 25 $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4'R_{14}'$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')$
 $C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_4R_{14}'$; $NR_4'C(O)$ alquil C_{1-10} ;
 $NR_4'C(O)$ aril' $NR_4'R_{14}'$; ciano; nitro; cicloalquil C_{3-7} ; ciclo-
 alquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; um aril não-substituído ou substi-

tuído, ou um arilalquil C_{1-4} ; um heterocíclico não-substituído ou substituído, ou um alquil C_{1-4} heterocíclico, um heteroaril não-substituído ou substituído, ou um heteroalquil C_{1-4} , e em que esses grupos aril, heterocíclico e heteroaril contendo porções são substituídos uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio; alquil C_{1-4} , hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi substituído/alcóxi C_{1-4} ; $S(O)_m$ alquil; amino, alquilamino C_{1-4} mono e dissustituído ou CF_3 ;

10 R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' podem ciclizar juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

15 R_4'' e R_{14}'' são, cada um, independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4'' e R_{14}'' juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, ciclizam para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

20 R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_6 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil, heterociclilalquil C_{1-10} ,

aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₁₀, em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, são opcionalmente substituídas;

R₇ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção alquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heterocíclico, heterociclilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R₈ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ halo-substituído, alquenil C₂₋₄, alquinil C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclilalquil C₁₋₄, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas;

R₉ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, C(Z)R₆, alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou um arilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído;

R₉' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄;

R₁₀ e R₂₀ são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄;

R₁₀' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄;

R₁₁ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} ,
 5 cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} ,
 10 cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{15} e R_{25} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -
 20 alquil C_{1-4} , aril ou arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas. ou R_5 e R_{25} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel
 25 heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9 ; e

em que essas porções, excluindo hidrogênio, são

opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente
 em cada ocorrência por halogênio; hidroxila; alquil C₁₋₁₀
 hidróxi substituído; alcóxi C₁₋₁₀; alcóxi C₁₋₁₀ halo-
 substituído; alquil C₁₋₄; alquil C₁₋₄ halo-substituído; SR₅;
 5 S(O)R₅; S(O)₂R₅; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O)alquil
 C₁₋₁₀; NR₄'C(O)aril; NR₄'R₁₄'; ciano; nitro; alquil C₁₋₁₀;
 cicloalquil C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀; alquil C₁₋₁₀
 halo-substituído; aril, arilalquil C₁₋₄, heterocíclico,
 alquil C₁₋₄ heterocíclico, heteroaril ou heteroalquil C₁₋₄, e
 10 em que esses grupos aril, heterocíclico e heteroaril
 contendo porções também podem ser substituídos uma ou duas
 vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio,
 alquil C₁₋₄, hidroxila, alquil C₁₋₄ hidróxi-substituído,
 alcóxi C₁₋₁₀, S(O)_malquil C₁₋₄; amino, alquilamino C₁₋₄ mono e
 15 dissustituído; alquil C₁₋₄ ou CF₃;

R₁₆ e R₂₆ são cada um independentemente selecio-
 nados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil
 C₁₋₄; ou o R₁₆ e R₂₆, juntamente com o nitrogênio ao qual eles
 estão ligados, formam um anel heterocíclico não-substituído
 20 ou substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente
 contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio,
 enxofre ou NR₉';

R₂₁ e R₃₁ são, cada um, independentemente selecio-
 nados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C₁₋₄, ou
 25 R₂₁' e R₃₁', juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão
 ligados, ciclizam para formar um anel de 5 a 7 membros, o
 qual contém opcionalmente um heteroátomo adicional selecio-
 nado dentre oxigênio, enxofre ou NR₉';

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou uma porção heterociclicilalquil C_{1-10} ;

5 cujas porções podem todas ser opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi substituído; alquil C_{1-10} alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; OR_8 ; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_{15}R_{25}$; ciano; 10 nitro; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})S-Z'-$, cicloalquil C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; um aril ou arilalquil opcionalmente substituído, um heteroaril e um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, e um heterocíclico e um alquil heterocíclico C_{1-10} opcionalmente 15 substituído, e em que esses grupos aril, heteroaril e heterocíclicos contendo porções também podem ser substituídos de uma a duas vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, hidroxila, alquil substituído com hidroxila, alcóxi C_{1-10} , alquil $S(O)_m$ alquil C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} 20 mono & dissustituído, alquil C_{1-4} ou CF_3 ;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , ou o R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, 25 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ; e

em que as porções R_d e R_d' , as quais são alquil

C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e o anel ciclizado R_d e R_d' são substituídos, de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-4} halo-substituído, hidroxila, alquil C_{1-4} hidróxi substituído, alcóxi C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} halo-substituído, $S(O)mR_f$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $C(O)NR_4'R_{14}'$; $NR_4'C(O)$ alquil C_{1-4} ; $S(O)_2NR_4'R_{14}'$ alquil C_{1-4} , $NR_4'R_{14}'S(O)_2$ alquil C_{1-4} , ou $NR_4'R_{14}'$;

R_e e R_e' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} ; ou R_e e R_e' , juntamente com o nitrogênio ao qual elas estão ligadas, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou nitrogênio; e

em que cada uma dessas partes, excluindo hidrogênio, pode ser substituída de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; amino, alquilamino C_{1-4} mono e dissustituído, $S(O)mR_f'$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_dR_d'$; $C(O)NR_4'R_{14}'$; $NR_4'C(O)$ alquil C_{1-10} ; $NR_4'C(O)$ aril; ciano; nitro; alquil C_{1-10} ; cicloalquil C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-4} , heteroaril ou heteroalquil C_{1-4} , e em que essas porções contendo aril, heterocíclico e heteroaril podem ser opcio-

nalmente substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-4} , hidroxila, alquil C_{1-4} hidróxi substituído, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquil, amino, alquilamino C_{1-4} mono & dissustituído, alquil C_{1-4} ou CF_3 ;

5 R_f é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção alquil C_{1-10} , arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou um alquil C_{1-10} heterocíclico, e em que essas porções podem ser opcionalmente substituídas;

10 R_j é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterocíclico ou alquil C_{1-4} heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

25 m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

5 s é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de um número inteiro com um valor de 1, 2 ou 3;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre;

10 Z' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

e um sal farmacêuticamente aceitável seu, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Adequadamente, para os compostos de Fórmula (I) e
15 (Ia), e para as fórmulas remanescentes aqui descritas, R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')C(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $N(R_{10}')OC(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$;

20 Numa modalidade da invenção, R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $N(R_{10}')C(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$. Em outra modalidade da invenção, R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$.

Adequadamente, R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v' C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$.

25 Numa modalidade, R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído. Em outra modalidade, R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de

flúor, cloro, metil ou CF_3 .

Adequadamente, g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4. Numa modalidade da invenção, g é 0, 1 ou 2.

5 Para compostos de Fórmula (I) e (Ia), quando R_1' é substituído num anel fenil na posição orto, uma segunda porção R_1' também é substituída no anel, então preferivelmente a segunda substituição não está na outra posição orto. Adequadamente, o anel fenil está substituído na posição 2 e, 10 caso um segundo substituinte esteja presente, na posição 3 com a porção R_1 na posição 5. Alternativamente, a porção R_1' pode estar na outra posição 2-orto e a porção R_1 e a porção R_1 na posição 3, o que mudará a numeração da posição do anel.

15 Adequadamente, R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-5} , cicloalquil C_{3-5} -alquil C_{1-4} ou R_d e R_d' juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente 20 substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' , e em que as porções R_d e R_d' , as quais são alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} e o anel R_d e R_d' ciclizado são opcionalmente substituídos, de 1 25 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; alquil C_{1-4} halo-substituído; hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-4} ; alquil C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} halo-substituído; S(O)mRf ; C(O)Rj ; C(O)ORj , $\text{C(O)NR}_4'\text{R}_{14}'$;

$\text{NR}_4'\text{C}(\text{O})\text{alquil C}_{1-4}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4'\text{R}_{14}'\text{alquil C}_{1-4}$, $\text{NR}_4'\text{R}_{14}'\text{S}(\text{O})_2\text{alquil C}_{1-4}$, ou $\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$.

Adequadamente, R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} .

5 Adequadamente, Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre.

Adequadamente, v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2.

10 Adequadamente, v' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2.

Adequadamente, R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} .

15 Adequadamente, R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} .

20 Adequadamente, R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituídas;

25 Adequadamente, R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril,

arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíil ou heterociclílalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída de 1 a 4 vezes independentemente em cada
 5 ocorrência por halogênio; alquil C_{1-4} halo-substituído; alquil C_{1-4} ; hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} halo-substituído; $S(O)_m$ alquil C_{1-4} ; $-C(O)$, $C(O)$ alquil C_{1-4} ; ou $NR_{21}'R_{31}'$.

Adequadamente, R_{21}' e R_{31}' são cada um independenten-
 10 temente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_{21}' ou R_{31}' juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, ciclizam para formar um heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros no anel, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional
 15 selecionado a partir de O/N/S.

Adequadamente, R_b é uma porção hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou heterociclílalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo
 20 hidrogênio, são todas opcionalmente substituídas.

AS porções R_b , excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas, uma ou mais vezes, preferivelmente 1 a 4 vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio, tal como flúor, cloro, bromo ou iodo; hidroxila;
 25 alquil C_{1-10} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-10} , tal como metóxi ou etóxi; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; OR_8 , tal como metóxi, etóxi ou fenóxi; SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, tal como metiltio, metilsulfinil ou metilsulfonil; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$;

$C(O)NR_4''R_{14}''$; ciano; nitro; $NR_{15}R_{25}$; $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'-$, alquil C_{1-10} ; cicloalquil C_{3-7} ou um grupo cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , tal como ciclopropil, ou ciclopropilmetil, ou ciclopropiletil, etc; alquil C_{1-10} halo-substituído, tal como
 5 CF_2CF_2H , CH_2CF_3 ou CF_3 ; um aril opcionalmente substituído, tal como fenil, ou um arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, tal como benzil ou fenetil; um heterocíclico opcionalmente substituído ou alquil C_{1-10} heterocíclico, ou um heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquil
 10 C_{1-10} , e em que essas porções contendo aril, heteroaril e heterocíclico também podem ser substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio, hidroxila, alquil hidróxi-substituído, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquil, amino, alquilamino C_{1-4} mono & dissustituído,
 15 alquil C_{1-4} ou CF_3 .

A porção $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'-$ forma um anel cíclico, tal como um anel dioxalano.

Adequadamente, Z' é independentemente em cada ocorrência selecionado dentre oxigênio ou enxofre.

20 Adequadamente, s é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de um número inteiro com um valor de 1, 2 ou 3.

25 Adequadamente, R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_{14}'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_{14}'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH .

Adequadamente, R_{14}' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidro-

gênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' podem ciclizar juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' . Adequadamente, quando R_4' e R_{14}' ciclizam para formar um anel opcionalmente substituído, tais anéis incluem, mas não estão limitados, à pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolino e tiomorfolino (incluindo a oxidação do enxofre).

10 Adequadamente, R_4'' e R_{14}'' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-10} , ou R_4'' e R_{14}'' podem ciclizar juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo
15 adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' . Adequadamente, quando R_4'' e R_{14}'' ciclizam para formar um anel opcionalmente substituído, tais anéis incluem, mas não estão limitados, à pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolino e tiomorfolino (incluindo a oxidação do enxofre).

20 Adequadamente, R_f é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção hidrogênio, alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou um alquil C_{1-10} heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente
25 substituídas.

Adequadamente, R_j é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção de alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} ,

heterocíclico ou alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, e em que cada uma dessas porções podem ser opcionalmente substituídas;

Adequadamente, quando R_b é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, a porção inclui, mas não está limitada, a um metil, etil, n-propil, isopropil, t-butil, n-butil, isobutil, 1,2-dimetilpropil, 2,2-dimetilpropil, heptil, 2-metilpropil; um alquil halo-substituído, tal como 2,2,2-trifluroetil, trifluormetil, 2-fluoretil; um alquil ciano substituído, tal como cianometil, cianoetil; um alquil alcóxi, tio ou hidróxi substituído, tal como 2-metoxietil, 2-hidroxipropil ou serinol, ou um etiltioetil.

Numa modalidade alternativa, quando R_b é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, a porção é um grupo metil, etil, n-propil, isopropil, t-butil, n-butil, ou 2,2-dimetilpropil ou 2-hidroxipropil.

Adequadamente, quando R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, ou heteroarilalquil, a porção contendo heteroaril inclui, mas não está limitada, a furil, piranil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, oxadiazolil, oxatiadiazolil, triazolil, tetrazolil, tiadiazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil e uracil, indolil, isoindolil, indazolil, indolizinil, azaindolil, benzoxazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotiofenil, quinolil, isoquinolil, quinazolinil, quinoxalinil, naftiridinil, cinnolinil, purinil e ftalazinil.

Numa modalidade, quando R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, ele é um 1,3-tiazol-2-il ou 5-

metil-1,3-tiazol-2-il, isoquinolinil, tiofeno, por exemplo, um 3-tiofeno, indol-5-il, piridinil, por exemplo, um piridin-3-il, ou piridino-4-il, indazolil, benzotiazolil, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-il, 1H-imidazol-4-il ou 1H-imidazol-4-iletal. Além disso, o anel heteroaril é um anel tiazolil, piridil ou tiofeno opcionalmente substituído. Preferivelmente, R_b é um 1,3-tiazol-2-il opcionalmente substituído.

Adequadamente, quando R_b é um heterocíclico opcionalmente substituído, ou heterocicliclilalquil, o heterocíclico contendo a porção inclui, mas não está limitado, a tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno (incluindo versões oxidadas da porção enxofre), azepina, diazepina, aziridinil, pirrolinil, pirrolidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, 3-oxo-1-pirrolidinil, 1,3-benzdioxol-5-il, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino e tiomorfolino (incluindo versões oxidadas da porção enxofre). Numa modalidade, o heterocíclico, o grupo alquil heterocíclico é pirazol-3-il, 4-morfolino, 2-furanil não-substituído e substituído, 2-furanilmetil, 2-tienil, 2-tienilmetil, tetraidro-2H-piran-4-il, tetraidro-2H-piran-4ilmetil, tetraidro-2-furanil ou tetraidro-2-furanilmetil.

Adequadamente, quando R_b é uma porção aril ou arilalquil opcionalmente substituída, a porção contendo aril é não-substituída ou substituída independentemente em cada ocorrência uma ou mais vezes por halogênio, alquil, ciano, OR_8 , SR_5 , $S(O)_2R_5$, $C(O)R_3$, $C(O)OR_3$, $-Z'-(CR_{10}R_{20})_s-Z'$, alquil C_{1-10} halo-substituído ou um aril opcionalmente substituído.

Numa modalidade, R_b é um fenil ou naftileno, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 4-fluorfenil, 2,3-difluorfenil, 2,4-difluorfenil, 3,4-difluorfenil, 3,5-difluorfenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3-cloro-4-fluorfenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 6-metilfenil, 2-metilfenil, 3-aminofenil, 3,4-dimetilfenil, 4-metil-3-fluorfenil, 4-trifluorfenil, 4-etoxifenil, 4-metoxifenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 4-tiometilfenil, 4-acetilfenil, 4-dimetilaminofenil, benzil, fenetil, fenilpropil, 2,3-difluorbenzil, 3,5-difluorbenzil, bifenil, 4'-fluorbifenil, 4-sulfonamido-2-metilfenil ou 3-feniloxifenil, 4-feniloxifenil, 4-(1-piperidinilsulfonil)-fenil ou 3-(aminocarbonil)fenil.

Em outra modalidade, R_b é um fenil, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 4-fluorfenil, 2,4-difluorfenil, 3,4-difluorfenil, 3,5-difluorfenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3-cloro-4-fluorfenil, 4-metil-3-fluorfenil, 4-trifluorfenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-etoxifenil, 4-metoxifenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 4-tiometilfenil, 4-acetilfenil, 4-dimetilaminofenil, bifenil, 4'-fluorbifenil, 4-sulfonamido-2-metilfenil, 3-feniloxifenil, benzil, ou fenetil. Além disso, R_b é um 4-fluorfenil.

Adequadamente, quando R_b é uma porção cicloalquil ou cicloalquilalquil opcionalmente substituída, a porção é um ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, ciclopropilmetil ou ciclopentilmetil. Em outra modalidade, R_b é um grupo ciclopropil ou ciclopropilmetil.

Em outra modalidade, R_b é aril, heteroaril ou alquil C_{1-10} , todos opcionalmente substituídos.

Em outra modalidade, R_b é hidrogênio ou um alquil opcionalmente substituído.

5 Numa modalidade da invenção, R_b é um alquil, tal como propil ou isopropil; heteroaril, tal como tiazolil; um aril, tal como fenil ou 4-F fenil; um arilalquil, ou uma porção cicloalquilalquil, todas opcionalmente substituídas. Em outra modalidade, R_b é alquil, heteroaril ou aril, todos opcionalmente substituídos.

10 Em outra modalidade, R_b é alquil C_{1-10} , heteroaril ou aril, todos opcionalmente substituídos.

Adequadamente, m é independentemente selecionado em cada ocorrência de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2.

15 Para cada uma das variáveis inteiras onde apropriado, por exemplo, n , n' , m , q' , s , t , ou v' , etc. elas são independentemente escolhidas em cada ocorrência.

Adequadamente, R_8 é independentemente selecionado em cada ocorrência de uma porção hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , 20 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes 25 por halogênio; alquil C_{1-4} halo-substituído; alquil C_{1-4} ; cicloalquil C_{3-5} ; cicloalquil C_{3-5} -alquil C_{1-4} ; alquil C_{1-4} halo-substituído; hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-4} ; alcóxi C_{1-4} halo-substituído; $S(O)_m$ alquil C_{1-4} ;

-C(O), C(O)alquil C₁₋₄; NR₂₁'R₃₁', ou um aril ou aralquil, e em que essas porções contendo aril também podem ser substituídas independentemente em cada ocorrência, de uma a duas vezes por halogênio, hidroxila, alquil hidróxi-substituído, alcóxi C₁₋₄, S(O)_malquil C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ mono & dissustituído, alquil C₁₋₄ ou CF₃.

Adequadamente, R₁₅ e R₂₅ são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, aril ou arilalquil C₁₋₄, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₄, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas; ou R₅ e R₂₅, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR₉; e em que essas porções são opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio; hidroxila; alquil C₁₋₁₀ hidróxi substituído; alcóxi C₁₋₁₀; alcóxi C₁₋₁₀ halo-substituído; alquil C₁₋₄; SR₅; S(O)R₅; S(O)₂R₅; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O)alquil C₁₋₁₀; NR₄'C(O)aril; NR₄'R₁₄'; ciano; nitro; alquil C₁₋₁₀; cicloalquil C₃₋₇; cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀; alquil C₁₋₁₀ halo-substituído; aril, arilalquil C₁₋₄, heterocíclico, alquil C₁₋₄ heterocíclico, heteroaril ou heteroalquil C₁₋₄, e em que esses grupos aril, heterocíclico e heteroaril contendo porções também podem ser substituídos uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio,

alquil C_{1-4} , hidroxila, alquil C_{1-4} hidróxi-substituído, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquil, amino, alquilamino C_{1-4} mono e dissustituído; alquil C_{1-4} ou CF_3 .

Adequadamente, R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma alquil C_{1-4} opcionalmente substituído, cicloalquil C_{3-7} opcionalmente substituído, cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou arilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído ou alquil C_{1-4} opcionalmente substituído, ou R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio.

As porções R_4 e R_{14} , excluindo hidrogênio, de porções alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclo ou heterociclilalquil C_{1-4} , e o anel ciclizado R_4 e R_{14} , todos podem ser opcionalmente substituídos, uma ou mais vezes, preferivelmente de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio, tais como flúor, cloro, bromo ou iodo; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-10} , tal como metóxi ou etóxi; alquil C_{1-10} , alcóxi C_{1-10} halo-substituído; SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$, tal como metiltio, metilsulfinil ou metilsulfonil; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4'R_{14}'$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_dR_d'$;

$\text{NR}_4'\text{C}(\text{O})\text{alquil } \text{C}_{1-10}$; $\text{NR}_4'\text{C}(\text{O})\text{aril}$; $\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$; ciano; nitro;
 alquil C_{1-10} , tal como metil, etil, n-propil, t-butil, etc.;
 cicloalquil C_{3-7} e cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , tal como
 ciclopropil, ciclopropilmetil ou ciclopropiletil, etc.;
 5 alquil C_{1-10} halo-substituído, tal como $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, CH_2CF_3 ou CF_3 ;
 alquil C_{1-10} substituído uma ou mais vezes por um aril
 opcionalmente substituído; aril opcionalmente substituído,
 tal como fenil, ou um arilalquil C_{1-4} opcionalmente substi-
 tuído, tal como benzil ou fenetil; um heteroaril não-substi-
 10 tuído ou substituído, ou heteroalquil C_{1-4} , um heterocíclico
 não-substituído ou substituído, ou alquil C_{1-4} heterocíclico,
 e em que essas porções contendo aril, heteroaril e heterocí-
 clicos também podem ser substituídas independentemente em
 cada ocorrência, uma ou duas vezes, por halogênio, alquil
 15 C_{1-4} , hidroxila, alquil C_{1-4} hidróxi-substituído, alcóxi C_{1-4} ,
 $\text{S}(\text{O})_m\text{alquil}$; amino, alquilamino C_{1-4} mono e dissustituído ou
 CF_3 .

Adequadamente, quando R_4 e R_{14} juntamente com o
 nitrogênio ciclizam para formar um anel opcionalmente
 20 substituído, tal como descrito acima, tais anéis incluem,
 mas não estão limitados, a pirrolidina, piperidina, piperazina,
 morfolino, e tiomorfolino (incluindo a oxidação do enxofre).

Adequadamente, R_6 é independentemente selecionado
 25 em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção de
 alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil, heterocic-
 lilalquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril ou
 heteroarilalquil C_{1-10} , em que cada uma dessas porções,

excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas independentemente em cada ocorrência, uma ou mais vezes, por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; $S(O)_m$ alquil; $C(O)$; $NR_4'R_{14}'$; alquil C_{1-10} ; cicloalquil C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; um aril ou arilalquil C_{1-4} não-substituído ou substituído, um heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} não-substituído ou substituído ou um heterocíclico ou alquil C_{1-4} heterocíclico não-substituído ou substituído. e em que essas porções contendo aril, heterocíclico ou heteroaril podem ser substituídas independentemente em cada ocorrência, uma ou duas vezes por halogênio, hidroxila, alquil hidróxi-substituído, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquil, amino, alquilamino C_{1-4} mono & dissustituído, alquil C_{1-4} ou CF_3 .

Adequadamente, R_9 é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, $C(Z)R_6$, alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou arilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído. Essas porções alquil, aril e arilalquil podem ser opcionalmente substituídas 1 ou 2 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; $S(O)_m$ alquil; $-C(O)$; $NR_4'R_{14}'$; alquil C_{1-10} ; cicloalquil C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; um aril ou arilalquil C_{1-4} , e em que essas porções contendo aril também podem ser substituídas uma ou duas vezes

independentemente em cada ocorrência por halogênio, hidroxila, alquil substituído com hidroxila, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquil C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} mono & dissustituído, alquil C_{1-4} ou CF_3 .

5 Adequadamente, R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , cujas porções podem ser opcionalmente substituídas uma ou mais vezes, adequadamente de 1 a 4

10 vezes, independentemente em cada ocorrência por hidrogênio, halogênio, nitro, alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN$

15 $(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_{16}R_{26}$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$;

20 Numa modalidade, as porções R_3 são opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, nitro, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-6} ,

25 cicloalquenil C_{5-6} -alquil C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, ou $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)$

NR₁₆R₂₆.

5 Numa modalidade, as porções R₃ são opcionalmente substituídas independentemente, uma ou mais vezes, adequadamente de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência pelo substituinte opcional R₃ ser independentemente selecionado dentre halogênio, alquil C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, ou alquil C₁₋₁₀ halo-substituído.

10 Em outra modalidade, os substituintes opcionais são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C₁₋₁₀, hidroxila, alcóxi C₁₋₁₀, ciano, nitro, amino ou alquil C₁₋₁₀ halo-substituído. Em outra modalidade, os substituintes R₃ são selecionados independentemente de halogênio, tal como flúor, cloro, bromo ou iodo, ou alquil C₁₋₁₀, tal como metil.

15 Numa modalidade, as porções R₃ são selecionadas de um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, de um cicloalquil C₃₋₇ opcionalmente substituído, de um cicloalquilalquil C₃₋₇ opcionalmente substituído ou de um aril opcionalmente substituído. Em outra modalidade, a porção R₃ é selecionada de 20 um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído ou de um aril opcionalmente substituído. Em outra modalidade, R₃ é um fenil opcionalmente substituído. Ainda nessa modalidade, R₃ é um anel fenil substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, por flúor, cloro, hidroxila, 25 metóxi, amino, metil ou trifluormetil. Preferivelmente, R₃ é um 2,6-difluorfenil.

Adequadamente, numa modalidade quando R₃ é uma porção aril, ele é um anel fenil. O anel fenil é opcional-

mente substituído, independentemente em cada ocorrência, uma ou mais vezes, adequadamente 1 ou 4 vezes por halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} substituído por halogênio. O anel fenil pode ser adequadamente substituído na posição 2, 4 ou 6, ou dissubstituído na posição 2,4- ou 2,6-, tal como 2-flúor, 4-flúor, 2,4-diflúor, 2,6-diflúor ou 2-metil-4-flúor; ou trissubstituído na posição 2,4,6-, tal como 2,4,6-triflúor.

Adequadamente, R_7 é independentemente selecionado em cada ocorrência de alquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heterocíclico, heterocicliclalquil C_{1-6} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} ; e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; $S(O)_m$ alquil; $C(O)$; $NR_4'R_{14}'$; alquil C_{1-10} ; cicloalquil C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; uma porção aril ou arilalquil C_{1-4} , e em que essas porções contendo aril também podem ser substituídas uma ou duas vezes por halogênio, hidroxila, alquil hidróxi-substituído, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m$ alquil, amino, alquil C_{1-4} -amino mono & dissubstituído, alquil C_{1-4} ou CF_3 .

Adequadamente, R_{16} e R_{26} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ; ou o R_{16} e R_{26} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não-substituído ou substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de

oxigênio, enxofre ou NR_9' .

Adequadamente, n é 0, ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

Adequadamente, X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')$

5 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$,

$(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2')$

(R_2'') , ou $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q'$.

Numa modalidade da invenção, X é $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q'$.

10 Adequadamente, X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$. Numa modalidade da invenção, X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, ou O .

Adequadamente, R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$,
15 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$.

Adequadamente, R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ,
20 cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual
25 eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

Adequadamente, R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, ou alquil C_{1-4} .

Adequadamente, R_2 é independentemente selecionado de uma porção hidrogênio, alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, cicloalquil C_{3-7} opcionalmente substituído, cicloalquilalquil C_{3-7} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, heterociclilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído; ou R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'C(A_1)(A_2)(A_3)$.

Adequadamente, q' é 0, ou um número inteiro com um valor de 1 a 6.

As porções R_2 , excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas uma ou mais vezes, preferivelmente de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$ alquil C_{1-4} - NR_eRe' , $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

Adequadamente, R_e e R_e' são cada um independente-

mente selecionados em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , cujas porções podem ser opcionalmente substituídas; ou R_e e R_e' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9 ; e em que cada uma dessas porções, incluindo o anel ciclizado, e excluindo hidrogênio, podem ser substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-4} halo-substituído; $S(O)_m R_f'$, $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}')C(Z)OR_7$; $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}')C(Z)NR_d R_d'$; $C(O)NR_4' R_{14}'$; $NR_4' C(O)alquil C_{1-10}$; $NR_4' C(O)aril$; ciano; nitro; $NR_4' R_{14}'$; alquil C_{1-10} ; cicloalquil C_{3-7} ; cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, heterociclicilalquil C_{1-4} , heteroaril ou heteroalquil C_{1-4} , e em que essas porções contendo aril, heterocíclico e heteroaril podem ser opcionalmente substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-4} , hidroxila, alquil C_{1-4} hidróxi substituído, alcóxi C_{1-10} , $S(O)_m alquil$, amino, alquilamino C_{1-4} mono & dissustituído, alquil C_{1-4} ou CF_3 .

Adequadamente, R_f é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção hidrogênio, alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} .

10, heterocíclico ou um alquil C_{1-10} heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas;

Quando X é R_2 e R_2 é um heterocíclico opcionalmente substituído ou um alquil heterocíclico, o heterocíclico contendo a porção é adequadamente selecionado dentre tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno (incluindo versões oxidadas da porção enxofre), aziridinil, pirrolinil, pirrolidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, 3-oxo-1-pirrolidinil, 1,3-benzdioxol-5-il, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino e tiomorfolino (incluindo versões oxidadas da porção enxofre).

Numa modalidade, R_2 é um anel piperidinil ou piperazinil opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, quando R_2 é um anel heterocíclico ou um anel alquil heterocíclico opcionalmente substituído, o anel é substituído uma ou mais vezes independentemente por um heterocíclico opcionalmente substituído, alquil heterocíclico, aril, arilalquil, alquil, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$. O segundo anel heterocíclico é adequadamente selecionado de um tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno (incluindo versões oxidadas da porção enxofre), aziridinil, pirrolinil, pirrolidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, 3-oxo-1-pirrolidinil, 1,3-benzdioxol-5-il, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil, diazepina, morfolino ou tiomorfolino opcio-

nalmente substituído (incluindo versões oxidadas da porção enxofre). Adequadamente, o segundo anel heterocíclico é selecionado de morfolino, piperidina ou pirrolidinil.

5 Numa modalidade, R_2 é um 4-amino-1 -piperidinil, 1,1-dimetiletil)óxi]-carbonil} amino)-1-piperidinil, 4-metil-1-piperazinil, 4-etil-1-piperazinil, 4-propil-1-piperazinil, 4-butil-1-piperazinil, 4-(metilamino)-1-piperidinil, 1,1-dimetiletil-4-piperidinil}metilcarbamato, 4-fenil-1-piperazinil, 1,4'-bipiperidin-1'-il, 4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil, 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il, 4-(4-morfolinil)-1-piperidinil, 4-(difenilmetil)-1-piperazinil ou 4-metilexaidro-1H-1,4-diazepin-1-il.

Adequadamente, R_2' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção hidrogênio, alquil
15 C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída de 1 a 4 vezes, independentemente em cada
20 ocorrência, por alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, -C(O), ciano, nitro, aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico, hetero-
25 ciclilalquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ alquil $C_{1-4}NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_e'$,

$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{R}_6,$ $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10}'))\text{NR}_e\text{R}_e',$
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_nC(=\text{NOR}_6)\text{R}_e\text{R}_e',$ $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e',$ $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_e'$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7.$

5 Numa modalidade, quando X é $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$, um de R_2' , ou R_2'' é hidrogênio, ou metil.

Numa modalidade, quando R_2' é uma porção contendo heterocíclico ou um heterociclilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído é substituído uma ou mais vezes independentemente por alquil C_{1-10} , aril, heterocíclico, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_e'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_nC(\text{Z})\text{OR}_6$. Mais especificamente, metil, etil, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}-\text{CCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CCH}_3$, amino, metilamino, dimetilamino, fenil, piperidina, pirrolidina, 1-etilpropil, 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il, 1,4'-bipiperidin-1'-il, morfolino,

15 Numa modalidade, quando X é $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$, R_2' é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, cicloalquil, heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-10} , heteroarilalquil. Adequadamente, quando R_2' é um cicloalquil opcionalmente substituído, ele é um anel cicloexil. Numa modalidade, o
 20 anel cicloexil é opcionalmente substituído uma ou mais vezes por $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_e'$.

Adequadamente, quando R_2' é um heterocíclico opcionalmente substituído, ou um heterociclilalquil C_{1-10} , o anel é selecionado a partir de tetraidropirrol, tetraidro-
 25 pirano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno (incluindo versões oxidadas da porção enxofre), aziridinil, pirrolinil, pirrolidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, 3-oxo-1-pirrolidinil, 1,3-benzdioxol-5-il, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil,

pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil, diazepina, hexaidro-1-H-azepina, morfolino ou tiomorfolino (incluindo versões oxidadas da porção enxofre). Preferivelmente, o anel é um anel piperidina, piperazina, pirrolidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, morfolino, hexaidro-1-H-azepina. Numa modalidade, os anéis são substituídos uma ou mais vezes, adequadamente de 1 a 4 vezes, independentemente por alquil C_{1-10} , aril, arilalquil, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

10 Numa modalidade, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ é 1-(fenilmetil)-4-piperidinamina, 2-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]etilamina, 2-(1-piperidinil)etilamina, 2-(1-metil-2-pirrolidinil)etilamina, 1-[(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amina, 3-[(1-pirrolidinil)propil]amina, 3-[(hexaidro-1H-azepin-1-il)propil]amina, (1-metil-4-piperidinil)amina, 3-[(4-morfolinil)propil]amina, 3-[(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-amina, 2-[(4-morfolinil)etil]amina, 2-[(1-pirrolidinil)etil]-amina ou [(1-etil-2-pirrolidinil)metil]amino.

20 Numa modalidade, quando X é $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, e R_2' é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, o alquil é substituído uma ou mais vezes independentemente por $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$ alquil $C_{1-4}NR_eRe'$. Numa modalidade, R_e e R_e' são independentemente um alquil C_{1-4} opcionalmente substituído, tal como metil, etil, isopropil, n-butil ou t-butil. Preferivelmente, $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$ é 3-(dimetilamino)propil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, propilamina, (2,2-dimetilpropil)amina, (2-hidroxipropil)amino, 2-(dimetilamino)etilamina, 2-(dimetilamino)etil

(metil)amina, 3-(dimetilamino)propilamina, 2-(dimetilamino)etil(metil)amina, 3-(dietilamino)propilamina, 2-(metilamino)etilamina, [(1-metiletil)amino]etilamina, 3-(dietilamino)propilamina, 3-(dibutilamino)propilamina, 3-
 5 [(1-metiletil)amino]propilamina, 3-(1,1-dimetiletil)amino-propilamina, 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropilamina, 4-(dietilamino)-1-metilbutilamina ou 3-[[3-(dimetilamino)propil]-(metil)amino]propil(metil)amina.

Adequadamente, R_2'' é selecionado dentre uma porção
 10 de hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou um heterociclilalquil C_{1-10} , e em que as porções, excluindo hidrogênio, podem ser
 15 opcionalmente substituídas 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, -C(O), ciano, nitro, aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} ,
 20 heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nReRe'$ alquil $C_{1-4}NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$,
 25 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1$ $(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$.

Adequadamente, t é um número inteiro com um valor de 2 a 6.

Adequadamente, q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

5 Adequadamente, A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} .

Adequadamente, A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, 10 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} .

Adequadamente, A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

As porções alquil C_{1-10} A_1 , A_2 e A_3 podem ser opcionalmente substituídas uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, preferivelmente de 1 a 4 vezes, com halogênio, tal como cloro, flúor, bromo ou iodo; alquil C_{1-10} halo-substituído, tal como CF_3 , ou CHF_2CF_3 ; alquênil C_{2-10} , alquênil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquênil C_{5-7} , cicloalquênil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , 20 $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_4R_{14}$ ou 25 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$.

Em outra modalidade da presente invenção, X é R_2 , e R_2 é $(CR_{10}R_{20})_{q'}X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ ou $(CR_{10}R_{20})_{q'}C(A_1)(A_2)(A_3)$. Numa outra modalidade, q' é 0.

Em outra modalidade, quando R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})_{q'}X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, q' é 0, X_1 é nitrogênio, q é 0 ou 1, A_1 é um heterocíclico ou um alquil heterocíclico opcionalmente substituído e A_2 é um aril opcionalmente substituído. Mais especificamente, R_2 é 2-fenil-2-(1-pirrolidinil)etilamino ou 1-fenil-2-(1-pirrolidinil)etilamino.

10 Numa modalidade da invenção, uma ou mais das porções A_1 , A_2 e A_3 são substituídas com $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$. Em outra modalidade da invenção, o substituinte R_6 em $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ é hidrogênio.

Em ainda outra modalidade da presente invenção, X é R_2 e R_2 é $(CR_{10}R_{20})_{q'}C(A_1)(A_2)(A_3)$, tal como $CH(CH_2OH)_2$ ou $C(CH_3)CH_2OH)_2$; ou em que R_2 é $(CR_{10}R_{20})_{q'}X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ e q' é 0, e a porção é $X_1(CR_{10}R_{20})_qCH(CH_2OH)_2$, ou $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(CH_3)(CH_2OH)_2$; em outra modalidade, X_1 é oxigênio ou nitrogênio.

Numa modalidade da presente invenção, X é R_2 , OR_2' , $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ ou $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$.

20 Em outra modalidade, X é $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, ou $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$.

Em ainda outra modalidade, X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ ou $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$.

Em ainda outra modalidade, X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$.

25 Em ainda outra modalidade, X é $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$.

Numa modalidade da presente invenção, X é R_2 , OR_2 , $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ ou $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$.

Adequadamente, quando X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, então R_4 e

R_{14} são alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} . Adequadamente, o alquil C_{1-4} pode ser substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com

5 $NR_4'R_{14}'$; halogênio, hidroxila, alcóxi, $C(O)NR_4'R_{14}'$; ou $NR_4'C(O)$ alquil C_{1-10} . Preferivelmente, o alquil C_{1-4} é substituído com $NR_4'R_{14}'$.

Numa modalidade, pelo menos um dentre R_4 e R_{14} pode ser hidrogênio quando R_4 e R_{14} não estão ciclizados. Em outra

10 modalidade, nem R_4 e nem R_{14} é hidrogênio.

Numa modalidade, quando X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, um de R_4 e R_{14} são hidrogênio, e o outro é heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído. Adequadamente, o heteroarilalquil opcionalmente substituído é um imidazolilalquil, tal como um

15 grupo 1H-imidazol-2-ilmetil.

Em outra modalidade, quando X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, e um de R_4 e R_{14} é uma porção heteroarilalquil C_{1-4} , o anel heteroaril é selecionado a partir de um tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil,

20 pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzoxazolil, benzimidazolil e benzotiazolil opcionalmente substituído. Adequadamente, o heteroarilalquil C_{1-4} é selecionado a partir de um pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, imidazolil, benzoxazolil, benzimidazolil e

25 benzotiazolil opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, quando X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ e um de R_4 e R_{14} é uma porção alquil C_{1-4} heterocíclica, então o anel heterocíclico opcionalmente substituído é selecionado a

partir de um tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, pirrolinil, pirrolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil e morfolino opcionalmente substituído. Adequamente, a porção alquil C_{1-4} heterocíclica é selecionada de pirrolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil e morfolino opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, quando X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ e R_4 e R_{14} , juntamente com o nitrogênio ciclizam para formar um anel opcionalmente substituído, tal conforme descrito acima, tais anéis incluem, mas não estão limitados, a pirrolidina, piperidina, piperazina, diazepina e morfolina.

Numa modalidade, quando $H_2)_nNR_4R_{14}$, os substituintes R_4 e R_{14} ciclizam para formar um heterocíclico de 5 a 6 membros no anel, cujo anel é opcionalmente substituído conforme aqui definido. Quando os substituintes R_4 e R_{14} ciclizam para formar um anel de 4 a 7 membros, os substituintes opcionais são adequadamente selecionados a partir de um alquil opcionalmente substituído, um aril opcionalmente substituído, um heteroaril opcionalmente substituído, um heterocíclico opcionalmente substituído, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$, $NR_4'R_{14}'$, ou um alquil C_{1-10} substituído uma ou mais vezes por um aril opcionalmente substituído. Tais substituintes mais especificamente incluem fenil, pirrolidinil, morfolino, piperazinil, 4-metil-1-piperazinil, piperidinil, 2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il, 5-cloro-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il, difenilmetil, metil, etil, propil, butil, amino, metilamino, e dimetilamino.

Numa modalidade, o substituinte X é um anel 1,4'-bipiperin-1-il, o qual pode ser opcionalmente substituído tal como em 4-metil-1,4'-bipiperin-1-il; 4-piperidinilamino, 4-amino-1-piperidinil, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) amino, 4-metil-1-piperazinil, (4-morfolinil)-1-piperidinil, (4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil, 4-etil-1-piperazinil, (2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil, 5-cloro-(2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil, 4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil, 4-(difenilmetil)-1-piperazinil, 4-metilexaidro-1H-1,4-diazepin-1-il, 4-propil-1-piperazinil ou 4-butil-1-piperazinil. Numa outra modalidade, o substituinte X é um anel 1,4'-bipiperin-1'il opcionalmente substituído, um 4-amino-1-piperidinil ou um 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) amino.

Em outra modalidade, quando X é $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, e R_2'' é uma porção alquil C_{1-10} opcionalmente substituída, e o alquil é substituído por $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, e R_e e R_e' são hidrogênio, ou um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído. Adequadamente, a porção X é 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-(metiletil)amino-propilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metil-etil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino ou 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.

Em outra modalidade, quando X é $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$, e a porção R_2' é um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, a porção heteroaril é adequadamente um imidazol opcionalmente substituído.

Numa modalidade da invenção, pelo menos um de R_4 e R_{14} podem ser hidrogênio quando R_4 e R_{14} não são ciclizados.

Numa modalidade, R_3 é 2,6-difluorfenil, R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, flúor ou metil; g é 1 ou 2; e R_1 é selecionado de $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $N(R_{10}')C(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$. Preferivelmente, R_1 é selecionado de $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$. Em outra modalidade, a porção R_b é selecionada de tiazolil, alquil C_{1-10} ou um aril opcionalmente substituído. Em outra modalidade, a porção R_b é propil ou 4-fluorfenil. Em outra modalidade, a porção R_b é tiazolil.

Em outra modalidade, X é adequadamente selecionado de (1H-imidazol-2-ilmetil)amino ou 4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il, 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino, 4-amino-1-piperidinil, 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-metiletil)aminopropilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino ou 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.

Numa modalidade, R_3 é um 2,6-difluorfenil, R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, flúor ou metil; g é 1 ou 2; e R_1 é selecionado de $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, a porção R_b é alquil C_{1-10} ou um aril opcionalmente substituído, preferivelmente propil ou 4-fluorfenil, ou heteroaril opcionalmente substituído, preferivelmente tiazolil; X é $(CH_2)_n N(R_2') (R_2'')$, e n é 0. Em outra modalidade, X é $(CH_2)_n N(R_2') (R_2'')$, R_2'' é hidrogênio, n é 0 e

R_2' é um alquil substituído por $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$. Numa outra modalidade, R_e e R_e' são independentemente selecionados a partir de um alquil C_{1-4} opcionalmente substituído, tal como metil, etil, isopropil, n-butil ou t-butil, preferivelmente etil.

Outra modalidade da invenção é o gênero de compostos de fórmula (Ic), um subgênero dos compostos de Fórmula (I) e (Ia), em que R_1 é $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, e R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, um heterocíclico opcionalmente substituído e um alquil C_{1-10} heterocíclico opcionalmente substituído. Os grupos remanescentes são os mesmos que os enumerados acima para a Fórmula (I) e (Ia).

Em outra modalidade para os compostos de Fórmula (Ic), R_1 é $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, e R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

Adequadamente, as porções heteroaril, heteroarilalquil, heterocíclico e heterociclilalquil são conforme definido acima para a Fórmula (I) e (Ia). Um anel heteroaril preferido é um anel tiazolil opcionalmente substituído, piridil ou anel tiofeno.

Na modalidade dessa invenção, para os compostos de Fórmula (I), (Ia) e (Ic), assim como para as fórmulas restantes aqui, R_1' é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído. Em outra modalidade, R_1' é independentemente selecionado de hidrogênio, flúor, cloro, metil ou CF_3 . Numa

modalidade, quando R_1' é substituído no anel fenil na posição orto, e uma segunda porção R_1' também é substituída no anel, então preferivelmente a segunda substituição não está na outra posição orto.

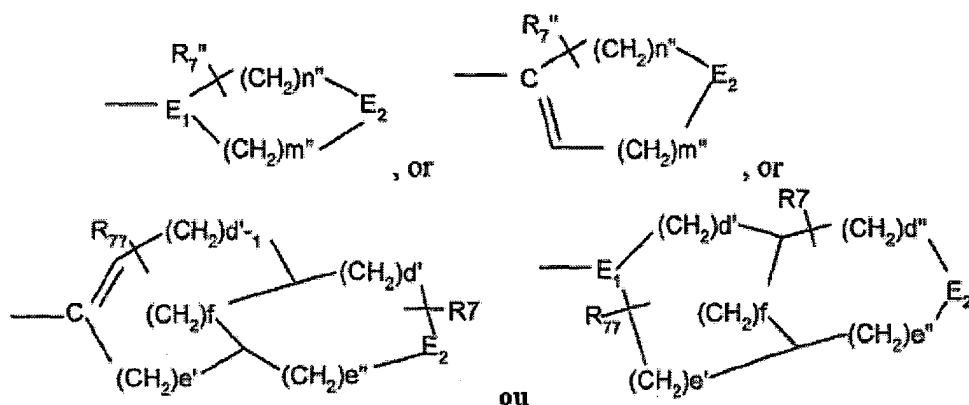
5 Numa modalidade da invenção, g é 1 ou 2.

Adequadamente, numa modalidade quando R_3 está numa porção aril, ele é um anel fenil, e o anel fenil é opcionalmente substituído, independentemente em cada ocorrência, uma ou mais vezes, adequadamente de 1 a 4 vezes por
10 halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído. O anel fenil pode ser adequadamente substituído na posição 2, 4 ou 6, ou dissubstituído na posição 2,4-, tal como 2-flúor, 4-flúor, 2,4-diflúor, 2,6-diflúor, 6-diflúor ou 2-metil-4-flúor; ou trissubstituído na posição 2,4,6-, tal como 2,4,6-
15 triflúor. Preferivelmente, R_3 é um 2,6-difluorfenil.

Numa modalidade, R_3 é 2,6-difluorfenil, R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, flúor ou metil; g é 1 ou 2.

Em outra modalidade da presente invenção, os
20 compostos de Fórmula(s) (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1) também podem incluir para o termo X a porção B-Non-Ar-cyc conforme revelado na US 6.809.199, cuja descoberta é aqui incorporada
25 por referência.

Conforme representado pela descoberta na US 6.809.199, Non-Ar-Cyc é adequadamente selecionado de:



em que d é um número inteiro com um valor de 1, 2,

3 ou 4;

d' é 0, ou um número inteiro com um valor de 1, 2

ou 3;

5 d'' é 0, ou um número inteiro com um valor de 1, 2

ou 3;

e é 0, ou um número inteiro com um valor de 1, 2,

3 ou 4;

e' é 0, ou um número inteiro com um valor de 1, 2

10 ou 3;

e'' é 0, ou um número inteiro com um valor de 1, 2

ou 3;

f é 0, ou um número inteiro com um valor de 1, 2

ou 3;

15 d + e é 2, 3, 4, 5 ou 6;

d' + e'' = d

e' + e'' = m

Adequadamente, R_{7'}, R₇₇ e R_{77''} são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, grupo alquil C₁₋₆, grupo alquenil C₂₋₆, grupo cicloalquil C₄₋₆-alquil C₀₋₆, grupo N(alquil C₀₋₄)(alquil C₀₋₄)-alquil C₁₋₄-N(alquil C₀₋₄), grupo -N(alquil C₀₋₄)(alquil C₀₋₄), grupo alquil C₁₋₃-CO-alquil C₀₋₄,

grupo alquil C_{0-6} -O-C(O)-alquil C_{0-4} , grupo alquil C_{0-6} -C(O)-O-alquil C_{0-4} , grupo N(alquil C_{0-4})(alquil C_{0-4})-(alquil C_{0-4})C(O)(alquil C_{0-4}), grupo fenilalquil C_{0-4} , grupo piridilalquil C_{0-4} , grupo pirimidinilalquil C_{0-4} , grupo pirazinilalquil C_{0-4} ,
 5 grupo tiofenilalquil C_{0-4} , grupo pirazolilalquil C_{0-4} , grupo imidazolilalquil C_{0-4} , grupo triazolilalquil C_{0-4} , grupo azetidilalquil C_{0-4} , grupo pirrolidinilalquil C_{0-4} , grupo isoquinolinilalquil C_{0-4} , grupo indanilalquil C_{0-4} , grupo benzotiazolilalquil C_{0-4} , qualquer um dos grupos opcional-
 10 mente substituídos com 1-6 substituintes, cada substituinte independentemente sendo -OH, -N(alquil C_{0-4})(alquil C_{0-4}), alquil C_{1-4} , alcóxil C_{1-6} , alquil C_{1-6} -CO-alquil C_{0-4} , pirrolidinilalquil C_{0-4} ou halogênio; ou R_7 juntamente com uma ligação de um anel sem hidrogênio é =O.

15 Adequadamente, B é alquil C_{1-6} , alquil C_{0-3} -O-alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -NH-alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -NH-cicloalquil C_{3-7} , alquil C_{0-3} -N(alquil C_{0-3})-C(O)-alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -NH-SO₂-alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -S-alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -SO₂, alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -PH-alquil C_{0-3} , alquil C_{0-3} -
 20 C(O)-alquil C_{0-3} ou uma ligação direta.

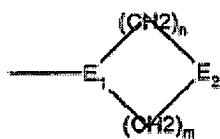
Adequadamente, E_1 é CH, N ou CR₆₆; ou B e E_1 juntos formam uma dupla ligação, isto é, -CH=C.

Adequadamente, E_2 é CH₂, CHR₇₇, C(OH)R₇₇NH, NR₇₇, O, S, -S(O)- ou -S(O)₂-.

25 Adequadamente, R_{66} é independentemente selecionado em cada ocorrência de halogênio, alquil C_{0-4} , -C(O)O-(alquil C_{0-4}) ou -C(O)-N(alquil C_{0-4})-(alquil C_{0-4}).

Numa modalidade alternativa dessa invenção, Nor-

Ary Cyc é:

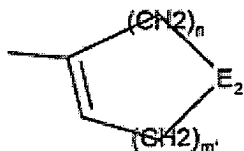


$$n = 1 \text{ a } 4$$

$$m = 0 \text{ a } 4$$

$$n+m = 2 \text{ a } 6$$

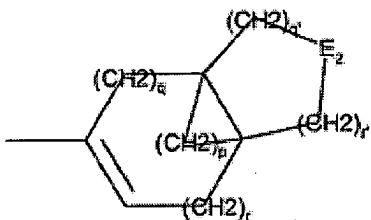
$E_1=CH$, CR_6 , N ou $B-E_1$ pode ser igual a uma dupla ligação ($C=C$); ou



$$n = 1 \text{ a } 4$$

$$m' = 0 \text{ a } 3$$

$$n+m = 1 \text{ a } 5 ; \text{ ou}$$



$$p = 0 \text{ a } 3$$

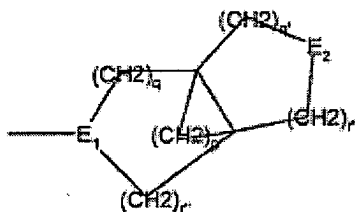
$$q = 0 \text{ a } 4$$

$$q' = 0 \text{ a } 4$$

$$r = 0 \text{ a } 4$$

$$r' = 0 \text{ a } 4$$

$$q+q'+r+r' = 2 \text{ a } 6; \text{ ou}$$



$$p = 0 \text{ a } 3$$

$$q = 0 \text{ a } 4$$

$$q' = 0 \text{ a } 4$$

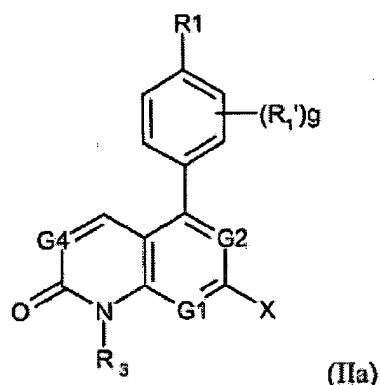
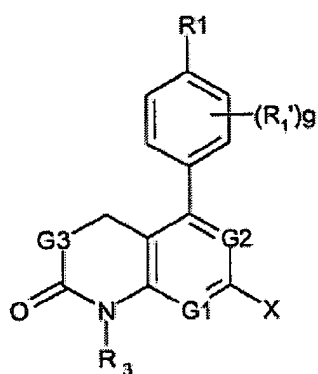
$$r' = 0 \text{ a } 4$$

$$r'' = 0 \text{ a } 4$$

$$q+q'+r'+r'' = 2 \text{ a } 7$$

Em outra modalidade da presente invenção, os compostos de Fórmula(s) (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1), também podem incluir para o termo X, as porções conforme reveladas em WO 2004/073628, publicado em setembro de 2004, Boehm et al., cuja descoberta é aqui incorporada por referência.

Em outra modalidade da presente invenção, compostos de fórmula (II) e (IIa) são representados pela estrutura:



em que

G_1 e G_2 são nitrogênio:

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

5 R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')$

$\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$ ou

$\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-

10 substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{C}(\text{O})$

R_{12} , SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{OR}_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-

15 aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção

heterocicliclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ ou $\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q')$;

20 X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 5 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' ,
 10 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituído; ou

R_2 é a porção $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})\text{q}'\text{X}_1(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})\text{qC}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3)$, ou
 20 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})\text{q}'(\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)(\text{A}_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,
 25 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-

ciclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído,
 5 heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

10 A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou
 15 heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -
 20 alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel
 25 heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecio-

nados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ,

cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções,
 5 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_{d'} são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, ou cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente
 10 substituída; ou R_d e R_{d'}, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_{9'};

15 g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

20 m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

25 t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

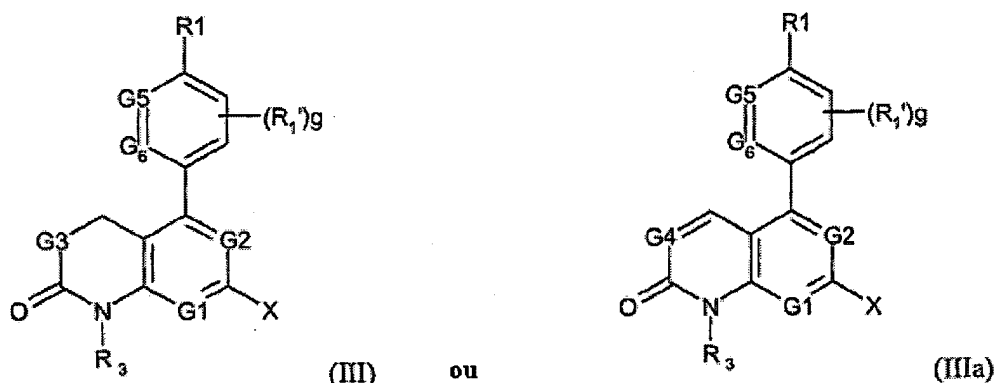
v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de

1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Outro aspecto da invenção são compostos de fórmula:



em que

G₁ e G₂ são nitrogênio;

G₃ é CH₂;

10 G₄ é CH;

G₅ e G₆ são independentemente selecionados de nitrogênio ou CH;

R₁ é C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O (CR₁₀R₂₀)_vR_b,
N(R₁₀')C(Z) (CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b ou
15 N(R₁₀')OC(Z) (CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R₁' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ halo-substituído, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v'NR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_v'C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ ou (CR₁₀R₂₀)_v'OR₁₃;

20 R_b é hidrogênio, alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterociclo ou uma porção hete-

rociclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O) R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou
 5 $N(R_{10}') (R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10} R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 10 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 15 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5
 20 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10} R_{20}) q' X_1 (CR_{10} R_{20}) q C(A_1) (A_2) (A_3)$, ou $(CR_{10} R_{20}) q' (C(A_1) (A_2) (A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico,

heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , ciclo-

alquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo
5 hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R₁₃ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ halo-substituído, alquenil C₂₋₄, alquinil C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇,
10 cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_{d'} são cada um independentemente selecionados
15 a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, ou cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_{d'}, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcio-
20 nalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_{9'};

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3
ou 4;

25 n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocor-

rência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

5 t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

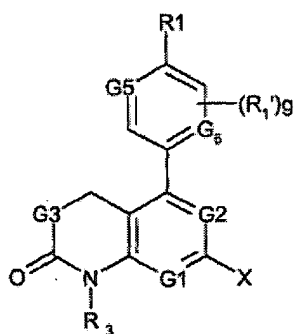
v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

10 Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

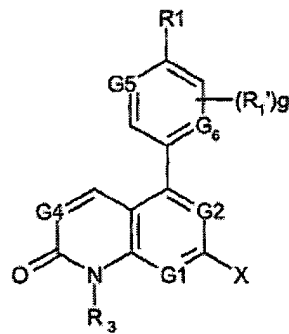
Deve ser reconhecido que a diferença entre os compostos de Fórmula (I) e (Ia), e de fórmula (II) e (IIa) e aqueles de fórmulas (III) e (IIIa) até os de fórmula (V) e (Va) se baseiam não somente na substituição do anel do grupo R₁, mas nas posições do nitrogênio no grupo piridil, por exemplo, as variáveis G₅ e G₆. Todas as variáveis restantes têm o mesmo significado para as Fórmulas (III) e (IIIa) até a Fórmula (V) e (Va), conforme aqueles descritos aqui para a Fórmula (I) e (Ia), etc.

Outro aspecto da invenção são os compostos de fórmula:



(IV)

ou



(IVa)

G_1 e G_2 são nitrogênio:

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

G_5 e G_6 são independentemente selecionados de
5 nitrogênio ou CH ;

R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{vR}_b}$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{vR}_b}$,
 $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{vR}_b}$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{vR}_b}$ ou
 $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{vR}_b}$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocor-
10 rência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-
substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}'}\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}'}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,
 SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}'}\text{OR}_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-
15 aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção
heterocicliclalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogê-
nio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$,
 $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ ou
20 $\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q')$;

X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-$
25 CH_2- , $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada
ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil

C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q',
 5 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R₂ é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R₂ é a porção (CR₁₀R₂₀)q'X₁(CR₁₀R₂₀)qC(A₁)(A₂)(A₃), ou
 15 (CR₁₀R₂₀)q'(C(A₁)(A₂)(A₃);

R₂' é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções,
 20 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R₂" é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que essas porções, excluindo
 25 hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R₂" é a porção (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril,

heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

5 A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser
10 opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -
15 alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel hetero-
20 cíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e
25 R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

5 R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

10 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

15 R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções,
20 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} ,
25 cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

10 g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

15 m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

20 t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

25 Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Exemplos representativos de Fórmula (IV) e (IVa) são:

ácido 4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]

5 benzóico

4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-N-propilbenzamida

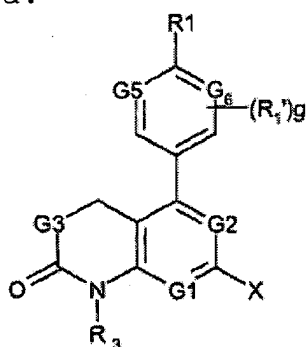
10 4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1-metiletil)benzamida

N-ciclopropil-4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzamida

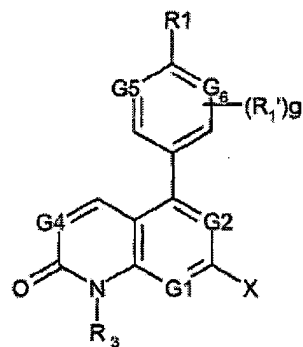
15 4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)benzamida

20 4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Outro aspecto da invenção são os compostos de fórmula:



(V) ou



(Va)

em que

G_1 e G_2 são independentemente selecionados de nitrogênio ou carbono:

G_3 é CH_2 ;

5 G_4 é CH ;

G_5 e G_6 são nitrogênio e CH , com a condição de que somente um de G_5 ou G_6 é nitrogênio e o outro é CH ;

R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')$
 $\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$ ou $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})$
 10 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}'\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}'\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}'\text{OR}_{13}$;

15 R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclicilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

20 X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_2'$,
 $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ ou
 $\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q'$;

X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_{\text{m}}$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
 25 opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada

ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
 5 ciclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional
 10 selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,
 15 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})_q X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})_q (C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 20 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 25 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_t X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo

anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} ,
 5 alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em
 10 cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril,
 15 aril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril,
 25 aril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou hetero-

ciclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel
10 opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

20 q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

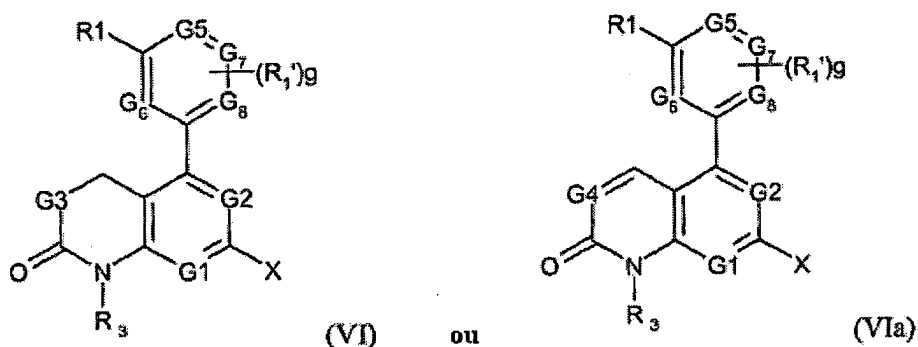
v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Outro aspecto da invenção são os compostos de fórmula:



5

em que

G_1 e G_2 são independentemente selecionados de nitrogênio ou CH:

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH;

10

um de G_5 , G_6 , G_7 e G_8 é nitrogênio e os outros são CH;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')$

$C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$ ou $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v'NR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v'C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v'OR_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterocicliclalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O) R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou
 $N(R_{10}') (R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q')$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10} R_{20}$;

5 R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
 opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada
 10 ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
 ciclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por
 15 hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' ,
 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5
 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional
 selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

20 R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou
 heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,
 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

25 R_2 é a porção $(CR_{10} R_{20}) q' X_1 (CR_{10} R_{20}) q C(A_1) (A_2) (A_3)$, ou
 $(CR_{10} R_{20}) q' (C(A_1) (A_2) (A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10}

10, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

5 R₂" é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R₂" é a porção (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

10 A₁ é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, aril ou arilalquil C₁₋₁₀;

A₂ é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril, 15 heteroarilalquil C₁₋₁₀, aril ou arilalquil C₁₋₁₀;

A₃ é hidrogênio ou é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído;

R₃ é uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, 20 heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R₄ e R₁₄ são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C₁₋₄, 25 cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heterocíclico, alquil C₁₋₄ heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente subs-

tituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou

5 nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo

10 anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo

15 $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

20 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , hetero-

25

aril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíil ou heterociclíilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíil ou heterociclíilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

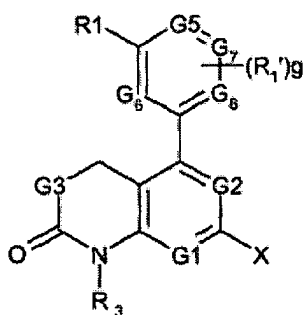
5 v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

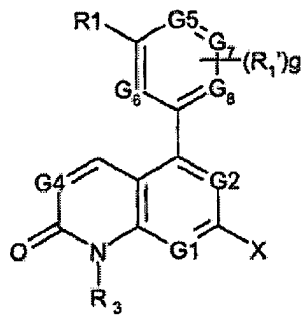
10 um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Deve ser reconhecido que a diferença entre os compostos de Fórmula (I) e (Ia) e de Fórmula (II) e (IIa) e daqueles de Fórmulas (VII) até de Fórmula (VIIi) se baseiam
15 não somente na substituição do anel do grupo R₁, mas na posição do anel dos dois nitrogênios no anel pirimidina. Todas as variáveis remanescentes têm o mesmo significado para as Fórmulas (VI) até a Fórmula (VIIi) conforme aquelas aqui descritas para a Fórmula (I) e (Ia), etc.

20 Outro aspecto da invenção são os compostos de fórmula:



(VIb) ou



(VIc)

em que

G₁ e G₂ são nitrogênio:

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

G_5 e G_6 são nitrogênio; e

G_7 e G_8 são CH ;

5 R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')$
 $\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$ ou $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})$
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-
 10 substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,
 SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{OR}_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
 cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-
 aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção
 15 heterocicliclalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio,
 podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$,
 $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ ou
 $\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q')$;

20 X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
 opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10}')\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}_{10}')-$
 CH_2- , $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

25 R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada
 ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,

heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
 5 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 10 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

15 R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

20 R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a
 25 porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocor-

rência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados

a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

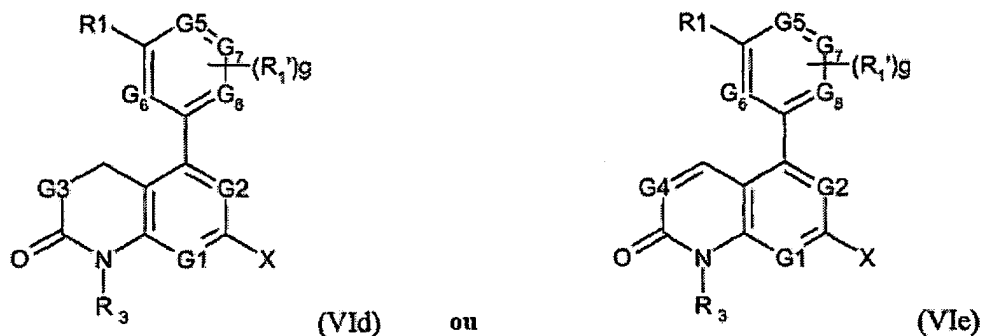
v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Outro aspecto da invenção são os compostos de

fórmula:



em que

G_1 e G_2 são independentemente selecionados de nitrogênio ou CH:

5 G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH;

G_6 e G_8 são nitrogênio; e G_5 e G_7 são CH;

R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu}\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu}\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')$
 $\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu}\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu}\text{R}_b$ ou

10 $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu}\text{R}_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu'}\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu'}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\nu'}\text{OR}_{13}$;

15 R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

20 X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2'$,
 $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2'')(\text{R}_2'')$ ou
 $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q'$;

X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O , $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

5 R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
10 ciclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional
15 selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,
20 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil
25 C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , ciclo-

alquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção

5 $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

10 A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

15 R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

20 R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual
25 eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio,

enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, 5 formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , 10 alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em 15 cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

20 R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , hetero- 25 aril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíl ou hetero-ciclílalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocor-

rência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

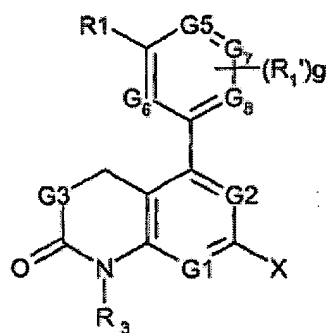
v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

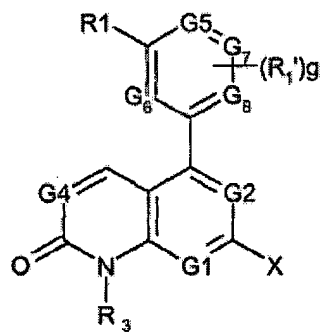
um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Outro aspecto da invenção são os compostos de fórmula:



(VI f)

ou



(VI g)

10

em que

G_1 e G_2 são nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

G_6 e G_8 são nitrogênio;

15

G_5 e G_7 são CH ;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_{vR_b}$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_{vR_b}$, $N(R_{10}')$, $C(Z) (CR_{10}R_{20})_{vR_b}$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_{vR_b}$ ou $N(R_{10}')OC(Z) (CR_{10}R_{20})_{vR_b}$;

20

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_{v'}NR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_{v'}C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_{v'}OR_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterocicliclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O) R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10} R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterocicliclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterocicliclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,

excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados

em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas
 5 porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio,
 10 enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo
 15 anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo
 20 $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

25 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} ,
 5 cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} ,
 10 cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma
 20 dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre
 25 oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência

rência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

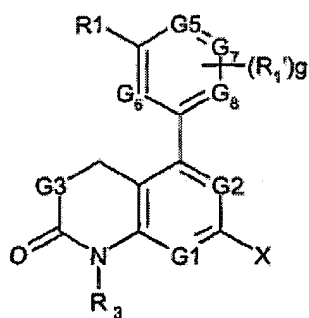
v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

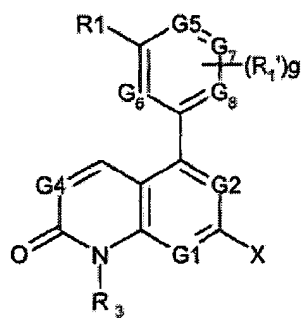
um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Outro aspecto da invenção são os compostos de fórmula:



(VIh)

ou



(VIi)

em que

G₁ e G₂ são nitrogênio;

G₃ é CH₂;

G₄ é CH;

G₆ e G₇ são nitrogênio;

G_5 e G_8 são CH;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')$
 $C(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $N(R_{10}')OC(Z)$
 $(CR_{10}R_{20})_v R_b$;

5 R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v' C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$;

10 R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

15 X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O)R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2'') (R_2'')$ ou $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

20 R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

25 R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' ,

juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

- 5 R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou
- 10 R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

- R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;
- 15 R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção

- $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;
- 20 A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

- 25 A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-
 5 aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterocic-
 clilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser
 opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados
 em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} ,
 10 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril,
 arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico,
 heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas
 porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente
 substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual
 15 eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcional-
 mente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente
 contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio,
 enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecio-
 20 nados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4'
 e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão
 ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo
 anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecio-
 nado de NR_9' ;

25 R_5 é independentemente selecionado em cada ocor-
 rência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} ,
 alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo
 $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

5 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

10 R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

20 R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

25 R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente

substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre

5 oxigênio, enxofre ou NR_g' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1

10 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

15 q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

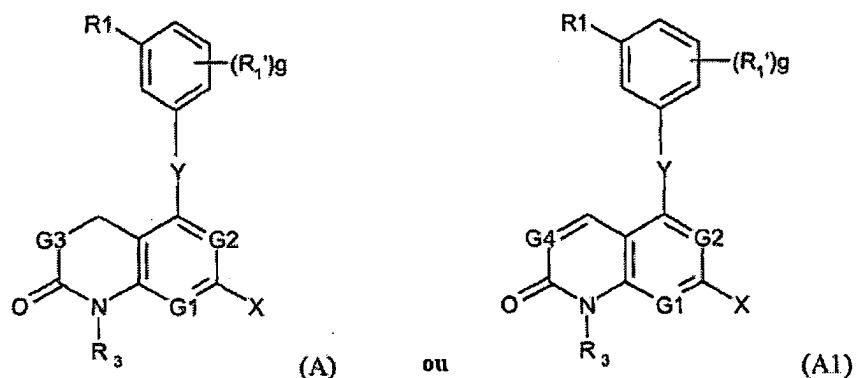
v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de

20 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

25 Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula (A) e (A1):



em que

G_1 e G_2 são independentemente nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

5 Y é $C(R_X)(R_Z)$, $C(O)$, $N(R_Z)$, $N(R_W)C(R_Y)(R_Z)$,
oxigênio, $OC(R_Y)(R_Z)$, $S(O)_m$ ou $S(O)_mC(R_Y)(R_Z)$;

R_X é hidrogênio, alquil C_{1-2} , $N(R_V)_2$, hidroxila,
tio, alcóxi C_{1-2} ou $S(O)_m$ alquil C_{1-2} ;

R_Y é hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

10 $R_{Z'}$ é hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R_W é hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R_V é independentemente selecionado de hidrogênio
ou alquil C_{1-2} ;

15 R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')$
 $C(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $N(R_{10}')OC(Z)$
 $(CR_{10}R_{20})_v R_b$;

20 $R_{1'}$ é independentemente selecionado em cada ocor-
rência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-
substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v' C(O)R_{12}$,
 SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-

aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

5 X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O) R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou
 $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10} R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 10 $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 15 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
 20 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 25 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10} R_{20}) q' X_1 (CR_{10} R_{20}) q C(A_1) (A_2) (A_3)$, ou

$(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril,

arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil

C₁₋₄ halo-substituído, alquenil C₂₋₄, alquinil C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R₁₃ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ halo-substituído, alquenil C₂₋₄, alquinil C₂₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclil ou heterociclilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_{d'} são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, ou cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_{d'}, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_{9'};

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

5 q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

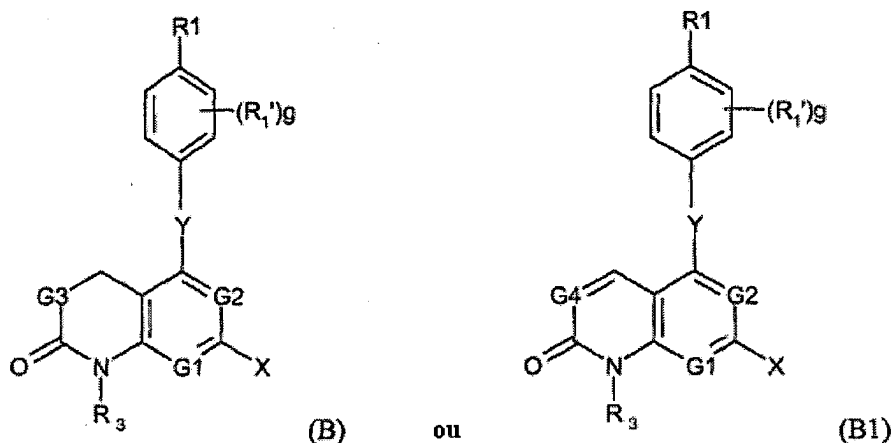
v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de
10 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

15 A presente invenção é direcionada a novos compostos de Fórmula (A) e Fórmula (A1), ou a um derivado farmacologicamente aceitável seu. Conforme será prontamente reconhecido, a diferença entre os compostos de Fórmula (A) e de Fórmula (A1), e daqueles de fórmula (I) e (Ia) se baseia
20 no ligante Y. Os respectivos termos R_1 , R_2 e R_3 , etc. são os mesmos para ambos os grupos. Para os propósitos daqui, tudo aplicável à Fórmula (I) também é aplicável à Fórmula (A), a não ser que seja indicado de outra forma.

Outro aspecto da invenção são os compostos de
25 Fórmula (B) e (B1):



em que

G_1 e G_2 são independentemente nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

5 Y é $\text{C}(\text{R}_x)(\text{R}_z)$, $\text{C}(\text{O})$, $\text{N}(\text{R}_z)$, $\text{N}(\text{R}_w)\text{C}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, oxigênio, $\text{OC}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$, $\text{S}(\text{O})_m$ ou $\text{S}(\text{O})_m\text{C}(\text{R}_y)(\text{R}_z)$;

R_x é hidrogênio, alquil C_{1-2} , $\text{N}(\text{R}_v)_2$, hidroxila, tio, alcóxi C_{1-2} ou $\text{S}(\text{O})_m\text{alquil C}_{1-2}$;

R_y é hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

10 $\text{R}_{z'}$ é hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R_w é hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

R_v é independentemente selecionado de hidrogênio ou alquil C_{1-2} ;

15 R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10'}) (\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10'})$ $\text{C}(\text{Z}) (\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10'})\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10'}) (\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$ ou $\text{N}(\text{R}_{10'})\text{OC}(\text{Z}) (\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v\text{R}_b$;

$\text{R}_{10'}$ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$,

20 SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_v'\text{OR}_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,

cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

5 X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O) R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou
 $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10} R_{20}$;

10 R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
 opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

15 R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada
 ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
 ciclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por
 hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' ,
 20 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5
 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional
 selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

25 R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , ciclo-
 alquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
 ciclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções,
 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 5 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 10 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído,
 15 heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

20 A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser
 25 opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} ,

cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

10 R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

20 R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

25 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência

rência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , hetero-
 5 aril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil
 10 C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções,
 15 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente
 20 substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

25 g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1

a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

5 q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;
 q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;
 t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;
 v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;
 v' é independentemente selecionado em cada ocorrência

10 a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

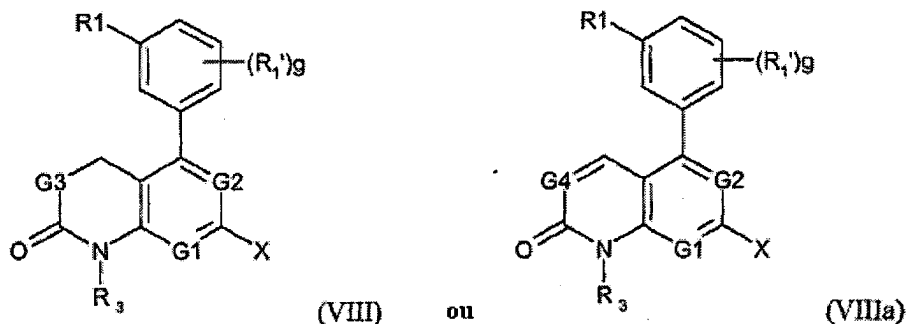
Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou
 15 derivado fisiologicamente funcional seu.

Conforme será prontamente reconhecido, as diferenças entre os compostos de Fórmula (B) e de Fórmula (B1), e daqueles de Fórmula (II) e (IIa) se baseiam no ligante Y. Os respectivos termos R_1 , R_2 e R_3 , etc. são os mesmos para ambos
 20 os grupos. Para os propósitos daqui, tudo aplicável à Fórmula (II) também é aplicável à Fórmula (B), a não ser que seja indicado de outra forma.

Em outro aspecto da invenção, é o ligante Y que pode ser apresentado de uma maneira similar na mesma posição
 25 para todas as fórmulas remanescentes. As fórmulas (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIIi), etc. aqui. Os respectivos termos R_1 , R_2 e R_3 serão os mesmos para todos os grupos.

Outro aspecto da invenção são os compostos de
Fórmula (VIII) e (VIIIa):



em que

G_1 e G_2 são independentemente nitrogênio ou CH, mas

5 G_1 e G_2 não são ambos nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH;

R_1 é $\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$, $\text{C}(\text{Z})\text{O}(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')$

$\text{C}(\text{Z})(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$, $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{N}(\text{R}_{10}')(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$ ou $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{OC}(\text{Z})$

10 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}\text{R}_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}'\text{NR}_d\text{R}_d'$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}'\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, SR_5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_{\text{v}}'\text{OR}_{13}$;

15 R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterocicliclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

20 X é R_2 , OR_2' , $\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_{\text{m}}\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{O})\text{R}_2'$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{NR}_4\text{R}_{14}$, $(\text{CH}_2)_{\text{n}}'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$ ou $\text{N}(\text{R}_{10}')\text{R}_h\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}_q\text{R}_q'$;

X_1 é $\text{N}(\text{R}_{11})$, O, $\text{S}(\text{O})_{\text{m}}$ ou $\text{CR}_{10}\text{R}_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

5 R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
10 ciclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional
15 selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
20 ciclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
25 ciclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , ciclo-

alquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R₂" é a porção

5 (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, aril ou arilalquil C₁₋₁₀;

10 A₂ é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, aril ou arilalquil C₁₋₁₀;

A₃ é hidrogênio ou é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído;

15 R₃ é uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

20 R₄ e R₁₄ são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heterocíclico, alquil C₁₋₄ heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente
25 substituída; ou o R₄ e R₁₄, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio,

enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão
5 ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} ,
10 alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em
15 cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril,
20 heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência

rência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} ,
 5 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} ,
 10 cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo
 15 anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1
 20 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

25 q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

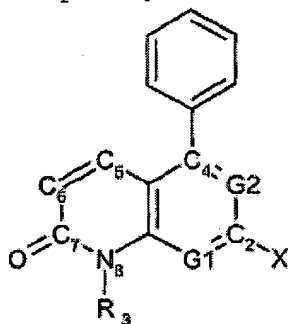
Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

Em outra modalidade da presente invenção, para compostos de Fórmula (VIII) e (VIIIa), o termo X também pode estar na porção B-Non-Ar-cyc conforme revelado acima.

Em outra modalidade da presente invenção, para compostos de Fórmula (VIII) e (VIIIa), e para as fórmulas remanescentes, o termo X pode também ser a porção X conforme revelada em WO 2004/073628, publicado em setembro de 2004, Boehm et al., cuja descoberta é aqui incorporada por referência.

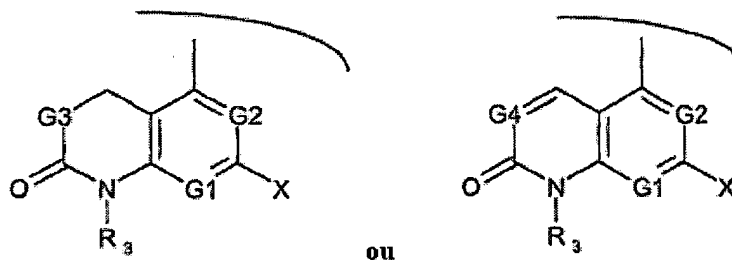
Para propósitos daqui, o molde contendo as porções G_1 e G_2 terão um sistema de numeração que permite que diferentes substituintes (R_1 e R_1') no anel fenil, piridil e pirimidina na posição C_4 do farmacoforo; o termo X na posição C_2 e o substituinte R_3 na posição N_8 .



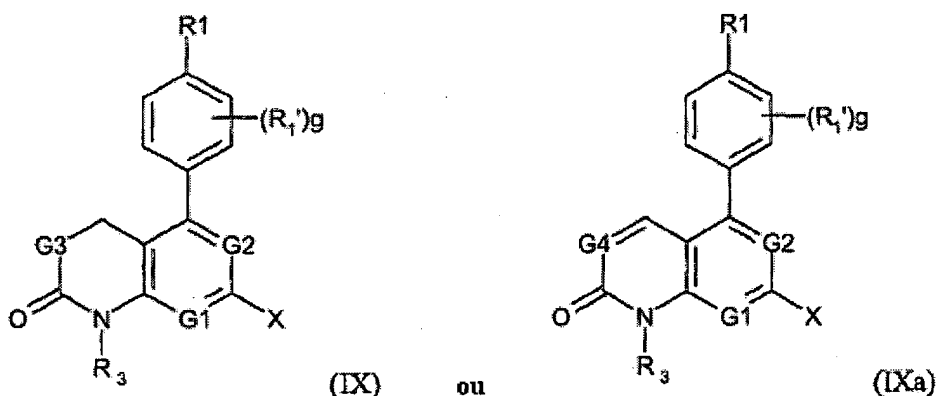
Os respectivos termos R_1 , R_2 , R_x , X e R_3 , etc. são os mesmos para ambos os grupos nas próprias fórmulas, por

exemplo, na Fórmula (VIII) e (VIIIa). Para os propósitos daqui, tudo aplicável à Fórmula (VIII) também é aplicável à Fórmula (VIIIa), a não ser que seja indicado de outra forma.

É reconhecido que para os compostos de Fórmula (I) e (Ia), etc. e para aqueles de Fórmula (VIII) e (VIIIa), as diferenças estão na permissão para as porções G_1 e G_2 serem carbono ou nitrogênio, independentemente. Para propósitos daqui de brevidade, os compostos remanescentes das Fórmulas (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI) e (VIa-VIIi) também podem ter o mesmo molde farmacofórico de:



Poderia ser ilustrativo disso a substituição C4 dos compostos de fórmula (II) e (IIa) nesse molde farmacofórico, representado pela estrutura:



em que

15 G_1 e G_2 são independentemente nitrogênio ou CH , mas
 G_1 e G_2 não são ambos nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')$
 $C(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou $N(R_{10}')OC(Z)$
 $(CR_{10}R_{20})_v R_b$;

5 R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v' C$
 $(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$;

R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
 10 cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclicilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 15 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O)R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou
 $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 20 $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 25 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' ,

juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

- 5 R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou
- 10 R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

- R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
- 15 ciclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

- R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou hetero-
- 20 ciclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

- A_1 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, hetero-
- 25 roarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , hetero-
 5 aril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterocic-
 clilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser
 opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionados
 em cada ocorrência de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} ,
 10 cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril,
 arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico,
 heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas
 porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente
 substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual
 15 eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcional-
 mente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente
 contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio,
 enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecio-
 20 nados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4'
 e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão
 ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo
 anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecio-
 nado de NR_9' ;

25 R_5 é independentemente selecionado em cada ocor-
 rência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} ,
 alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo
 $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

5 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

10 R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

20 R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

25 R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente

substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre

5 oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1

10 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

15 q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de

20 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

25 Conseqüentemente, compostos com a substituição da posição C4 da Fórmula (III) e (IIIa) com o molde farmacoforo G1/G2 de carbono ou nitrogênio, poderiam ser considerados compostos de Fórmula (X) e (Xa), etc.

É para ser entendido que a presente invenção cobre todas as combinações de grupos particulares e preferidos descritos acima. Também é para ser entendido que a presente invenção engloba compostos de fórmula (I), no qual um grupo ou parâmetro particular, por exemplo, R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , p , n ou q , etc., pode ocorrer mais de uma vez. Em tais compostos, será percebido que cada grupo ou parâmetro é independentemente selecionado dos valores listados. Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez na Fórmula (conforme aqui descrito), sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência.

Compostos particulares de acordo com a invenção incluem aqueles mencionados nos exemplos e os seus farmacêuticamente derivados.

Conforme aqui utilizado, o termo "farmacêuticamente aceitável" significa um composto o qual é adequado para o uso farmacêutico e veterinário. Sais e solvatos dos compostos da invenção, os quais são adequados para uso na medicina, são aqueles em que o contra-íon ou solvente associado é farmacêuticamente aceitável. Entretanto, sais e solvatos com contra-íons não-farmacêuticamente aceitáveis ou solventes associados estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para uso como intermediários no preparo de outros compostos da invenção e de seus sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis.

Conforme aqui utilizado o termo "derivado farmacêuticamente aceitável" significa qualquer sal, solvato ou promedicamento farmacêuticamente aceitável, por exemplo, o

éster de um composto da invenção, o qual na administração ao receptor, é capaz de proporcionar (diretamente ou indiretamente) um composto da invenção, ou um metabólito ativo ou um resíduo seu. Tais derivados são reconhecíveis para os indivíduos versados na técnica, sem experimentação inadequada. Todavia, é feita referência ao ensinamento de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª edição, Vol. 1: Principles and Practice, o qual é aqui incorporado por referência até a extensão dos ensinamentos de tais derivados. Numa modalidade, derivados farmaceuticamente aceitáveis são sais, solvatos, ésteres, carbamatos e ésteres de fosfato. Em outra modalidade derivados farmaceuticamente aceitáveis são sais, solvatos e ésteres. Em ainda outra modalidade da invenção, derivados farmaceuticamente aceitáveis são sais e ésteres, particularmente sais.

Os compostos da presente invenção podem estar na forma de e/ou podem ser administrados como um sal farmaceuticamente aceitável. Para uma revisão de sais adequados ver Berge et al, J. Farm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Tipicamente, um sal farmaceuticamente aceitável pode ser prontamente preparado pelo uso de um ácido ou base desejada conforme apropriado. O sal pode precipitar da solução e ser coletado por filtração ou ser recuperado por evaporação do solvente.

Sais dos compostos da presente invenção podem, por exemplo, compreender sais de adição de ácido resultantes da reação de um ácido com um átomo de nitrogênio presente num composto de fórmula (I). Sais englobados no termo 'sais

farmaceuticamente aceitáveis" se referem a sais não-tóxicos dos compostos dessa invenção. Sais de adição adequados são formados a partir de ácidos os quais se formam de sais não-tóxicos e exemplos são acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanossulfonato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidrogenofosfato, iodidrato, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotássico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, oxaloacetato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, piruvato, poligalacturonato, sacarato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, trifluoracetato e valerato.

Sais de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de amônio, tais como sal de trimetilamônio, sais de metal alcalino tais como aqueles de sódio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos tais como aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas, incluindo sais das aminas primária, secundária e terciária, tais como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicicloexilamina e N-metil-D-glucamina.

Os indivíduos versados na técnica da química

orgânica irão perceber que muitos compostos orgânicos podem formar complexos com solventes nos quais eles reagem ou a partir dos quais eles são precipitados ou cristalizados. Esses complexos são conhecidos como "solvatos". Conforme aqui utilizado, o termo "solvato" se refere a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nessa invenção, um composto de fórmula (I) ou um sal seu) e um solvente. Tais solventes para o propósito da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem água, metanol, etanol e ácido acético. Preferivelmente, o solvente usado é um solvente farmaceuticamente aceitável. Exemplos de solventes farmaceuticamente aceitáveis incluem água, etanol e ácido acético. Mais preferivelmente, o solvente usado é água. Um complexo com água é conhecido como um "hidrato". Solvatos do composto da invenção estão dentro do escopo da invenção.

Conforme aqui utilizado, o termo "promedicamento" significa um composto o qual é convertido no corpo, por exemplo, por hidrólise no sangue, na sua forma ativa que tem efeitos medicinais. Promecidamentos farmaceuticamente aceitáveis estão descritos em T. Higuchi e V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987; e em D. Fleisher, S. Ramon e H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, cada um dos quais são aqui

incorporados por referência.

Promedicamentos são quaisquer veículos covalentemente ligados que liberam um composto de fórmula (I) *in vivo* quando tal promedicamento é administrado ao paciente. Promedicamentos são geralmente preparados pela modificação dos grupos funcionais de uma forma tal que a modificação seja clivada, seja por manipulação rotineira ou *in vivo*, produzindo o composto de origem. Promedicamentos incluem, por exemplo, compostos dessa invenção em que grupos hidroxila ou amina estão ligados a qualquer grupo que, quando administrado ao paciente, cliva para formar os grupos hidroxila ou amina. Conseqüentemente, exemplos representativos de promedicamentos incluem (mas não estão limitados) a derivados de acetato, formato e benzoato dos grupos funcionais de álcool e amina dos compostos de fórmula (I). Além disso, no caso de um ácido carboxílico (-COOH), podem ser empregados ésteres, tais como ésteres metílicos, ésteres etílicos e semelhantes. Ésteres podem ser ativos por si próprios e/ou ser hidrolisáveis sob condições *in vivo* no corpo humano. Grupos éster hidrolisáveis *in vivo* farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem aqueles os quais se quebram prontamente no corpo humano para deixar o ácido de origem ou seu sal.

Conforme aqui utilizado, "opcionalmente substituído", a não ser que seja especificamente definido, deve significar tais grupos como halogênio, tais como flúor, cloro, bromo ou iodo; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-10} , tal como metóxi ou etóxi. alcóxi C_{1-10}

halo-substituído. S(O)_malquil, tal como metiltio, metilsulfinil ou metilsulfonil; uma cetona (-C(O)) ou um aldeído (-C(O)R₆'), tal como C(O)alquil C₁₋₁₀ ou C(O)aril, em que R₆' é hidrogênio, alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, heterociclílico, heterociclílicoalquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₁₀ (e em que as porções R₆', excluindo hidrogênio, podem por si só serem opcionalmente substituídas 1 ou 2 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil hidróxi-substituído; alcóxi C₁₋₄; S(O)_malquil C₁₋₄; amino, alquilamino C₁₋₄ mono & dissubstituído; alquil C₁₋₄ ou CF₃); C(O)OR₆'; NR₄'R₁₄', em que R₄' e R₁₄' são cada um independentemente hidrogênio ou alquil C₁₋₄, tal como alquil C₁₋₄ alquil ou mono ou dissubstituído, ou em que R₄'R₁₄' pode ciclizar juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de O/N/S; alquil C₁₋₁₀, tal como metil, etil, propil, isopropil, t-butil, etc; cicloalquil C₃₋₇, ou grupo cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, tal como ciclopropil, ciclobutil ou ciclopropilmetil; alquil C₁₋₁₀ halo-substituído, tal como CF₂CF₂H ou CF₃; um aril opcionalmente substituído, tal como fenil, ou um arilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído, tal como benzil ou fenetil, em que essas porções contendo aril também podem ser substituídas uma ou duas vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil hidróxi-substituído; alcóxi C₁₋₄; S(O)_malquil C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄amino, mono & dissubstituído; alquil C₁₋₄ ou CF₃.

Sais farmacologicamente aceitáveis adequados são

bem conhecidos pelos indivíduos versados na técnica e incluem
 sais formados tanto com ácidos ou bases orgânicos e inorgâ-
 nicos. Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis
 incluem aqueles formados a partir do clorídrico, bromídrico,
 5 sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico,
 acético, trifluoracético, trifenilacético, sulfâmico,
 sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maléico, málico,
 glutâmico, aspártico, oxaloacético, derivados do ácido
 alquilsulfônico, tais como metanossulfônico ou etanossul-
 10 fônico, derivados do ácido arilsulfônico, tais como p-
 toluenossulfônico, m-toluenossulfônico, benzenossulfônico,
 canforsulfônico, 4-clorobenzenossulfônico, 4-bromobenzenos-
 sulfônico, 4-fenilbenzenossulfônico, naftalenossulfônico ou
 naftalenodissulfônico), fenilacético, mandélico, salicílico,
 15 glutárico, glicônico, tricarbálico, cinâmico, cinâmico
 substituído (por exemplo, cinâmico substituído com fenil,
 metil, ciano, metóxi ou halogênio, incluindo ácido 4-metil e
 4-metoxicinâmico), ascórbico, oléico, naftóico, hidroxinaf-
 tóico (por exemplo, 1- ou 3-hidróxi-2-naftóico), naftaleno-
 20 acrílico (por exemplo, naftaleno-2-acrílico), benzóico, 4-
 metoxibenzóico, 2- ou 4-hidroxibenzóico, 4-clorobenzóico, 4-
 fenilbenzóico, benzenoacrílico (por exemplo, 1,4-benzenodia-
 crílico) e ácidos isetiônicos.

Sais de base farmacêuticamente aceitáveis incluem
 25 sais de amônio, sais de metal alcalino tais como aqueles de
 sódio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos tais como
 aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas,
 tais como dicicloexilamina e N-metil-D-glucamina.

Além disso, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) também podem ser formados com um cátion farmacologicamente aceitável, por exemplo, se um grupo substituinte compreende uma porção carbóxi. Cátions farmacologicamente aceitáveis adequados são bem conhecidos pelos indivíduos versados na técnica e incluem cátions alcalinos, alcalino-terrosos, de amônio e de amônio quaternário.

O termo "halo" ou "halogênios" é aqui utilizado para significar os halogênios, cloro, flúor, bromo e iodo.

Conforme aqui utilizado, o termo "alquil C₁₋₁₀" ou "alquil" ou "alquil C₁₋₁₀" é usado aqui para significar tanto as cadeias de hidrocarbonetos lineares quanto as ramificadas contendo o número especificado de átomos de carbono, por exemplo, alquil C₁₋₁₀ significa uma cadeia alquílica linear ou ramificada de pelo menos 1, e de no máximo 10 átomos de carbono, a não ser que o comprimento da cadeia seja, de outra forma, limitado. Exemplos de "alquil", conforme aqui utilizados, incluem, mas não estão limitados, a metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, isobutil, isopropil, sec-butil, terc-butil ou t-butil e semelhantes.

Conforme aqui utilizado, o termo "alquenil" se refere a cadeias de hidrocarboneto lineares ou ramificadas contendo a quantidade especificada de átomos de carbono e contendo pelo menos uma dupla ligação. Por exemplo, um alquenil C₂₋₆ significa um alquenil linear ou ramificado contendo pelo menos 2 e no máximo 6 átomos de carbono e contendo pelo menos uma dupla ligação. Exemplos de "alquenil", conforme aqui utilizados, incluem, mas não estão limitados,

a etenil, 2-propenil, 3-butenil, 2-butenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 3-metil-2-butenil, 3-metilbut-2-enil, 3-hexenil, 1,1-dimetilbut-2-enil e semelhantes.

Conforme aqui utilizado, o termo "alcóxi" se refere a grupos alcóxi de cadeia linear ou ramificada contendo a quantidade especificada de átomos de carbono. Por exemplo, alcóxi C₁₋₆ significa um alcóxi linear ou ramificado contendo pelo menos 1, e no máximo 6 átomos de carbono. Exemplos de "alcóxi", conforme aqui utilizados, incluem, mas não estão limitados, a metóxi, etóxi, propóxi, prop-2-óxi, butóxi, but-2-óxi, 2-metilprop-1-óxi, 2-metilprop-2-óxi, pentóxi e hexilóxi.

Conforme aqui utilizado, o termo "cicloalquil" se refere a radicais cíclicos, tais como anel de hidrocarbonetos não-aromático contendo uma quantidade especificada de átomos de carbono. Por exemplo, cicloalquil C₃₋₇ significa um anel não-aromático contendo pelo menos três, e no máximo sete átomos de carbono no anel. Exemplos representativos de "cicloalquil", conforme aqui utilizados, incluem, mas não estão limitados, a ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil e cicloeptil e semelhantes.

O termo "cicloalquenil" é aqui utilizado para significar radicais cíclicos, tais como anel hidrocarboneto aromático contendo uma quantidade especificada de átomos de carbono, preferivelmente de 5 a 7 carbonos, os quais têm pelo menos uma ligação incluindo, mas sem se limitar, a ciclopentenil, cicloexenil e semelhantes.

O termo "alquenil" é aqui utilizado em todas as

ocorrências para significar um radical de cadeia linear ou ramificada de 2-10 átomos de carbono, a não ser que o comprimento da cadeia seja limitado a isso, incluindo, mas sem se limitar, a etenil, 1-propenil, 2-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil e semelhantes.

O termo "aril" é usado aqui para significar fenil, naftil e indeno.

Os termos "anel heteroaril", "porção heteroaril" e "heteroaril" são usados aqui para significar um anel de hidrocarboneto insaturado de cinco a sete membros monocíclico contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de anéis heteroaril incluem, mas não estão limitados, a furil, piranil, tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, oxadiazolil, oxatiadiazolil, triazolil, tetrazolil, tiadiazolil, piridil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil e uracil. Os termos "anel heteroaril", "porção heteroaril" e "heteroaril" também devem ser usados aqui para se referir a anéis aromáticos fundidos compreendendo pelo menos um heteroátomo selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Cada um dos anéis fundidos pode conter de cinco a seus átomos no anel. Exemplos de anéis aromáticos fundidos incluem, mas não estão limitados, a indolil, isoindolil, indazolil, indolizininil, azaindolil, benzoxazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzofuranil, benzotiofenil, quinolil, isoquinolil, quinazolinil, quinoxalinil, naftiridinil, cinolinil, purinil, e ftalazinil.

Os termos "anéis heterocíclicos", "porções hetero-

cíclicas" e "heterociclil" são aqui utilizados para significar um anel de hidrocarboneto insaturado, saturado ou não-aromático, de três a sete membros e monocíclico contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio, enxofre ou porções de enxofre oxidadas, tais como $S(O)_m$, e m é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2. Os termos "anéis heterocíclicos", porções heterocíclicas" e "heterociclil" também devem se referir a anéis fundidos, saturados ou parcialmente insaturados, e em que um dos anéis pode ser aromático ou heteroaromático. Cada um dos anéis fundidos pode ter de quatro a sete átomos no anel. Exemplos de grupos heterociclil incluem, mas não estão limitados, às versões saturadas ou parcialmente saturadas das porções heteroaril conforme definidas acima, tais como tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno (incluindo versões oxidadas da porção enxofre), azepina, diazepina, aziridinil, pirrolinil, pirrolidinil, 2-oxo-1-pirrolidinil, 3-oxo-1-pirrolidinil, 1,3-benzdioxol-5-il, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino e tiomorfolino (incluindo versões oxidadas da porção enxofre).

O termo "arilalquil" ou "heteroarilalquil" ou "heterociclilalquil" é usado aqui para significar um alquil C_{1-4} (conforme definido acima) ligado a uma porção aril, heteroaril ou heterociclil (como também definido acima) a não ser que seja indicado de outra forma.

O termo "sulfinil" é aqui utilizado para significar o óxido $S(O)$ do sulfeto correspondente, o termo

"tio" se refere ao sulfeto, e o termo "sulfonil" se refere à porção $S(O)_2$ completamente oxidada.

O termo "aroil" é aqui utilizado para significar $C(O)Ar$, em que Ar é um derivado fenil, naftil ou arilalquil, tal como definido acima, tal grupo inclui, mas não está limitado, a benzil e fenetil.

O termo "alcanoil" é aqui utilizado para significar $C(O)alquil$ C_{1-10} , em que o alquil é conforme definido acima.

Conforme aqui utilizado, o termo "opcionalmente" significa que o(s) evento(s) subsequente(s) descritos podem ou não ocorrer, e inclui tanto o(s) evento(s) os quais ocorrem quanto os eventos que não ocorrem.

Conforme aqui utilizado, o termo "substituído" se refere à substituição com o substituinte ou substituintes nomeados, graus múltiplos de substituição sendo permitidos, a não ser que seja estabelecido de outra forma.

É para ser entendido que a presente invenção cobre todas as combinações de grupos particulares e preferidos descritos daqui para cima. Também é para ser entendido que a presente invenção engloba compostos de fórmula (I) no qual um grupo ou parâmetro particular, por exemplo, R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , p, n ou q, etc., pode ocorrer mais de uma vez. Em tais compostos, será percebido que cada grupo ou parâmetro é independentemente selecionado dos valores listados. Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez na Fórmula (conforme aqui descrito), sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência.

Em consideração aos estereoisômeros, os compostos das fórmulas aqui podem ter um ou mais carbono(s) assimétrico(s) e podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como enantiômeros ou diastereoisômeros individuais. Todas as tais formas isoméricas estão incluídas na presente invenção, incluindo suas misturas.

O isomerismo cis (E) e trans (Z) também pode ocorrer. A presente invenção inclui os estereoisômeros individuais dos compostos da invenção e onde apropriado, as suas formas tautoméricas individuais, juntamente com as suas misturas.

A separação de diastereoisômeros ou isômeros cis e trans pode ser alcançada por técnicas convencionais, por exemplo, por cristalização fracionada, cromatografia ou HPLC. Uma mistura estereoisomérica do agente também pode ser preparada a partir de um intermediário opticamente puro correspondente ou por resolução, tal como HPLC do racemato correspondente usando um suporte quiral adequado ou por cristalização fracionada do(s) sal/sais diastereoisomérico(s) formado(s) pela reação do racemato correspondente com um ácido ou base opticamente ativa adequada, conforme apropriado.

Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos das Fórmulas aqui podem existir como polimorfos, os quais estão incluídos na presente invenção.

Compostos exemplificados dos compostos dessa invenção incluem os racematos, ou formas opticamente ativas dos compostos dos exemplos úteis aqui, e seus sais

farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos dessa invenção podem ser feitos por uma variedade de métodos, incluindo a química padrão. qualquer variável anteriormente definida irá continuar a ter o significado anteriormente definido, a não ser que seja indicado de outra forma. Métodos sintéticos gerais ilustrativos são estabelecidos abaixo e, a seguir, compostos específicos da invenção são preparados nos exemplos úteis.

MÉTODOS DE PRODUÇÃO

Os compostos de Fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1) podem ser obtidos pela aplicação dos procedimentos sintéticos aqui descritos. A síntese proporcionada é aplicável aos compostos produtores das fórmulas aqui com uma variedade de diferentes grupos R_1 , R_2 , X e R_3 , os quais reagem, empregando substituintes opcionais os quais são adequadamente protegidos, para alcançar a compatibilidade com as reações aqui destacadas. A desproteção subsequente, naqueles casos, produz consequentemente compostos da natureza descrita de forma geral. Enquanto uma fórmula particular com grupos substituintes particulares é aqui mostrada, a síntese é aplicável a todas as fórmulas e a todos os grupos substituintes aqui.

Uma vez que o núcleo tenha sido estabelecido, outros compostos de Fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VI), (VIa-VIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1) podem ser preparados pela aplicação das referidas técnicas para a

interconversão do grupo funcional, bem conhecidas na técnica. Por exemplo: $C(O)NR_4R_{14}$ do CO_2CH_3 pelo aquecimento com HNR_4R_{14} em CH_3OH com ou sem cianeto de metal estequiométrico ou catalítico de trimetil alumínio, por exemplo, $NaCN$; $OC(O)R_6$ de OH com, por exemplo, $ClC(O)R_6$ em bases tais como trietilamina e piridina; $NR_{10}-C(S)NR_4R_{14}$ do NHR_{10} com um alquilisotiocianato, ou ácido tiociânico e $ClC(S)NR_4R_{14}$; $NR_{10}C(O)OR_6$ do NHR_{10} com um alquil ou aril cloroformato; $NR_{10}C(O)NR_4H$ do NHR_{10} pelo tratamento com um isotiocianato, por exemplo, $R_4N=C=O$; $NR_{10}-C(O)R_6$ do NHR_{10} pelo tratamento com $Cl-C(O)R_6$ em piridina; $C(=NR_{10})NR_{14}R_{14}$ do $C(NR_{14}R_{14})S$ com $H_3NR_{10}^+OAc^-$ pelo aquecimento em álcool; $C(NR_{14}R_{14})SR_6$ do $C(S)NR_4R_{14}$ com R_6-I num solvente inerte, por exemplo, acetona; $NR_{10}SO_2R_7$ do NHR_{10} pelo tratamento com $ClSO_2R_7$ se aquecendo em bases tais como piridina; $NR_{10}C(S)R_6$ do $NR_{10}C(O)R_6$ pelo tratamento com reagente de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-dissulfeto]; $NR_{10}SO_2CF_3$ do NHR_{10} cp, anidrido trifílico e base, em que R_6 , R_{10} , R_4 e R_{14} são conforme definido na Fórmula (I) aqui.

Precusores dos grupos R_1 , R_2 e R_3 podem ser outros grupos R_1 , R_2 e R_3 , etc. que podem ser interconvertidos pela aplicação de técnicas padrões para a interconversão do grupo funcional. Por exemplo, em que uma porção é um alquil C_{1-10} halo-substituído, pode ser convertido no correspondente derivado alquil $C_{1-10}IN_3$ pela reação com um sal de azida adequado, e depois disso, caso desejado, pode ser reduzido no composto alquil $C_{1-10}-NH_2$ correspondente, o qual por sua vez pode reagir com $R_7S(O)_2X'$, em que X' é halo (por

exemplo, cloro) para produzir o composto alquil $C_{1-10}NHS(O)_2R_7$ correspondente.

Alternativamente, em que a porção é um alquil C_{1-10} halo-substituído, ela pode reagir com uma amina $R_4R_{14}NH$ para
5 produzir o composto alquil $C_{1-10}NR_4R_{14}$ correspondente, ou pode reagir com um sal de metal alcalino de R_7SH para produzir o composto alquil $C_{1-10}SR_7$ correspondente.

Conforme notado acima, pode ser desejável durante a síntese dos compostos dessa invenção derivar grupos
10 funcionais reativos na molécula que sofre reação de forma a evitar reações secundárias indesejáveis. Grupos funcionais, tais como hidroxila, amino e grupos ácidos são tipicamente protegidos com grupos adequados que podem ser prontamente removidos quando desejado. Grupos protetores comuns adequados
15 para uso com grupos hidroxila e grupos nitrogênio são bem conhecidos na técnica e descritos em muitas referências, por exemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Greene et al., John Wiley & Sons, Nova Iorque, Nova Iorque, (2ª edição, 1991 ou a versão anterior de 1981). Exemplos
20 adequados de grupos hidroxila protetores incluem ou grupos de formação tais como benzil, e grupos aril tais como terc-butoxicarbonil (Boc), silil éteres, tais como t-butildimetil ou t-butildifenil, e alquil éteres, tal como metil conectado por uma cadeia alquil ou ligação variável, $(CR_{10}R_{20})_n$. Grupos
25 amino protetores podem incluir benzil, aril tais como grupos acetil e trialquilsilil. Grupos de ácido carboxílico são tipicamente protegidos pela conversão a um éster que possa ser facilmente hidrolisado, por exemplo, tricloroetil, terc-

butil, benzil e semelhantes.

Sais de adição farmacêuticamente ácidos dos compostos das várias fórmulas aqui descritas podem ser obtidas de uma forma conhecida, por exemplo, pelo seu tratamento com uma quantidade apropriada de ácido na presença de um solvente adequado.

Uma ilustração da preparação dos compostos da presente invenção é mostrada no esquema abaixo. Para propósitos aqui, os compostos nos Esquemas I e II são mostrados com um grupo S-metil, ou S(O)₂-metil, o qual é considerado representativo do grupo S(O)_m-R_g, conforme descrito nas fórmulas abaixo.

A preparação dos compostos com fórmula (**Ia**) pode ser alcançada através do composto **2**, o qual por sua vez pode ser construído a partir do aldeído **1** conforme mostrado no **Esquema 1**. Grupos de saída (LG, descrito como grupo de saída 1 (LG1) & LG2) no Esquema 1, e em outros lugares, podem ser independentemente selecionados de -Cl, -Br, -I ou -OTf e esses grupos podem ser instalados através da transformação de outro grupo funcional (por exemplo, -OH) seguindo os métodos bem conhecidos na técnica (por exemplo, tratamento do composto -OH com POCl₃).

Método A é para a conversão de **1** em **2**. O tratamento com **1** com uma amina R₃NH₂ na presença de um agente formador de olefina, tal como bis(2,2,2-trifluoretil) (metoxycarbonilmetil)fosfonato ou um agente acilante, tal como anidrido de ácido acético, ácido de Meldrum ou acetilcloreto produzem o composto **2**. Enquanto o reagente formador

de olefina bis(2,2,2-trifluoretil)(metoxycarbonilmetil) fosfonato é usado, reagentes de ciclização alternativos incluem, mas não estão limitados, a (2,2,2-trifluoretil)(etoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoretil)(isopropoxycarbonilmetil)fosfonato, éster metílico do ácido (dietoxifosforil)-acético, éster metílico do ácido (diisopropoxifosforil)acético, éster metílico do ácido (difeniloxifosforil)acético, éster etílico do ácido (dietoxifosforil)acético, éster etílico do ácido (diisopropoxifosforil)acético ou éster etílico do ácido (difeniloxifosforil)acético. Temperaturas elevadas (refluxo ou irradiações por microondas), tempos de reação mais longos (de um dia para o outro ou de 24 horas) e a presença de trietilamina ou diisopropiletilamina ou NaH (ou Na) pode ser necessária para o completamento da reação. Os solventes reacionais podem ser vários solventes orgânicos, tais como clorofórmio, cloreto de metileno, acetonitrila, tolueno, DMF ou n-metilpirrolidina, DCM, THF, tolueno, DMSO ou combinações suas. Enquanto a reação apresenta trietilamina como uma base, bases alternativas adequadas incluem, mas não estão limitadas, a piridina, diisopropiletilamina ou pirrolidona, ou combinações suas.

A temperatura reacional desse passo particular no esquema reacional pode ser variada desde a temperatura ambiente até $> 100^{\circ}\text{C}$, isto é, temperatura de refluxo do solvente. Alternativamente, esse passo do processo reacional pode ser efetuado sob condições de microondas adequadas.

Método B é para a instalação do grupo -X [por

exemplo, 2 a 3, 6 a (Ia) ou 5 a 4]. Isso pode ou não requerer a primeira conversão do sulfeto (-SMe) em sulfóxido (-SOMe) ou sulfona (-SO₂Me). Essa conversão pode ser alcançada usando ácido metacloroperoxibenzóico (mCPBA) em elevado rendimento e pureza. Métodos de oxidação adequados para uso aqui incluem o uso de um ou dois equivalentes de ácido metacloroperoxibenzóico (mCPBA) ou Oxone® para produzir ou os sulfóxidos ou as sulfonas ou uma mistura de ambos. A oxidação dos sulfetos em sulfóxidos ou sulfonas pode também ser afetada por OsO₄ e N-óxido de amina terciária catalítica, peróxido de hidrogênio, peróxido de hidrogênio/NaWO₄ e outros perácidos, oxigênio, ozona, peróxidos orgânicos, permanganato de potássio e zinco, persulfato de potássio e hipoclorito de sódio. O subsequente substituição do grupo sulfona -SO₂Me (da mesma forma, todas as reações de substituição mencionadas abaixo podem ser alcançadas usando o sulfeto -SMe ou o sulfóxido -SOMe) requer um nucleófilo adequado (por exemplo, amina, álcool) contendo a unidade X. Substituições com aminas foram geralmente feitos com um excesso de amina na N-metilpirrolidona (Barvian et al., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Uma ampla faixa de aminas primárias sofreram essa reação com excelentes rendimentos. Em alguns casos (por exemplo, no substituição de O), um ânion do nucleófilo foi preparado com base (geralmente hidreto de sódio) em DMF (ou DMSO) e, a seguir, adicionado à sulfona. Rendimentos para essas reações foram geralmente baixos. A sulfona pode ser deslocada por alquilaminas primárias e secundárias sem a catálise de base adicional,

preferivelmente num solvente aprótico polar, tal como, porém não limitado, a N-metilpirrolidin-2-ona (NMP) e em temperaturas variantes dependendo da nucleofilicidade da amina. Por exemplo, a substituição da sulfona com etanolamina, em NMP, ocorreu em 30 min. a 65°C, enquanto que uma amina mais impedida, tal como tris(hidroximetil)aminometano pode requerer temperaturas elevadas e tempos de reação prolongados (80°C num tempo de reação de 24 horas). A sulfona também pode ser deslocada por uma amina primária ou secundária com uma base não-nucleofílica adicional (por exemplo, DIPEA) em solventes apróticos tais como DCM, CH₃CN, NMP, e em temperaturas variantes dependendo da nucleofilicidade da amina.

A sulfona também pode ser deslocada com uma arilamina substituída, ou uma heteroarilamina em temperaturas elevadas, algumas vezes requerendo a formação do ânion heteroarilamina ou aril com hidreto de sódio, ou outra base adequada, em DMSO. Além disso, a sulfona pode ser prontamente deslocada com sais de alumínio de aril ou heteroarilaminas conforme anteriormente descrito na literatura de patente (WO 99/32121, cuja descoberta é aqui incorporada por referência). Da mesma forma, sulfona pode ser deslocada com aril ou heteroaril ou alquilídeos ou álcoois alquílicos ou arílicos ou heteroarílicos. Análogos contendo sulfonas como os substituintes X podem ser deslocados com alcóxido de sódio no álcool, ou alternativamente com nucleófilos de alcóxido ou fenóxido reativos que podem ser gerados a partir do álcool ou fenol com uma base adequada tal como sódio, NaH

ou bistrimetilsililamida de sódio num solvente aprótico polar tal como DMSO, ou seguir como uma reação pura. Similarmente, a sulfona pode ser deslocada com nucleófilos de carbono. Nucleófilos de carbono adequados incluem, mas não estão limitados, a reagentes arílicos de Grignard, reagentes alquílicos de Grignard ou organometálicos relacionados, tais como organolítio, zinco, estanho, cobre ou boro. Essas reações podem, em alguns casos, requerer a catálise com metais de transição, tais como com catalisadores de Pd ou Ni.

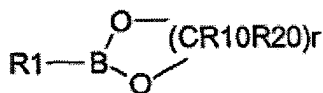
Método C é para o acoplamento com grupos aril apropriados para converter **3** em compostos com Fórmula (**1a**) (ou **2** a **6**). Essa transformação pode ser alcançada usando, mas sem se limitar, a ácidos borônicos (por exemplo, **C1A**) sob condições de acoplamento cruzado de Suzuki, empregando um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0).

Alternativamente, o acoplamento cruzado pode ser efetuado usando aril ou heteroarilorganozinco (por exemplo, aril/heteroaril-ZnBr, aril/heteroaril-ZnCl, aril/heteroaril-ZnR1), organocobre, [por exemplo, (aril/heteroaril)₂-CuLi], organoestanho [por exemplo, aril/heteroaril-Sn(CH₃)₃, aril/heteroaril-Sn(CH₂CH₂CH₂CH₃], (por exemplo, **C1C**) ou outros reagentes organometálicos (por exemplo, **C1B**) conhecidos na técnica [ver, o exemplo, Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68].

Método D é para o acoplamento de **2** (ou **3** ou **7**) com um grupo aril cuja estrutura tem um precursor adequado (por

exemplo, grupo ácido $-\text{CO}_2\text{H}$, grupo éster $-\text{CO}_2\text{Me}$) para o substituinte final R_1 na Fórmula (Ia). Essa transformação pode ser alcançada usando, mas sem se limitar, a ácidos borônicos (por exemplo **D1A**) ou ácidos protegidos (por exemplo, **D1C**, **D1E**) sob condições do acoplamento de Suzuki, (THF, H_2O e K_2CO_3) empregando um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0). Caso desejado, essas reações de acoplamento de Suzuki podem ocorrer sob condições de microondas. O ácido borônico (D1A ou D1E) ou éster podem ser sintetizados ou por acoplamento catalisado por paládio de um haleto de arila e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano ou pela transmetalração de um haleto de arila com um reagente de Grignard, por exemplo, brometo de isopropilmagnésio seguido por um trialquilborato (por exemplo, trietilborato) num solvente adequado tal como THF.

Adequadamente os ácidos alquilborônicos, ou seus ésteres de ácido borônico correspondentes são ácido arilborônico ou um éster do ácido arilborônico; por exemplo, Aril $\text{B}(\text{OH})_2$, Aril- $\text{B}(\text{O}-\text{alquil } \text{C}_{1-4})_2$ ou



em que R_1 , R_{10} e R_{20} são conforme definido para os compostos de Fórmula (I) aqui; e r é um número inteiro com um valor de 2 a 6.

As condições de acoplamento incluem o uso de solventes apropriados. Esses solventes incluem, mas não estão limitados, a dioxano, THF, DMF, DMSO, NMP, acetona,

água ou uma combinação ou uma mistura desses. Preferivelmente, o solvente é THF/H₂O ou dioxano/H₂O.

As condições de acoplamento também incluem a presença de uma quantidade catalítica de catalisadores e
5 esses catalisadores incluem, mas não estão limitados, a tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0), PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd(dppf)₂, ou [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II).

A reação de acoplamento pode ou não requerer a
10 presença de uma base. Bases adequadas incluem, mas não estão limitadas, a NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, KOAc ou uma combinação ou mistura desses. Preferivelmente, a base é K₂CO₃ e KOAc.

A reação de acoplamento pode ou não requerer o
15 aquecimento. O aquecimento pode ser executado com um banho de óleo regular ou irradiações de microondas e a temperatura pode ser variada desde a temperatura ambiente até >100°C, isto é, temperatura de refluxo do solvente. A reação de acoplamento poder ou não requerer um recipiente reacional
20 fechado e a pressão interna pode variar de uma atmosfera até 100 atmosferas.

O ácido aril ou heteroarilborônico ou intermediário e ésteres contendo a porção R₁, usados nas reações de acoplamento de Suzuki podem ou não ser comercialmente dispo-
25 níveis e eles podem ser preparados pelo uso de métodos próprios na literatura conhecidos por aqueles indivíduos com treinamento apropriado. Exemplos desses métodos incluem, mas não estão limitados, ao acoplamento catalisado por paládio

de um haleto de arila e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octameil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano ou a transmetalção de um haleto de arila com um reagente de Grignard, por exemplo, brometo de isopropilmagnésio seguido por um trialquilborato (por exemplo, trietilborato) num solvente adequado. Esses solventes incluem, mas não estão limitados, a CH_2Cl_2 , clorofórmio, CH_3CN , benzeno, THF, hexano, éter etílico, éter terc-butil-metílico, DMSO, DMF, tolueno, n-metilpirrolidina, dioxano. A temperatura reacional pode variar de -78°C até $> 100^\circ\text{C}$, isto é, temperatura de refluxo do solvente. Alternativamente, esse passo do processo reacional pode ou não ser efetuado sob condições de irradiação de microondas adequadas. Essa reação pode ou não requerer um recipiente reacional fechado e a pressão interna pode variar de uma atmosfera até 100 atmosferas.

Alternativamente, o acoplamento cruzado pode ser efetuado usando aril ou heteroarilorganozinco, organocobre, organoestanho (por exemplo, **D1B**) ou outros reagentes organometálicos (por exemplo, um **D1D**) conhecido na técnica [ver, por exemplo, Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68]. Adequadamente, a desproteção é continuada se um precursor protegido (por exemplo, **D1C**, **D1D**, **D1E**) for usado.

Essa reação de acoplamento pode ser efetuada usando aril ou heteroarilorganozinco (por exemplo, Aril-ZnBr, $\text{R}_1\text{-ZnCl}$, Aril-Zn-Aril), organocobre [por exemplo, $(\text{Aril})_2\text{-CuLi}$], organoestanho (por exemplo, $\text{Aril-Sn}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Aril-Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$) ou outros reagentes organometálicos para produzir o

produto de acoplamento cruzado. Se o arilorganozinco desejado (por exemplo, Aril-ZnBr, $R_1\text{ZnCl}$, Aril-Zn-Aril), organocobre [por exemplo, $(\text{Aril})_2\text{-CuLi}$], organoestanho (por exemplo, Aril- $(\text{Sn}(\text{CH}_3)_3)$, Aril- $\text{Sn}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$] ou outro reagente
 5 organometálico não for comercialmente disponível, eles podem ser prontamente preparados pelo uso de métodos próprios, conhecidos na literatura.

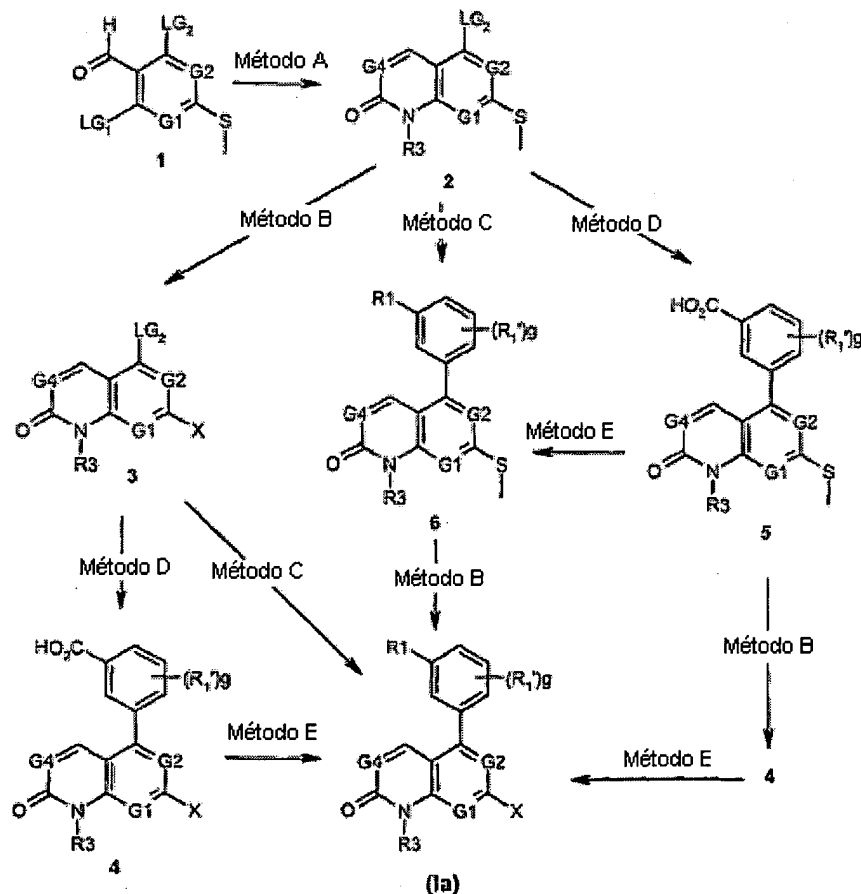
Esses tipos de reações de acoplamento requerem o uso de solventes apropriados. Tais solventes incluem, mas
 10 não estão limitados, a dioxano, THF, cloreto de metileno, clorofórmio, benzeno, hexano, éter etílico, éter terc-butilmetílico ou uma combinação ou uma mistura desses. A reação de acoplamento pode ou não requerer a presença de uma quantidade catalítica de um catalisador. Tais catalisadores
 15 incluem, mas não estão limitados, a tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0), PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{CH}_3\text{CN})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{dppf})_2$.

A temperatura reacional pode variar de -78°C até $> 100^\circ\text{C}$, isto é, temperatura de refluxo do solvente. Alternativamente, esse passo do processo reacional pode ser efetuado
 20 sob condições de irradiação de microondas adequadas, caso necessário. Essa reação pode ou não requerer um frasco reacional fechado e a pressão interna pode ser variada de uma atmosfera até 100 atmosferas.

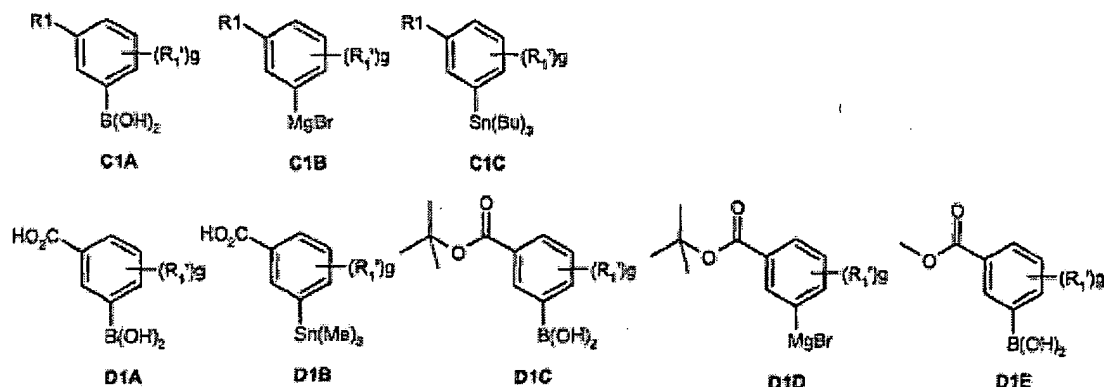
Método E é para a transformação do precursor
 25 adequado (por exemplo, grupo ácido $-\text{COOH}$ em **4**, **5**, **9**, **11**, **15**, **16**, **17** ou **18**) para o substituinte final R_1 . Esse tipo de transformações pode ser alcançado pelo uso de estratégias bem estabelecidas na técnica. A transformação pode ser feita

em um passo (tal como no acoplamento com aminas $\text{HN}(\text{R}_{10}')\text{R}_b$ sob condições de acoplamento padrões, por exemplo, EDC/HOBT/ ET_3N em CH_3CN ; acoplamento com álcool, HOR_b sob condições de acoplamento padrões, por exemplo, DCC, DMAP em DCM para formar ésteres ou a redução a álcool) ou em mais de um passo (por exemplo, rearranjo de Curtius para formar isocianatos seguido pela formação de uréia com aminas ou formação de cloreto de ácido seguido pela adição de uma amina, $\text{HN}(\text{R}_{10}')\text{R}_b$ ou um álcool, HOR_b mais uma base não-nucleofílica, por exemplo, DIPEA num solvente aprótico como DCM. Essa conversão pode requerer um passo de desproteção para instalar o precursor de primeira (por exemplo, hidrólise de $-\text{CO}_2\text{Me}$ com $\text{LiOH}/\text{THF}/\text{água}$ para preparar $-\text{COOH}$).

Esquema 1



Exemplos de reagentes para os métodos C & D



A preparação dos compostos com fórmula (Ia) também pode ser alcançada através do composto 7, o qual por sua vez pode ser construído a partir do aldeído 1 conforme mostrado no **Esquema 2**. Métodos adequados dos **Métodos A - E** podem ser utilizados para fornecer as conversões apropriadas no **Esquema 2**.

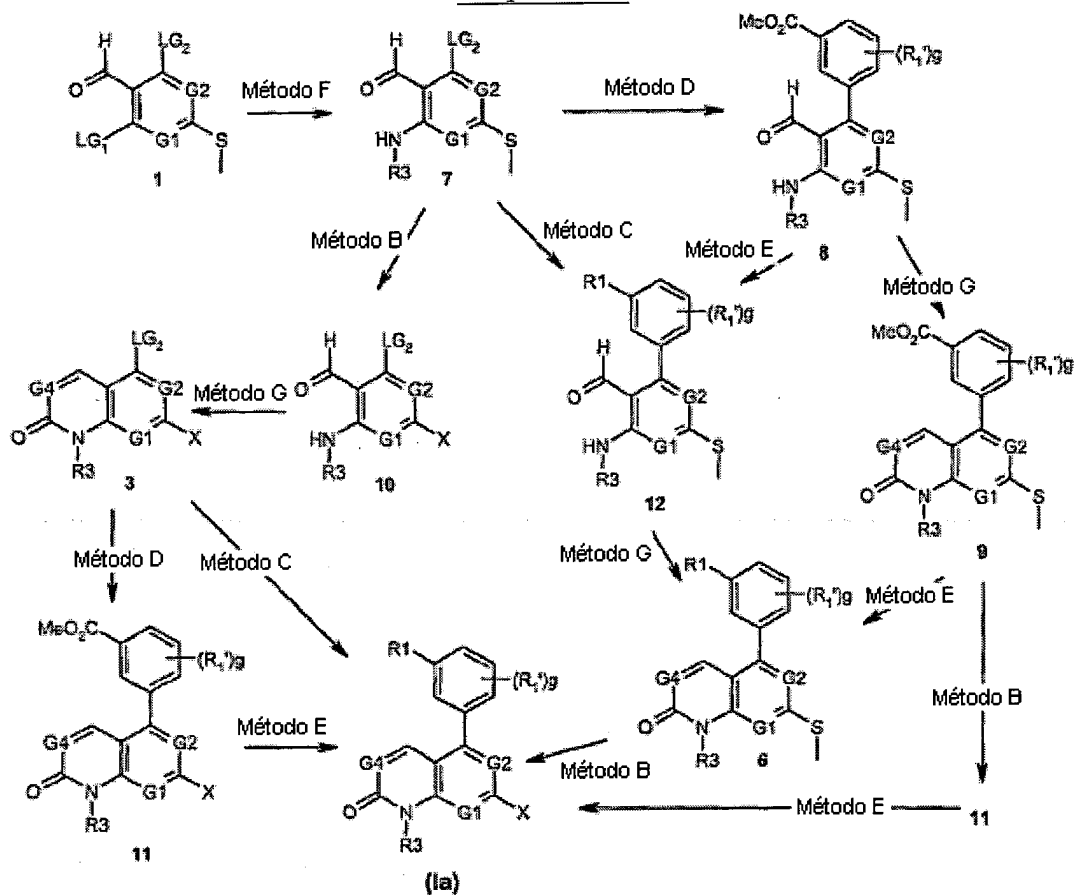
Método F é para a substituição seletiva do aldeído adequado 1 com uma amina (R_3-NH_2). Esse tipo de substituição pode ser alcançado usando trietilamina e a amina desejada R_3NH_2 em clorofórmio em temperatura ambiente por 10 minutos. A reação foi muito eficaz para uma faixa de alquilaminas (78-95% de rendimento). Para aril ou heteroarilaminas, temperaturas elevadas (refluxo ou irradiações com micro-ondas), tempos de reação mais longos (de um dia para o outro ou de 24 horas) e a presença de NaH (ou Na) pode ser necessária para o completamento da reação. O uso de base poderia ser omitido quando 3 ou mais equivalentes de amina desejada foram usados. Outras bases adequadas incluem, mas não estão limitadas, a piridina, diisopropiletilamina ou pirrolidina, a qual também pode ser usada num solvente

orgânico apropriado, incluindo, mas sem se limitar, a THF, éter dietílico, DCM, DMF, DMSO, tolueno ou dioxano.

Método G é para a ciclização de **8** a **9**. Ele pode ser efetuado pela mistura do composto **8** com um agente formador de olefina (por exemplo, reagente de Wittig) ou um agente formador de amida (por exemplo, ácido, cloreto de ácido, éster) ou um agente com ambas as reatividades potenciais, tal como bis(2,2,2-trifluoretil)(metoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoretil)(etoxycarbonilmetil)fosfonato, bis(2,2,2-trifluoretil)(isopropoxycarbonilmetil)fosfonato, éster metílico do ácido (dietoxifosforil)-acético, éster metílico do ácido (diisopropoxifosforil)acético, éster metílico do ácido (difeniloxifosforil)acético, éster etílico do ácido (dietoxifosforil)acético, éster etílico do ácido (diisopropoxifosforil)acético, éster etílico do ácido (difeniloxifosforil)acético, ácido acético, ácido tioacético, anidrido do ácido acético, ácido de Meldrum ou cloreto de acetila. Temperaturas elevadas (refluxo ou irradiações de micro-ondas), tempos de reação mais longos (de um dia para o outro ou 24 horas) e a presença de trietilamina, diisopropiletetilamina, NaOAc ou NaH (ou Na) pode ser necessária para o completamento da reação. O solvente reacional pode ser DCM, THF, tolueno, DMSO ou DMF. Durante a ciclização, o grupo protegido ($-\text{CO}_2\text{Me}$ em **8**) pode ou não ser hidrolisado. Qualquer rendimento pode ser utilizado para a vantagem de expandir estudos de relação estrutura-atividade (SAR). Caso necessário, a hidrólise pode ser alcançada pela mistura com LiOH em THF/água. Um grupo protetor diferente nessa posição (por

exemplo, terc-butil) pode requerer um método de desproteção diferente (por exemplo, tratamento com TFA).

Esquema 2

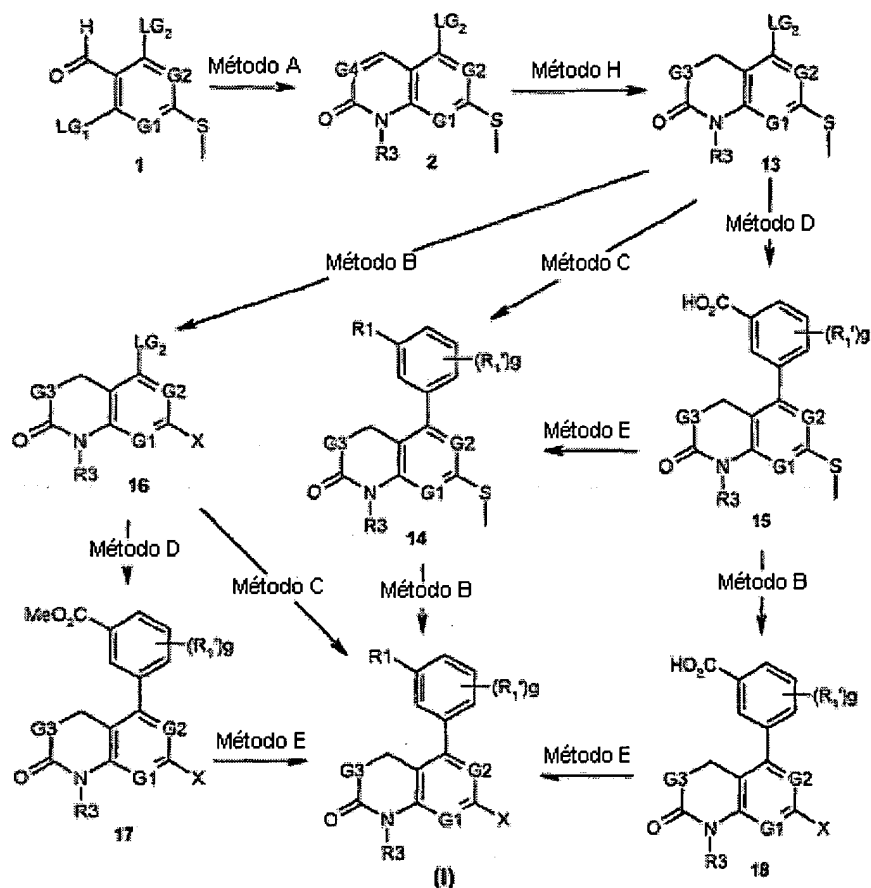


A preparação dos compostos com Fórmula (I) pode ser alcançada através do composto 14, o qual por sua vez pode ser construído a partir do aldeído 1 conforme mostrado no Esquema 3. Métodos adequados dos Métodos A-G podem ser utilizados para fornecer conversões apropriadas no Esquema 3.

Método H é para a redução de uma dupla ligação que está diretamente conectada com um grupo carbonil [-C(=O)-]. Esse tipo de conversão pode ser alcançado pelo uso de métodos adequados bem documentados na literatura para a redução 1,4 de um sistema enona [por exemplo, -CH=CH-C(=O)-]. Esses métodos incluem, mas não estão limitados, a Li/NH₃,

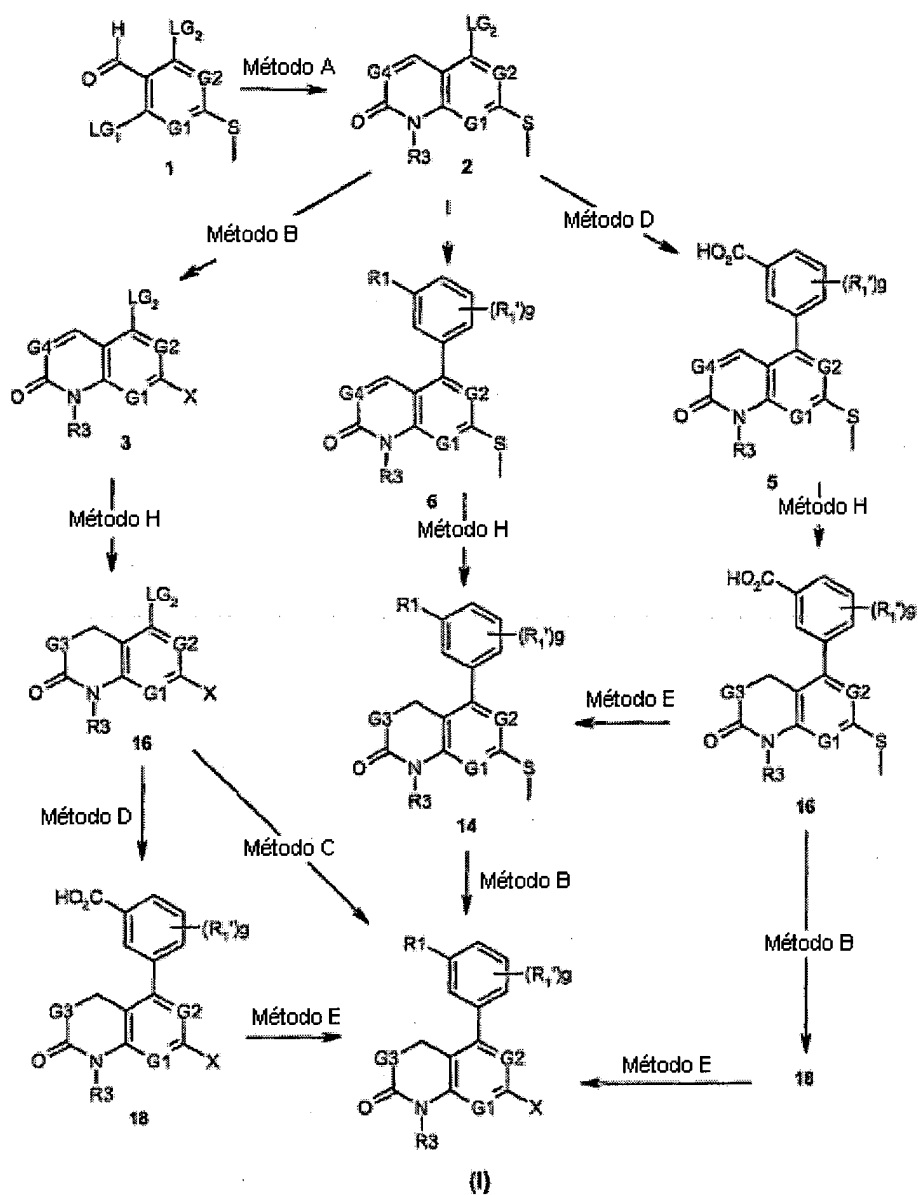
H₂ catalisador Rh-Al₂O₃), NaBH₄/CoCl₂.6 H₂O, NaBH₃CN / ZnCl₂, LiHCu(n-Bu) ou Et₃SiH.

Esquema 3

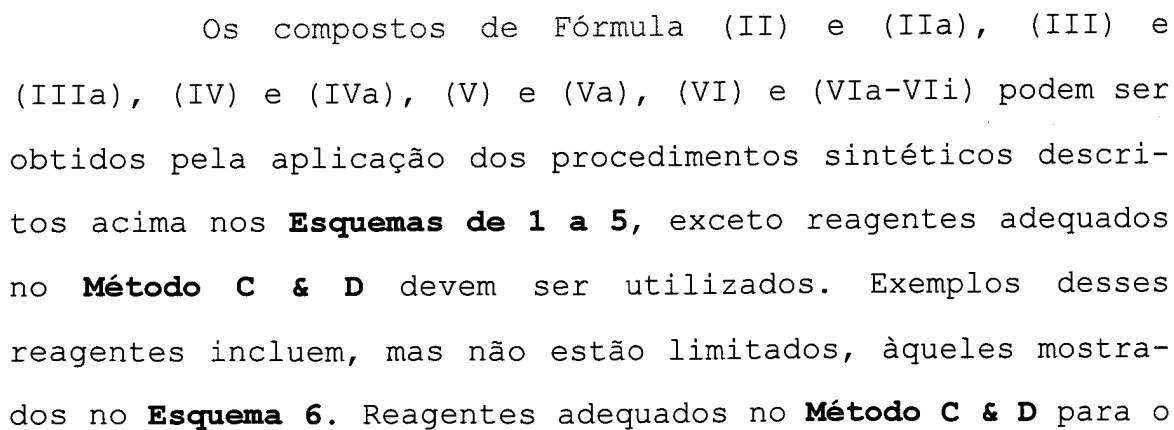


Preparação dos compostos com Fórmula **(I)** também pode ser alcançada através do composto **2**, o qual por sua vez pode ser construído a partir do aldeído **1** conforme mostrado no **Esquema 4**. Métodos adequados dos **Métodos A-H** podem ser utilizados para fornecer as conversões apropriadas no **Esquema 4**.

Esquema 4



Preparação dos compostos com Fórmula (I) também pode ser alcançada através do composto **2**, o qual por sua vez pode ser construído a partir do aldeído **1** conforme mostrado no **Esquema 5**. Métodos adequados dos **Métodos A-H** podem ser utilizados para fornecer as conversões apropriadas no **Esquema 5**.

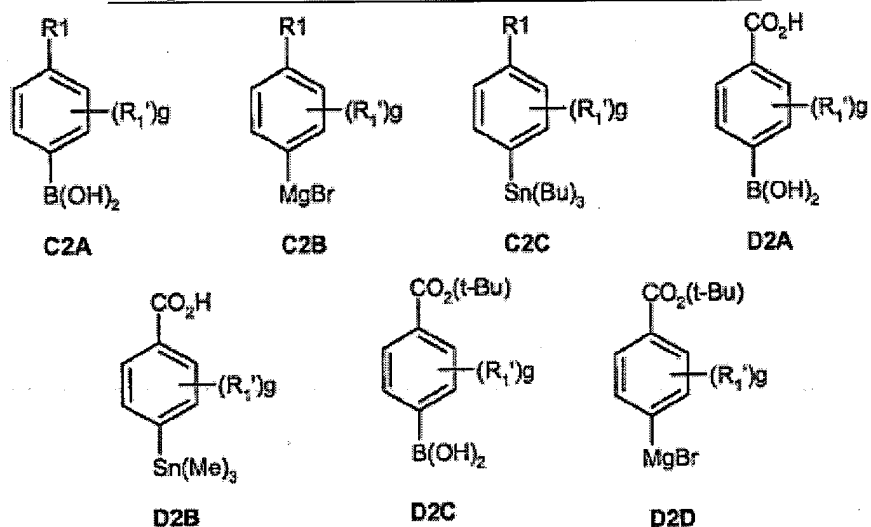


preparo de compostos com Fórmula (VIb - VIIi) requerem a presença de G5-8 na posição apropriada.

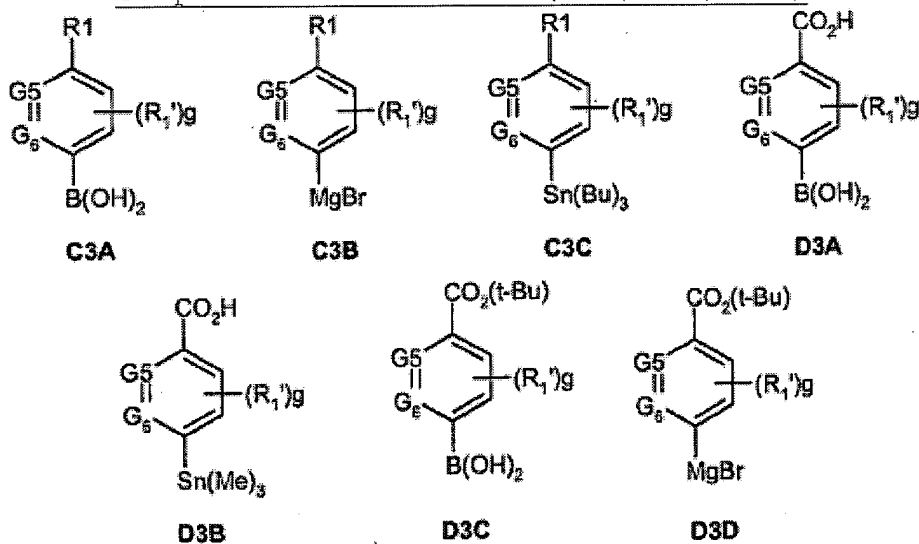
Esquema 6

Exemplos de reagentes no Método C & D para preparo dos compostos com fórmula (II) e (IIa)

5



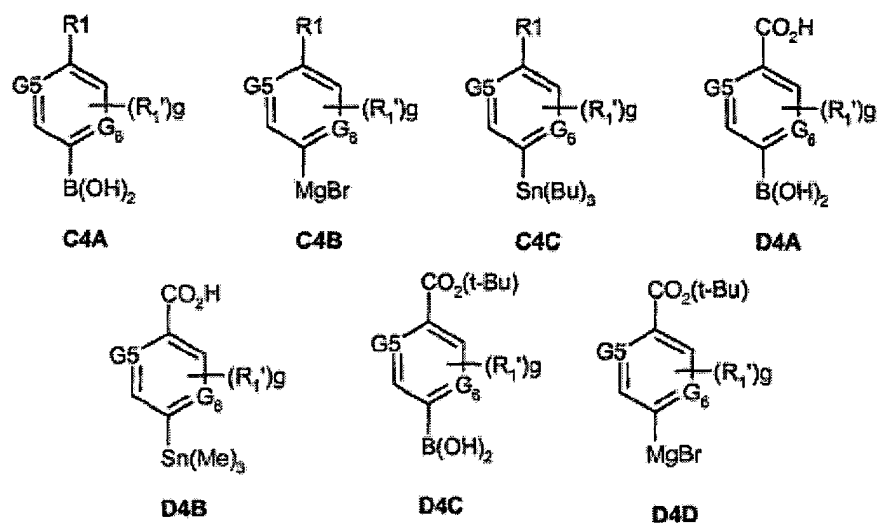
Exemplos de reagentes no método C & D para o preparo dos compostos com fórmula (III) e (IIIa)



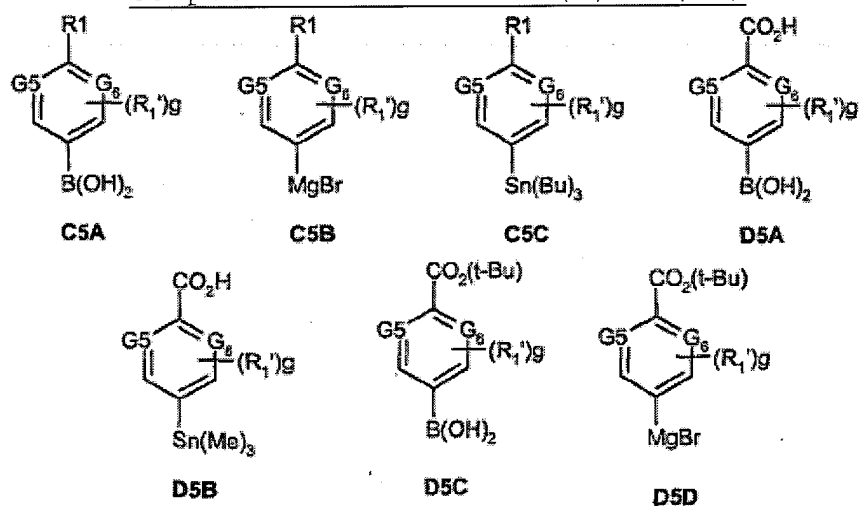
Esquema 6 continuado

Exemplos de reagentes no Método C & D para o preparo dos compostos com Fórmula (IV) & (IVa)

10

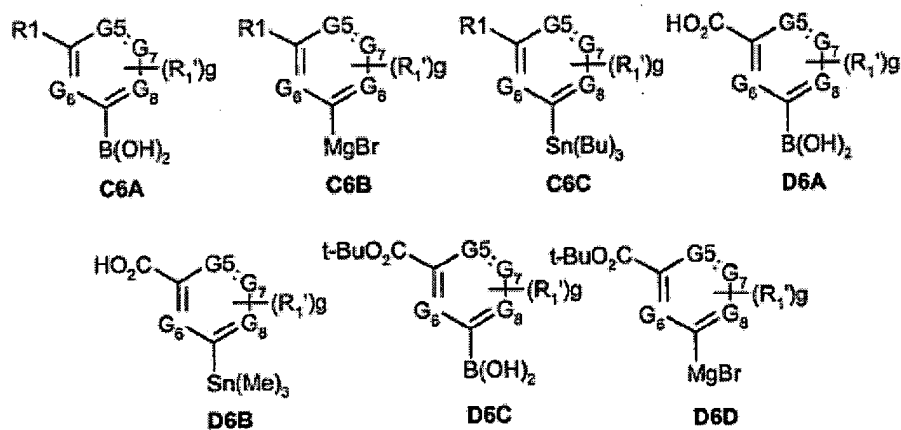


Exemplos de reagentes no Método C & D para o preparo dos
compostos com Fórmula (V) & (Va)



Esquema 6 continuado

Exemplos de reagentes no Método C & D para o preparo dos
compostos com Fórmula (VI) & (VIa)



O material de partida **1 - Esquema 7** pode ser obtido a partir do 4,6-diidróxi-2-metilmercaptopirimidina comercialmente disponível pelos procedimentos conhecidos na literatura, tais como aqueles notados em Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445- 53, em que POCl₃ e DMF são usados.

O intermediário **2 - Esquema 7** foi produzido por duas diferentes vias. Na primeira via, o acoplamento do dicloroaldeído **1 - Esquema 7** com arilaminas na presença de NaH em DMSO (Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445-53) produziu o composto desejado **2 - Esquema 7** juntamente com a imina **13 - Esquema 7**. A imina foi convertida no aldeído **2 - Esquema 7** pelo tratamento com HCl aquoso em THF. A conversão de **1 - Esquema 7** em **2 - Esquema 7** também pode ser alcançada usando trietilamina e a amina desejada em clorofórmio em temperatura ambiente por 10 minutos. A reação foi muito eficaz para uma faixa de alquilaminas (78 - 95% de rendimento). Para arilaminas, temperaturas elevadas (refluxo) e tempo de reação mais longo (24 horas) foram necessários para o completamento da reação. O uso de base poderia ser omitido quando 3 ou mais equivalentes de amina foram usados. Outras bases adequadas incluem, mas não estão limitadas, à piridina, diisopropiletilamina ou pirrolidina, a qual também pode ser usada num solvente orgânico apropriado, incluindo, mas sem se limitar, a THF, éter dietílico ou dioxano.

Numa segunda via, a nitrila **9 - Esquema 7** foi preparada em três passos a partir do aldeído **1 - Esquema 7** (Santilli et al., J. Heterocycl. Chem. (1971), 445- 53). O

acoplamento da dicloronitrila **9 - Esquema 7** com arilaminas na presença de NaH em DMSO produziu o composto desejado **10 - Esquema 7**. Outras bases adequadas, tais como piridina, diisopropiletilamina ou sódio podem também ser usadas num solvente orgânico apropriado tal como THF, DMF ou dioxano. A produção e o uso da nitrila **9 - Esquema 1** também pode ser encontrado em PCT/US01/06688, requerido em 2 de março de 2001, cuja descoberta é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

10 A nitrila **10 - Esquema 7** foi facilmente reduzida com DIBAL em diclorometano em temperatura ambiente (Boschelliat et al., J. Med. Chem. (1998), 4365-4377) para produzir a desejada **2 - Esquema 7** juntamente com a imina não-substituída **13 - Esquema 7 (R = H)**. A última foi hidro-
15 lisada em **2 - Esquema 7 in situ** com HCl. Outros agentes de redução, tais como hidreto de alumínio e lítio, Raney Ni ou SnCl₂ podem ser utilizados num solvente orgânico apropriado tal como THF, éter dietílico ou dioxano para efetuar a conversão de **10 - Esquema 7** em **2 - Esquema 7**.

20 Aldeído **2 - Esquema 7** foi acoplado com ácidos arilborônicos sob as condições de acoplamento de Suzuki usando um catalisador de paládio, tal como tetraquis (trifenilfosfino)paládio (0) para produzir rendimentos de bons a excelentes de **3 - Esquema 7**. Alternativamente, a
25 reação de acoplamento de bi-aril de **2 - Esquema 7** pode ser efetuada usando aril ou heteroaril organozinco, organocobre, organoestanho ou outros reagentes organometálicos conhecidos por produzir produtos de acoplamento cruzado bi-aril, tais

como **3 - Esquema 7** [ver, por exemplo, Solberg, J.; Undheim, K. Acta Chemica Scandinavia 1989, 62-68]. O substituição de cloro em **2 - Esquema 7** também pode ser alcançado com nucleófilos de nitrogênio [para aminações relacionadas ver a Patente Americana No. 3.631.045 e 3.910.913], nucleófilos de enxofre, [ver Tumkevicius, S. Liebigs Ann. 1995, 1703-1705], nucleófilos de oxigênio ou alquil nucleófilos.

3 - Esquema 7 foi, a seguir, convertido na pirido-pirimidinona **5 - Esquema 7** por um dos três procedimentos. O primeiro procedimento usou a reação de Wittig, conforme modificada por Horner-Emmons, convertendo **3 - Esquema 7** em **4 - Esquema 7**. Nessa reação, o aldeído **3 - Esquema 7** foi tratado com um ileto de fósforo adequado, tal como trietilfosfonoacetato ou metildietilfosfonoacetato, para produzir o intermediário de olefina **4 - Esquema 7**. A reação foi efetuada sob refluxo, numa base adequada, tal como hidreto de sódio, metóxido de sódio ou hidróxido de sódio, e num solvente orgânico adequado, tal como éter dietílico, dioxano ou etanol. A conversão de **3 - Esquema 7** em **4 - Esquema 7** também pode ser efetuada usando a reação de olefinação de Peterson, ou uma reação de olefinação baseada em aldol que utiliza anidrido acético, ácido malônico e seus ésteres monoalquílicos, ou acetato de etila.

O aquecimento de **4 - Esquema 7** em tolueno a 220°C num tubo fechado (Matyus et al. Heterocycles (1985), 2057-64), seguido pela remoção do solvente, produziu o produto desejado **5 - Esquema 7**. Essa reação pode ocorrer na presença de uma base adequada, tal como DBU ou diisopropiletilamina,

piridina, bi(trimetilsilil)amida de lítio ou LDA e num solvente orgânico apropriado tal como hidrocarboneto orgânico, cresol, dioxano, DMF, piridina ou xileno.

O segundo procedimento usou uma reação de Horner-Emmons com modificação de Still (Still et al., Tetrahedron Lett. (1983), 4405-8; Jacobsen et al., Tetrahedron (1994), 4323-34) para produzir uma mistura do produto desejado **5 - Esquema 7** e o isômero *trans* **4 - Esquema 7**. O isômero *trans* **4 - Esquema 7** foi isolado e convertido no produto desejado **5 - Esquema 7** pelo aquecimento a 220°C em tolueno num tubo fechado conforme descrito acima.

O terceiro procedimento envolveu a acetilação de **3 - Esquema 7**, seguida pela condensação aldólica intramolecular, promovido por um agente acetilante (tal como anidrido acético, acetil cloreto ou um ceteno) e uma base adequada (tal como piridina, diisopropiletilamina ou pirrolidina) para gerar **5 - Esquema 7** num rendimento muito bom. O terceiro procedimento é ótimo quando R₃ é um aril opcionalmente substituído, ou heteroaril. Quando R₃ é um substituinte heteroarilalquil ou arialquil, não é claro que a reação irá formar o intermediário chave de Fórmula (VII), conforme mostrado abaixo (**3a - Esquema 8**), o qual pode ser opcionalmente isolado, conforme mostrado no Esquema 8 abaixo. Os compostos de Fórmula (VII) são preferivelmente não isolados, mas ainda reagem com uma base ou com calor para ciclizar em **5 - Esquema 7**. O primeiro e o segundo procedimento deve ser utilizado para todas as outras porções R₃.

A oxidação do sulfeto **5 - Esquema 7** na sulfona **6 -**

Esquema 7 também foi efetuada usando ácido metacloroperoxi-benzóico (mCPBA) com alto rendimento e pureza. Métodos de oxidação adequados para isso aqui incluem o uso de um ou dois equivalentes de ácido metacloroperoxibenzóico (mCPBA) ou Oxone® para produzir os sulfóxidos ou as sulfonas. A oxidação dos sulfetos em sulfóxidos ou sulfonas também pode ser efetuada por OsO₄ e por N-óxido de amina terciária catalítico, peróxido de hidrogênio, outros perácidos, oxigênio, ozônio, peróxidos orgânicos, permanganato de potássio e zinco, persulfato de potássio e hipoclorito de sódio.

Substituições das sulfonas **6 - Esquema 7** nos produtos finais **7 - Esquema 7** foram geralmente feitos com um excesso de amina em N-metilpirrolidina (Barvian et al., J. Med. Chem. (2000), 4606-4616). Uma ampla faixa de aminas primárias sofreu essa reação com excelentes rendimentos. Em alguns casos (na substituição de O ou na formação de sulfonamida) um ânion do nucleófilo foi preparado com base (geralmente hidreto de sódio) em dimetilformamida e, a seguir, adicionadas à sulfona. Rendimentos para essas reações foram geralmente baixos. Sulfonas e sulfóxidos similarmente relacionados dos compostos aqui, em que X é SO-alquil ou SO₂-alquil foram reportados na literatura para serem deslocados por uma ampla variedade de nucleófilos. Conseqüentemente, os análogos dos compostos aqui, em que X é uma alquilsulfona ou sulfóxido podem ser deslocados por alquilaminas primárias e secundárias com ou sem catálise de base adicional, preferivelmente num solvente aprótico apolar, tal como, porém não limitado, a N-metilpirrolidin-2-

ona (NM), e em temperaturas variando dependendo da nucleofilicidade da amina. Por exemplo, a substituição da sulfona ou de análogos dos compostos de Fórmula (I) com etanolamina, em NMP, ocorreu em 30 min, a 65°C, enquanto que uma amina
5 mais impedida tal como tris(hidroximetil)-aminometano pode requerer elevadas temperaturas e tempos de reação prolongados (80°C num tempo reacional de 24 horas). A sulfona também pode ser deslocada por uma amina primária ou secundária com uma base não-nucleofílica adicional (por
10 exemplo, DIPEA) em solventes apróticos tais como DCM, CH₃CN, NMP e em temperaturas variantes dependendo da nucleofilicidade da amina.

A sulfona também pode ser deslocada com uma arilamina substituída, ou uma heteroarilamina em temperaturas elevadas, algumas vezes requerendo a formação do ânion heteroarilamina ou aril com hidreto de sódio, ou outra base adequada, em DMSO. Além disso, os análogos de sulfóxido dos compostos de Fórmula (I) podem ser prontamente deslocados com sais de alumínio ou aril ou heteroarilaminas conforme
15 anteriormente descrito na literatura de patente (WO 99/32121). Da mesma forma, análogos de sulfona e sulfóxido de Fórmula (I) e (Ia) podem ser deslocados com aril ou heteroaril ou alquiltióis ou alquil ou aril ou heteroaril álcoois. Por exemplo, análogos de (I) contendo sulfonas como
20 os substituintes X podem ser deslocados com alcóxido de sódio no álcool, ou alternativamente nucleófilos de alcóxido ou fenóxido reativos podem ser gerados a partir do álcool ou fenol com uma base adequada, tal como sódio, NaH ou

bistrimetilsililamida de sódio num solvente aprótico polar tal como DMSO, ou ocorrer como uma reação pura. Similarmente, sulfonas relacionadas à Fórmula (I) e (Ia), por exemplo, podem ser deslocadas com nucleófilos de carbono tais como reagentes de Grignard alquílicos ou arílicos ou organometálicos relacionados tais como organolítio, zinco, estanho ou boro. Essas reações podem, em alguns casos, requerer a catálise com metais de transição tais como catalisadores de Pd ou Ni. A substituição de 2-pirimidinossulfonas relacionadas com cianeto, ânions malonato, enolatos desativados ou nucleófilos C-heterocíclicos, tal como o ânion 1-metilimidazol, pela geração do ânion com NaH ou outra base adequada em THF também teve precedente (ver, por exemplo, Chem Pharm Bull. 1987, 4972-4976.). Por exemplo, análogos dos compostos de Fórmula (I) e (Ia), em que X é uma alquilsulfona, podem ser deslocados com o ânion do 1-metilimidazol, gerado pelo tratamento de 1-metilimidazol com n-butil-lítio num solvente tal como THF em temperaturas de cerca de -70°C , para produzir o produto C-alquilado substituído no imidazol C-2.

Para os propósitos daqui, os compostos de Fórmulas (I), (Ia), (II) e (IIa), em que X é R_2 ou $\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}_2$ podem ser obtidos a partir dos compostos de **6 - Esquema 7** pela substituição da sulfona usando a funcionalidade "X" apropriada conforme definido na Fórmula (I) e (Ia). Para obter os compostos de Fórmulas (I), (Ia), (II) e (IIa), em que X é $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_2$ e R_2 é diferente de metil, a substituição da sulfona no composto correspondente **6 - Esquema 7** por tiol (R_2SH) e,

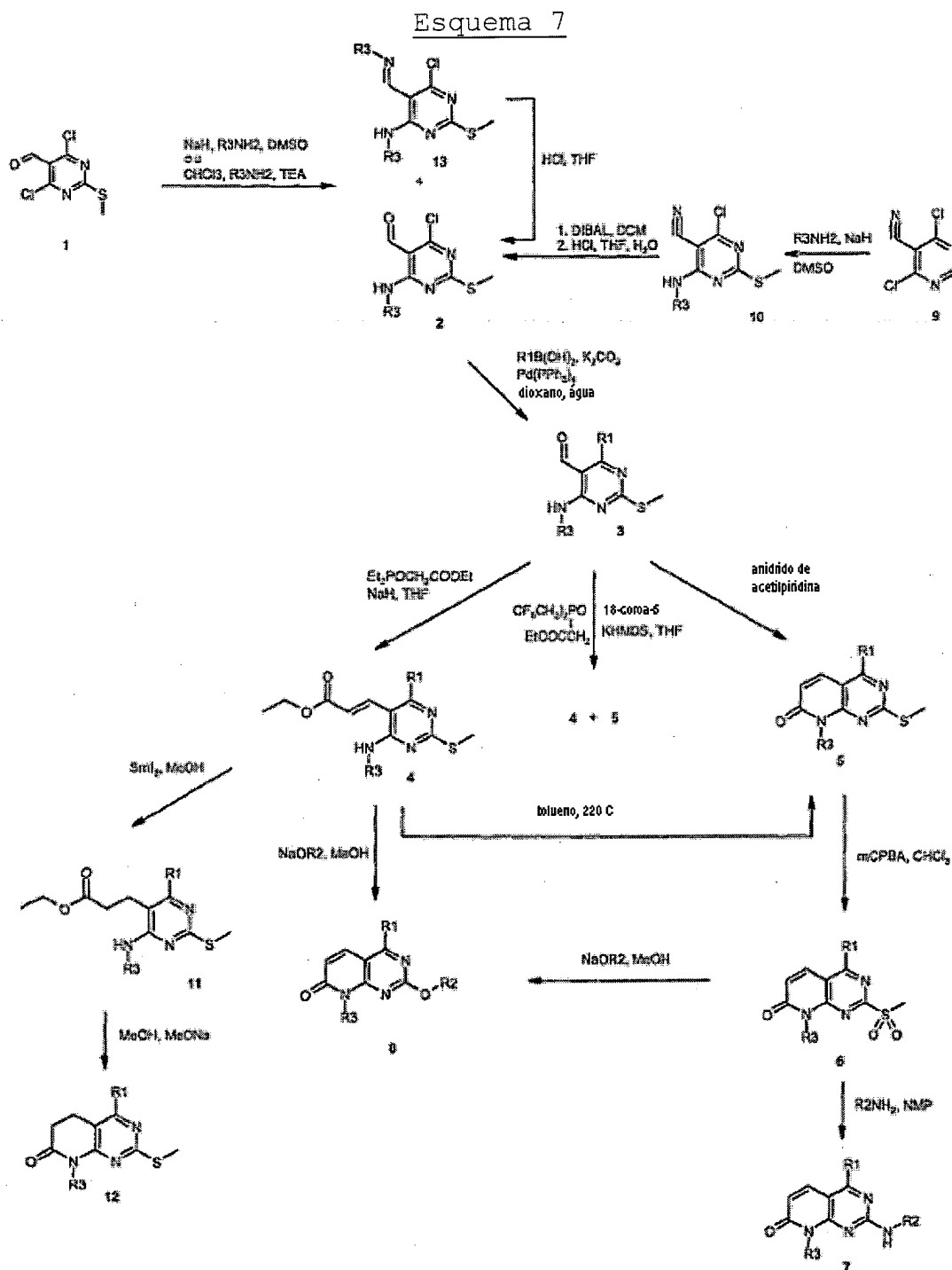
a seguir, seguido por oxidação, caso desejada, com um agente oxidante apropriado, tal como MCPBA, ou KMnO_4 . Métodos de oxidação adequados para uso aqui incluem o uso de um antioxidante tal como um ou dois equivalentes de ácido meta-
5 cloroperoxibenzóico ou Oxone® para produzir ou os sulfóxidos ou as sulfonas. A oxidação dos sulfetos em sulfonas pode também ser efetuada por OsO_4 e N-óxido de amina terciária catalítica. Outros métodos para a oxidação de sulfeto incluem o uso de peróxido de hidrogênio, outros perácidos, oxigênio,
10 ozônio, peróxidos orgânicos, permanganato de potássio e zinco, persulfato de potássio e hipoclorito de sódio.

8 - **Esquema 7** também pode ser preparado pelo aquecimento do éster *trans* 4 - **Esquema 7** em álcool na presença do correspondente alcóxido de sódio. O rendimento dessa
15 reação foi muito alto para álcoois primários, mas tempos de reação mais longos foram requeridos para álcoois secundários. Alcóxidos de sódio podem ser facilmente preparados a partir do álcool e da base correspondentes, tais como sódio ou hidreto de sódio.

20 A redução do éster *trans* 4 - **Esquema 7** com SmI_2 produz o análogo reduzido 11 - **Esquema 7**. Essa redução também pode ser feita na presença de outros agentes redutores, tais como gás hidrogênio, lítio em amônia líquida, boroidreto de sódio o magnésio no solvente orgânico apropriado tal como THF, etanol ou éster dietílico.
25

A ciclização do éster 11 - **Esquema 7** pode ser feita utilizando metóxido de sódio em metanol para produzir o análogo 12 - **Esquema 7**. Outras bases orgânicas, tais como

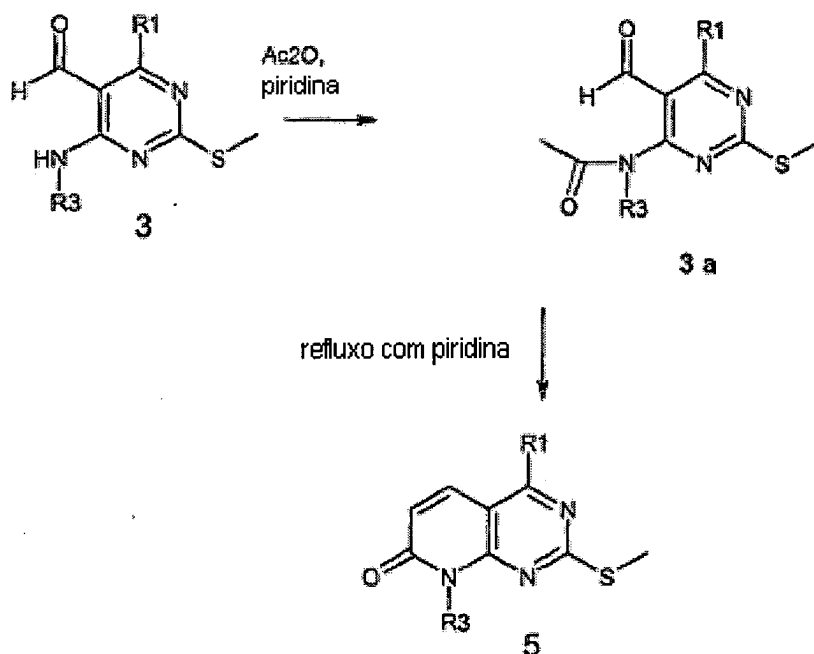
sódio, etóxido de sódio ou TEA podem ser usadas num solvente orgânico apropriado tal como metanol, etanol ou dioxano. O produto **12** - **Esquema 7** também pode ser obtido pelo aquecimento do éster **11** - **Esquema 7** até 150°C num solvente orgânico apropriado, tal como tolueno, xileno ou isopropanol.



Procedimentos adicionais para produzir intermediários similares àqueles daqui, os quais o artesão habilitado pode encontrar podem ser encontrados em WO 99/41253, agora Patente Americana N° 6.200.977; US 6.153.619; US 6.268.310; US 5.468.751; US 5.474.996; e EP 1.040.831.

Uma ilustração para um preparo alternativo de compostos de Fórmula (VII) é mostrado no Esquema 8 abaixo.

Esquema 8

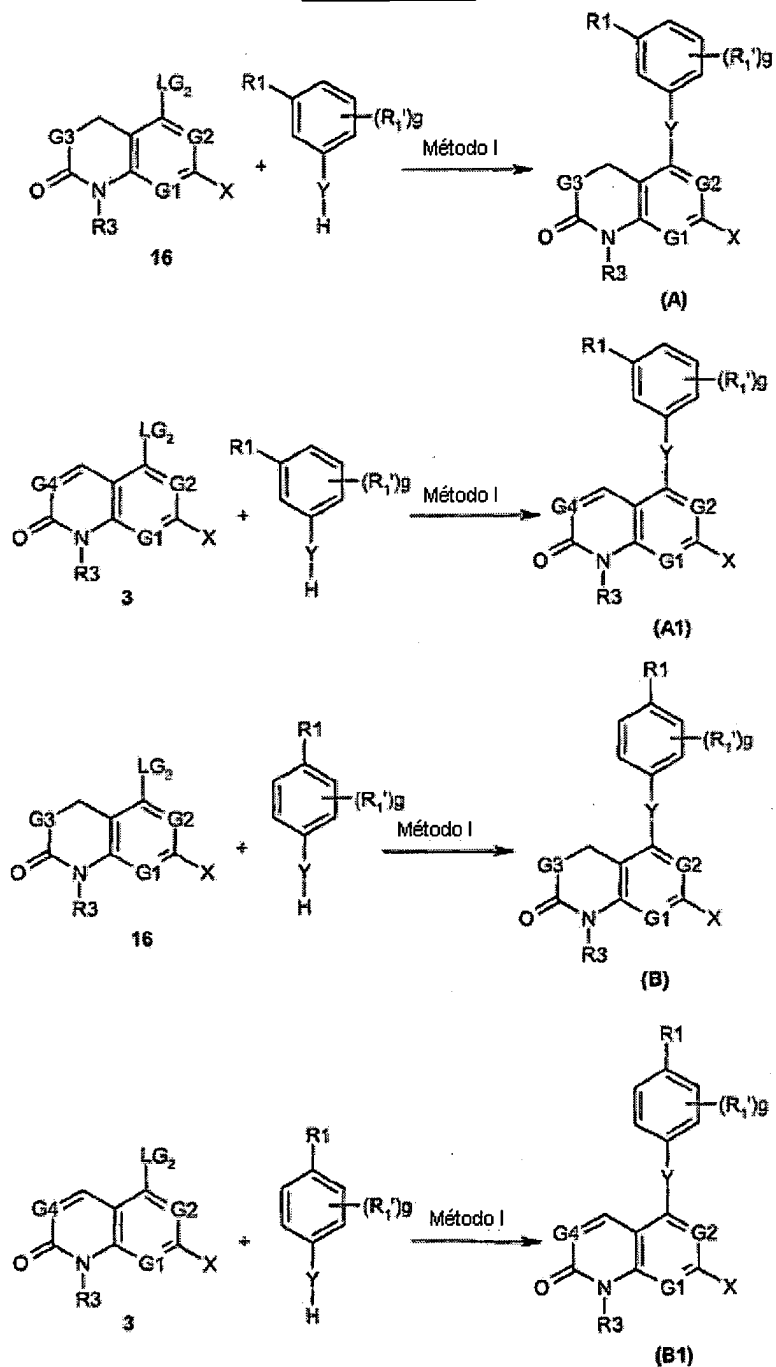


A preparação dos compostos com Fórmula (A), (A1), (B) ou (B1) pode ser alcançada a partir dos intermediários apropriados no **Esquema 1** até o **Esquema 5** usando métodos sintéticos próprios conhecidos pelos cientistas com treinamento apropriado na literatura. Um exemplo desses tipos de preparações é demonstrado, mas não limitado, no **Esquema 9**. O preparo pode ser alcançado pelo composto reacional 16 (para A ou B) ou 3 (para A1 ou B1) com outro reagente co estruturas apropriadas conforme mostrado no **Esquema 9** empregando

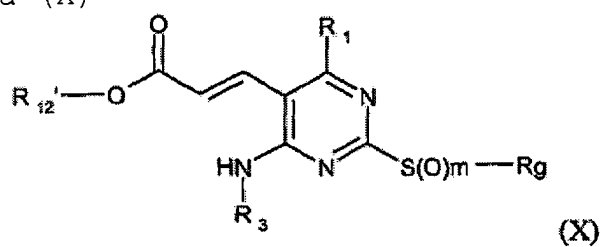
o Método I.

Método I é para a substituição de $-LG_2$ com o composto apropriado contendo a unidade estrutural de $-Y-H$. Isso pode ser conseguido pelo aquecimento das misturas reacionais em solventes apropriados. O método de aquecimento pode ser selecionado ou a partir de um banho de óleo comum ou a partir de irradiações de microondas. Solventes podem ser CH_2Cl_2 , DMSO, DMF, tolueno, benzeno, CH_3CN ou NMP. A reação pode ou não requerer a presença de bases. Um exemplo de base pode ser selecionado de, mas não limitado, a trietilamina, diisopropiletilamina, NaH, $n-BuLi$, $tert-BuLi$, $tert-BuOK$, Li_2CO_3 , Cs_2CO_3 e piridina. Essa transformação também pode requerer a presença de uma quantidade catalítica de catalisador e contendo metais de transição (por exemplo, Pd, Cu, Ni ou W). Esses catalisadores incluem, mas não estão limitados, a Pd/C, $Pd(PPh_3)_4$ e $PdCl_2$. Compostos que têm $Y=S(O)_m$ ou $S(O)_mC(R_Y)(R_Z)$ podem também ser preparados pela oxidação dos seus compostos correspondentes com $Y = S$ ou $SC(R_Y)(R_Z)$. Métodos de oxidação adequados para serem aqui usados incluem, mas não estão limitados, a mCPBA, oxona, OsO_4 , H_2O_2 , permanganato de potássio e zinco.

Esquema 9



Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de fórmula (X)



em que

R_1 é um anel aril substituído conforme definido nos compostos de Fórmula (I) e (II) inclusive;

R_3 é um alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclicilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

R_{12}' é um alquil C_{1-10} , aril, heteroaril ou arilalquil;

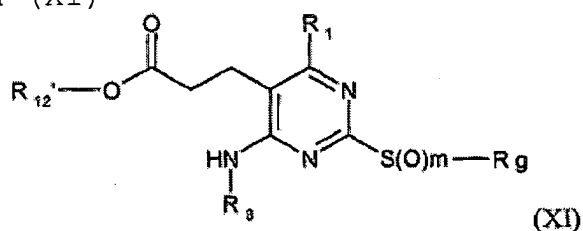
m é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2; e

R_h é um alquil C_{1-4} .

Preferivelmente, R_g é um alquil C_{1-4} , e mais preferivelmente metil.

Preferivelmente, m é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2. Mais preferivelmente, m é 0 ou 2.

Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de fórmula (XI)

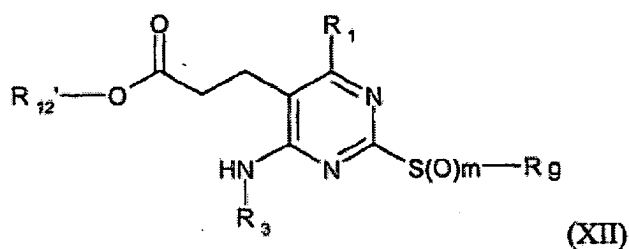


em que

R_3 , R_{12}' , m e R_g são conforme definido para a fórmula (VII) acima; e

R_1 é um anel substituído conforme definido nos compostos de Fórmula (III).

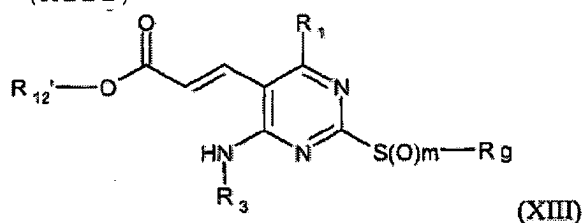
Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de fórmula (XII)



R_3 , R_{12}' , m e R_g são conforme definido para a fórmula (VII) acima; e

R_1 é um anel substituído conforme definido nos compostos de Fórmula (IV).

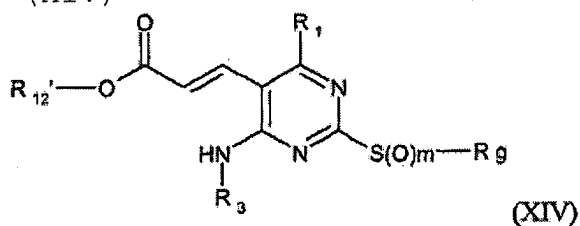
5 Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de fórmula (XIII)



em que R_3 , R_{12}' , m e R_g são conforme definido para a fórmula (VII) acima; e

10 R_1 é um anel substituído conforme definido nos compostos de Fórmula (V).

Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de fórmula (XIV)

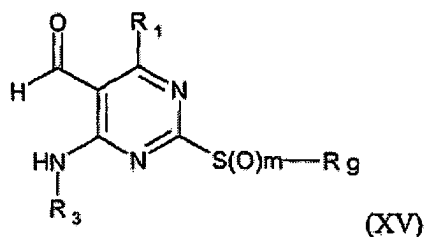


em que R_3 , R_{12}' , m e R_g são conforme definido para a fórmula (VII) acima; e

15 R_1 é um anel substituído conforme definido nos compostos de Fórmula (VI).

Outro aspecto da invenção são os novos intermediários

rios de fórmula



em que

R_1 é um anel fenílico substituído conforme definido na Fórmula (I) ou (II);

5 R_3 é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , cujas porções são opcionalmente substituídas; com a condição de que quando R_3 é hidrogênio, então R_1 é diferente
10 de cloro;

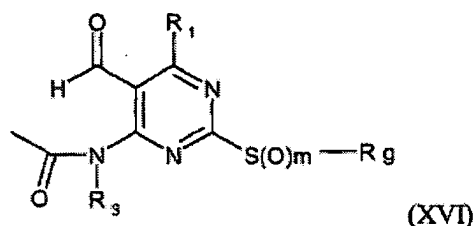
m é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2; e

R_g é um alquil C_{1-4} .

15 Numa modalidade, R_3 é um cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril ou alquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

Em outra modalidade, os substituintes R_3 opcionais são independentemente selecionados de halogênio, alquil, hidroxila, alcóxi, amino ou alquil halo-substituído.

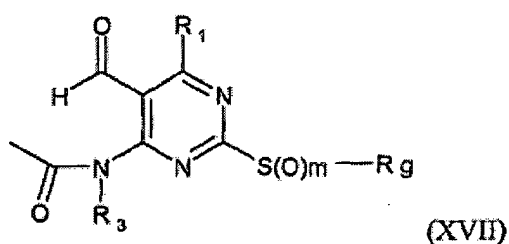
20 Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de Fórmula (XVI)



em que

R_1 é conforme definido acima para os compostos de Fórmula (I) e (II), e R_3 , R_g e m é uma porção aril ou heteroaril opcionalmente substituída, conforme definido para os compostos de Fórmula (VII).

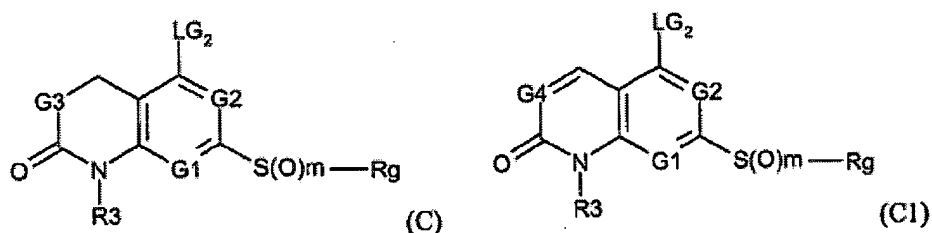
Outro aspecto da invenção são os novos intermediários de Fórmula (XVII)



em que

R_1 é definido acima para os compostos de Fórmula (III) a (VI), e R_3 , R_g e m é uma porção aril ou heteroaril opcionalmente substituída, conforme definido para os compostos de Fórmula (VII).

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula (C) e (Cl):



em que

G_1 , G_2 , G_3 e G_4 são conforme descrito para a Fórmula (I) e (Ia), em que;

m é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

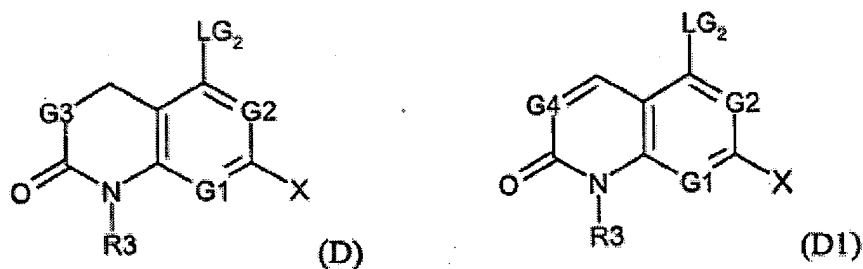
R_g é um alquil C_{1-10} ;

LG_2 é cloro, bromo, iodo ou $O-S(O)_2CF_3$;

R_3 é um alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções podem ser
5 opcionalmente substituídas, e são conforme definido para o composto de Fórmula (I) e (Ia) aqui.

Numa modalidade, R_g é metil. Em outra modalidade, m é 0 ou 1.

Outro aspecto da invenção são os compostos de
10 Fórmula (D) e (D1) representados pela estrutura:



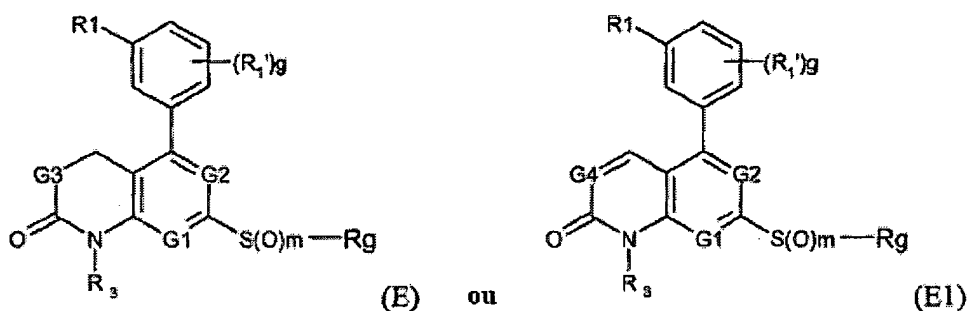
em que

G_1 , G_2 , G_3 , G_4 e X são conforme descrito para os compostos de Fórmula (I) e (Ia), em que;

LG_2 é cloro, bromo, iodo ou $O-S(O)_2CF_3$;

R_3 é um alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser
15 opcionalmente substituída (e são conforme definido para os compostos de Fórmula (I) e (Ia) aqui).
20

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula (E) e (E1) representados pela estrutura:



em que

G₁, G₂, G₃, G₄, R₁ e (R₁)_g são conforme descrito para os compostos de Fórmula (I) e (Ia) aqui; m é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

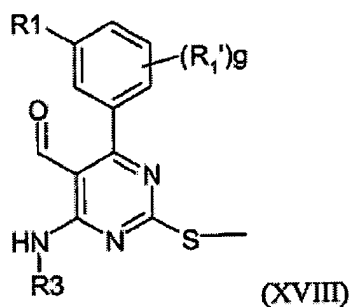
5 R_g é um alquil C₁₋₁₀;

LG₂ é cloro, bromo, iodo ou O-S(O)₂CF₃;

R₃ é um alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterociclo ou uma porção heterociclicilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções pode ser
10 opcionalmente substituída (conforme definido para os compostos de Fórmula (I) e (Ia) aqui).

Também é reconhecido que um grupo similar de Fórmulas (F) e (F1) são contempladas quando a porção R₁ é
15 substituída na posição 3 do anel fenil, conforme mostrado nos compostos de Fórmula (II) e (IIa). Intermediários similares também são contemplados para as Fórmulas remanescentes aqui, em que a posição C₄ do farmacoforo é substituída com os vários anéis heteroaril, por exemplo, G₅/G₆, etc. das fórmulas aqui descritas como Fórmula (III) e
20 (IIIa), (IV) e (IVa), etc.

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula (XVIII):

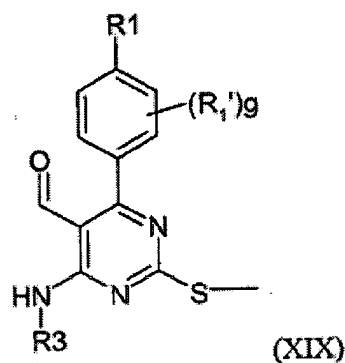


em que

R_1 , R_1' , g e R_3 são conforme definido para a Fórmula (I) aqui.

Outro aspecto da invenção são os compostos de

5 Fórmula (XIX):



em que

R_1 , R_1' , g e R_3 são conforme definido para a Fórmula (II) aqui.

EXEMPLOS SINTÉTICOS

10 A invenção será agora descrita por referência aos seguintes exemplos os quais são meramente ilustrativos e não são para serem construídos como uma limitação do escopo da presente invenção. Todas as temperaturas são dadas em graus centígrados, todos os solventes são do grau mais elevado de

15 pureza e todas as reações ocorrem sob condições anidras em atmosfera de Ar, quando necessário.

Lista de abreviações

EDC: Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	Dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DMAP: 4-(dimetilamino)piridina	DMSO: dimetilsulfóxido
m-CPBA: ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico	EtOAc: acetato de etila
HPLC : cromatografia líquida de alta pressão	DIPEA ou DIEA: N,N-diisopropiletilamina
DCM: diclorometano	SPE: extração em fase sólida
TFA: ácido trifluoracético	MDAP: auto-preparação direcionada à massa
HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio	HBTU: Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio
NIS: N-iodossuccinimida	HOBT: hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
DMF: N,N-dimetilformamida	THF: tetraidrofurano
IPA: álcool isopropílico	M: molar
DSC: calorimetria por varredura diferencial	Mmol: milimols
mL: mililitros	Aq: aquoso
Mg: miligramas	Eq: equivalentes
Ta: temperatura ambiente	PF: ponto de fusão
Min: minutos	G: gramas
L: litros	H: horas
Mol: mols	Satd: saturado
NMP = 1-metil-2-pirrolidinona	mEq: miliequivalentes

Outras abreviações conforme aqui usadas são descritas no ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986), cuja descoberta é aqui incorporada

por referência.

Condições experimentais de CL-EM:

Cromatógrafo líquido

Sistema: Sistema Shimadzu LCcom controlador SCL-
5 10A e detector de UV dual

Auto-amostrador: Leap CTCcom um injetor de seis
portas Valco

Coluna: Aquasil; Aquasil (C18 40 x 1 mm)

Vol. Inj. (μL): 2,0

10 Solvente A: H_2O , TFA 0,02%

Solvente B: MeCN, TFA 0,018%

Gradiente: linear

Canal A: UV 214 nm

Canal B: ELS

Passo	Tempo (min)	Duração (min)	Fluxo ($\mu\text{L}/\text{min}$)	Sol. A	Sol. B
0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

15 Espectrômetro de massa: PE Sciex Single Quadrupole
LC/MS API-150

Polaridade: Positiva

Modo de aquisição: Perfil

Procedimentos gerais

20 Espectros de ressonância magnética nuclear foram
registrados a 400 MHz usando um espectrômetro Bruker AC400.

CDCl₃ é deutérioclorofórmio, DMSO-d₆ é hexadeuteriodimetilsulfóxido e CD₃OD (ou MeOD) é tetradeuteriometanol. Alterações químicas são reportadas em partes por milhão (δ) downfield do padrão interno de tetrametilsilano (TMS) ou do solvente de RMN. Abreviações para os dados de RMN são como se segue: s = singlete, d = dublete, t = triplete, q = quarteto, m = multiplete, dd = dublete de dubletes, dt = dublete de tripletes, app = aparente, br = largo. J indica a constante de acoplamento de RMN medida em Hertz. Os espectros de massa foram tomados em instrumentos usando técnicas de ionização de *electrospray* (ES). Todas as temperaturas estão reportadas em graus Celsius.

Placas de camada fina de Analtech Silica Gel e E. Merck Silica Gel 60 F-254 foram usadas para a cromatografia em camada fina. Foram executadas tanto a cromatografia flash quanto a cromatografia por gravidade em sílica gel E. Merck Kieselgel 60 (malha 230-400). Foram efetuados HPLC preparativos usando um sistema preparativo Gilson usando uma coluna de fase reversa Luna 5u C18(2) 100A eluindo com um gradiente de 10-80 (TFA 0,1% em acetonitrila/0,1% de TFA aquoso) ou um gradiente 10-80 (acetonitrila/água). O sistema CombiFlash usado para purificação nesse pedido foi comprado da Isco, Inc. Combiflash, a purificação foi efetuada usando uma coluna de SiO₂ pré-empacotada, um detector com comprimento de onda UV a 254 nm e solventes misturados.

O aquecimento das misturas reacionais com irradiações de microondas foram executados em Smith Creator (comprado da Personal Chemistry, Forboro/MA, agora pertencendo

cente à Biotage), um otimizador Emrys (comprado da Personal Chemistry) ou um microondas Explorer (fornecido pela CEM discover, Matthews/NC).

Procedimento Geral para Acoplamentos EDC

5 O ácido é dissolvido em CHCl_3 e EDC (1,1 equivalentes (de agora em diante "eq") é adicionado. A amina (2 eq.) é adicionada gota a gota, seguido pelo DMAP (cat.) e deixado agitar até a reação ser considerada completa. A mistura reacional é lavada com água. A porção aquosa é
10 extraída com acetato de etila. A porção de acetato de etila é lavada com salmoura e combinada com a outra porção orgânica, seca (MgSO_4) e concentrada.

Procedimento geral para oxidações de sulfeto

O sulfeto é dissolvido em CHCl_3 e mCPBA (1,5 eq.)
15 é adicionado. A mistura é deixada agitar por 30 minutos (de agora em diante "min"), a seguir interrompida com NaHCO_3 . A porção orgânica é lavada com salmoura e seca (MgSO_4).

Procedimento geral para substituição de sulfóxido/sulfona

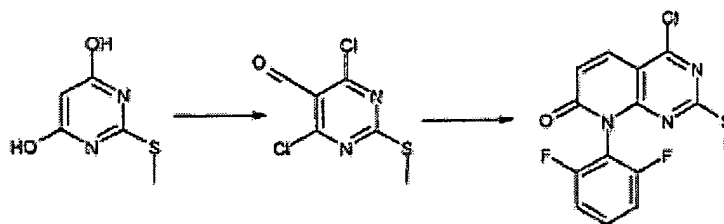
O sulfóxido/sulfona é dissolvido em THF e a amina
20 (5 eq.) é adicionada e deixada agitar por 1 h. A mistura é concentrada *in vacuo*.

Exemplo 1

N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida

25

1a) 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pi-
rido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



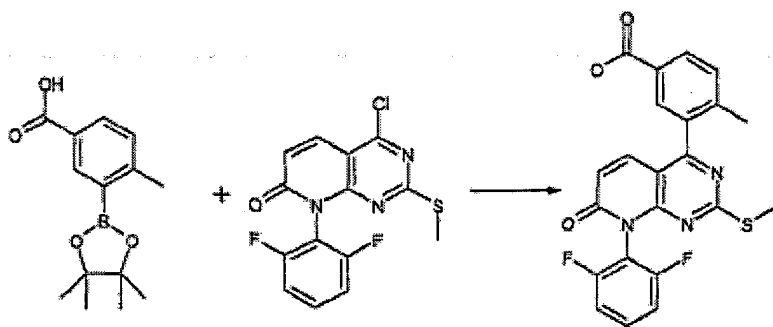
À solução de oxicloreto de fósforo (65 mL, 0,70 mol) em tricloroetileno (46,5 mL) foi adicionado DMF (25 mL, 0,32 mol) lentamente para manter a temperatura entre 5°C a 10°C. A solução foi, a seguir, aquecida até a temperatura ambiente antes de 6-hidróxi-2-(metiltio)-4(1H)-pirimidinona (25 g, 0,16 mol) ser adicionado em porções. A mistura reacional resultante foi aquecida a 80°C de um dia para o outro seguido pela concentração sob vácuo. A pasta resultante semelhante a um resíduo foi vertida em gelo, agitada por 2 horas e, a seguir, filtrada para produzir o produto bruto. O produto bruto foi ainda purificado por recristalização com hexano para produzir 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinocarbaldéido (21,3 g, 61%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H), 10,4 (s, 1H).

A uma solução de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-pirimidinocarbaldéido (10,0 g, 44,8 mmol) em THF (250 mL) foi adicionada 2,6-difluorânilina (5,35 mL, 49,3 mmol, 1,1 eq) seguido por Et₃N (12,6 mL, 89,6 mmol, 2 eq.). A mistura reacional foi aquecida até 55°C por cerca de 22 h antes de ser concentrada. A pasta foi redissolvida em DCM (250 mL) e lavada com H₂O (2 x 100 mL), a seguir concentrada e adicionalmente lavada com acetona (2 x 10 mL) para produzir 9,87 g (70%) de 4-cloro-6-[(2,6-difluorfenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidinocarbaldéido puro. CL-EM m/z 316

(M+H)⁺.

Uma solução de 4-cloro-6-[(2,6-difluorfenil)amino]-2-(metiltio)-5-pirimidinocarbaldeído (200 mg, 0,63 mmol) em DMF (4,0 mL) e anidrido acético (2,0 mL) foi aquecida num microondas (160°C) por cerca de 30 minutos. A mistura resultante foi, a seguir, concentrada. Cromatografia flash (EtOAc/Hexano, 1:5) proporcionou o composto título (109 mg, 51%); CL-EM m/z 340 (M+H)⁺.

1b) Ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico



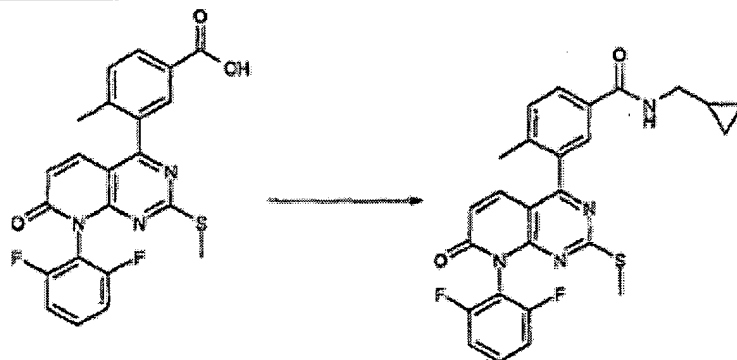
A uma solução sob agitação de ácido 3-iodo-4-metilbenzóico (60 g, 0,22 mol, 1 eq) em DMF degaseificado (1400 mL, 23,3 vol.) foi carregado 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (81,4 g, 0,32 mol, 1,4 eq) seguido por acetato de potássio (112 g, 1,14 mol, 5 eq) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) (18,7 g, 0,02 mol, 0,1 eq). A mistura resultante foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e foi aquecida até 80°C com a exclusão de luz de um dia para o outro. A mistura foi, a seguir, concentrada sob alto vácuo e o resíduo foi dividido entre EtOAc e HCl 2 M. A mistura foi, a seguir, filtrada e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi reextraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram, a seguir, lavados com

salmoura, secos e evaporados para produzir um sólido marrom que foi aplicado ao plugue de sílica gel, a seguir eluído com cicloexano:acetato de etila 2:1. As frações foram, a seguir, combinadas e evaporadas para produzir uma espuma marrom que foi triturada com cicloexano, coletada por filtração e, a seguir, seca *in vacuo* para produzir o ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzóico. δ (CDCl_3) 8,50-8,49 (1H, d), 8,05-8,02 (1H, dd), 7,27-7,25 (1H, d), 2,61 (3H, s), 1,36 (12H, s).

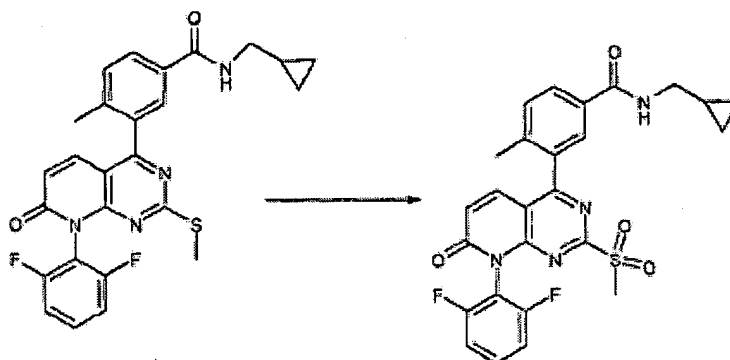
A solução de 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,70 g, 5,00 mmol) em DME (150 mL) e H_2O (50 mL), num frasco de pressão (500 mL, Chemglass) foi adicionado 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzóico (1,97 g, 7,50 mmol) e K_2CO_3 (4,15 g, 30,0 mmol). A mistura resultante foi degaseificada com argônio por 5 minutos, misturada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,232 g, 0,20 mmol) e aquecida com um banho de óleo pré-aquecido (160°C sob agitação vigorosa por 30 minutos. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, concentrada sob vácuo para remover o DME. Ela foi, a seguir, misturada com EtOAc (200 mL) e AcOH (2,5 mL) e agitada. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi coletada, adicionalmente lavada com salmoura (70 mL), seca em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e purificada através de cromatografia flash (coluna carregada com DCM, fase móvel EtOAc/hexano) para produzir o composto título como um sólido branco 2,15 g (98 mmol). CL-EM (ES) m/z 440 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H -NMR (MeOD) δ 2,27 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 6,71 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,28 (t, J

= 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H).

1c) N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida

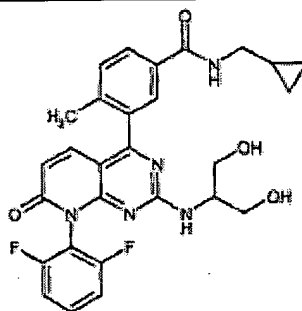


A uma solução de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (246,0 mg, 0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (10,0 mL) foi adicionado DMAP (122,0 mg, 1,0 mmol), EDC (115,0 mg, 0,6 mmol), HOBT (81,0 mg, 0,6 mmol) e 1-ciclopropilmetanamina (71,0 mg, 1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada por cerca de 14 h em temperatura ambiente e concentrada. Ela foi, a seguir, diluída com H_2O (5,0 mL) e EtOAc (10,0 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl Aq. saturado, secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. A purificação através do sistema CombiFlash (hexano:acetato de etila = 3:1), dessa forma, produziu N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida (210,0 mg, 85%); CL-EM m/z 493 $(\text{M}+\text{H})^+$, 2,33 min, (tempo de retenção).



A uma solução de N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida (493,0 mg, 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (15,0 mL) foi adicionado m-CPBA (449,0 mg, 2,0 mmol). A
 5 mistura reacional foi agitada por cerca de 12 h em temperatura ambiente e concentrada. Ela foi diluída com H₂O (5,0 mL) e EtOAc (20,0 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aq.
 10 saturada, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. A purificação através do sistema CombiFlash (hexano:EtOAc = 4:1) produziu o composto sulfona título (490,0 mg, 93%). CL-EM m/z 526 (M+H)⁺, 2,00 min (tempo de retenção).

1d) N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidro-
 15 pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



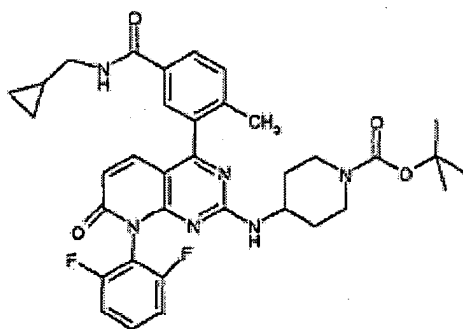
A uma solução de N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-

difluorfenil)-2-metilsulfona-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 rimidin-4-il)-4-metilbenzamida (50,0 miligramas (de agora em
 diante "mg"), 0,095 milimols (de agora em diante "mmol")) em
 THF (5,0 mililitros (de agora em diante "mL")) foi adicio-
 5 nado 2-amino-3-propanodiol (10,0 mg, 0,105 mmol, 1,1 eq). A
 mistura reacional foi agitada por cerca de 4 horas (de agora
 em diante "h") em temperatura ambiente e concentrada. Puri-
 ficação através de um sistema CombiFlash (DCM:MeOH = 1:10),
 então, produziu o composto título: CL-EM m/z 536 (M+H)⁺,
 10 1,70 min (tempo de retenção).

Exemplo 2

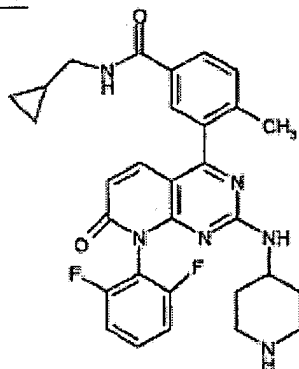
N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-
piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-
metilbenzamida

15 2a) 4-{[4-(5-{[(ciclopropilmetil)amino]carbonil}
-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidroipirido
[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}-1-piperidinocarboxilato de 1,1-
dimetiletila



20 O composto título foi preparado seguindo o proce-
 dimento do Exemplo 1d a partir de N-(ciclopropilmetil)-3-(8-
 (2,6-difluorfenil)-2-metilsulfona-7-oxo-7,8-diidropirido[2,
 3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida e 4-amino-1-piperidino-
 carboxilato de 1,1-dimetiletila.

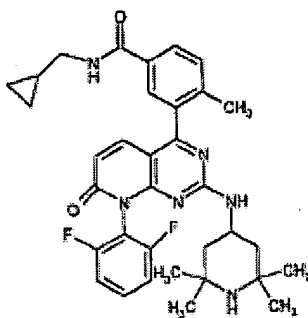
2b) N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



A uma solução de 4-[[4-(5-[[[(ciclopropilmetil) amino]carbonil]-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidroipirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino]-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila em THF (2 mL) foi adicionado TFA (3,0 mL). A mistura reacional foi agitada por cerca de 12 h e concentrada. O resíduo foi misturado com H₂O (5,0 mL) e EtOAc (20,0 mL) e a mistura resultante foi basificada com solução de NaOH 2,5 N aquosa (de agora em diante "aq"). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aq. saturado, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Purificação pelo sistema CombiFlash (DCM:MeOH = 10:1) produziu, dessa forma, o composto título: CL-EM m/z 545 (M+H)⁺, 1,65 min (tempo de retenção).

Exemplo 3

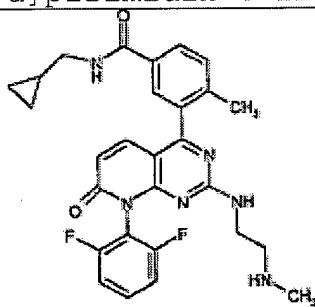
N-(ciclopropilmetil)-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfona-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina: CL-EM m/z 601 (M+H)⁺, 1,75 min (tempo de retenção).

Exemplo 4

N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperinidil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida

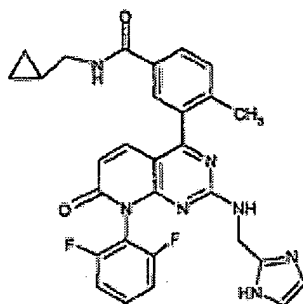


O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfona-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida e N-metil-1,2-etanodiamina: CL-EM m/z 519 (M+H)⁺, 1,60 min (tempo de retenção).

Exemplo 5

N-(ciclopropilmetil)-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

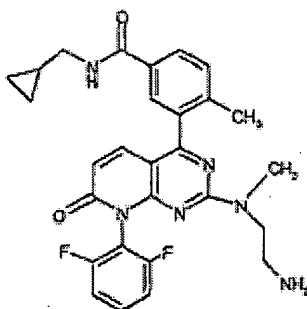
d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de N- (ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfona-7-oxo-7,8-diliidropirido[2,3-d] pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida e cloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina: CL-EM m/z 542 (M+H)⁺, 1,61 min (tempo de retenção).

Exemplo 6

3-[2-[(2-(aminoetil)(metil)amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida

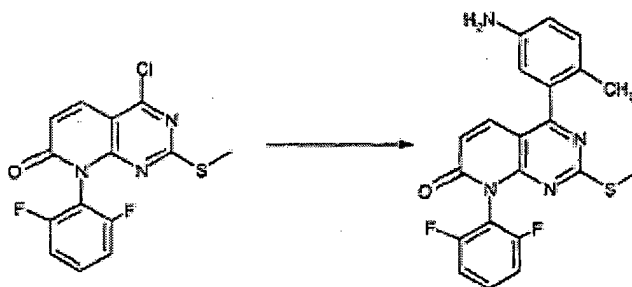


O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2 a partir de N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfona-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida e 1,1-dimetiletil[2-(metilamino)etil]carbamato: CL-EM m/z 519 (M+H)⁺, 1,62 min (tempo de retenção).

Exemplo 7

N-{3[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida

5 7a) 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



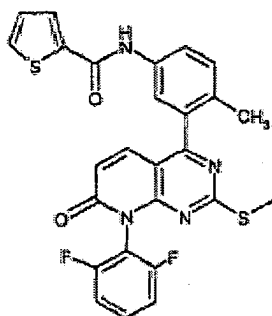
A uma solução de 3-iodo-4-metilanilina (110,0 mg, 0,47 mmol) em dioxano (1,0 mL) foi adicionado (sob argônio) trietilamina (0,26 mL, 1,86 mmol), diacetato de paládio (5,2 mg, 0,023 mmol), 2-(diciclofenilfosfino)bifenil (33,0 mg, 0,093 mmol) e pinacolborano (0,20 mL, 1,40 mmol). A mistura foi agitada em cerca de 80°C por cerca de 1 hora, esfriada até a temperatura ambiente (ta) e adicionada com água (0,2 mL), hidróxido de bário octaidratado (440,0 mg, 1,40 mmol) e

10 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (180,0 mg, 0,47 mmol). A mistura foi aquecida até cerca de 100°C sob agitação por cerca de 1 hora, esfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de Celite e diluída com salmoura (5,0 mL). A mistura foi, a

20 seguir, extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. Purificação através do sistema CombiFlash, então, produziu o composto título (155,0 mg, 75%): CL-EM m/z 411 (M+H)⁺, 2,60

min (tempo de retenção).

7b) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida

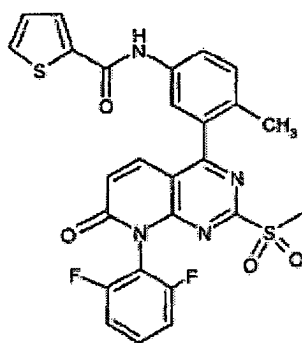


5 A uma solução de 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidim-7(8H)-ona (411,0 mg, 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) a 0°C foi adicionada Et₃N (200,0 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq), DMAP (5,0 mg, 0,2 mmol, 0,2 eq) e cloreto de 2-tiofenocarboxila (292,0 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq). Depois da adição a mistura reacional foi agitada por cerca de 14 h em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e misturada com H₂O (5,0 mL) e EtOAc (20,0 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As fases orgânicas combina-

10

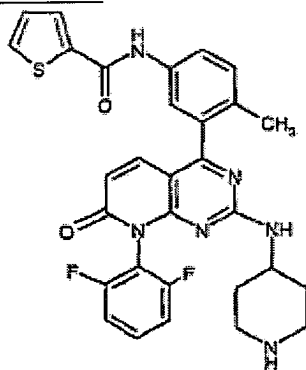
15 das foram lavadas com solução de NaCl aq. saturada, secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. A purificação através de um sistema CombiFlash (hexano:EtOAc, 4:1) produziu, dessa forma, o composto título: CL-EM m/z 521 (M+H)⁺, 2,57 min (tempo de retenção).

20 7c) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida (521,0 mg, 1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (15,0 mL) foi adicionado m-CPBA (449,0 mg, 2,0 mmol, 2,0 eq). A mistura reacional foi agitada por cerca de 14 h em temperatura ambiente, concentrada e misturada com H_2O (5,0 mL) e EtOAc (20,0 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl aq. saturada, secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. Purificação através de um sistema CombiFlash (hexano:EtOAc; 4:1) produziu dessa forma o composto título: CL-EM m/z 553 $(\text{M}+\text{H})^+$, 2,30 min (tempo de retenção).

7d) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida

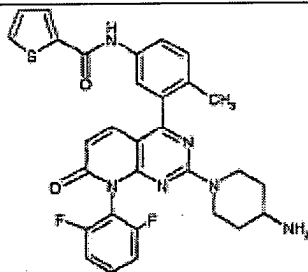


O composto título foi preparado conforme descrito

no Exemplo 2 a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida e 1,1-dimetiletil-4-amino-1-piperidinocarboxilato. CL-EM (M+H)⁺, 1,90 min (tempo de retenção).

Exemplo 8

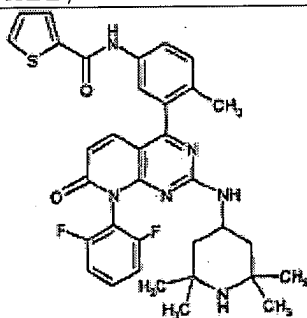
N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2 a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida e 4-piperidinilcarbomato de 1,1-dimetiletila: CL-EM m/z 573 (M+H)⁺, 1,90 min (tempo de retenção).

Exemplo 9

N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidinil-4-il}-4-metilfenil)-2-tiofenocarboxamida



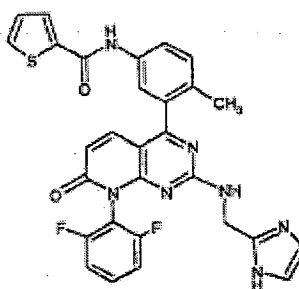
O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina: CL-EM m/z 629 (M+H)⁺, 2,0 min (tempo de retenção).

Exemplo 10

N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-

10

2-tiofenocarboxamida



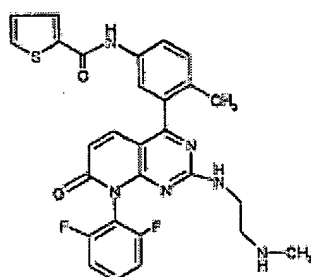
O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida e dicloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina: CL-EM m/z 570 (M+H)⁺, 1,70 min (tempo de retenção).

Exemplo 11

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-

20

tiofenocarboxamida

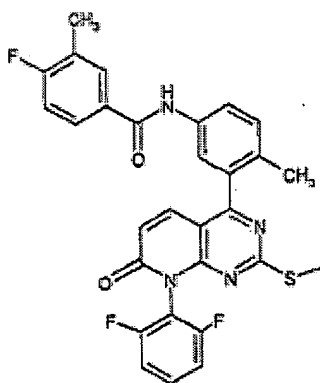


O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2 a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida e 1,1-dimetiletil(2-amino-
5 etil)metilcarbamato: CL-EM m/z 547 (M+H)⁺, 1,80 min (tempo de retenção).

Exemplo 12

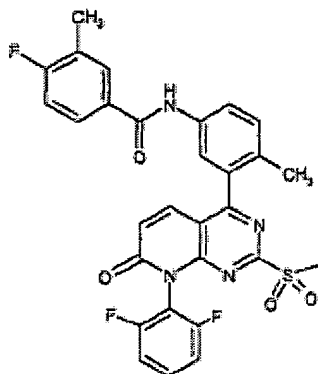
N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-
10 metilbenzamida

12a) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-
-3-metilbenzamida



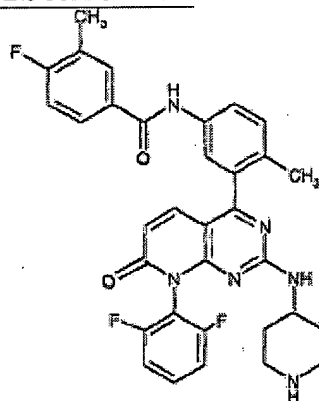
O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 7b a partir de 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona e cloreto de 4-flúor-3-metilbenzoíla: CL-EM m/z 547 (M+H)⁺,
15 2,70 min (tempo de retenção).

12b) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 7c a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida e m-CPBA: CL-EM m/z 580 (M+H)⁺, 2,40 min (tempo de retenção).

12c) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida



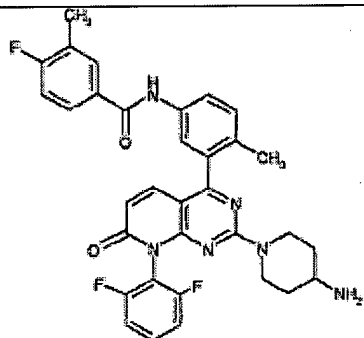
O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2 a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida e 4-amino-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila: CL-EM m/z 599 (M+H)⁺,

1,98 min (tempo de retenção).

Exemplo 13

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-
7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-
flúor-3-metilbenzamida

5



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2 a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida e 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletila: CL-EM m/z 59 (M+H)⁺, 1,99 min (tempo de retenção).

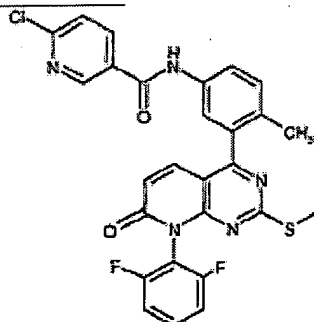
10

Exemplo 14

6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-
piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-
metilfenil}-3-piridinocarboxamida

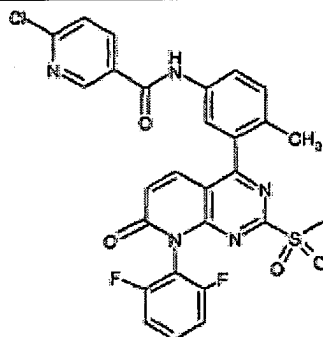
15

14a) 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-
tio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-
fenil}-3-piridinocarboxamida



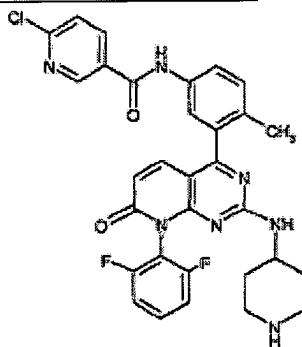
O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 7b a partir de 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona e cloreto de 6-cloro-3-piridinocarboxila: CL-EM m/z 550 (M+H)⁺, 2,63 MIN (tempo de retenção).

14b) 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 7c a partir de 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida e m-CPBA: CL-EM m/z 582 (M+H)⁺, 2,30 min (tempo de retenção).

14c) 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida

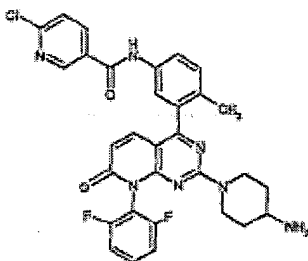


O composto título foi preparado conforme descrito

no Exemplo 2 a partir de 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-
2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-
il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida e 4-amino-1-piperi-
dinocarboxilato de 1,1-dimetiletila: CL-EM m/z 602 (M+H)⁺,
5 1,75 min (tempo de retenção).

Exemplo 15

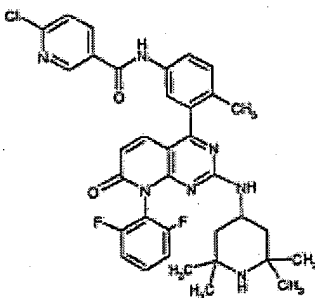
N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-
7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-6-
cloro-3-piridinocarboxamida



10 O composto título foi preparado conforme descrito
no Exemplo 2 a partir de 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-
2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-
il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida e 4-piperidinil-
carbamato de 1,1-dimetiletila: CL-EM m/z 602 (M+H)⁺, 1,75
15 min (tempo de retenção).

Exemplo 16

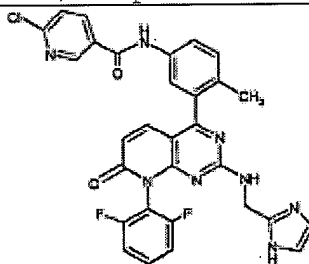
6-cloro-N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-
tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-piridinocarboxamida



O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina: CL-EM m/z 658 (M+H)⁺, 1,92 min (tempo de retenção).

Exemplo 17

6-cloro-N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-piridinocarboxamida

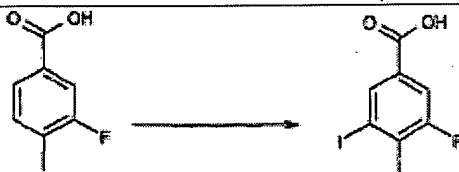


O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 1d a partir de 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida e dicloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina: CL-EM m/z 599 (M+H)⁺, 1,92 min (tempo de retenção).

Exemplo 18

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-flúor-4-metilbenzamida

18a) Ácido 3-flúor-5-iodo-4,metilbenzóico



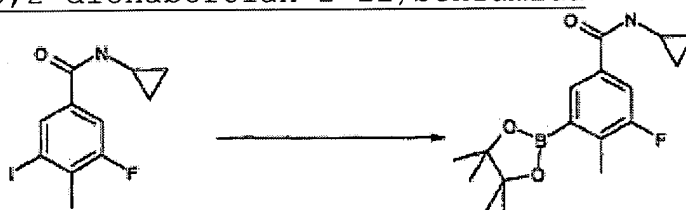
O ácido benzóico (1,54 g, 0,01 mol) é dissolvido em ácido trifluormetanossulfônico (10 mL) e esfriado até cerca de 0°C . NIS (2,25 g, 0,01 mol) é adicionado em várias porções por um período de 6 h enquanto mantendo a temperatura reacional em cerca de 0°C . A mistura é deixada aquecer até a ta de um dia para o outro. A mistura reacional é, a seguir, vertida em gelo e extraída com acetato de etila (3x). As camadas orgânicas são lavadas (Na₂S₂O₅) e concentradas. O material é continuado bruto.

10 18b) N-ciclopropil-3-flúor-5-iodo-4-metilbenzamida



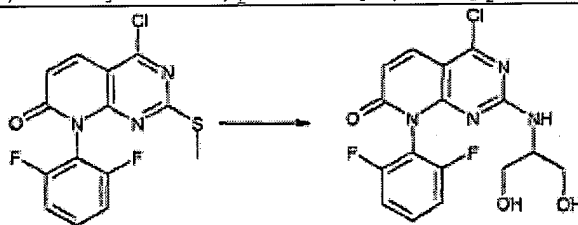
O produto bruto do Exemplo 18a (~ 1,5 g) é dissolvido em cloreto de tionila (75 mL) e aquecido até 80°C por cerca de 2 h. A mistura é, a seguir, esfriada até a temperatura ambiente e agitada sob N₂ de um dia para o outro. A mistura é concentrada *in vacuo* e dissolvida em 15 mL de DCM. Na₂CO₃ (3 g) é adicionado juntamente com ciclopropilamina (0,69 mL, 0,01 mol) (de agora em diante "mol"). A mistura é deixada agitar de um dia para o outro através de cromatografia flash (MeOH 5% / CH₂Cl₂) para produzir 0,904 g do composto título.

18c) N-ciclopropil-3-flúor-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



O composto de iodo do Exemplo 18b (0,904 g, 2,83 mmol) é dissolvido em DMF (30 mL) Bis-pinicalatodiborano (1,44 g, 2,83 mmol) é adicionado seguido por PdCl₂.dppf (55 mg) e acetato de potássio (1,38 g, 14,15 mmol). A mistura é agitada por cerca de 18 h, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia flash para produzir o composto título (60 mg).

18d) 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-[[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

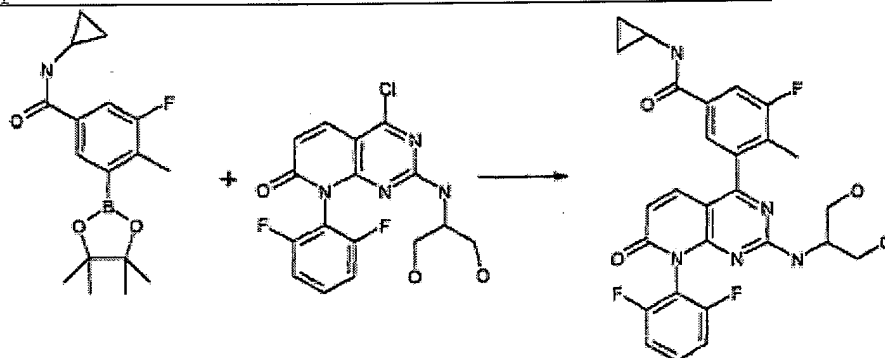


A uma solução de 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (2.7 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado m-CPBA (0,63 g, 4,0 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, a seguir concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (EtOAc/Hexano, 1:3) produziu 4-cloro-2-metilsulfinil-8-(2,6-difluorfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (88%): CL-EM m/z 356 (devido à lise por solvente com metanol, M+H)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,85 (s, 3H), 7,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

Uma solução de 4-cloro-2-metilsulfinil-8-(2,6-difluorfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0.75 mmol) em diclorometano (30 mL) foi misturada com uma solução de serinol (0,075 g, 0,82 mmol) e Et₃N (0,21 mL, 1,5 mmol) em

DMF (0,75 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 1 hora, a seguir concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (EtOAc:hexano, 3:1) proporcionou o composto título 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-{{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (42%): CL-EM m/z 383 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,95 (s, br, 2H), 3,90 (m, br, 5H), 6,05 (m, br, 1H), 6,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

10 18e) N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-flúor-4-metilbenzamida



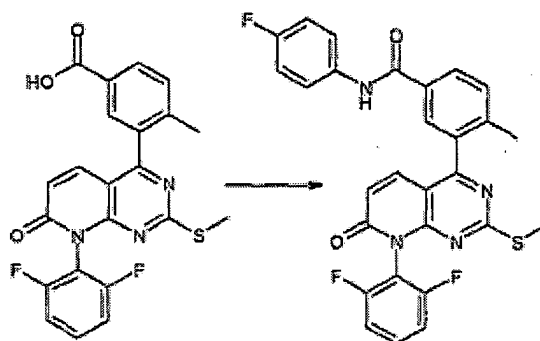
O cloreto (0,056 g, 0,17 mmol), éster de borato (0,065 g, 0,17 mmol), K₂CO₃ (0,07 g, 0,51 mmol) e tetraquis-trifenilfosfinopaládio (10 mg, 0,05 eq.) são dissolvidos em dioxano/água (3:1, 10 mL) e aquecidos até cerca de 100°C por cerca de 3 h. A mistura é concentrada e purificada por HPLC de fase reversa para produzir o composto título (9 mg, pó amarelo, pf 214,2-217,5): CL-EM m/z 540 (M+H)⁺, 1,69 min (tempo de retenção). HPLC indica 96% de pureza.

Exemplo 19

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{[2-hidróxi-1-

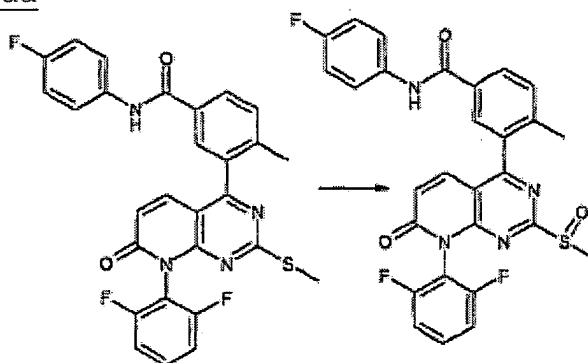
(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida

19a) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico e 4-fluoranilina seguindo o Procedimento Geral para acoplamentos EDC conforme revelado na seção experimental geral acima. A mistura reacional bruta foi purificada por cromatografia flash (EtOAc: hexanos, 2:1) para produzir o composto título (0,125 g, 34%).

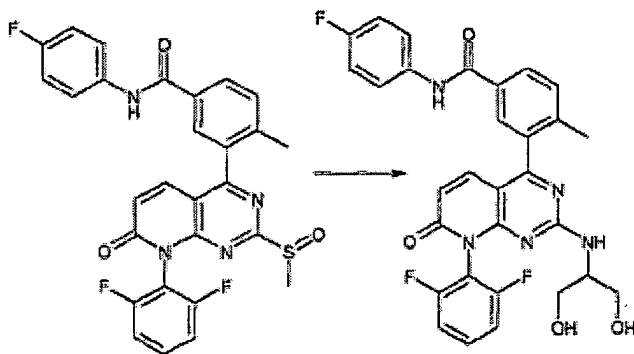
19b) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida



O composto título (0,105 g, 79%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral para oxidações de sulfeto,

conforme revelado acima.

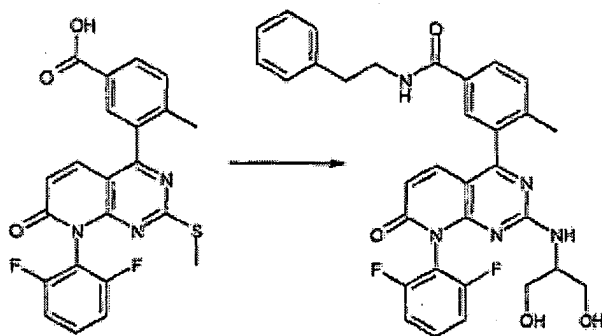
19c) 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida



5 O composto título é preparado seguindo o Procedimento Geral para substituições de sulfóxido/sulfona/sulfona conforme revelado acima. A mistura reacional concentrada é purificada através de HPLC de fase reversa para produzir o composto desejado como um sólido branco (43 mg, 39%). CL-EM
10 m/z 576 (576 (M+H)⁺, 1,89 min (tempo de retenção). HPLC (254 nm) indica 90% de pureza.

Exemplo 20

15 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida



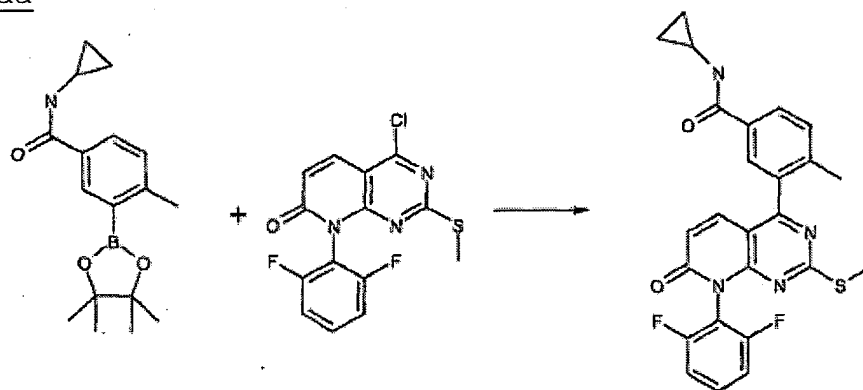
O composto título foi preparado segundo os procedimentos conforme descrito no Exemplo 19 usando 2-feniletanamina para a formação de amida: CL-EM m/z 586 (M+H)⁺, 1,82 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 21

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida

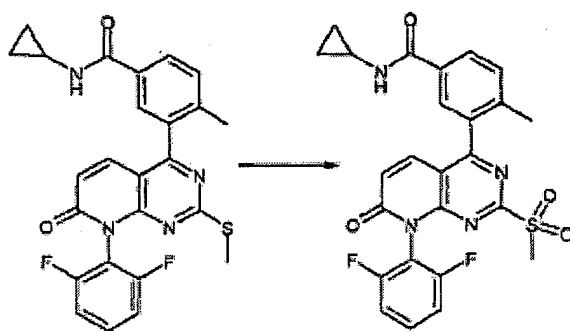
21a) N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



O éster borato (0,683 g, 2,27 mmol), cloreto (0,768 g, 2,27 mmol), K₂CO₃ (0,941 g, 6,81 mmol) e tetraquistri-fenilfosfinopaládio (131 mg, 0,11 mmol) são dissolvidos em dioxano/água (3:1) e aquecidos em refluxo por cerca de 4 h. A mistura reacional é, a seguir, ressuspensa em acetato de etila e lavada com água, salmoura e seca com Na₂SO₄. A mistura concentrada foi purificada através de cromatografia flash para produzir o produto desejado (0,6 g, 55%).

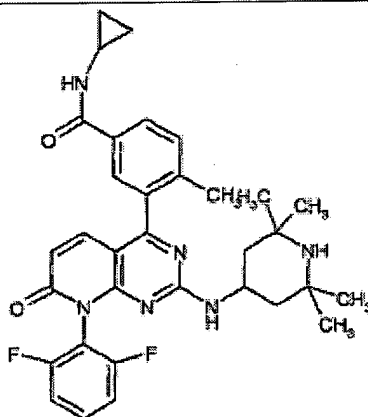
20

21b) N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



O composto título é preparado de acordo com o Procedimento Geral para oxidação de sulfeto, conforme revelado acima. Ele é concentrado para produzir o produto desejado como um pó amarelo (0,3 g, 49%).

- 5 21c) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida



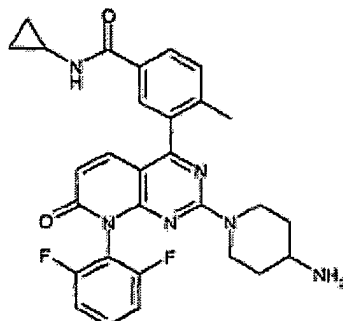
o composto título é preparado de acordo com o Procedimento Geral para substituição de sulfóxido/sulfona/sulfona, conforme revelado acima. A mistura reacional concentrada é precipitada com DMSO/água e filtrada. O produto desejado é obtido como um sólido branco (pf 326,3 - 327,9) 95% puro por HPLC (55 mg, 45%). CL-EM m/z 587 (M+H)⁺, 1,74 min (tempo de retenção).

15

Exemplo 22

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-

diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopropil-4-
metilbenzamida

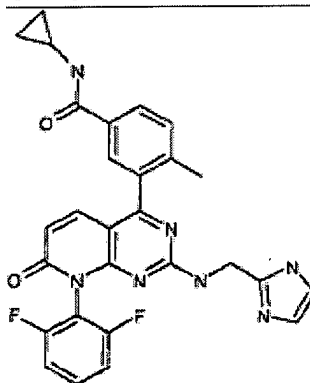


O composto título é preparado a partir do composto N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida e 4-piperidinamina seguindo o Procedimento Geral para substituição de sulfóxido/sulfona/sulfona, conforme revelado acima. A mistura reacional concentrada é precipitada com acetato de etila/hexanos, e filtrada. O produto desejado é obtido como um sólido amarelo (75 mg, 100%) 94% puro por HPLC : CL-EM m/z 531 (M+H)⁺, 1,65 min (tempo de retenção).

Exemplo 23

N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H)-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

4-metilbenzamida

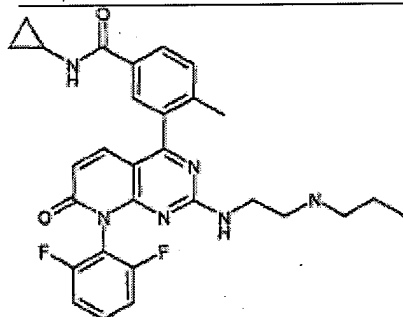


N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsul-

fonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida (0,1 g, 0,2 mmol) é dissolvido em DMF (10 mL) e dicloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina (0,053 g, 0,4 mmol) é adicionado seguido por trietilamina (0,167 mL, 1,2 mmol). A mistura é aquecida até cerca de 60°C por cerca de 3 h. A reação é considerada como estando completa por CLEM e a mistura bruta é purificada por HPLC de fase reversa. HPLC indica 95% de pureza (254 nm) e o produto desejado é obtido como um pó branco (54 mg, 50%): CL-EM m/z 528 (M+H)⁺, 1,45 min (tempo de retenção).

Exemplo 24

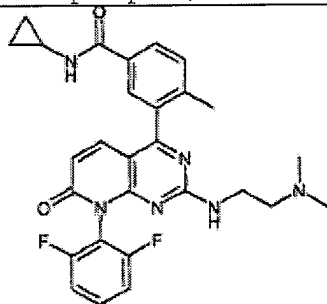
N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-{[2-(propilamino)etil]amino}-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



o composto título é preparado a partir de N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida e N-propil-1,2-etanodiamina seguindo o Procedimento Geral para substituição de sulfóxido/sulfona, revelado acima. A mistura reacional concentrada é purificada por JPLC de fase reversa. O produto desejado é obtido como um sólido amarelo (pf 120-134) > 95% de pureza por HPLC (65 mg, 61%): CL-EM m/z 533 (M+H)⁺, 1,84 min (tempo de retenção).

Exemplo 25

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida

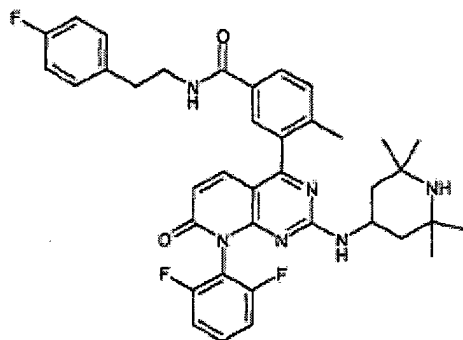


5 O composto título é preparado a partir do composto a partir de N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida e N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina seguindo o Procedimento Geral para substituição de sulfóxido/sulfona,
10 revelado acima. A mistura reacional concentrada é purificada por HPLC de fase reversa. O produto desejado é obtido como um sólido branco sujo (pf 214,7-217,5°C) > 95% puro por HPLC (69 mg, 87%): CL-EM m/z 519 (M+H)⁺, 1,54 min (tempo de retenção).

15

Exemplo 26

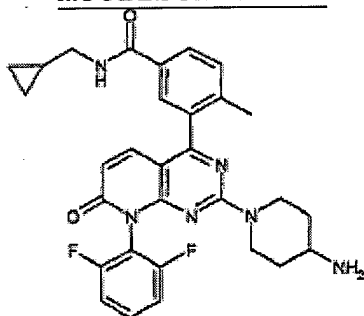
3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-[2-(4-fluorfenil)etil]-4-metilbenzamida



O composto título é preparado a partir do ácido a partir de ácido 3-[8-(2,6- difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-(4-fluor-
 5 fenil)etanamina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a reação de substituição: CL-EM m/z 669 (M+H)⁺, 2,03 min (tempo de retenção).

Exemplo 27

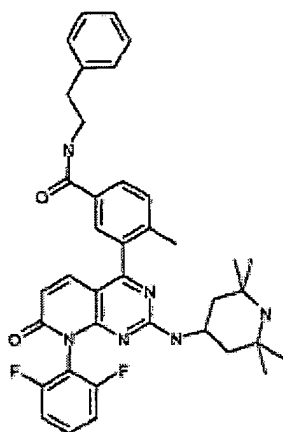
3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-
 10 diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-4-
metilbenzamida



O composto título é preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimen-
 15 tos no Exemplo 19 usando (ciclopropilmetil)amina para a formação de amida a 4-piperidinamina para a reação de substituição: CL-EM m/z 545 (M+H)⁺, 1,63 min (tempo de retenção).

Exemplo 28

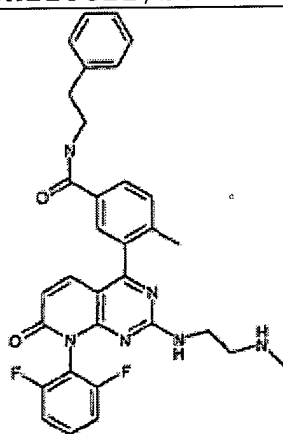
3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-
 20 piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-
metil-N-(2-feniletil)benzamida



O composto título é preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-feniletanamina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a reação de substituição: CL-EM m/z 651 (M+H)⁺, 1,87 min (tempo de retenção).

Exemplo 29

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida

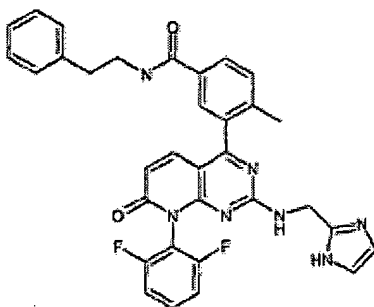


O composto título é preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-feniletanamina para a formação

de amida e (2-aminoetil)metilamina para a reação de substituição: CL-EM m/z 569 (M+H)⁺, 1,69 min (tempo de retenção).

Exemplo 30

5. 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida

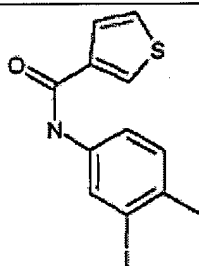


10 O composto título é preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-feniletanamina para a formação de amida e dicloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina para a reação de substituição: CL-EM m/z 592 (M+H)⁺, 1,77 min (tempo de retenção).

Exemplo 31

15 N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida

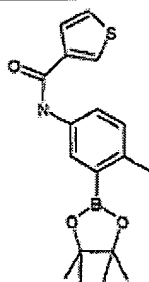
31a) N-(3-iodo-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida



Ácido 3-tiofenocarboxílico (2,0 g, 15,6 mmol) foi

dissolvido em cloreto de metileno (100 mL) e 2 gotas de DMF foram adicionadas. A mistura foi esfriada até cerca de 0°C e cloreto de oxalila (1,5 mL, 17,1 mmol) foi adicionado lentamente e deixado aquecer até a temperatura ambiente. Foi observada evolução de gás durante o aquecimento. 3-metil-4-iodoanilina (5,45 g, 23,5 mmol), 4 gotas de piridina e K₂CO₃ (2,58 g, 18,7 mmol) são dissolvidos em CH₂Cl₂ (10 mL) e esfriados até cerca de 0°C. Depois de cerca de 1 h, a mistura de cloreto de ácido é lentamente adicionada à mistura de anilina esfriada e deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por cerca de 18 h. A mistura resultante é filtrada, lavada com acetato de etila e o filtrado é concentrado até um óleo marrom. O material bruto foi purificado através de cromatografia flash (10 - 30% de acetato de etila em hexanos) para produzir o produto desejado (1,56 g, 29%) como um sólido branco-sujo.

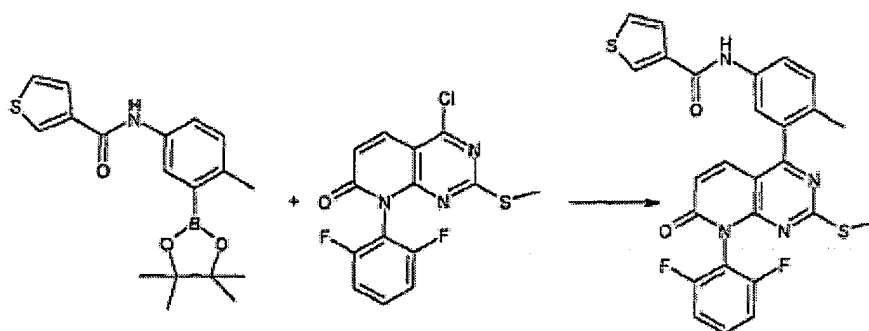
31b) N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-tiofenocarboxamida



O iodeto do Exemplo 31a (1,56 g, 4,5 mmol), bis(pinacolato)diboran (2,3 g, 9,0 mmol), acetato de potássio (2,21 g, 22,5 mmol) e PdCl₂.dppf (0,15 g, 0,225 mmol) são dissolvidos em DMF (50 mL) e aquecidos até cerca de 85°C por cerca de 24 h. A mistura foi, a seguir, concentrada até um óleo e acetato de etila e água foram

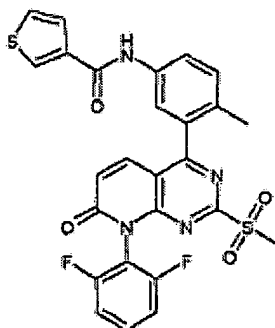
adicionados. A porção orgânica foi lavada com salmoura e seca (Na_2SO_4). A camada orgânica concentrada foi purificada através de cromatografia flash para produzir o produto desejado (0,212 g, 13%).

- 5 31c) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida



- 10 o composto título foi preparado a partir do composto do Exemplo 31b de acordo com os procedimentos no Exemplo 1b. Cromatografia flash, seguida por recristalização (acetato de etila) produziu o composto desejado (0,292 g, 90%).

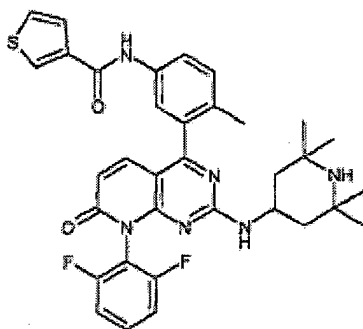
- 31d) N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida



- 15 O composto título foi preparado a partir do composto do Exemplo 31c de acordo com o Procedimento Geral para oxidação de sulfeto. O composto desejado foi obtido sem

a necessidade de purificação (0,08 g, 63%).

31e) N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida



5 O composto título foi preparado a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina de acordo com o Procedimento Geral para substituição de sulfóxido/sulfona, 10 descrito acima. A mistura reacional concentrada foi fluidificada com acetonitrila e filtrada. O sólido foi recristalizado a partir de metanol/água para produzir o produto desejado como um sólido cristalino (0,2 g, 16%). HPLC indicou > 99% de pureza: CL-EM m/z 629 (M+H)⁺, 1,86 min 15 (tempo de retenção).

31f) Cloridrato de N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida

20 IPA adicionado (5 mL) ao N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida (196,5 mg) e aquecido até cerca de 60°C . Ácido

clorídrico foi adicionado (1,1 eq; 1 M em água) e a solução foi muitíssimo clarificada. Depois de alguns minutos a cerca de 60°C , a cristalização já havia começado, a seguir foi esfriada até a TA. Agitada por cerca de 3 h em ta, a seguir
 5 filtrada, lavada com IPA e seca para proporcionar o composto título (160,9 mg).

31g) 4-metilbenzenossulfonato de N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-
 10 3-tiofenocarboxamida

IPA foi adicionado à N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida (203,2 mg) e aquecido até 60°C. Ácido p-toluenossulfônico foi adicionado (1,1 eq., 1 M em água) e a solução foi
 15 clarificada. Depois de alguns minutos a 60°C, foi esfriada até a temperatura ambiente. Foi agitada por cerca de 3 h em temperatura ambiente, a seguir filtrada, lavada com IPA e seca em forno a vácuo a 50°C para proporcionar o composto
 20 título (123,9 mg). Ponto de fusão (testado com DSC) é de 335°C .

31h) Metanossulfonato de N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida
 25

Foram adicionados 320 µL de CH₃CN a N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-

3-tiofenocarboxamida (16,0 mg) e aquecido até cerca de 60°C. Ácido metanossulfônico foi adicionado (1,1 eq; 1M em IPA) e a solução foi clarificada, exceto por uma pequena quantidade presa no fundo. Depois de alguns minutos em cerca de 60°C ,
 5 foi esfriada até a temperatura ambiente. Foram obtidas boas quantidades de precipitado branco. Foi agitada em temperatura ambiente. No dia seguinte, fio filtrada e seca para produzido o composto título (3,5 mg). O ponto de fusão (testado com DSC) é de 331°C.

10 31i) Bromidrato de N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxa-
 mida

Foram adicionados 400 uL de acetona em N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfe-
 15 nil)-3-tiofenocarboxamida (9.8 mg), a maior parte dissolvida foi adicionado ácido bromídrico (1,1 eq. 1 M em água). Depois de cerca de 2,5 semanas, pequenas quantidades de
 20 cristais foram observadas. A tampa foi afrouxada e deixado evaporar de um dia para o outro. Isso resultou em mais cristais no dia seguinte. A isso foi adicionado de volta 50 uL de acetona, filtrado e seco para produzir o composto título.

31j) Sulfato de N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido
 25 [2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida

Foram adicionados 400 µL de acetona a N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)-

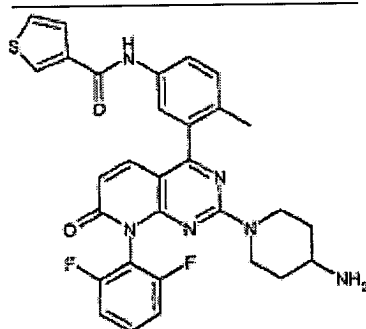
nil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida (9,1 mg), a sua maior parte dissolvida. Foi adicionado ácido sulfúrico (1,1 eq. 1 M em água). Depois de cerca de 2,5 semanas, uma boa quantidade de cristais foi vista, e esses foram filtrados e secos para produzir o composto título.

Exemplo 32

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-
7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-

10

tiofenocarboxamida

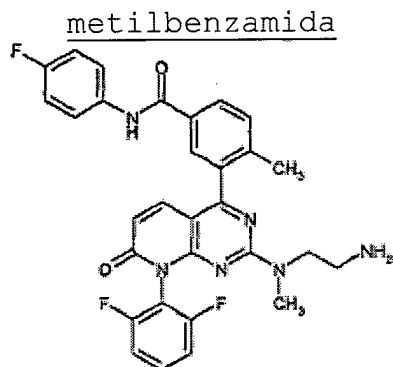


O composto título foi preparado a partir de N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida e 4-piperidinamina, de acordo com o Procedimento Geral para a substituição de sulfóxido/sulfona, descrita acima. A mistura reacional concentrada foi purificada por HPLC de fase reversa para produzir o composto desejado como um pó de cor bronze claro (0,041 g, 32%). HPLC indicou o material como sendo > 95% puro (pf 183,8-187,9); CL-EM m/z 573 (M+H)⁺, 1,79 min (tempo de retenção).

20

Exemplo 33

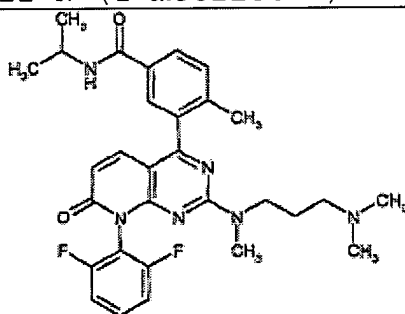
3-[2-[(2-aminoetil)(metil)amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-
7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-



À uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida (50 mg, 0.09 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado N-metil-1,2-etanodiamina (0,044 mL, 0,5 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada sob vácuo. Foi submetida em cromatografia flash (CH₂Cl₂ 90% /MeOH 7%/NH₄OH 3%) para produzir o composto título (8,0 mg, 16%). CL-EM (ES) m/z 559 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 2,35 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,71 (m, 2H) 5 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Exemplo 34

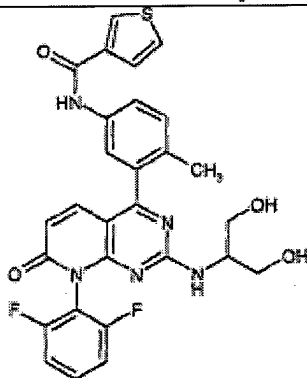
3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida



O composto título foi preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-propanamina para a formação de amida e N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina para a reação de substituição (88%). CL-EM (ES) m/z 549 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 1,27 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,22 (m, 6H), 2,33 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,10 (t, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,85 (d, 1H).

Exemplo 35

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-tiofenocarboxamida

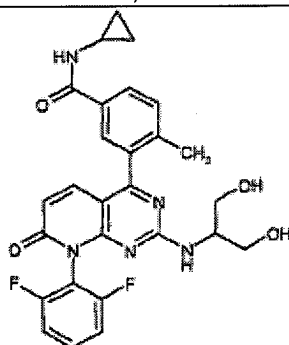


A uma solução de 4-cloro-2-(2-hidróxi-1-hidroximetiletilamino)-8-(2,4-difluorfenil)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (40,0 mg, 0,105 mmol) em dioxano/H₂O (3:1, 4,8 mL) foi adicionado N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-tiofenocarboxamida (53,9 mg, 0,157 mmol) e K₂CO₃ (58,0 mg, 0,420 mmol). A mistura resultante foi borbulhada com argônio por 5 minutos, a

seguir adicionada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,4 mg, 0,0021 mmol). O tubo reacional foi fechado e aquecido num "Smith Creator" (microondas, 150°C) por cerca de 15 minutos. A mistura foi concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (EtOAc/hexano, 3:1), a seguir foi produzido o composto título (50,0 mg, 85%); CL-EM (ES) m/z 564 $(\text{M}+\text{H})^+$, $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 2,24 (s, 3H), 3,63 (m, 5H), 6,38 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,65 (m, 6H), 8,24 (s, 1H).

Exemplo 36

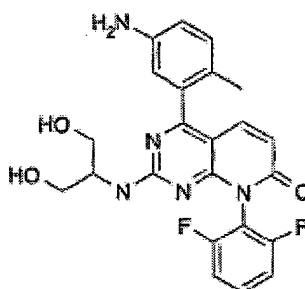
10 N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado a partir de 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona seguindo os procedimentos do Exemplo 35 usando 3-N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki (29,6 mg, 55%): CL-EM (ES) m/z 522 $(\text{M}+\text{H})^+$, $^1\text{H-NMR}(\text{MeOD})$ δ 0,65 (m, 2H) 0,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,64 (m, 5H), 6,39 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,91 (m, 1H).

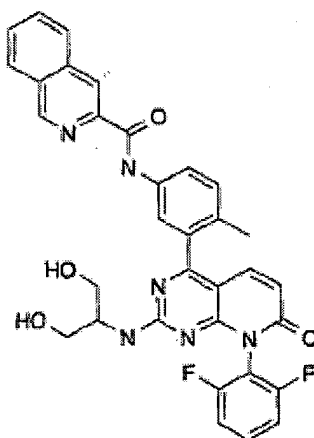
Exemplo 37

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{[2-hidróxi-
 1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
 d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-isoquinolinocarboxamida
 37a) 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfe-
 5 nil)-2-(2-hidróxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-7-ona



o composto título foi preparado a partir de 4-
 metil-3-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina
 seguindo os procedimentos no Exemplo 18e.

10 37b) Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfe-
 nil)-2-{{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-di-
 idropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-isoquinoli-
 nocarboxamida



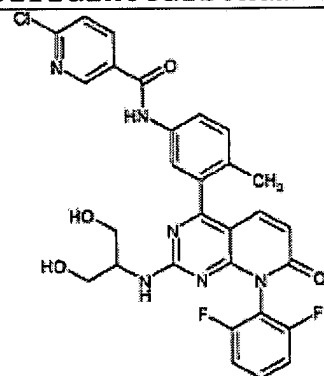
15 Ao ácido isoquinolino-3-carboxílico (11,5 mg,
 0,066 mmol, 1 eq) foi adicionado HATU (38,02 mg, 0,1 mmol,
 1,5 eq) em DMF (250 uL). DIPEA (34,84 uL, 0,2 mmol, 3 eq)
 foi a seguir adicionado. A mistura resultante foi, então

deixada em repouso por cerca de 5 minutos antes de se adicionar 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(2-hidróxi-1-hidroximetiletilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (30,23 mg, 0,066 mmol, 1 eq). A mistura resultante
 5 foi agitada para assegurar a mistura eficiente dos reagentes, a seguir, foi deixada em repouso de um dia para o outro. O solvente foi, a seguir, removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em metanol e foi, a seguir, assentada uma SPE de aminopropil esguichando da coluna com metanol. O
 10 eluato da SPE foi, a seguir, tratado com NaOH (2 M, 200 uL) e a mistura foi deixada em repouso por cerca de 1 h. Isso foi seguido por HCl (2 M, 200 uL), a seguir o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por MDAP. CL-EM (m/z 609 (M+H)⁺, 3,31 min (tempo de retenção)).

15

Exemplo 38

Trifluoracetato de 6-cloro-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-piridinocarboxamida



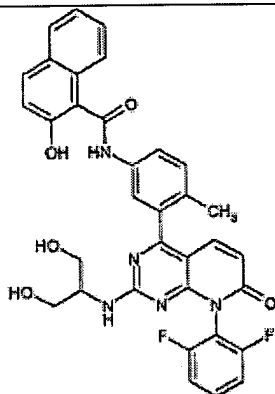
20

O composto título foi preparado a partir do ácido 6-cloro-3-piridinocarboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 593 (M+H)⁺, 2,99 min (tempo de

retenção).

Exemplo 39

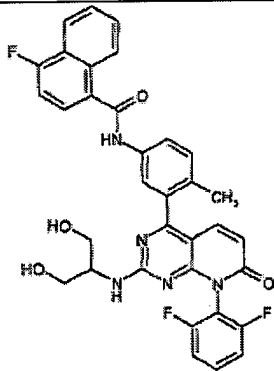
Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-hidróxi-1-
naftalenocarboxamida



O composto título foi preparado a partir do ácido
2-hidróxi-1-naftalenocarboxílico seguindo os procedimentos
no Exemplo 37b: CL-EM m/z 624 (M+H)⁺, 3,37 min (tempo de
retenção).

Exemplo 40

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-4-flúor-1-
naftalenocarboxamida

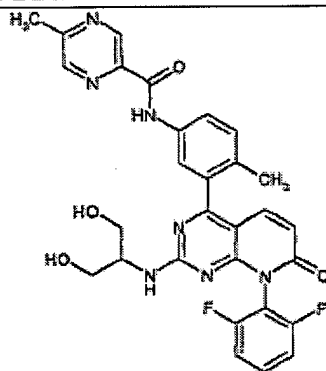


O composto título foi preparado a partir do ácido

4-flúor-1-naftalenocarboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 626 (M+H)⁺, 3,32 min (tempo de retenção).

Exemplo 41

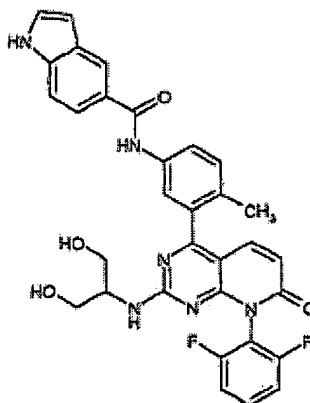
- 5 Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-5-metil-2-pirazinocarboxamida



- O composto título foi preparado a partir do ácido
10 5-metil-2-pirazinocarboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b:CL-EM m/z 574 (M+H)⁺, 2,86 min (tempo de retenção).

Exemplo 42

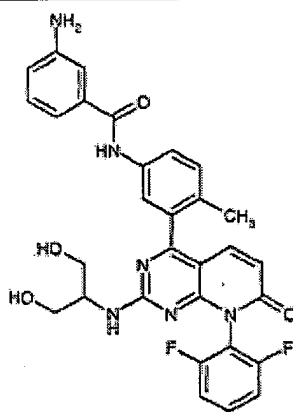
- 15 Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-indol-5-carboxamida



O composto título foi preparado a partir do ácido 1H-indol-5-carboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 597 (M+H)⁺, 3,06 min (tempo de retenção).

Exemplo 43

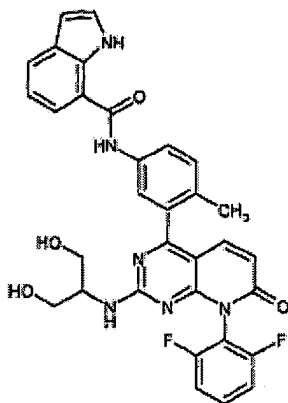
- 5 Trifluoracetato de 3-amino-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]benzamida



- O composto título foi preparado a partir do ácido 3-aminobenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 573 (M+H)⁺, 2,77 min (tempo de retenção).

Exemplo 44

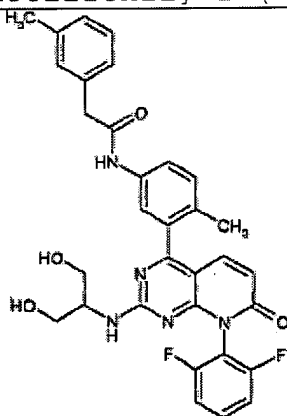
- Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-indol-7-carboxamida



1H-indol-7-carboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 597 (M+H)⁺, 3,27 min (tempo de retenção).

Exemplo 45

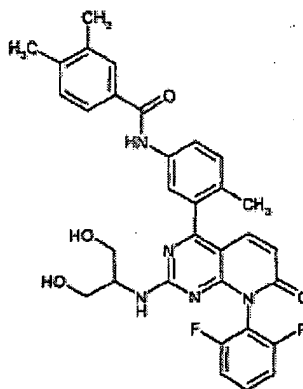
Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida



O composto título foi preparado a partir do ácido (3-metilfenil)acético seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 586 (M+H)⁺, 3,15 min (tempo de retenção).

Exemplo 46

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3,4-dimetilbenzamida

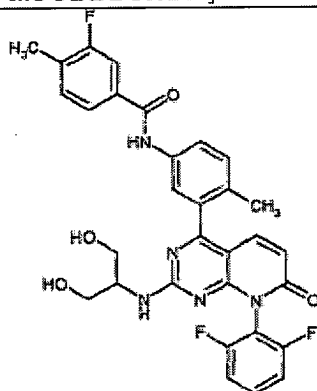


O composto título foi preparado a partir do ácido 3,4-dimetilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo

37b: CL-EM m/z 586 (M+H)⁺, 3,25 min (tempo de retenção).

Exemplo 47

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
 5 d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-flúor-4-metilbenzamida

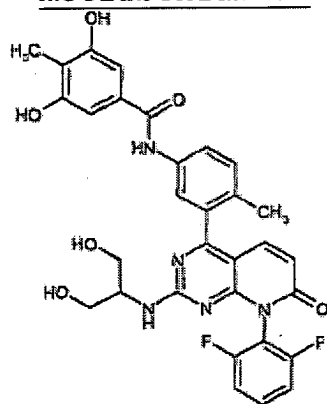


O composto título foi preparado a partir do ácido 3-flúor-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 590 (M+H)⁺, 3,23 min (tempo de retenção).

Exemplo 48

10 Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3,5-diidróxi-4-

metilbenzamida

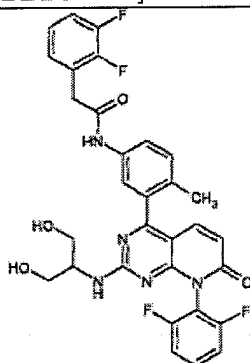


O composto título foi preparado a partir do ácido 3,5-diidróxi-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 604 (M+H)⁺, 2,88 min (tempo de

retenção).

Exemplo 49

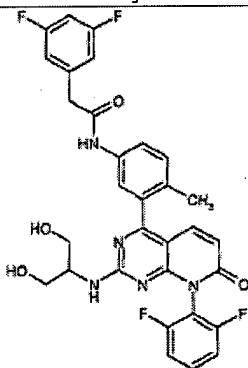
Trifluoracetato de 2-(2,3-difluorfenil)-N-[3-(8-(2,6-
difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-
 5 oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-
metilfenil]acetamida



O composto título foi preparado a partir do ácido
 (2,3-difluorfenil)acético seguindo os procedimentos no
 Exemplo 37b: CL-EM m/z 608 (M+H)⁺, 3,12 min (tempo de
 10 retenção).

Exemplo 50

Trifluoracetato de 2-(3,5-difluorfenil)-N-[3-(8-(2,6-
difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-
 15 oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-
metilfenil]acetamida



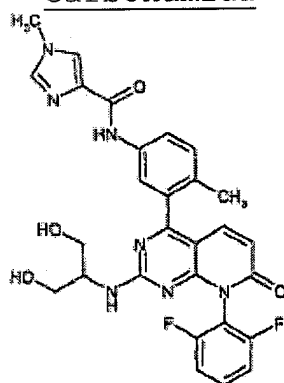
O composto título foi preparado a partir do ácido
 (3,5-difluorfenil)acético seguindo os procedimentos no

Exemplo 37b: CL-EM m/z 608 (M+H)⁺, 3,17 min (tempo de retenção).

Exemplo 51

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
5 1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1-metil-1H-imidazol-4-

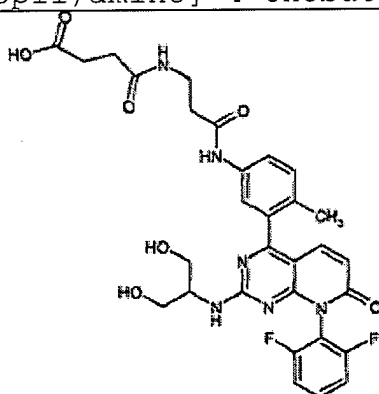
carboxamida



O composto título foi preparado a partir do ácido
1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico seguindo os procedimentos
10 no Exemplo 37b: CL-EM m/z 562 (M+H)⁺, 2,65 min (tempo de
retenção).

Exemplo 52

Trifluoracetato do ácido 4-[(3-{[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-
{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-
15 diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]amino}-3-
oxopropil)amino]-4-oxobutanóico

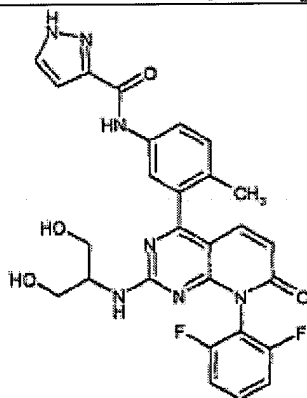


O composto título foi preparado a partir do ácido 3-(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)-propanóico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 607 (M+H)⁺, 2,56 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 53

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-pirazol-3-carboxamida

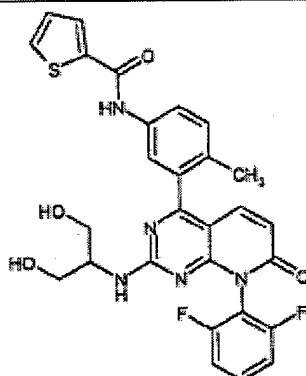


O composto título foi preparado a partir do ácido 1H-pirazol-3-carboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 548 (M+H)⁺, 2,74 min (tempo de retenção).

Exemplo 54

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-tiofenocarboxamida

15

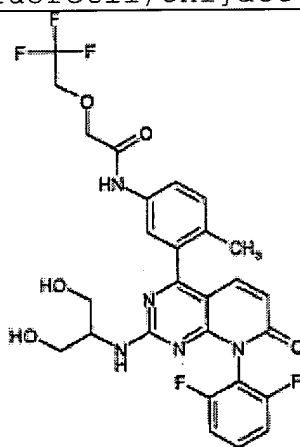


O composto título foi preparado a partir do ácido

2-tiofenocarboxílico seguindo os procedimentos no Exemplo 37b: CL-EM m/z 564 (M+H)⁺, 3,03 min (tempo de retenção).

Exemplo 55

Trifluoracetato de N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-
5 1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-[(2,2,2-
trifluoretil)óxi]acetamida

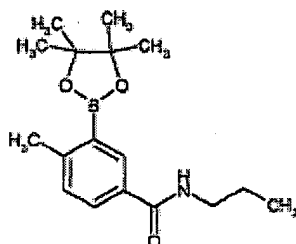


O composto título foi preparado a partir do ácido [(2,2,2-trifluoretil)óxi]acético seguindo os procedimentos
10 no Exemplo 37b: CL-EM m/z 594 (M+H)⁺, 2,96 min (tempo de retenção).

Exemplo 56

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-(metilamino)etil}amino}-7-oxo-
7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-
15 propilbenzamida

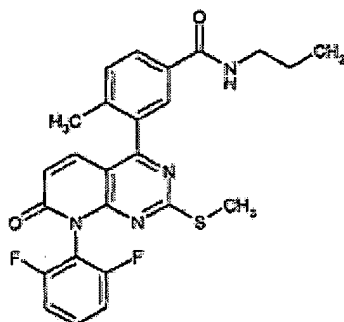
56a) 4-metil-N-propil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida



Ao ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (524 mg, 2 mmol, 1 eq) foi adicionado HBTU (642 mg, 2 mmol, 1 eq) em DMF (5 mL). DIPEA (700 uL, 4 mmol, 2 eq) foi, a seguir, adicionado em porções de 100 uL. Depois de 10 min, propilamina (328 uL, 4 mmol, 2 eq) foi, a seguir, adicionada e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. O solvente foi, a seguir, removido *in vacuo*. O resíduo foi, a seguir, dissolvido em clorofórmio e purificado por SPE aminopropil.

10 CL-EM m/z 304 (M+H)⁺, 3,37 min (tempo de retenção).

56b) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida



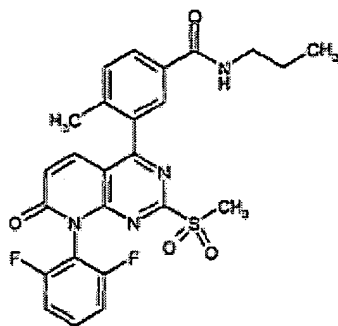
A 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (200 mg, 0,589 mmol, 1 eq) e 4-metil-N-propil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (268 mg, 0,883 mmol, 1,5 eq) em isopropanol (6 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (148 mg, 1,76 mmol, 3 eq) em água (1,5 mL). A mistura reacional foi, a seguir, purgada com nitrogênio seguido pela adição de tetraquis (trifenilfosfino)-paládio (0) (34 mg, 0,029 mmol, 5 mol%). A mistura foi, a seguir, aquecida até cerca de 80°C de um dia para o outro. A mistura foi, a seguir, deixada esfriar em

15

20

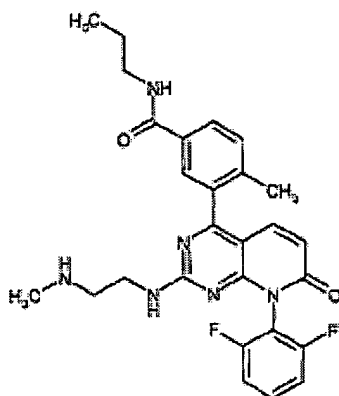
temperatura ambiente antes do solvente ser removido *in vácuo*. O resíduo foi, a seguir, purificado no Flashmaster 2™: CL-EM m/z (M+H)⁺, 3,34 min (tempo de retenção).

56c) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida



3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida (204 mg, 0,426 mmol, 1 eq) foi suspensa em acetonitrila (6 mL). A suspensão foi adicionada a uma suspensão sob agitação de Oxone® (786 mg, 1,28 mmol, 3 eq) em água (3 mL). A mistura resultante foi agitada de um dia para o outro em cerca de 40°C. A mistura reacional foi, a seguir, dividida entre diclorometano e metabissulfito de sódio (sol. aquosa a 10%). As camadas foram separadas, a seguir, o orgânico foi seco em sulfato de magnésio, filtrado e, a seguir, evaporado para produzir o composto título: CL-EM m/z 513 (M+H)⁺, 2,9 min (tempo de retenção).

56d) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida

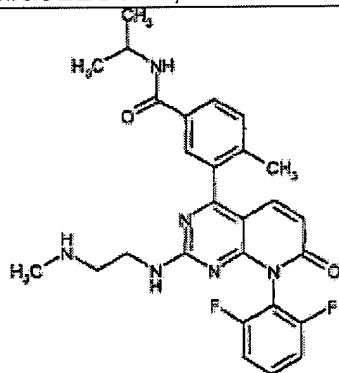


O composto título foi preparado a partir do Exemplo 56c e (2-aminoetil)metilamina seguindo os procedimentos no Exemplo 31e: CL-EM m/z 507 (M+H)⁺, 2,31 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 57

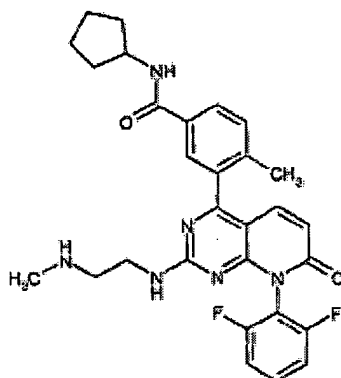
3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-(metilamino)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida



O composto título foi preparado seguindo os procedimentos no Exemplo 56 usando 2-propanamina para a formação de amida e (2-aminoetil)metilamina para a substituição. CL-EM m/z 507 (M+H)⁺, 2,3 min (tempo de retenção).

Exemplo 58

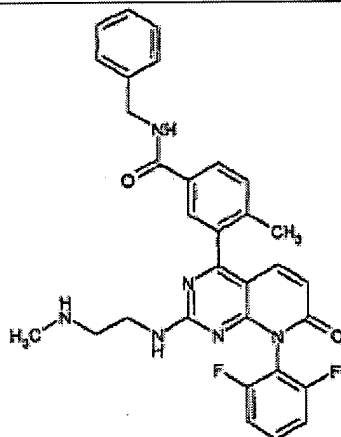
N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-(metilamino)etil]amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando ciclopentilamina para a formação de amida e (2-aminoetil)metilamina para a substituição: CL-EM m/z 533 (M+H)⁺, 2,43 min (tempo de retenção).

Exemplo 59

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida



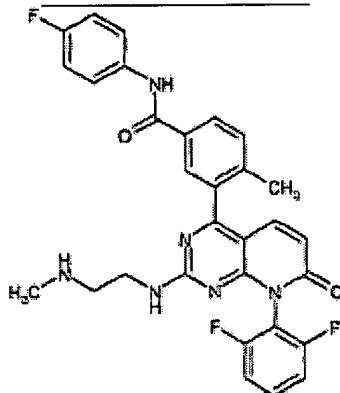
O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando benzilamina para a formação de amida e (2-aminoetil)metilamina para a substituição: CL-EM m/z 555 (M+H)⁺, 2,48 min (tempo de retenção).

Exemplo 60

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-

7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-

metilbenzamida

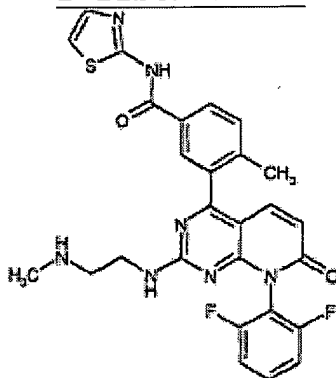


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no exemplo 56 usando 4-fluoranilina para a formação de amida e (2-aminoetil)metilamina para a substituição: CL-EM m/z 559 (M+H)⁺, 2,55 min (tempo de retenção).

Exemplo 61

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-

2-ilbenzamida



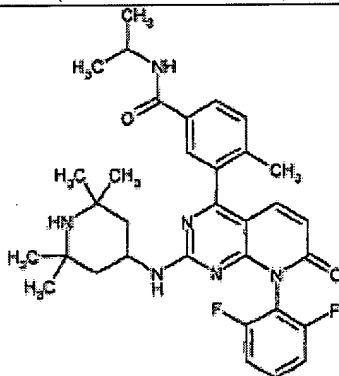
O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando 1,3-tiazol-2-mina para a formação de amida e (2-aminoetil)metilamina para a substituição: CL-EM m/z 548 (M+H)⁺, 2,41 min (tempo de retenção).

Exemplo 62

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-

piperidinil) amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-

metil-N-(1-metiletil)benzamida



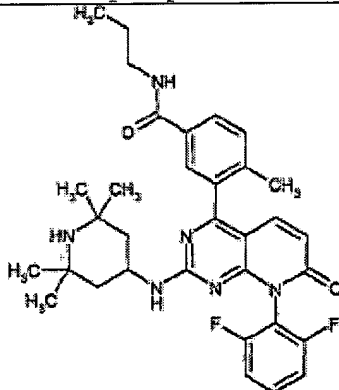
O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando 2-propanamina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 589 (M+H)⁺, 2,46 min (tempo de retenção).

Exemplo 63

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-

piperidinil) amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-

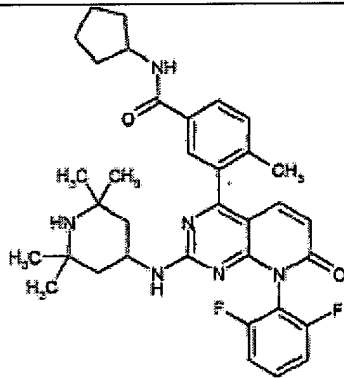
metil-N-propilbenzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando propanamina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 589 (M+H)⁺, 2,47 min tempo de retenção).

Exemplo 64

N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida

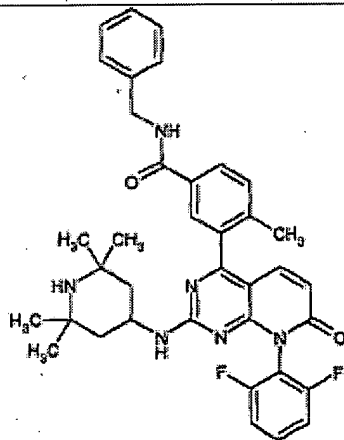


5 O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando ciclopentilamina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 615 (M+H)⁺, 2,58 min (tempo de retenção).

10

Exemplo 65

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida

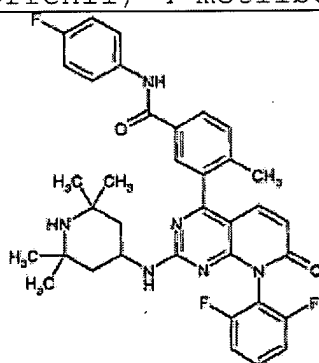


15 O composto título foi preparado seguindo os procedimentos no Exemplo 56 usando benzilamina para a forma-

ção de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 637 (M+ H)⁺, 2,63 min (tempo de retenção).

Exemplo 66

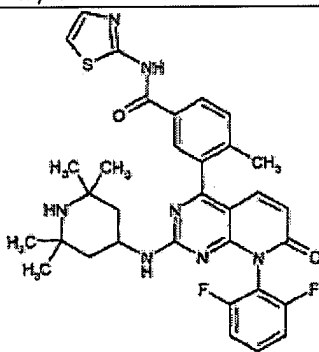
- 5 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida



- 10 O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando 4-fluoranilina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 641 (M+H)⁺, 2,71 min (tempo de retenção).

Exemplo 67

- 15 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



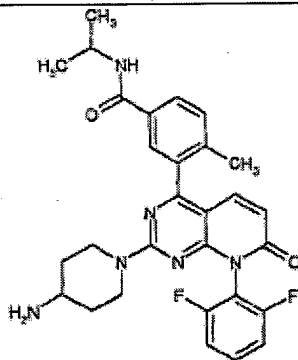
O composto título foi preparado a partir dos

procedimentos no Exemplo 56 usando 1,3-tiazol-2-amina para a formação de amida e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 630 (M+H)⁺, 2,57 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 68

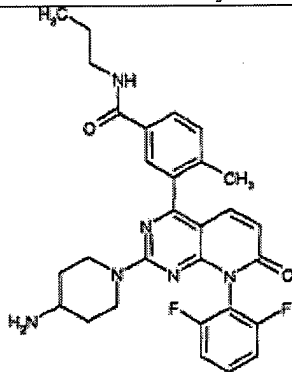
3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida



O composto título foi preparado a partir dos
10 procedimentos no Exemplo 56 usando 2-propanamina para a
formação de amida e 4-piperidinamina para a substituição:
CL-EM m/z 533 (M+H)⁺, 2,42 min (tempo de retenção).

Exemplo 69

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida

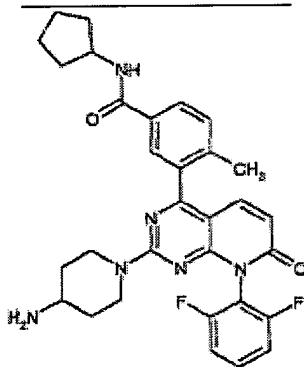


O composto título foi preparado a partir dos

procedimentos no Exemplo 56 usando propanamina para a formação de amida e 4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 533 (M+H)⁺, 2,43 min (tempo de retenção).

Exemplo 70

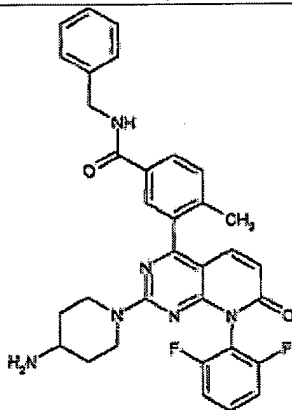
- 5 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando ciclopentilamina para a formação de amida e 4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 559 (M+H)⁺, 2,53 min (tempo de retenção).

Exemplo 71

- 15 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida



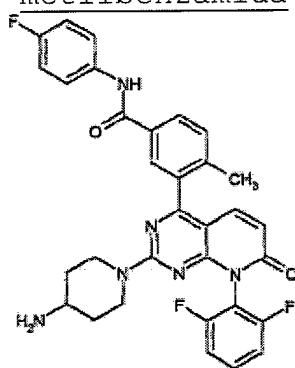
O composto título foi preparado a partir dos

procedimentos no Exemplo 56 usando benzilamina para a formação de amida e 4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 581 (M+H)⁺, 2,59 min (tempo de retenção).

Exemplo 72

- 5 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-

metilbenzamida

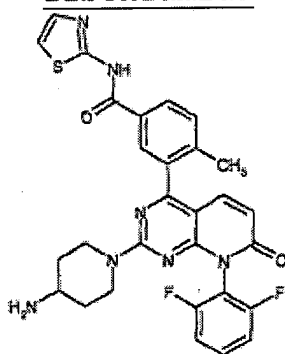


- 10 O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando 4-fluoranilina para a formação de amida e 4-piperidinamina para a substituição: CL-EM m/z 585 (M+H)⁺, 2,67 min (tempo de retenção).

Exemplo 73

- 15 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-

ilbenzamida

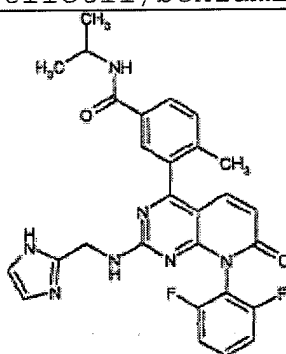


- O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando 1,3-tiazol-2-amina para a

formação de amida e 4-piperidinamina para a substituição:
CL-EM m/z 574 (M+H)⁺, 2,53 min (tempo de retenção).

Exemplo 74

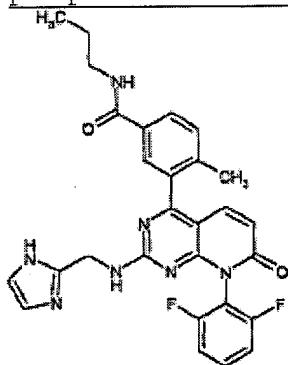
5 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-
metiletil)benzamida



O composto título foi preparado a partir dos
procedimentos no Exemplo 56 usando 2-propanamina para a
formação de amida e cloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)
10 amina para a substituição: CL-EM m/z 530 (M+H)⁺, 2,25 min
(tempo de retenção).

Exemplo 75

15 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-
propilbenzamida

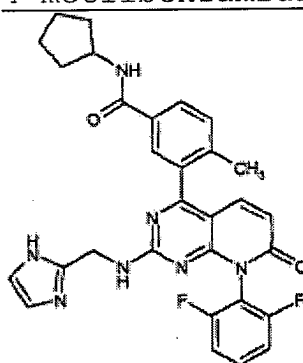


O composto título foi preparado a partir dos
procedimentos no Exemplo 56 usando propanamina para a forma-

ção de amida e cloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina para a substituição: CL-EM m/z 530 (M+H)⁺, 2,26 min (tempo de retenção).

Exemplo 76

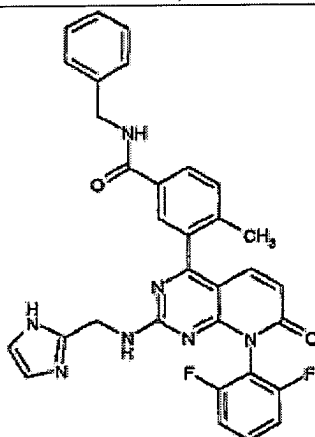
- 5 N-ciclopentil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida



- 10 O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando ciclopentilamina para a formação de amida e cloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina para a substituição: CL-EM m/z 556 (M+H)⁺, 2,38 min (tempo de retenção).

Exemplo 77

- 15 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida

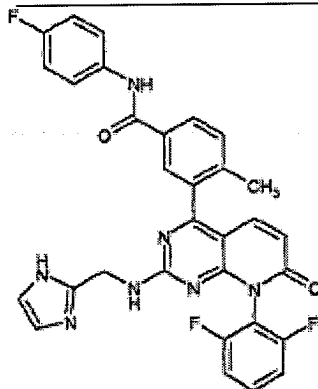


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando benzilamina para a formação de amida e cloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina para a substituição: CL-EM m/z 578 (M+H)⁺, 2,44 min (tempo de retenção).

Exemplo 78

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-N-(4-fluorfenil)-

4-metilbenzamida

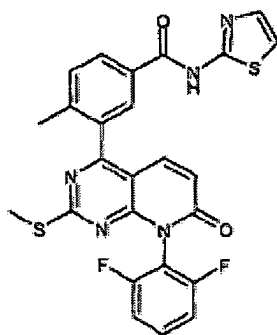


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 56 usando 4-fluoranilina para a formação de amida e cloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina para a substituição: CL-EM m/z 582 (M+H)⁺, 2,52 min (tempo de retenção).

Exemplo 79

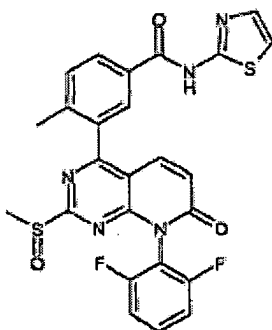
3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

79a) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-metiltio-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



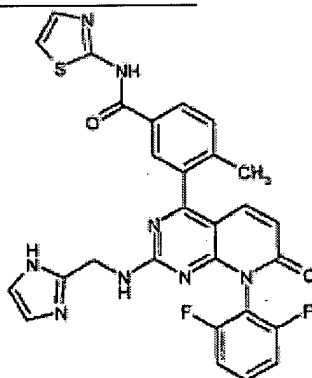
Uma solução de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (440 mg, 1,00 mmol) em DMF (15 mL) foi misturada com DIEA (0,697 mL, 4,0 mmol), HATU (418 mg, 1,1 mmol) e 2-aminotiazol (150 mg, 1,5 mmol). A mistura reacional foi agitada de um dia para o outro, diluída com H₂O (0,5 mL) e concentrada sob vácuo para remover o DMF. Foi feita cromatografia flash (coluna carregada com DCM, fase móvel EtOAc/hexano), a seguir foi produzido o composto título como 425 mg de um sólido branco (81%). MS (ES) m/z 522 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 2,25 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 6,65 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 1,6 Hz, 1H).

79b) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



Uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-
tio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-
N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (1,65 g, 3,16 mmol) em DCM (53
5 foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 10 minutos
antes de ser diretamente carregada numa coluna. Cromato-
grafia flash (fase móvel EtOAc/hexano) forneceu dessa forma
o composto título como 1,38 g de um sólido branco (81%). MS
(ES) m/z 538 $(M+H)^+$; 1H -NMR (MeOD) δ 2,35 (s, 3H), 2,81 (s,
10 3H), 6,98 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,6 Hz, 1H),
7,46 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,66 (d,
 J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H),
8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

79c) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-il-
15 metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-
metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-
sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-me-
til-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (1,37 g, 2,54 mmol) em DCM
20 (127 mL) foram adicionados Et_3N (1,78 mL, 12,7 mmol) e
dicloridrato de (1H-imidazol-2-il)-metilamina (0,625 g, 3,81
mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um

dia para o outro e concentrada sob vácuo. Cromatografia flash [fase móvel DCM/DCM (90) + MeOH (7) + NH₄OH (3)] forneceu assim o composto título como 1,23 g de um sólido branco (85%). MS (ES) m/z 571 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) δ 2,16 (s, 1,5 H), 2,32 (s, 1,5 H), 3,18 (d, J = 4,4 Hz, 0,75 H), 4,11 (d, J = 5,2 Hz, 0,25 H), 4,21 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 6,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 8,18 (m, 3H), 11,60 (s, br, 1H), 12,64 (s, br, 2H).

10 79d) Metanossulfonato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Usando material conforme feito acima no Exemplo 79c, um recipiente reacional é carregado com a versão livre de base amorfa de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (11,0 mg) e acetonitrila (250 µL) em temperatura ambiente (TA). A mistura é aquecida até cerca de 50°C. À mistura aquecida é adicionado 1 eq de solução de ácido metanossulfônico (1N em água). A temperatura é mantida por alguns minutos até a solução clarificar. O aquecimento é descontinuado e a mistura é deixada esfriar até a temperatura ambiente durante a agitação. A agitação é continuada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O produto é filtrado e lavado com THF. O bolo é colocado numa placa de cristalização e seco por várias horas *in vacuo* (house vacuum, 50°C, escorrimento de N₂). O rendimento é de 70,8 % (9,1 mg) de sal de metanossulfonato de 3-{8-(2,6-

difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-di-idropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-il-benzamida com início de fusão em 320°C. (determinado por DSC).

Alternativamente, usando material conforme feito
5 acima no Exemplo 79c, um recipiente reacional é carregado com a versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-di-idropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (10,05 g) e acetona (201 mL) em temperatura ambiente (TA). A mistura é
10 aquecida até cerca de 50°C e a temperatura é mantida por cerca de 15 minutos. À mistura aquecida é adicionado 1 eq de solução de ácido metanossulfônico (1N em água). A temperatura é mantida por cerca de 5 min até a solução clarificar. À mistura aquecida é adicionada uma pequena quantidade de
15 material de semeadura e a temperatura é mantida em cerca de 50°C por mais 30 min. O aquecimento é descontinuado e a mistura é deixada esfriar até a temperatura ambiente durante a agitação. Continuar a agitação em temperatura ambiente por pelo menos duas horas.

20 Filtrar usando um funil de Büchner, coletar o sólido num filtro Whatman No. 1. Lavar o bolo com 3 x 1 vol de acetona e secar por sucção. Colocar o bolo numa placa de cristalização e secar pelo menos 8 h *in vacuo* (house vacuum, 50°C, escorrimento de N₂) para fornecer o composto título
25 (11,14 g, 94,9%).

Nos seguintes exemplos, modalidades alternativas de sais do composto título foram feitas: cloridrato, bromidrato, sulfúrico (sulfonato), benzóico, p-toluenossulfônico

(metilbenzenossulfonato), benzóico, p-toluenossulfônico (metilbenzenossulfonato), citrato, ácido etanossulfônico (etanossulfonato), ácido benzenossulfônico (benzenossulfonato), ácido fumárico (fumarato). Sais adicionais incluem o ácido

5 canforssulfônico, o ácido 1,2-diclorobenzenossulfônico e o ácido 1,2-naftalenossulfônico. Equivalentes individuais do ácido foram introduzidos para assegurar a protonação do nitrogênio mais básico e para reduzir a probabilidade de protonar os outros nitrogênios menos básicos.

10 79e) 4-metilbenzenossulfonato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

THF (17,5 mL) foi adicionado à versão livre de

15 base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do exemplo 79c (762,2 mg) em temperatura ambiente, resultando numa solução límpida. Ácido p-toluenossulfônico foi adicionado (0,4 equivalente; 1N em

20 água), e a mistura foi agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com THF e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento escoamento de nitrogênio. O rendimento foi de 32,9% (327,0 mg) do composto título com um início de fusão a 259°C (determinado por DSC).

25 79f) Cloridrato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Acetona (250 uL) foi adicionada a uma versão livre

de base amorfa de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo 79c (12,3 mg), e a mistura resultante foi aquecida até cerca de 50°C. Ácido clorídrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em 1,4-dioxano). A mistura foi esfriada até temperatura ambiente e agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com acetona e seco por várias horas num forno a vácuo a 50°C com um lento escoamento de N₂. O rendimento foi de 58,1% (7,6 mg) do composto título (fusão começa a < 50°C por DSC).

Alternativamente, acetona (535 uL) foi adicionada a uma versão livre de base amorfa de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo 79c (26,6 mg), e a mistura resultante foi aquecida até cerca de 50°C. Ácido clorídrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1 N em água) resultando numa solução límpida. Os cristais de semente foram adicionados, e a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com acetona e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento escoamento de N₂. O rendimento foi de 73,2% (20,7 mg).

79g) Sulfato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Acetonitrila (250 uL) foi adicionado a uma versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-

4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo 79c (11,2 mg) e a mistura resultante foi aquecida até cerca de 50°C . Ácido sulfúrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1 N em água). A mistura foi esfriada até temperatura ambiente e
 5 agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com acetonitrila e seco por várias horas num forno a vácuo a cerca de 50°C com um lento escoamento de nitrogênio. O rendimento foi de 72,5% (9,5 mg) de composto título (fusão começa por volta de 50°C por DSC).

10 Alternativamente, THF (550 uL) foi adicionado a uma versão livre de base amorfa de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exem-
 15 plo 79c (27,4 mg) em temperatura ambiente resultando numa solução límpida. Ácido sulfúrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1 N em água). Cristais de semente foram adicionados e a mistura foi agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com THF e seco de um dia para o outro num
 20 forno a vácuo em cerca de 50°C com um lento escoamento de nitrogênio. O rendimento foi de 88,9% (28,5 mg).

79h) Bromidrato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Acetonitrila (300 uL) foi adicionada a uma versão
 25 livre de base amorfa de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo 79c (16,0 mg) em temperatura ambiente, resultando numa

mistura. Ácido bromídrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em água) resultando numa solução límpida. No dia seguinte, um precipitado branco foi observado. O produto foi filtrado, lavado com acetonitrila e seco de um dia para o
5 outro num forno a vácuo a cerca de 50°C com um lento esco-
rimento de nitrogênio. O rendimento foi de 52,0% (9,5 mg) do composto título (fusão inicia a < 50°C por DSC).

79i) Citrato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]piri-
10 midin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Isopropanol (200 uL) foi adicionado a uma versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do (10,6 mg), e a mistura
15 resultante foi aquecida até 50°C. Ácido cítrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em THF). A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e agitada por vários dias. O produto foi filtrado, lavado com isopropanol e seco por
várias horas num forno a vácuo a 50°C com um lento esco-
20 rimento de nitrogênio. O rendimento foi de 61,4% (8,7 mg) de composto título com um início de fusão a 179°C (determinado por DSC).

Alternativamente, isopropanol (502 µL) foi adicionado à versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-
25 [(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida de (25,1 mg) e a mistura resultante foi aquecida até 50°C. Ácido cítrico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em THF)

resultando num precipitado imediato. Cristais de semeadura foram adicionados, e a mistura foi agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com isopropanol e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento esco-
 5 de nitrogênio. O rendimento foi de 71,4% (24,0 mg).

79j) Etanossulfonato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Acetona (200 µL) foi adicionada à versão livre de
 10 base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (25,1 mg), e a mistura resultante foi aquecida até 50°C. Ácido etanossulfônico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em THF e a mistura foi agitada por
 15 vários dias. O produto foi filtrado, lavado com acetona e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento esco-
 20 rimento de nitrogênio. O rendimento foi de 70,6% (9,1 mg) de composto título com um início de fusão em 296°C (determinado por DSC).

Alternativamente, acetona (501 µL) foi adicionada à versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (25,1 mg) e a
 25 mistura resultante foi aquecida até 50°C. Ácido etanossulfônico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em THF). Cristais de semeadura foram adicionados e a mistura foi agitada por vários dias. O produto foi filtrado, lavado com acetona e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um

lento escoimento de nitrogênio. O rendimento foi de 78,1% (23,3 mg).

79k) Benzenossulfonato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

Acetona (200 µL) foi adicionada à versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (10,4 mg), e a mistura resultante foi aquecida até 50°C. Ácido benzenossulfônico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em água) resultando numa solução límpida. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. O produto foi filtrado, lavado com acetona e seco por várias horas num forno a vácuo a 50°C com um lento escoimento de nitrogênio. O rendimento foi de 83,2% (5,8 mg) de composto título com um início de fusão em 317°C (determinado por DSC).

Alternativamente, acetona (494 µL) foi adicionada à versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo (24,7 mg) em temperatura ambiente resultando numa mistura. Ácido benzenossulfônico foi adicionado (1,0 equivalente; 1N em água) resultando numa solução límpida. Cristais de semente foram adicionados e a mistura foi agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com acetona e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento escoimento de nitrogênio. O rendimento foi de 83,2%

(26,3 mg).

791) Fumarato de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

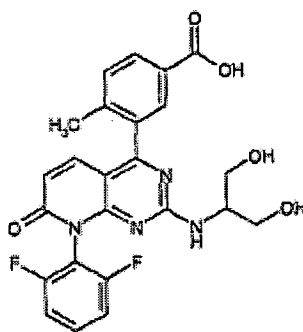
5 Isopropanol (200 µL) foi adicionado à versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo 79c (10,5 mg), e a mistura resultante foi aquecida até 50°C. Ácido fumárico foi
10 adicionado (1,0 equivalente; 0,2N em etanol). A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e agitada por vários dias. O produto foi filtrado, lavado com isopropanol e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento esco-
15 rimento de nitrogênio. O rendimento foi de 61,4% (6,0 mg) de composto título com um início de fusão em 251°C (determinado por DSC).

Alternativamente, isopropanol (488 µL) foi adicionado à versão livre de base de 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]
20 pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida do Exemplo 79c (24,4 mg) e a mistura resultante foi aquecida até 50°C. Ácido fumárico foi adicionado (1,0 equivalente; 0,2N em etanol) resultando num precipitado imediato. Cristais de
25 semente foram adicionados e a mistura foi agitada por várias horas. O produto foi filtrado, lavado com isopropanol e seco de um dia para o outro num forno a vácuo a 50°C com um lento esco-
rimento de nitrogênio. O rendimento foi de 63,0% (18,5 mg).

Exemplo 80

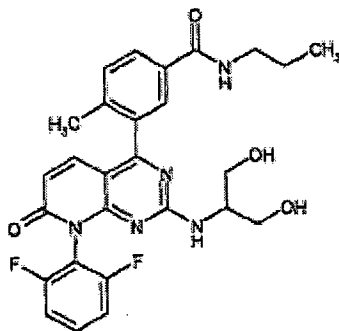
Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-propilbenzamida

5 80a) Ácido 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzóico



O composto título foi preparado seguindo os procedimentos no exemplo 1b usando 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki.

15 80b) Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-propilbenzamida

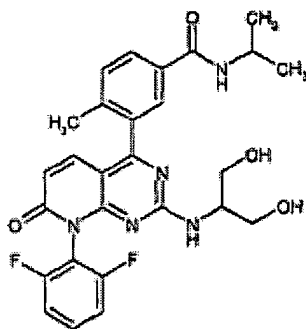


Ao ácido do Exemplo 80a (32,3 mg, 0,066 mmol, 1 eq) foi adicionado HATU (28,5 mg, 0,075 mmol) em DMF (500

uL). DIPEA (34 μ L, 0,2 mmol, 3 eq) foi, a seguir, adicionado. A mistura resultante foi então deixada em repouso por cerca de 5 minutos antes da adição à propilamina (6 mg, 0,1 mmol) em DMF (250 uL). A mistura resultante foi agitada para
 5 assegurar uma mistura eficiente dos reagentes, então, foi deixada em repouso de um dia para o outro. O solvente foi, a seguir, removido *in vacuo*. O resíduo dissolvido em metanol foi, a seguir, assentado num SPE de aminopropil esguichando a coluna com metanol. O resíduo foi purificado por MDAP para
 10 produzir o composto nomeado acima (7,4 mg): CL-EM m/z 524 (M+H)⁺, 2,63 min (tempo de retenção).

Exemplo 81

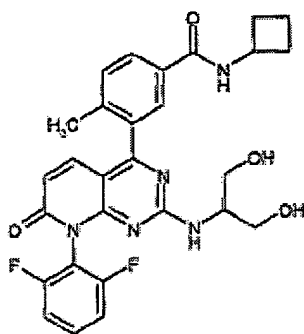
Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
 15 d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de 1-metiletilamina: CL-EM m/z 524 (M+H)⁺, 2,62 min (tempo de retenção).

Exemplo 82

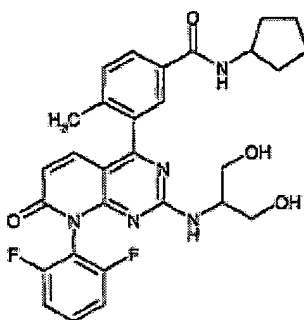
20 Trifluoracetato de N-ciclobutil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de ciclobutanamina: CL-EM m/z 536 (M+H)⁺, 2,7 min (tempo de retenção).

Exemplo 83

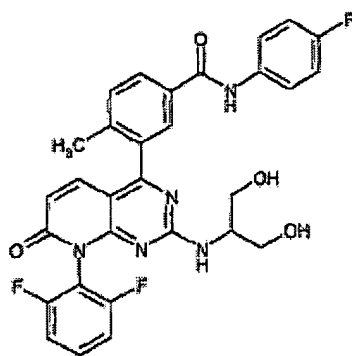
- 5 Trifluoracetato de N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-
{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-
diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de ciclo-
10 pentilamina: CL-EM m/z 550 (M+H)⁺, 2,78 min (tempo de retenção).

Exemplo 84

- 15 Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-([2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida

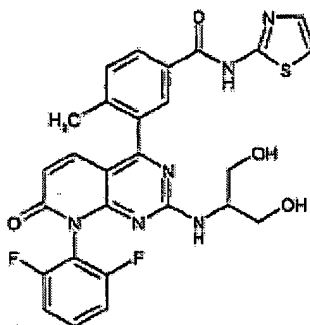


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de 4-fluoranolina: CL-EM m/z 576 (M+H)⁺, 2,95 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 85

Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

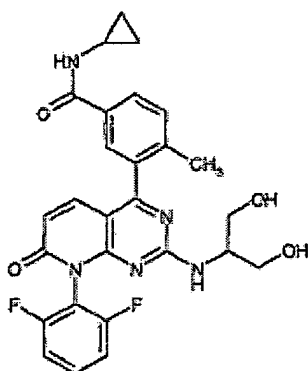


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de 1,3-tiazol-2-amina: CL-EM m/z 565 (M+H)⁺, 2,75 min (tempo de retenção).

Exemplo 86

Trifluoracetato de N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida

15

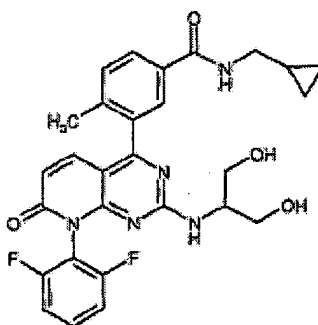


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de cicloropilamina: CL-EM m/z 522 (M+H)⁺, 2,55 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 87

Trifluoracetato de N-ciclopropilmetil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-[[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida

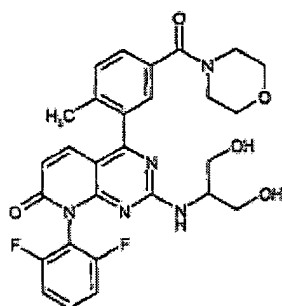


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de ciclopropilmetilamina: CL-EM m/z 536 (M+H)⁺, 2,67 min (tempo de retenção).

Exemplo 88

Trifluoracetato de 8-(2,6-difluorfenil)-2-[[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino]-4-[2-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)fenil]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

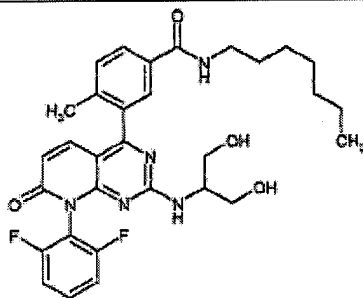
15



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de morfolina: CL-EM m/z 552 (M+H)⁺, 2,44 min (tempo de retenção).

Exemplo 89

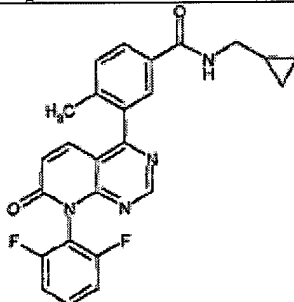
- 5 Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-heptil-4-metilbenzamida



- O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de heptilamina:
10 CL-EM m/z 580 (M+H)⁺, 3,16 min (tempo de retenção).

Exemplo 90

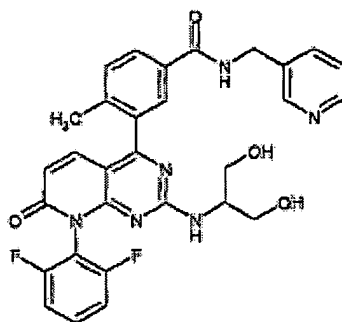
- N-ciclopropilmetil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida (13,5mg, 0,027mmol), foi dissolvido em metanol anidro (2 mL) e foi adicionado a um tubo contendo cloreto de níquel hexaidratado (2 mg). O tubo foi colocado sob uma atmosfera de nitrogênio e esfriado usando um banho de gelo seco/acetona até cerca de -15°C. Boroidreto de sódio (2 mg) foi, a seguir, adicionado (nitrogênio removido durante a adição e, a seguir, substituído) e a solução ficou preta. A solução foi agitada no banho de gelo seco/acetona por 1,5 h. HCl 1N (4 mL) foi adicionado e a solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada sob uma atmosfera de ar por cerca de 2 horas. Diclorometano (2 mL) foi adicionado à solução e ela foi agitada vigorosamente por 10 min. A solução foi filtrada através de uma frita hidrofóbica empacotada com Celite e foi lavada com mais diclorometano (2 mL x 2). O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC para produzir o composto título (1 mg, 8,2%). CL-EM m/z 447 (M+H)⁺, 2,98 min (tempo de retenção). ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ 0,22 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 1,01 (br s, 1H), 2,23 (s, 3H) 3,14 (br s, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,60 (m, 1H), 9,07 (s, 1H).

Exemplo 91

Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-piridinilmetil)benzamida

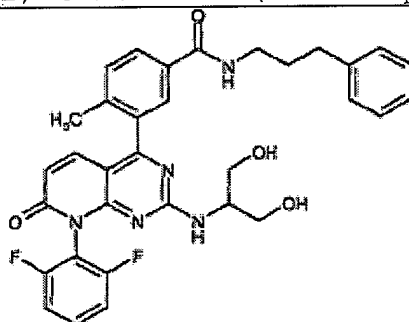


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de (3-piridinilmetil)amina: CL-EM m/z 573 (M+H)⁺; 2,03 min (tempo de retenção).

5

Exemplo 92

Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-fenilpropil)benzamida

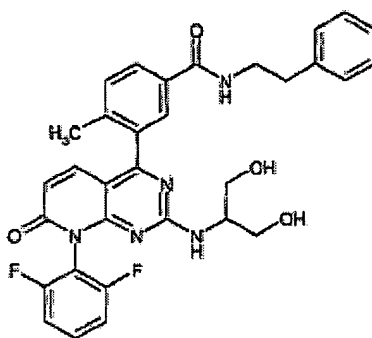


O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de 3-fenil-1-propanamina: CL-EM m/z 600 (M+H)⁺; 2,97 min (tempo de retenção).

Exemplo 93

Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida

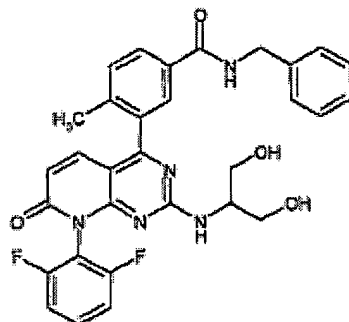
15



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de (2-fenil-etil)amina: CL-EM m/z 586 (M+H)⁺, 2,88 min (tempo de retenção).

Exemplo 94

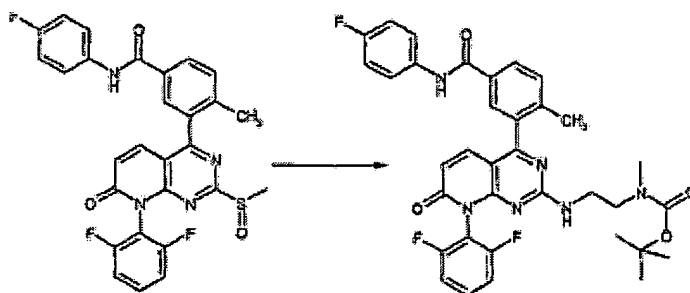
- 5 Trifluoracetato de 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida



O composto título foi preparado a partir dos procedimentos no Exemplo 80b, exceto pelo uso de (fenilmetil)amina: CL-EM m/z 572 (M+H)⁺, 2,83 min (tempo de retenção).

Exemplo 95

- 15 (2-{[8-(2,6-difluorfenil)-4-(5-{[(4-fluorfenil)amino]carbonil}-2-metilfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletila

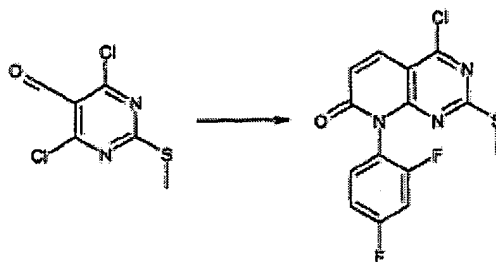


A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado 1,1-dimetiletil(2-aminoetil)-metilcarbamato (0,09 mL, 0,5 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (90% de CH₂Cl₂/7% de MeOH/3% de NH₄OH) forneceu dessa forma o composto título (61 mg, 100%). CL-EM (ES) m/z 659 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 1,70 (br, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,60 (br, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,03 (m, 4H) 5 7,34 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,84 (m, 2H) 5 8,14 (d, 1H).

Exemplo 96

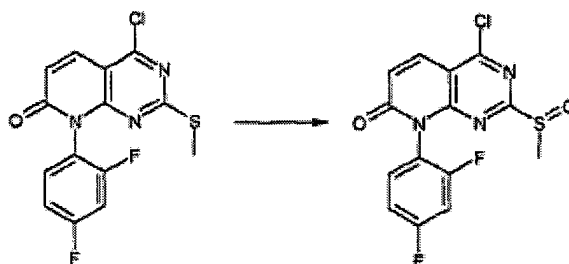
15 Ácido 3-(8-(2,4-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)benzóico

96a) 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



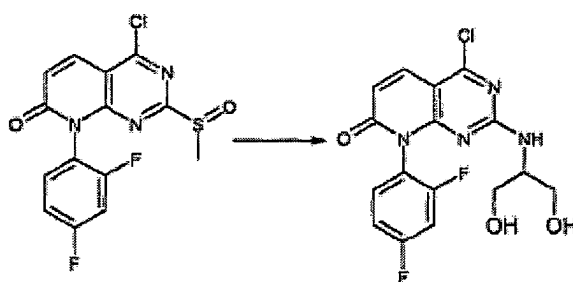
A uma solução de 4,6-dicloro-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbaldeído (4,2g, 18,95 mmol) e trietilamina (5,3 mL, 38mmol) em THF (100 mL) foi adicionado 2,4-difluoranilina (2,1 mL, 20,58 mmol). A mistura foi agitada por 2 h e {bis[(2,2,2-trifluoretil)óxi]fosforil}acetato de metila (6,0 g, 18,95 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 18 h, diluída com DCM (200 mL) e lavada com água (2 x 100 mL). A fase orgânica seca (Na₂SO₄) foi filtrada e evaporada. Cromatografia flash (EtOAc/hexano, 1:5) forneceu o composto título como um sólido creme (2,5 g, 40%): CL-EM m/z 340 (M+H)⁺, retenção de 3,24 min.

96b) 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



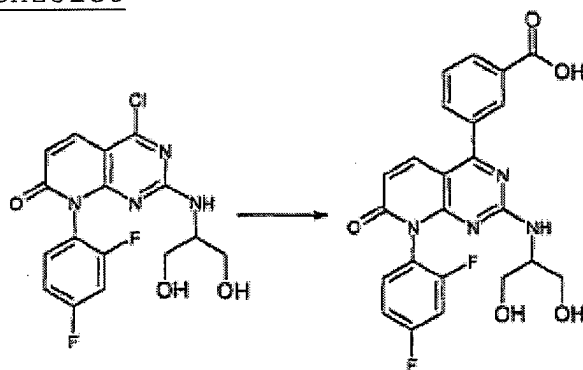
A uma solução de 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (2,5 g, 7,6 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado m-CPBA (2,2 g, 10,2 mmol). A mistura foi agitada por 10 min e evaporada. Cromatografia flash (EtOAc) forneceu o composto título como um sólido amarelo (2,1 g, 80%): CL-EM m/z 356 (M+H)⁺ retenção de 2,43 min.

96c) 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A uma solução de 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (2,0 g, 5,6 mmol) em DCM (100ml) foi adicionada uma solução de serinol (650 mg, 7,1 mmol) em DMF (5 mL). A mistura foi agitada por 2 h, lavada com água (2 x 50 mL), seca (Na_2SO_4) e evaporada. Cromatografia flash (EtOAc/Hexano, 3:1) forneceu o composto título como um sólido branco (1,1 g, 50%): CL-EM m/z 383 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ retenção 2,45 min.

96d) Ácido 3-(8-(2,4-difluorfenil)-2-[[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)benzóico



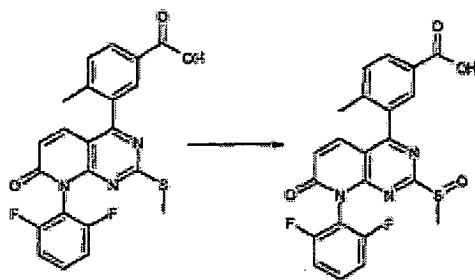
Uma mistura de ácido 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-[[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino]pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (20 mg, 0,047mmol), 3-(diidroxiboranil)benzóico (11,8 mg, 0,07 mmol), K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol), tetraquis(trifenilfosfino)paládio (2 mg, 0,0017mmol), dioxano (1,2 mL) e água (0,4mL) foi aquecida num frasco de microondas fechado a 150 graus por 20 min. A solução esfriada foi

tratada com DCM (3 mL), passada através de uma frita hidrofóbica diretamente num cartucho de sílica (2 g). O cartucho foi eluído com EtOAc seguido por EtOAc/MeOH (9:1) para fornecer o composto título como um sólido marrom (20 mg, 80%) CL-EM m/z 469 (M+H)⁺ retenção de 2,73 min.

Exemplo 97

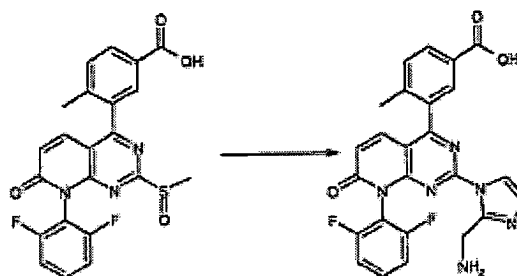
Trifluoracetato do ácido 3-[2-[2-(aminometil)-1H-imidazol-1-il]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico

10 97a) Ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico



A uma solução de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (30,0 mg, 0,068 mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 ml) foi adicionado ácido 3-clorobenzenocarboperoxóico (23 mg, 0,103 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. Cromatografia flash (EtOAc/Hex = 1:1) forneceu então o composto título (20 mg, 64%). CL-EM (ES) m/z 456 (M+H)⁺.

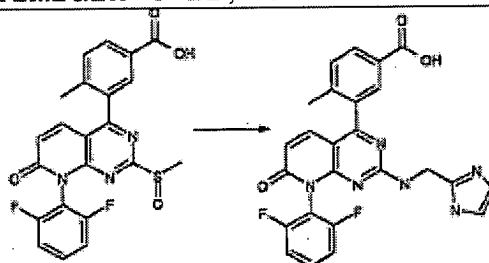
20 97b) Trifluoracetato do ácido 3-[2-[2-(aminometil)-1H-imidazol-1-il]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico



A uma solução de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado dicloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina (75 mg, 0,44 mmol), trietilamina (0,2 mL, 1,44 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC para produzir o produto título como o componente menor (8 mg, 15%). CL-EM (ES) m/z 489 $(M+H)^+$; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 2,39 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20 (d, 1H).

Exemplo 98

Trifluoracetato do ácido 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzóico



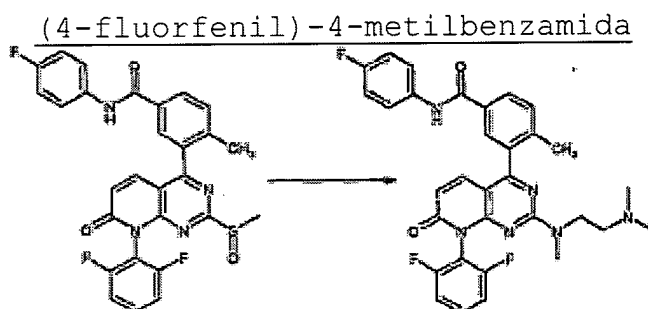
A uma solução de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (5 mL) foi

adicionado dicloridrato de (1H-imidazol-2-ilmetil)amina (75 mg, 0,44 mmol), trietilamina (0,2 mL, 1,44 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC para produzir o composto título como o componente principal (20 mg, 37%). CL-EM (ES) m/z 489 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 2,36 (s, 3H), 4,58 (s, 2H) 5 6,48 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,56 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H).

10

Exemplo 99

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]-metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-N-



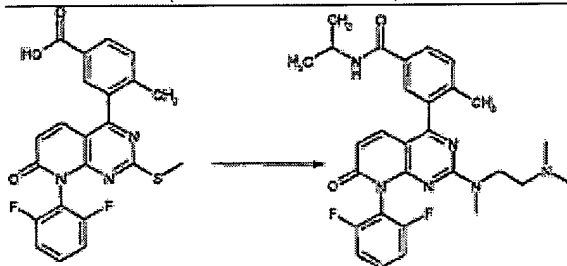
A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina (0,057 mL, 0,44 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada sob vácuo. Cromatografia flash (90% de CH₂Cl₂/7% de MeOH/3% de NH₄OH) forneceu então o composto título (13 mg, 25%). CL-EM (ES) m/z 587 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 2,09 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,91 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 6,38

20

(d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Exemplo 100

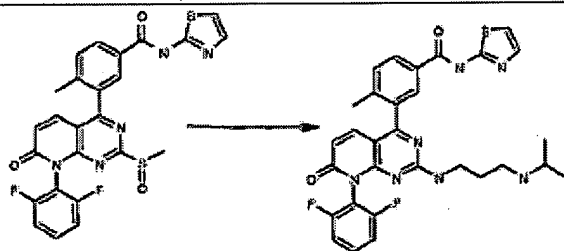
3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]]
5 metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-
metil-N-(1-metiletil)benzamida



O composto título foi preparado a partir do ácido
3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido
[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedi-
10 mentos no Exemplo 19 usando 2-propanamina para a formação de
amida e N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina para a reação de
substituição. CL-EM (ES) m/z 534 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1,27
(d, 6H), 2,08 (m, 3H), 2,23 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,38 (m, 1H),
2,52 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 3,21 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,83
15 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,48 (d,
1H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,93 (d, 1H).

Exemplo 101

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-[(1-metiletil)amino]
20 propil]amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-
4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

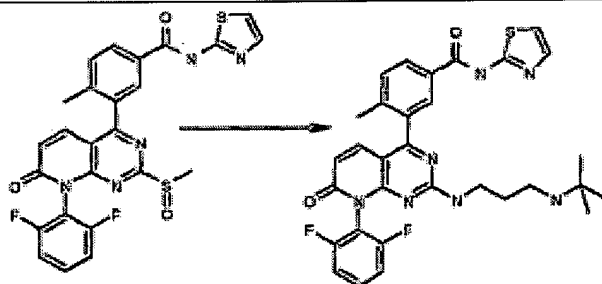


O composto título foi preparado a partir de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida e N-(1-metiletil)-1,3-propanodiamina seguindo os procedimentos no Exemplo 79c. CL-EM m/z 590 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1,02 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 6,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

10

Exemplo 102

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-[(3-[(1,1-dimetiletil)amino]propil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

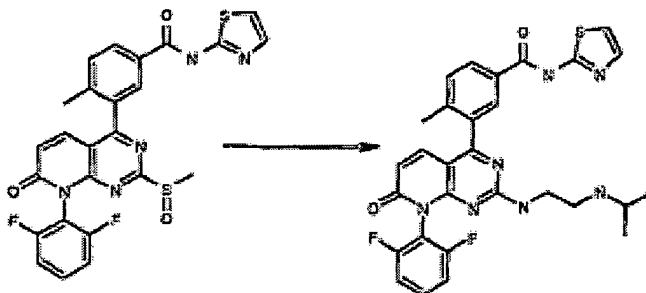


O composto título foi preparado a partir de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida e N-(1,1-dimetiletil)-1,3-propanodiamina seguindo os procedimentos no Exemplo 79c. CL-EM m/z 604 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1,09 (m, 9H), 1,70 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 6,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

20

Exemplo 103

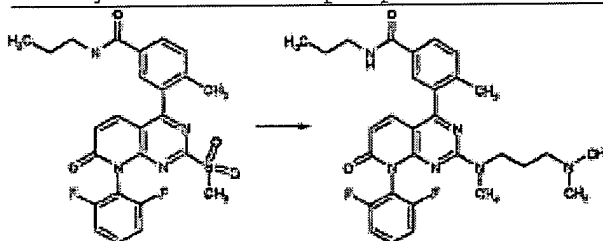
3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({2-[(1-metiletil)amino]etil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



O composto título foi preparado a partir de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida e N-(1-metiletil)-1,2-etanodiamina seguindo os procedimentos no Exemplo 79c. CL-EM m/z 576 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 2,31 (m, 3H), 2,72 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 6,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

Exemplo 104

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-dimetilamino]propil](metil)amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida



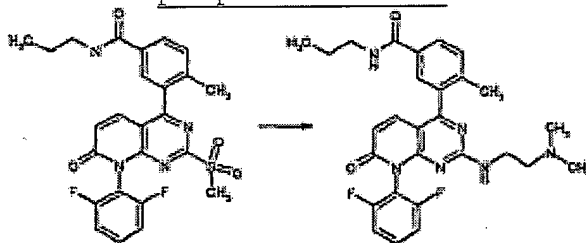
3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida (0,04 g, 0,078mmol), N,N,N'-trimetil-1,3-propano-

diamina (0,134 g, 0,115 mmol) e TEA (0,016g, 0,156 mmol) foram combinados em CH_2Cl_2 (5 mL) e agitados sob argônio em temperatura ambiente. Os solventes foram removidos por bombeamento *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia flash em sílica gel (10 g) eluído com CH_2Cl_2 para 6:1:0,1 de CH_2Cl_2 :etanol: NH_4OH . O composto tinha uma impureza a qual foi removida por filtração através de um plugue de sílica gel com 3% de MeOH/ CH_2Cl_2 para produzir o composto título como um sólido amorfo branco-sujo. pf 104-109°C . CL-EM m/z 549 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1,65 min (tempo de retenção).

Exemplo 105

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-

propilbenzamida

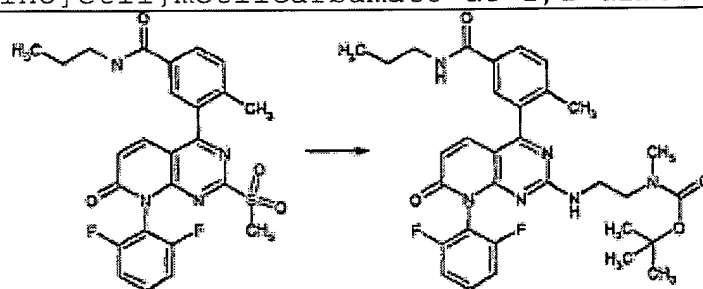


3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida (0,07 g, 0,13mmol), N,N-dimetiletilenodiamina (0,0173 g, 0,15 mmol) e TEA (0,026 g, 0,26 mmol) foram combinadas em CH_2Cl_2 (5 mL) e agitadas sob argônio em temperatura ambiente por 1 h. Os solventes foram removidos por bombeamento *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia flash em sílica gel (10 g) eluído com CH_2Cl_2 para 6:1:0,1 de CH_2Cl_2 :etanol: NH_4OH para produzir o composto título como um sólido branco amorfo. pf 139-142°C. CL-EM m/z 521 $(\text{M}+\text{H})^+$,

1,61 min (tempo de retenção).

Exemplo 106

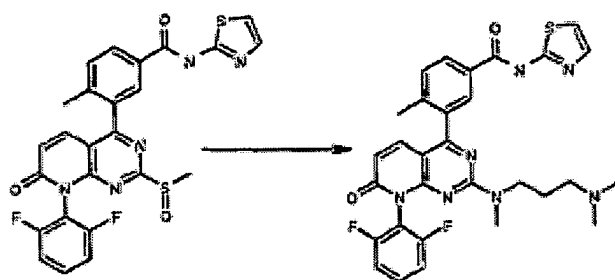
{2-[(8-(2,6-difluorfenil)-4-{2-metil-5-[(propilamino) carbonil]fenil}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino]etil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletila



3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonyl)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida (1,59 g, 3,1 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (140 mL) e agitado sob argônio em temperatura ambiente, 1,1-dimetil etil(2-aminoetil)metilcarbamato (0,806 g, 4,65 mmol) e TEA (0,87mL, 6,2 mmol) foram combinados em CH₂Cl₂ (10 mL) e adicionados à solução de sulfona. A mistura reacional resultante foi agitada sob argônio de um dia para o outro. Os solventes foram removidos por bombeamento *in vacuo*. O resíduo foi submetido à cromatografia flash em sílica gel (150 g), eluído com 0-40% de EtOAc/CH₂Cl₂ para produzir o composto título como um sólido branco amorfo. pf 115-118°C. CL-EM m/z 607 (M+H)⁺, 2,27 min (tempo de retenção).

Exemplo 107

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino) propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

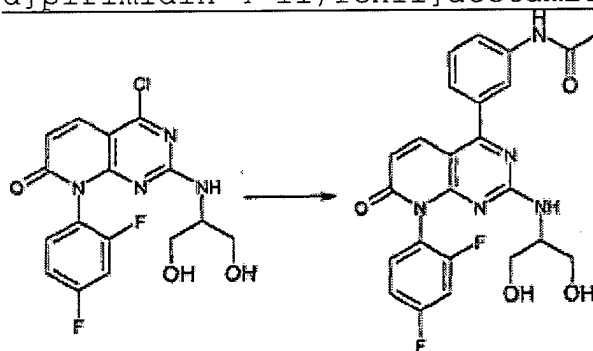


O composto título foi preparado a partir de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida e N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina seguindo os procedimentos
 5 no Exemplo 79c. CL-EM m/z 590 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1,70 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,89-3,21 (m, 3H), 3,36-3,70 (m, 2H), 6,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (m, 1H).

10

Exemplo 108

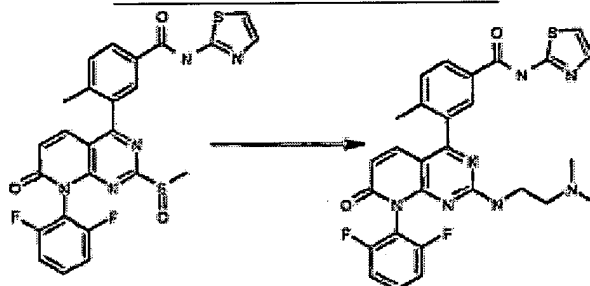
N-[3-(8-(2,4-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil]acetamida



O composto título foi preparado a partir do
 15 procedimento no exemplo 96d a partir de 4-cloro-8-(2,4-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}pirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona e ácido [3-(acetilamino)fenil] borônico: CL-EM m/z 482 ($M + H$)⁺, retenção de 2,69 min.

Exemplo 109

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



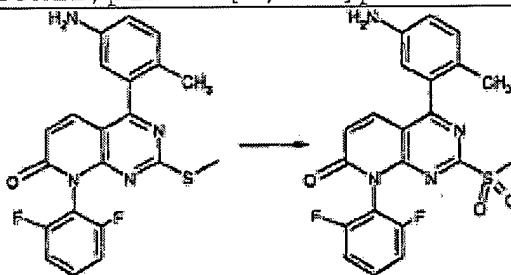
5 O composto título foi preparado a partir de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida e N,N-dimetil-1,2-etanodiamina seguindo os procedimentos no Exemplo 79c. CL-EM m/z 562 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 2,15 (m, 6H), 2,36 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 6,38 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Exemplo 110

15 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]pirido

[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona

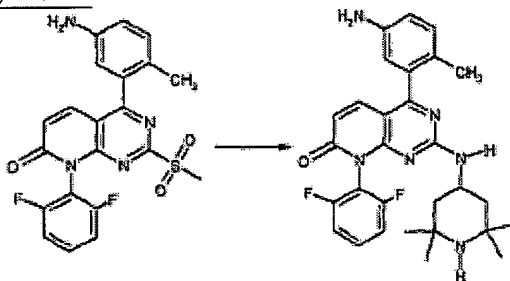
110a) 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonyl)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



A uma solução de 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-

difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
 (170,0 mg, 0,41 mmol) em CH₂Cl₂ (20,0 mL) foi adicionado m-
 CPBA (224,0 mg, 1,0 mmol). A mistura reacional foi agitada
 por 12 h em temperatura ambiente e concentrada. Ela foi
 5 diluída com H₂O (5,0 mL) e EtOAc (25,0 mL). A camada orgâ-
 nica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc
 (3 x 0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas
 com NaCl aq. saturado, secas em Na₂SO₄, filtradas e concen-
 tradas. Purificação com o sistema CombiFlash (hexano:EtOAc =
 10 4:1) produziu então o composto título (190,0 mg, 94%): CL-EM
 m/z 443 (M+H)⁺, 2,12 min (tempo de retenção).

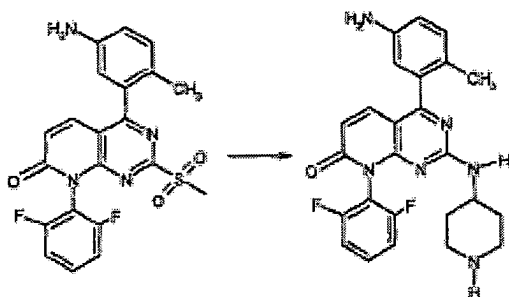
110b) 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfe-
 nil)-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]pirido[2,3-
 d]pirimidin-7(8H)-ona



15 O composto título foi preparado conforme descrito
 no Exemplo 1d a partir de 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-
 difluorfenil)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-
 ona e 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinamina: CL-EM m/z 519
 (M+H)⁺, 1.8 min (tempo de retenção).

20 Exemplo 111

4-(5-aminometilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-
 piperidinilamino)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



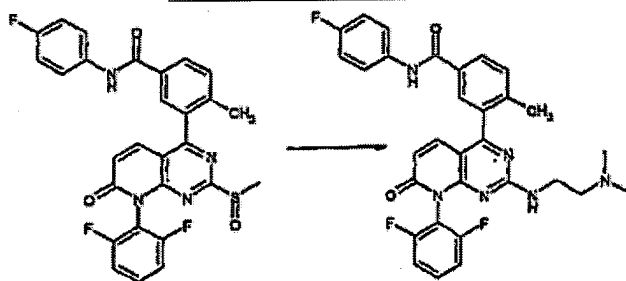
O composto título foi preparado conforme descrito no Exemplo 2 a partir de 4-(5-amino-2-metilfenil)-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona e 4-amino-1-piperidinocarboxilato de 1,1-dimetiletila.

5 CL-EM m/z 463 (M+H)⁺, 1.73 min (tempo de retenção).

Exemplo 112

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-

4-metilbenzamida



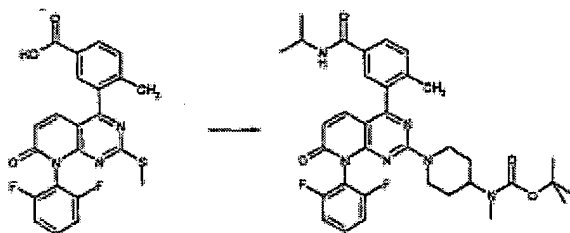
10 A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida (15 mg, 0,027 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (0,009 mL, 0,083 mmol). A mistura resultante foi misturada em tempera-
15 tura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentra-da *in vacuo*. Cromatografia flash (90% de CH₂Cl₂/7% de MeOH/3% de NH₄OH) forneceu dessa forma o composto (11 mg, 72%). CL-EM (ES) m/z 573 (M+H)⁺; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 2,21 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (br, 1H), 2,43 (m, 2H), 3,17 (m,

2H), 3,55 (br, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,05 (d, 1H).

Exemplo 113

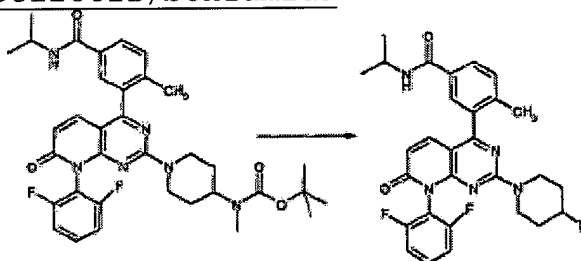
5 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

113a) {1-[8-(2,6-difluorfenil)-4-(2-metil-5-[(1-metiletil)amino]carbonil)fenil]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-4-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletila



O composto título foi preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-propanamina para a formação de amida e metil(4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletila para a reação de substituição. CL-EM (ES) m/z 647 (M+H)⁺.

113b) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

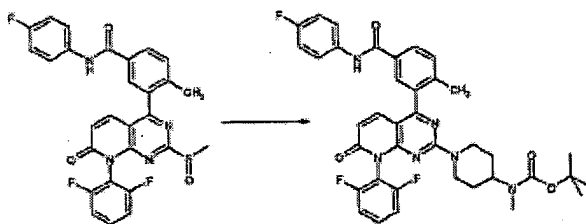


A uma solução de {1-[8-(2,6-difluorfenil)-4-(2-metil-5-[[(1-metiletil)amino]carbonil}fenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-4-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletila em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (0,03 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, interrompida com trietilamina (0,5 mL) a -78°C . O resíduo foi misturado com H_2O (50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aq. saturado, secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. Purificação através de um sistema CombiFlash (90% de CH_2Cl_2 /7% de MeOH/3% de NH_4OH) forneceu dessa forma o composto título. CL-EM (ES) m/z 547 $(\text{M}+\text{H})^+$; ^1H -NMR (MeOD) δ 1,20 (m, 2H), 1,26 (d, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 6,35 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (d, 1H).

Exemplo 114

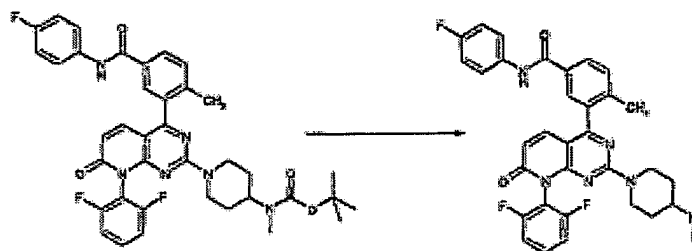
3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida

114a) {1-[8-(2,6-difluorfenil)-4-(5-[[(4-fluorfenil)amino]carbonil}-2-metilfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-4-[piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletila



A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida (Exemplo 19b, 10 mg, 0,018 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado metil(4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetiletila (19 mg, 0,089 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada sob vácuo. O composto título foi levado para o próximo passo sem purificação. CL-EM (ES) m/z 699 (M+H)⁺.

10 114b) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida



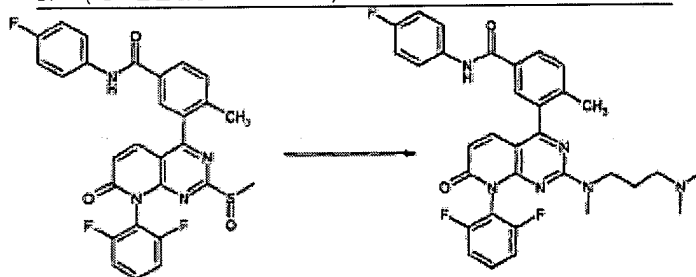
A uma solução de {1-[8-(2,6-difluorfenil)-4-(5-
{[(4-fluorfenil)amino]carbonil}-2-metilfenil)-7-oxo-7,8-dii-
15 dropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]-4-piperidinil}metilcarbamato
de 1,1-dimetiletila em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (0,03
mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente
de um dia para o outro, interrompida com trietilamina (0,5
mL) a -78°C. O resíduo foi misturado com H₂O (5,0 mL). A
20 camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída
com DCM (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram
lavadas com NaCl a. saturado, secas em Na₂SO₄, filtradas e
concentradas. A purificação através de um sistema CombiFlash
(90% de CH₂Cl₂/7% de MeOH/3% de NH₄OH) forneceu dessa forma o

composto título (6 mg, 57%, 2 passos). CL-EM (ES) m/z 599 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1,29 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,39 (s, 3H) 5 2,45 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

Exemplo 115

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-

N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida



10 A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida (15 mg, 0,027 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (0,021 mL, 0,14 mmol). A mistura foi concentrada sob vácuo.

15 Cromatografia flash (90% de CH₂Cl₂/7% de MeOH/3% de NH₄OH) forneceu dessa forma o composto título (10 mg, 63%). CL-EM (ES) m/z 601 (M+H)⁺; ¹H-NMR(MeOD) δ 1,62 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,32 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 6,36 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,71 (m, 2H) 5 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H).

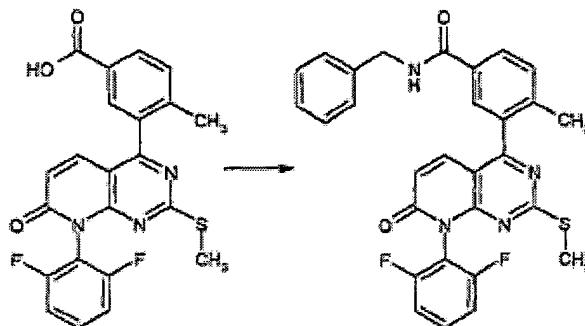
20

Exemplo 116

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-

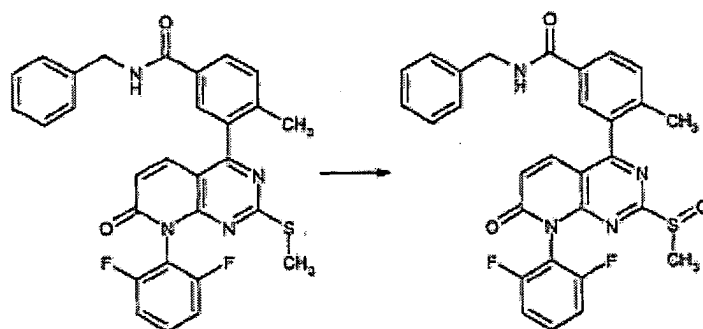
(fenilmetil)benzamida

116a) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida



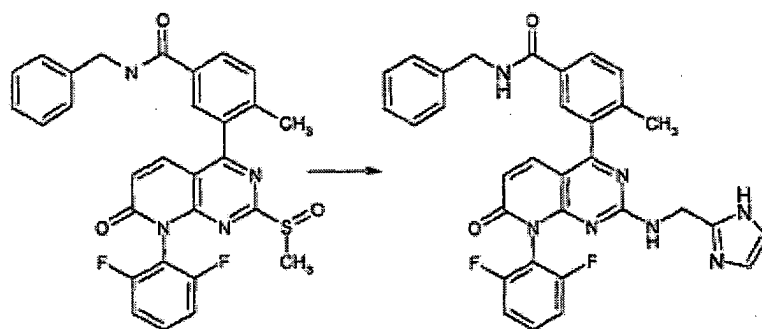
5 Ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (0,15 g, 0,342 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e agitado sob argônio em temperatura ambiente. N-benzilamina (0,11 g, 1,03 mmol) foi adicionado, seguido por EDC (0,082 g, 0,41 mmol) e HOBT (0,055 g, 0,41 mmol). A reação foi agitada de um dia para o outro. Os solventes foram removidos por bombeamento *in vacuo*, e o resíduo foi ressuspenso em EtOAc e lavado duas vezes com H₂O, uma vez com salmoura, seco em Na₂SO₄ anidro filtrado e evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia flash em sílica gel (20 g) eluído com 0 - 1,5% de MeOH / CH₂Cl₂ para produzir o composto título, pf (dec) 124 - 130°C . CL-EM m/z 529 (M+H)⁺, 2,36 min (tempo de retenção).

116b) 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida



3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-di-
idropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(fenilmetil)ben-
zamida (0,12g 0,227 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) e
50 - 60% de ácido 3-cloroperoxibenzóico (0,106 g, 0,34 mmol)
5 foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 min. Os
solventes foram removidos por bombeamento e o resíduo foi
ressuspenso em EtOAc e lavado com H_2O , salmoura, seco em
 Na_2SO_4 anidro, filtrado e evaporado. O produto bruto, o qual
continha uma pequena quantidade de sulfona, foi esguichado
10 em sílica gel (20 g) eluído com um gradiente de hexano para
EtOAc para isolar o composto título. pf (dec.) 268-270°C.
CL-EM m/z 545 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1,87 min (tempo de retenção).

116c) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-
ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-
4-metil-N-(fenilmetil)benzamida

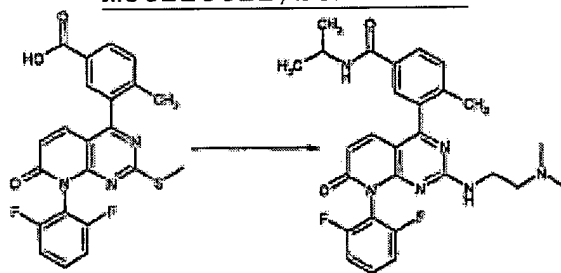


3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,
8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(fenilmetil)
benzamida (0,084 g, 0,154 mmol) e dicloridrato de (1H-

imidazol-2-ilmetil)amina (0,039 g, 0,23 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (5 mL) e trietilamina (0,7 mL). A mistura resultante foi agitada sob argônio em temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram removidos por bombeamento *in vacuo* e o resíduo foi ressuspensão em EtOAc e NaOH 1N. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi submetido à cromatografia flash em sílica gel (20 g), eluído com 6:1:0,05 de CH_2Cl_2 :isopropanol: NH_4OH . O material isolado não era puro, e foi recromatografado em sílica gel (20 g) eluído com 0-5% de MeOH/ CH_2Cl_2 para produzir o composto título com um sólido branco amorfo. pf (dec) 185-190°C . CL-EM m/z 578 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1,76 MIN (tempo de retenção).

Exemplo 117

15 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida



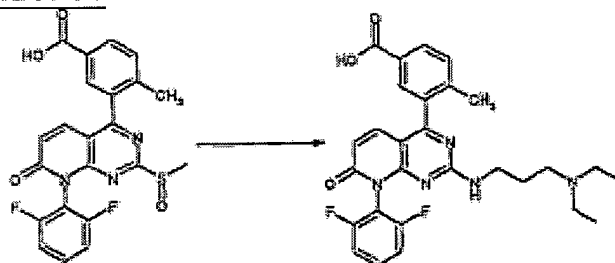
O composto título foi preparado a partir de ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido [2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico seguindo os procedimentos no Exemplo 19 usando 2-propanamina para a formação de amida e N,N-dimetil-1,2-etanodiamina para a reação de substituição. LC- MS (ES) m/z 521 $(\text{M}+\text{H})^+$; $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 1,26 (d, 6H), 2,12 (s, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 3,27 (m,

2H), 4,23 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,93 (d, 1H).

Exemplo 118

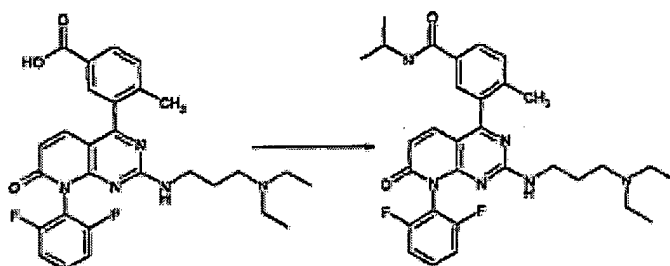
5 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

118a) Ácido [2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico



10 Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (600 mg, 1,32 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionado N,N-dietil-1,3-propanodiamina (0,624 mL, 4,0 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um
15 dia para o outro. Solvente foi removido por rotaevaporador. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (695 mg, 85%). CL-EM m/z 522 (M + H)⁺.

20 118b) 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

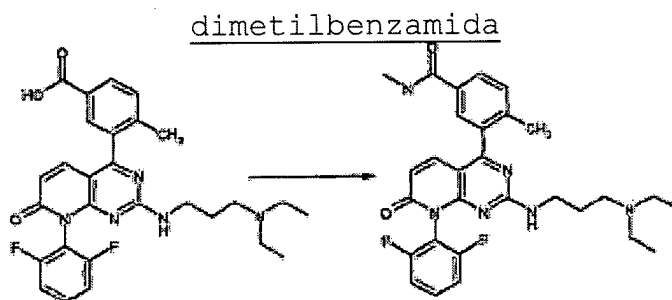


Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em diclorometano (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e isopropilamina (0,032 mL, 0,37 mmol). A mistura foi agitada em t.a. de um dia para o outro. Solvente foi removido por rotaevaporador. A separação por cromatografia (90% de cloreto de metileno/7% de MeOH/3% de amônia) produziu o composto título (22 mg, 51%). CL-EM m/z 563 (M+H)⁺.

10

Exemplo 119

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,4-



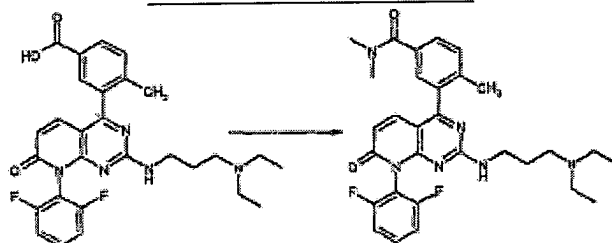
Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em diclorometano (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e metilamina (0,185 mL, 0,37 mmol, 2.0 M soln em THF). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Solvente foi removido por rotaevaporador. Separação por cromatografia (90% de cloreto de metileno/7% de MeOH/3% de amônia) produziu o composto título (32 mg, 78%). CL-EM m/z 535 (M+H)⁺.

20

Exemplo 120

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-

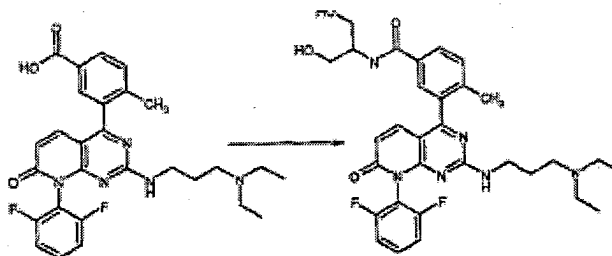
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N,4-
trimetilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propyl]amino)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 5 rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em diclo-
 rometano (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e
 dimetilamina (0,185 mL, 0,37 mmol, 2,0M soln em THF). A
 mistura foi agitada de um dia para o outro em ta. Solvente
 foi removido por rotaevaporador. Separação por cromatografia
 10 (90% de cloreto de metileno/7% de MeOH/3% de amônia)
 produziu o composto título (42 mg, 99%). CL-EM m/z 549 (M+H)⁺.

Exemplo 121

3-[2-([3-(diethylamino)propyl]amino)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[2-hidróxi-1-
 15 (hidroximetil)etil]-4-metilbenzamida



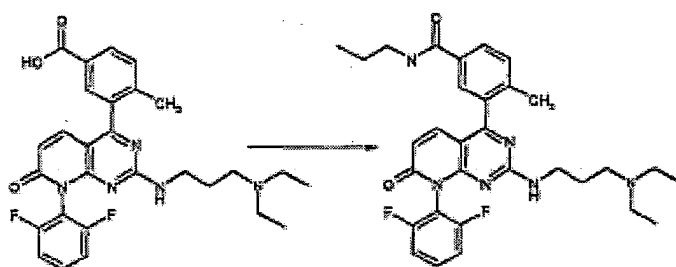
Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propyl]amino)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em THF (2
 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e serinol (35
 20 mg, 0,37 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o

outro. Solvente foi removido por rotaevaporação. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (40 mg, 88%). CL-EM m/z 595 (M+H)⁺.

5

Exemplo 122

3-[2-{{3-(dietilamino)propil}amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida

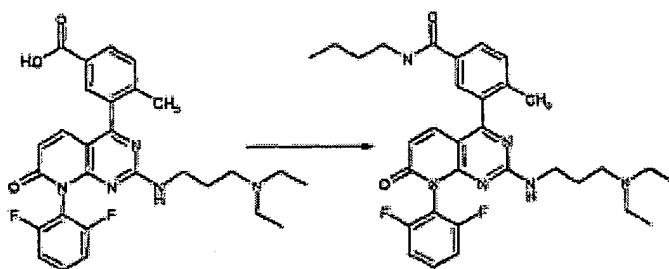


Ao composto ácido 3-[2-{{3-(dietilamino)propil}amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 10 rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em THF (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e propilamina (0,031 mL, 0,37 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Solvente foi removido por rotaevaporação. A
 15 separação por HPLC com TFA, seguida por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (16 mg, 37%). CL-EM m/z 563 (M+H)⁺.

Exemplo 123

N-butil-3-[2-{{3-(dietilamino)propil}amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida

20

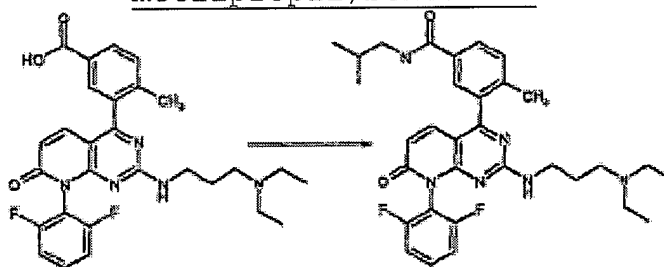


Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto
de metileno (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079
5 mmol) e butilamina (0,038 mL, 0,37 mmol). A mistura foi
agitada em ta de um dia para o outro. Solvente foi removido
por rotaevaporação. Separação por HPLC com TFA, seguido pela
neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto
título (29 mg, 66%). CL-EM m/z 577 (M+H)⁺.

10

Exemplo 124

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-
metilpropil)benzamida



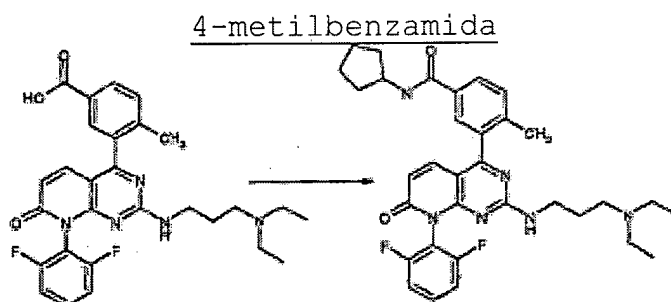
Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
15 rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto
de metileno (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079
mmol) e isobutilamina (0,038 mL, 0,37 mmol). A mistura foi
agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com
20 TFA, seguido pela neutralização com cartucho de amina SPE

produziu o composto título (19 mg, 43%). CL-EM m/z 577 (M+H)⁺.

Exemplo 125

N-ciclopentil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

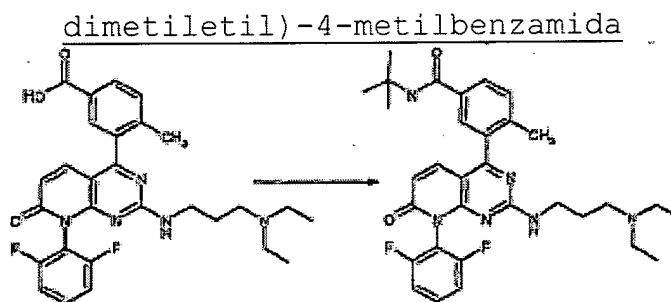
5



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzôico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foi borbulhado com nitrogênio por 5 min, a seguir foi adicionado HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e ciclopentilamina (0,038 mL, 0,37 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em ta. Solvente foi removido por rota-
 10 evaporação. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título
 15 (21 mg, 47%). CL-EM m/z 589 (M+H)⁺.

Exemplo 126

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1,1-



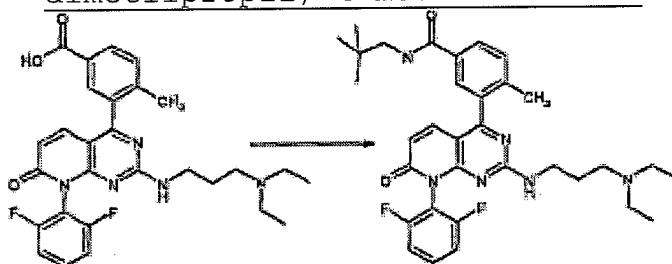
20

Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]

amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e t-butilamina (0,040 mL, 0,37 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Solvente foi removido por rotaevaporação. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (39 mg, 88%). CL-EM m/z 577 (M+H)⁺.

Exemplo 127

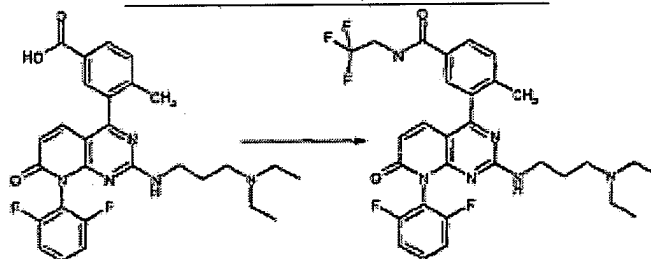
10 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079 mmol) e (2,2-dimetilpropil)amina (0,045 mL, 0,37 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro em ta. Solvente foi removido por rotaevaporação. Separação por HPLC com TFA, seguido pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (39 mg, 86%). CL-EM m/z 591 (M+H)⁺.

Exemplo 128

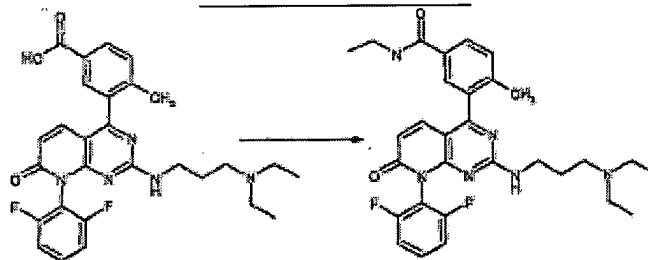
3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2,2,2-

trifluoretil)benzamida

Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto
de metileno (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079
5 mmol) e (2,2,2-trifluoretil)amina (0,031 mL, 0,37 mmol). A
mistura foi agitada de um dia para o outro em ta. Solvente
foi removido por rotaevaporação. Separação por HPLC com TFA,
seguido pela neutralização com cartucho de amina SPE
10 produziu o composto título (37 mg, 80%). CL-EM m/z 603 (M+H)⁺.

Exemplo 129

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-etil-4-

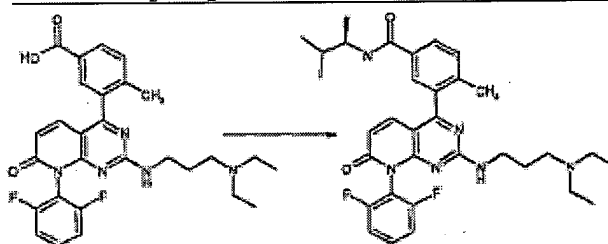
metilbenzamida

15 Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (40 mg, 0,074 mmol) em cloreto
de metileno (2 mL) foram adicionados HBTU (30 mg, 0,079
mmol) e etilamina (0,19 mL, 0,37 mmol, 2,0 M soln em THF). A
20 mistura foi agitada de um dia para o outro em ta. Solvente

foi removido por rotaevaporação. Separação por cromatografia (90% de cloreto de metileno/7% de MeOH/3% de amônia) produziu o composto título (17 mg, 40%). CL-EM m/z 549 (M+H)⁺.

Exemplo 130

5 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-4-metilbenzamida

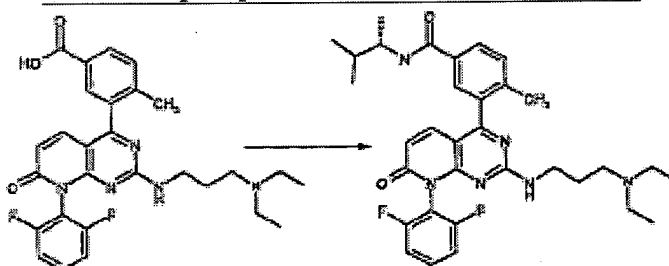


Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 10 rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e (2R)-3-metil-2-butanamina (10,5 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
 outro. Separação por HPLC co TFA, seguido por neutralização
 15 com cartucho de amina SPE produziu o composto título (14 mg, 40%). CL-EM m/z 591 (M+H)⁺.

Exemplo 131

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-4-metilbenzamida

20

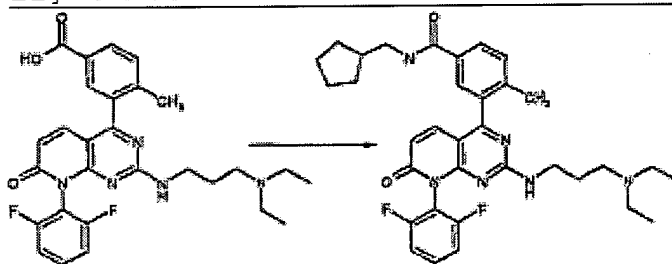


Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e (2S)-3-metil-2-butanamina (10,5 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (14 mg, 40%). CL-EM m/z 591 (M+H)⁺.

10

Exemplo 132

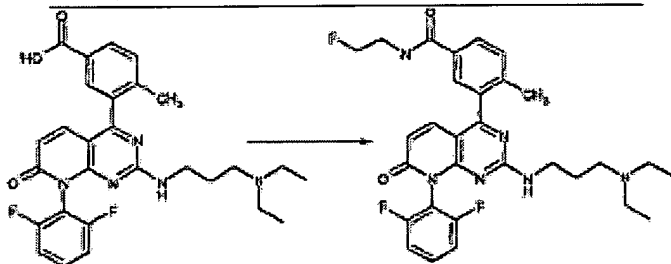
N-(ciclopentilmetil)-3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamidotrifluoracetato



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e 1-ciclopentilmetanamina (9,9 mg, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (10 mg, 33%). CL-EM m/z 603 (M+H)⁺.

Exemplo 133

3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(2-fluoretil)-

4-metilbenzamidotrifluoracetato

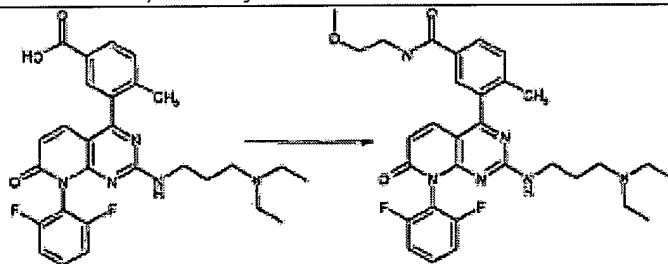
Ao composto ácido 3-[2-[[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e 2-cloridrato de fluoretanamina (10
mg, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título
(9 mg, 32%). CL-EM m/z 567 (M+H)⁺.

10

Exemplo 134

3-[2-[[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[2-

(metilóxi)etil]benzamidotrifluoracetato

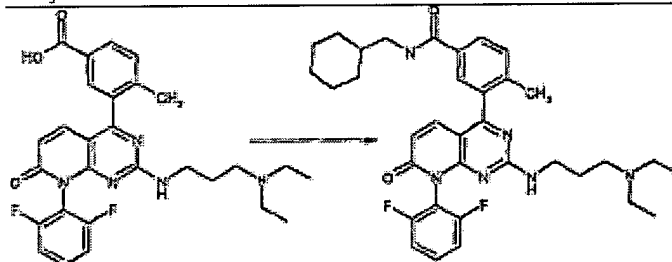


Ao composto ácido 3-[2-[[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
15 amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e 2-(metilóxi)etanamina (8,6 uL, 0,1
mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
20 Separação por HPLC com TFA produzi o composto título (11 mg,

38%). CL-EM m/z 579 (M+H)⁺.

Exemplo 135

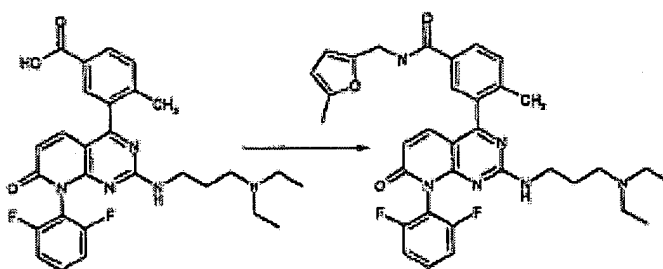
N-(cicloexilmetil)-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamidotrifluoracetato



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e (cicloexilmetil)amina (13,0 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (10 mg, 32%). CL-EM m/z 617 (M+H)⁺.

Exemplo 136

Trifluoracetato de 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-[(5-metil-2-furanil)metil]benzamida

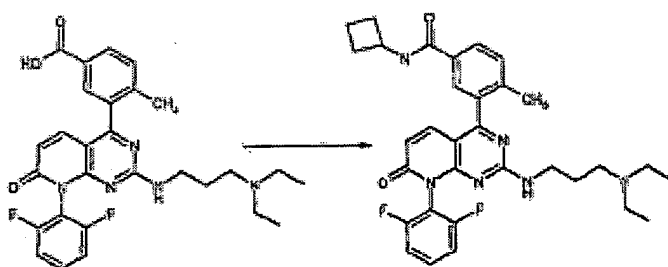


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-

rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e [(5-metil-2-furanil)metil]amina (11,2 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
5 outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (13 mg, 42%). CL-EM m/z 615 (M+H)⁺.

Exemplo 137

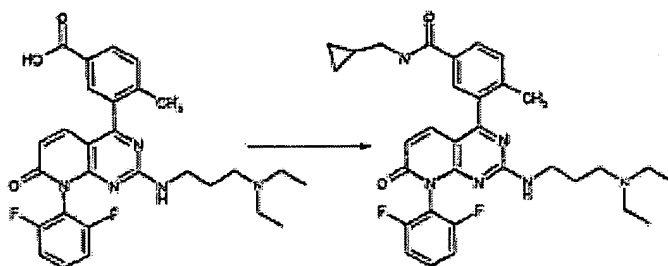
Trifluoracetato de N-ciclobutil-3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-
10 diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
15 (21,1 uL, 0,15 mmol) e ciclobutilamina (8,5 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (10 mg, 35%). CL-EM m/z 575 (M+H)⁺.

Exemplo 138

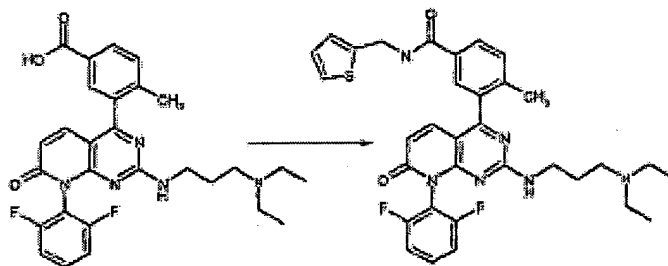
Trifluoracetato de N-ciclopropilmetil-3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-
20 diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e (ciclopropilmetil)amina (10,3 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (9 mg, 31%). CL-EM m/z 575 (M+H)⁺.

Exemplo 139

10 Trifluoracetato de 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-tienilmetil)benzamida

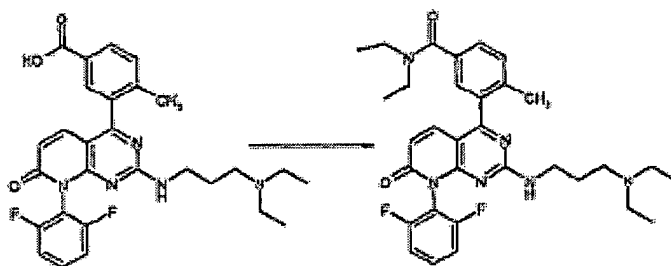


15 Ao composto ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e (2-tienilmetil)amina (15,1 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (11

mg, 36%). CL-EM m/z 617 (M+H)⁺.

Exemplo 140

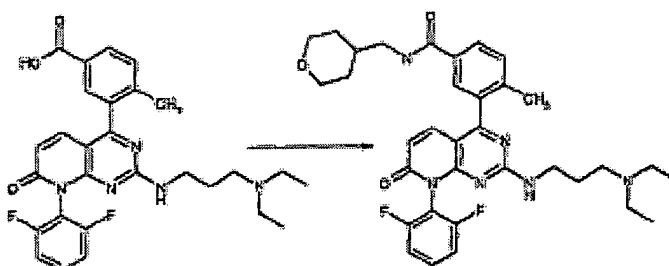
Trifluoracetato de 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N-dietil-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzôico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e dietilamina (7,4 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (7 mg, 24%). CL-EM m/z 577 (M+H)⁺.

Exemplo 141

Trifluoracetato de 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)benzamida

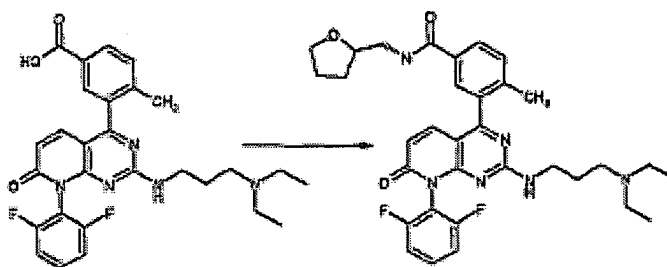


Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-

rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e (tetraidro-2H-pirano-4-ilmetil)amina (15,4 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (8 mg, 26%). CL-EM m/z 617 (M+H)⁺.

Exemplo 142

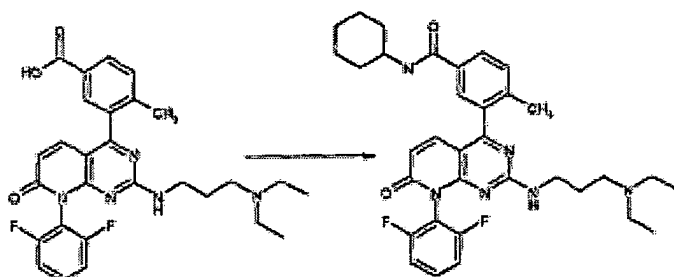
Trifluoracetato de 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(tetraidro-2-furanilmetil)benzamida



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e (tetraidro-2-furanilmetil)amina (10,3 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (9 mg, 30%). CL-EM m/z 605 (M+H)⁺.

Exemplo 143

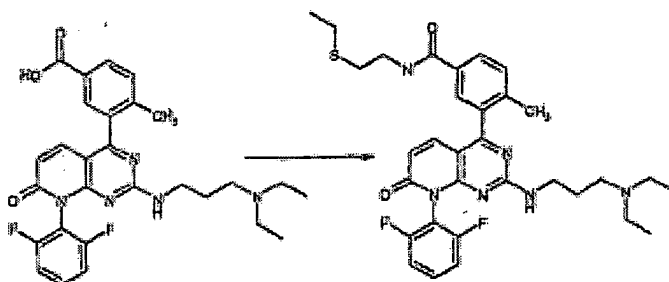
N-cicloexil-3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propyl] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
5 (21,1 uL, 0,15 mmol) e cicloexanamina (11,5 uL, 0,1 mmol). A
mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação
por HPLC com TFA, seguida com cartucho de amina SPE, pro-
duziu o composto título (9 mg, 30%). CL-EM m/z 603 (M+H)⁺.

Exemplo 144

10 3-[2-([3-(diethylamino)propyl]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[2-
(etiltio)etil]-4-metilbenzamida

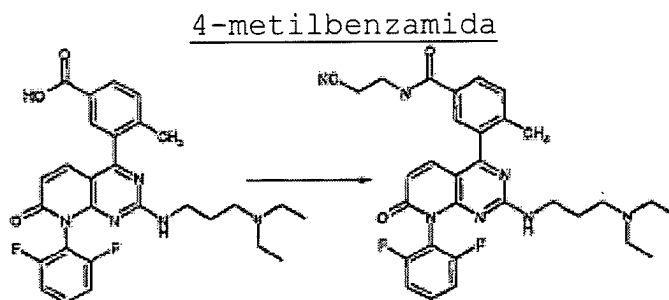


Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propyl] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
15 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e cloridrato de [2-(etiltio)etil]amina
(14,2 mg, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia
para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por

neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
título (7 mg, 23%). CL-EM m/z 607 (M+H)⁺.

Exemplo 145

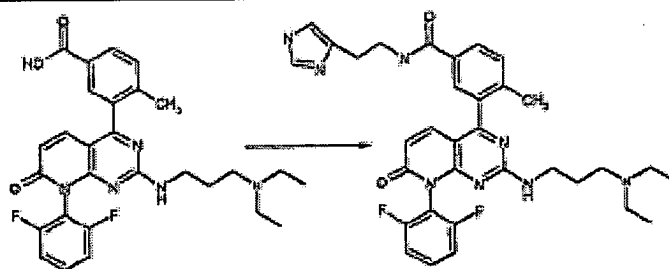
N-(2-cianoetil)-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-
5 difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]
amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
10 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e cloridrato de 3-aminopropanonitrila
(9,3 mg, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia
para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por
neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
15 título (6 mg, 21%). CL-EM m/z 560 (M+H)⁺.

Exemplo 146

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[2-(1H-
imidazol-4-il)etil]-4-metilbenzamida

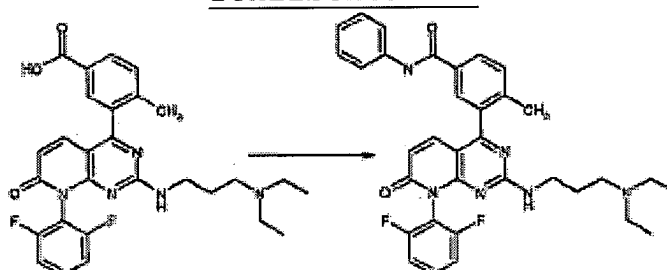


Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e [2-(1H-imidazol-4-il)etil]amina (22,2 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (26 mg, 85%). CL-EM m/z 615 (M+H)⁺.

10

Exemplo 147

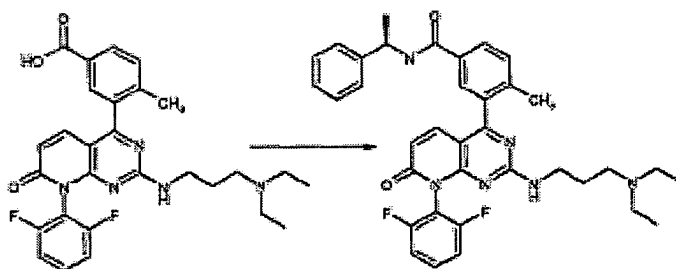
3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-

fenilbenzamida

Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e anilina (9,1 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. À mistura foi
adicionado 5 mL de diclorometano e 2 mL de água, agitada por 3 min. A camada orgânica foi carregada numa coluna de sílica gel. Cromatografia (90% de cloreto de metileno/7% de MeOH/3% de amônia) produziu o composto título (9 mg, 30%). CL-EM m/z 597 (M+H)⁺.

Exemplo 148

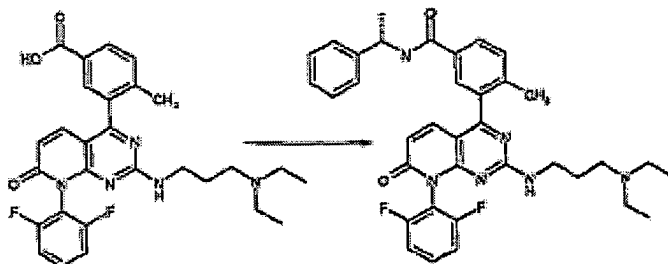
3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-il]-4-metil-N-[(1R)-1-feniletil]benzamida



5 Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e [(1R)-1-feniletil]amina (12,9 uL, 0,1
10 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
Separação por HPLC com TFA, seguida por neutralização com
cartucho de amina SPE, produziu o composto título (14 mg,
45%). CL-EM m/z 625 (M+H)⁺.

Exemplo 149

15 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-il]-4-metil-N-[(1S)-1-feniletil]benzamida



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-

rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e [(1S)-1-feniletil]amina (12,9 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.

- 5 Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (14 mg, 45%). CL-EM m/z 625 (M+H)⁺.

Exemplo 150

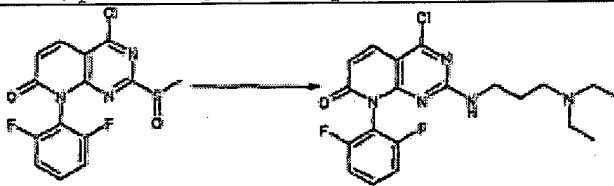
10 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

150a) 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



- 15 Ao composto 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,70 g, 5,0 mmol) em diclorometano (100 mL) foi adicionado mCPBA (1,16 g, 7,5 mmol). A mistura foi agitada em ta por 10 min. Cromatografia com hexano/acetato de etila produziu o composto título (1,59 g, 89%). CL-EM m/z 356 (M+H)⁺.

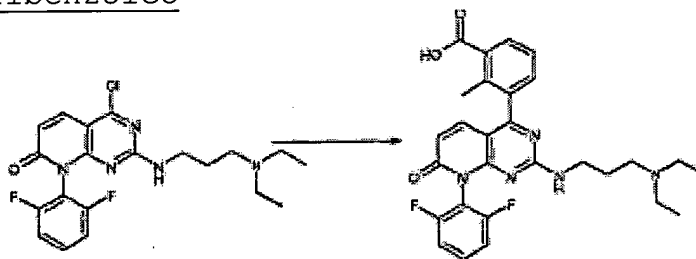
20 150b) 4-cloro-2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



Ao composto 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-

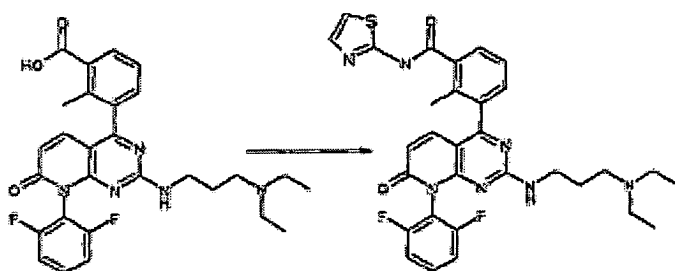
sulfinil)-pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,59 g, 4,47 mmol) em diclorometano (89,4 mL) foram adicionados N,N-dietil-1,3-propanodiamina (0,845 mL, 5,36 mol) e trietilamina (1,26 uL, 8,94 mmol). A mistura foi agitada em ta de um
 5 dia para o outro. Algum precipitado branco foi formado durante a reação. Filtração seguida por lavagem com acetato de etila/diclorometano/metanol produziu o composto título (1,028 g, 60%). CL-EM m/z 383 (M+H)⁺.

150c) Ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metilbenzóico



Ao composto ácido 4-cloro-2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7
 (8H)-ona (176 mg, 0,418 mmol) em dioxano (4,5 mL) e água
 15 (1,5 mL) foi adicionado 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzóico (173 mg, 0,626 mol), carbonato de potássio (289 mg, 2,09 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (24,2 mg, 0,0259 mmol). A mistura foi aquecida com microondas a 150°C por 15 min. A mistura foi
 20 filtrada. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (238 mg, 99%). CL-EM m/z 522 (M+H)⁺.

150d) 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

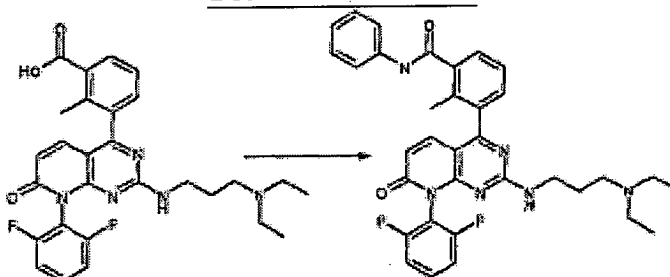


Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
5 (21,1 uL, 0,15 mmol) e 1,3-tiazol-2-amina (10,0 mg, 0,1
mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com
cartucho de amina SPE, produziu o composto título (9 mg,
30%). CL-EM m/z 604 (M+H)⁺.

10

Exemplo 151

3-[2-([3-(diethylamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-
fenilbenzamida

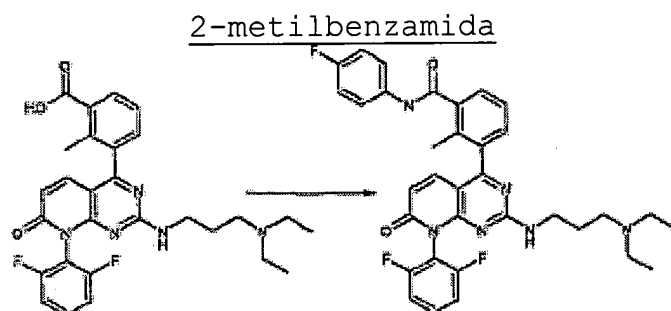


15 Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e anilina (9,1 uL, 0,1 mmol). A mistura
foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC

com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (18 mg, 60%). CL-EM m/z 597 (M+H)⁺.

Exemplo 152

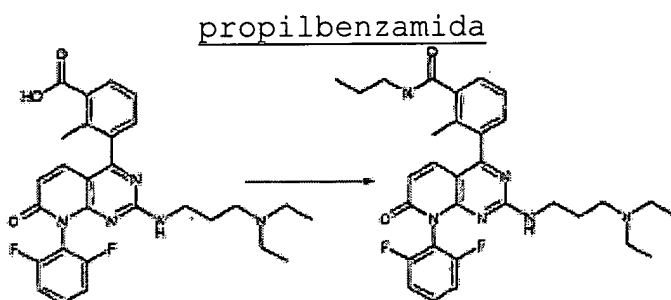
3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
5 oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
10 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
(21,1 uL, 0,15 mmol) e 4-fluoranilina (9,6 uL, 0,1 mmol). A
mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação
por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de
amina SPE, produziu o composto título (14 mg, 46%). CL-EM
15 m/z 615 (M+H)⁺.

Exemplo 153

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-

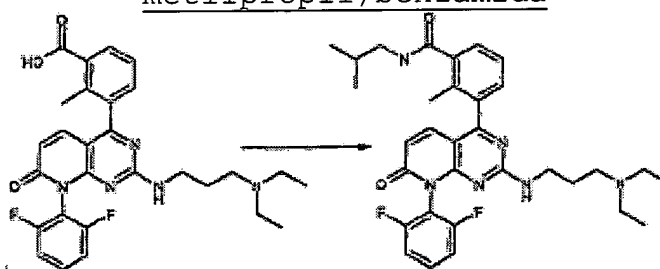


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e propilamina (8,2 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (15 mg, 53%). CL-EM m/z 563 (M+H)⁺.

10

Exemplo 154

3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-(2-metilpropil)benzamida



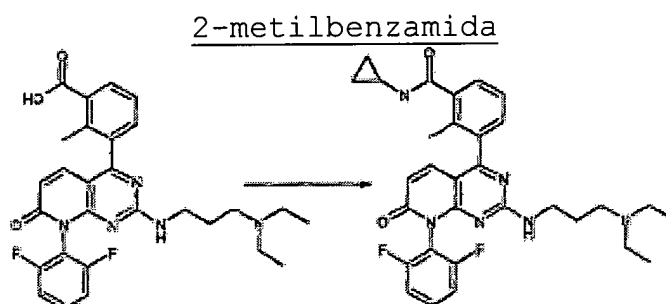
Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e isobutilamina (10,0 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (12,6 mg, 44%). CL-EM m/z 577 (M+H)⁺.

20

Exemplo 155

N-ciclopropil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-

difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

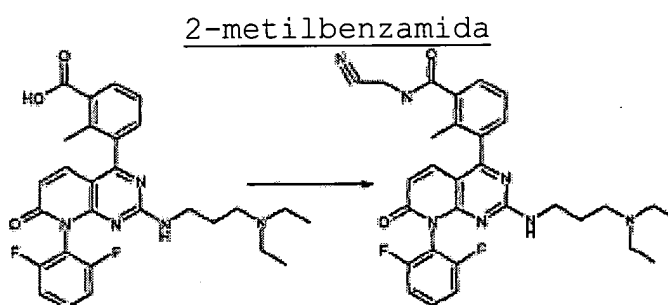


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 5 rimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e ciclopropilamina (6,9 uL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido pela neutralização com
 10 cartucho de amina SPE, produziu o composto título (13,5 mg, 48%). CL-EM m/z 561 (M+H)⁺.

Exemplo 156

N-(cianometil)-3-[2-{[3-(diethylamino)propil]amino}-8-(2,6-
difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

15



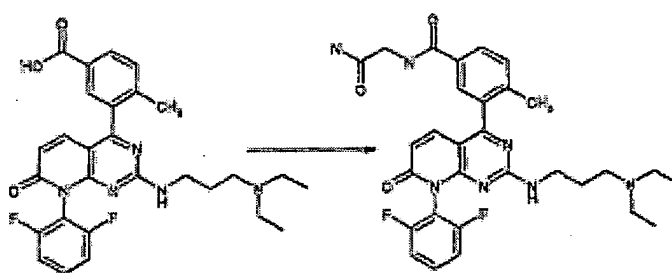
Ao composto ácido 3-[2-{[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 rimidin-4-il]-2-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e aminoacetonitrila (9,3 mg, 0,1 mmol).
 20

A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (9,1 mg, 33%). CL-EM m/z 560 (M+H)⁺.

5

Exemplo 157

N-2-amino-2-oxoetil)-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida

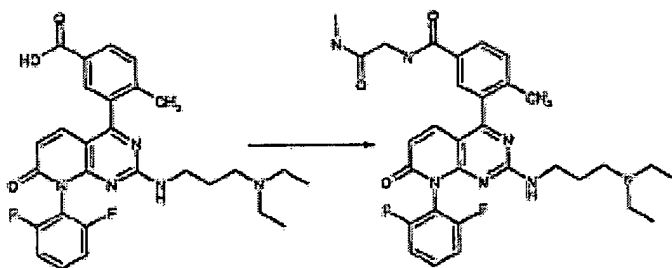


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 10 rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina (21,1 uL, 0,15 mmol) e glicinamida (11,1 mg, 0,1 mmol). A
 mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação
 15 por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (9 mg, 31%). CL-EM m/z 578 (M+H)⁺.

Exemplo 158

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-(2-metilamino)-2-oxoetil]benzamida

20

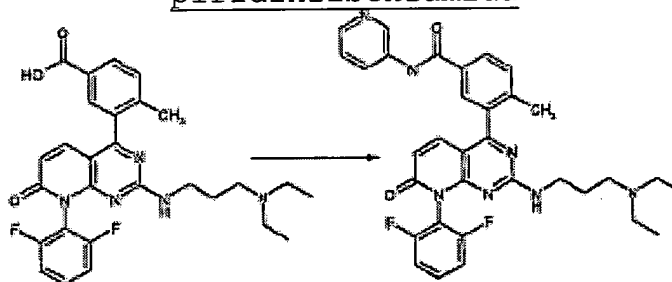


Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propyl] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (26 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,5
mL) foram adicionados HBTU (28 mg, 0,075 mmol), trietilamina
5 (21,1 uL, 0,15 mmol) e N¹-metilglicinamida (12,5 mg, 0,1
mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
Separação por HPLC com TFA, seguido pela neutralização com
cartucho de amina SPE, produziu o composto título (9 mg,
30%). CL-EM m/z 592 (M+H)⁺.

10

Exemplo 159

3-[2-([3-(diethylamino)propyl]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-3-
piridinilbenzamida

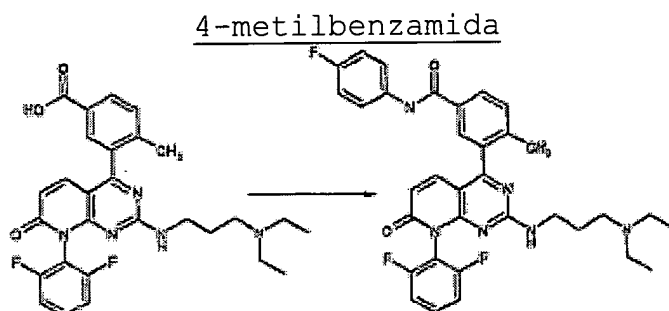


Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propyl]
15 amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,3 mg, 0,06 mmol) em DMF
(0,5 mL) foram adicionados HBTU (27,3 mg, 0,072 mmol),
trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e 3-aminopiridina (11,3
mg, 0,08 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
20 outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização

com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (3,3 mg, 9%). CL-EM m/z 598 (M+H)⁺.

Exemplo 160

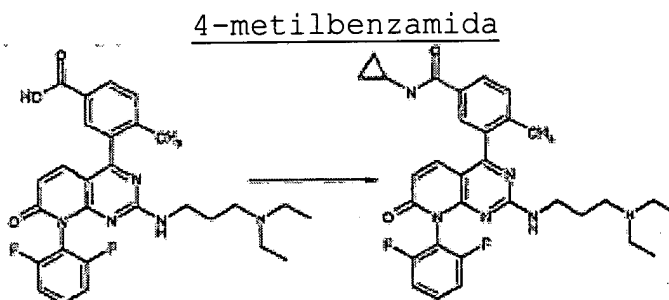
3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,3 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27,3 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e 4-fluoranilina (8,64 uL, 0,08 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido pela neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (10 mg, 27%). CL-EM m/z 615 (M+H)⁺.

Exemplo 161

N-ciclopropil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

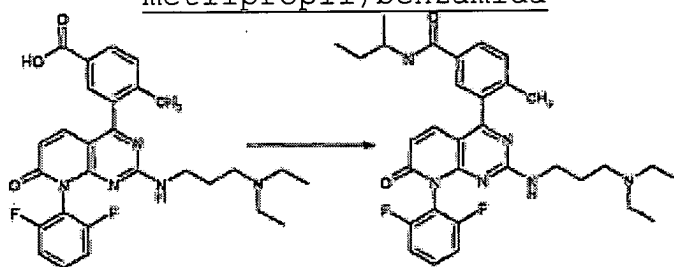


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,3 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27,3 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e ciclopropilamina (6,24 uL, 0,08 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (10 mg, 30%). CL-EM m/z 562 (M+H)⁺.

10

Exemplo 162

3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,3 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27,3 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e sec-butilamina (12,12 uL, 0,08 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (3,2 mg, 9%). CL-EM m/z 577 (M+H)⁺.

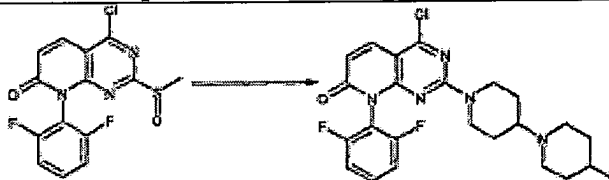
20

Exemplo 163

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-

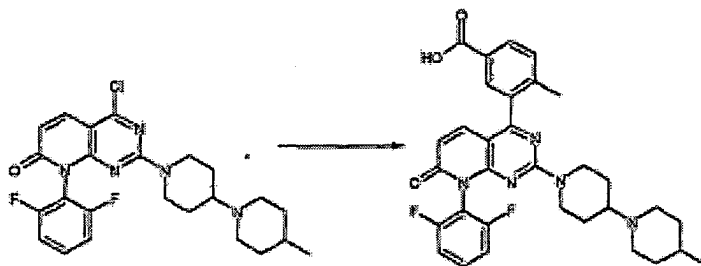
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

163a) 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona



5 Ao composto 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-sulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (1,39 g, 3,9 mmol) em diclorometano (80 mL) foram adicionados 4-metil-1,4'-bipiperidina (0,75 g, 5,85 mol) e trietilamina (1,03 mL, 11,7 mmol). A mistura foi agitada a -20°C de um dia para o
10 outro. A filtração, seguida pela concentração, o produto foi purificado com cromatografia flash para produzir o composto título (0,904 g, 51%). CL-EM m/z 474 (M+H)⁺.

15 163b) Ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (GSK1080365A).

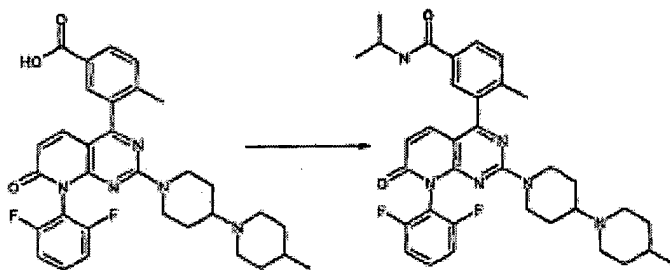


Ao composto 4-cloro-8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (47,5 mg, 0,1 mmol) em dioxano (3 mL) e água (1 mL) foram adicionados 6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzóico (38,4 mg, 0,15 mol), carbonato de
20 potássio (83 mg, 0,6 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)-

paládio(0) (4,6 mL, 0,005 mmol). A mistura foi aquecida com microondas a 150°C por 15 min. A mistura foi concentrada & foi a seguir adicionado DMSO (0,75 mL) e água (0,25 mL). Separação por HPLC produziu o composto título (39 mg, 68%).

5 CL-EM m/z 574 (M+H)⁺.

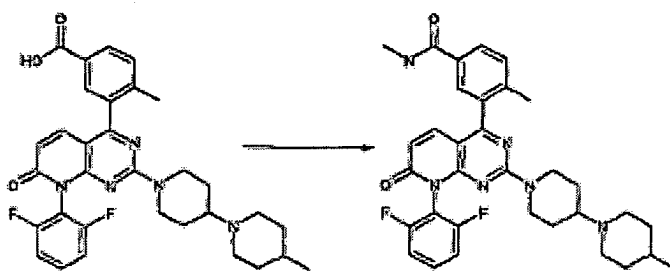
163c) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida



Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e isopropilamina (7,03 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (16,4 mg, 48,5%). CL-EM m/z 615 (M+H)⁺.

Exemplo 164

20 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,4-dimetilbenzamida

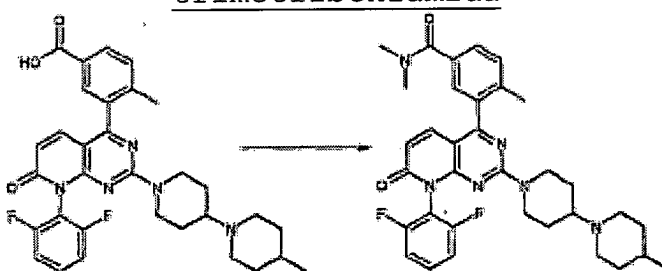


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e metilamina (41,3 uL, 0,0825 mmol, 2M soln em THF). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (7,2 mg, 22%). CL-EM m/z 587 (M+H)⁺.

Exemplo 165

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N,N,4-

trimetilbenzamida

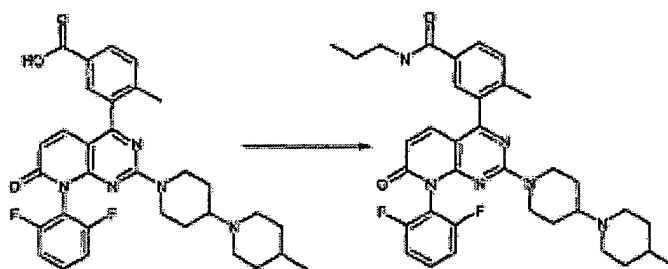


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e dimetilamina (41,3 uL, 0,0825 mmol, 2M soln em THF). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido

pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (11,5 mg, 35%). CL-EM m/z 601 (M+H)⁺.

Exemplo 166

5 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-
propilbenzamida

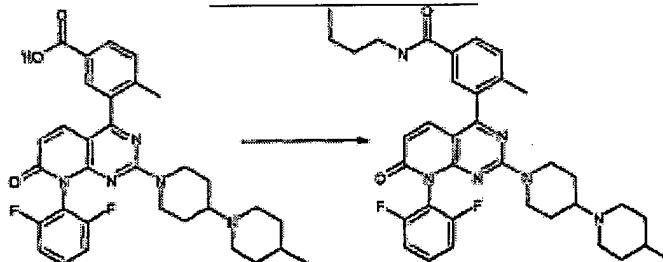


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF
10 (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e propilamina (6,78 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
15 título (18,6 mg, 55%). CL-EM m/z 615 (M+H)⁺.

Exemplo 167

N-butil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-
1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-

metilbenzamida

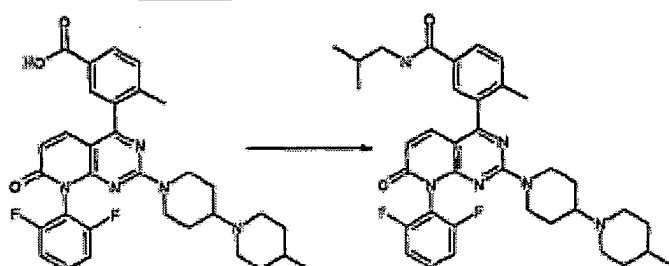


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e butilamina (8,19 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (18,7 mg, 55%). CL-EM m/z 629 (M+H)⁺.

10

Exemplo 168

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-metilpropil)benzamida



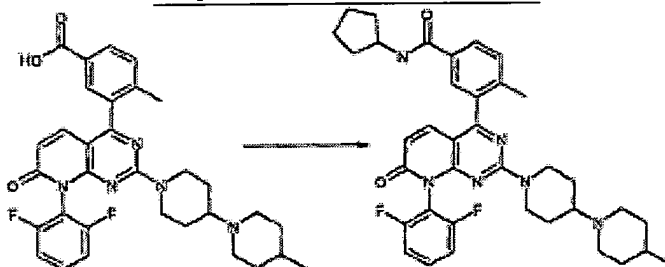
Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e isobutilamina (8,28 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (18,4 mg, 53%). CL-EM m/z 629 (M+H)⁺.

20

Exemplo 169

N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-

bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida

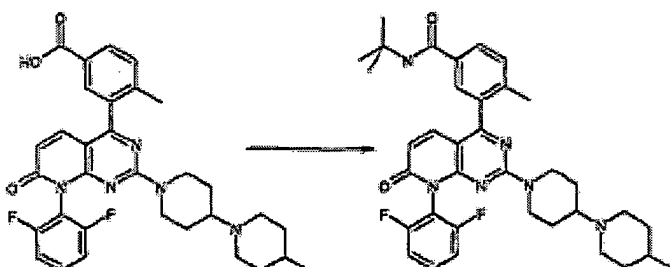


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e ciclopentanamina (8,15 uL, 0,0825 mmol).

A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com o cartucho de amina SPE produziu o composto título (16,9 mg, 48%). CL-EM m/z 641 (M+H)⁺.

Exemplo 170

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1,1-dimetiletil)-4-metilbenzamida



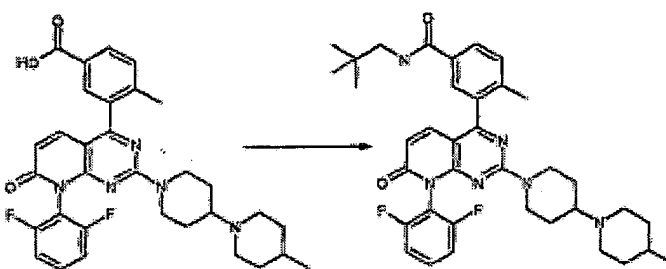
Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF

(0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e t-butilamina (8,71 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguido por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (17,6 mg, 51%). CL-EM m/z 629 (M+H)⁺.

Exemplo 171

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(2,2-

10 dimetilpropil)-4-metilbenzamida

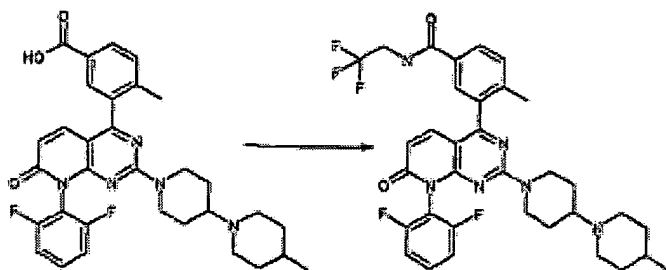


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e 2,2-dimetil-1-propa-
15 namina (8,65 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC , com TFA, seguida por neutralização com cartucho de amina SPE produziu o composto título (17,8 mg, 50%). CL-EM m/z 643 (M+H)⁺.

20

Exemplo 172

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-
(2,2,2-trifluoretil)benzamida

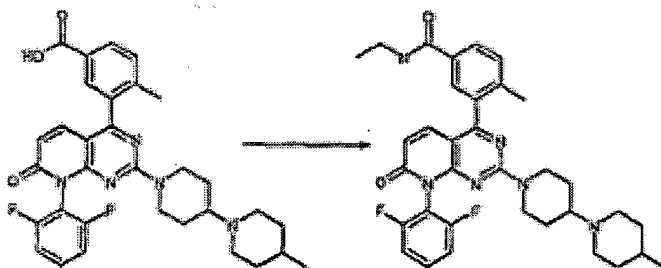


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e 2,2,2-trifluoetanamina (6,56 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (24,6 mg, 68%). CL-EM m/z 655 (M+H)⁺.

10

Exemplo 173

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-etil-4-metilbenzamida

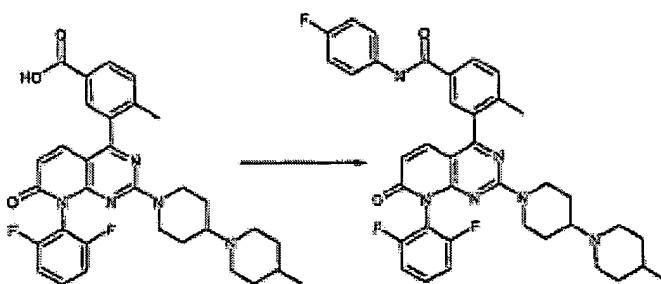


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e etilamina (41,3 uL, 0,0825 mmol, 2M soln em THF). A mistura foi agitada em ta de

um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (26,2 mg, 78%). CL-EM m/z 601 (M+H)⁺.

Exemplo 174

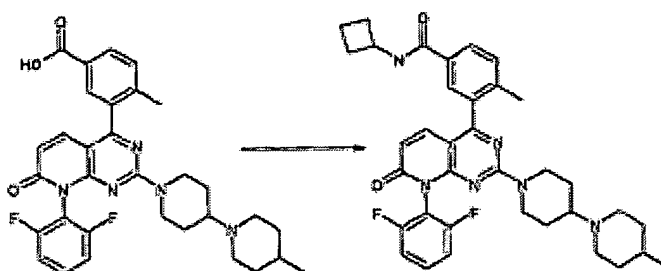
5 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-
fluorfenil)-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e 4-fluoranilina (7,92 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (26,4 mg, 72%). CL-EM m/z 667 (M+H)⁺.

Exemplo 175

N-ciclobutil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-
bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-
il)-4-metilbenzamida

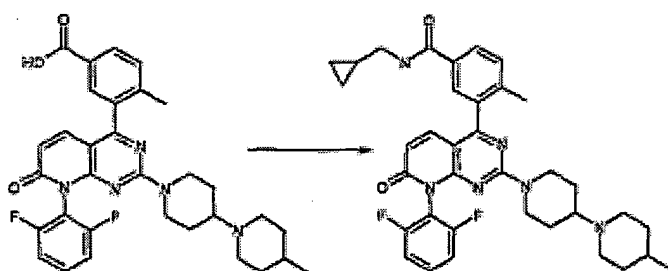


Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e ciclobutanamina (7,04 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida por neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (24,8 mg, 72%). CL-EM m/z 627 (M+H)⁺.

10

Exemplo 176

N-ciclopropilmetil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



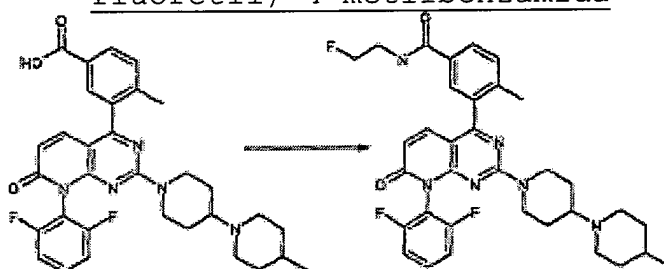
Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e 1-ciclopropilmetanamina (7,15 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela

20

neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (6,2 mg, 18%). CL-EM m/z 627 (M+H)⁺.

Exemplo 177

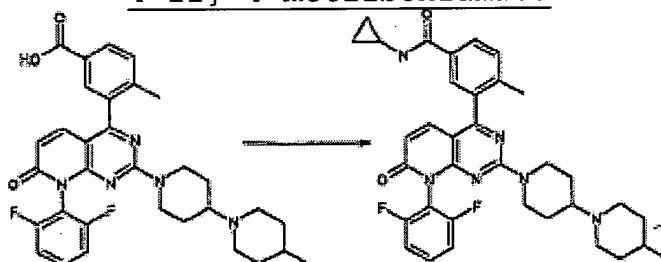
3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(2-
fluoretil)-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e cloridrato de 2-fluoretilamina (8,09 mg, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (11,1 mg, 33%). CL-EM m/z 619 (M+H)⁺.

Exemplo 178

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidinil-1-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida



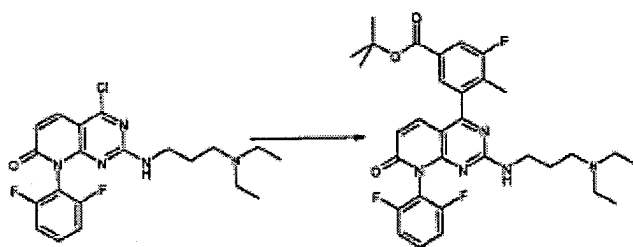
Ao composto ácido 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (31,6 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol),
 5 trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e ciclopropilamina (5,71 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (13,8 mg, 41%). CL-EM m/z 613 (M+H)⁺.

10

Exemplo 179

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

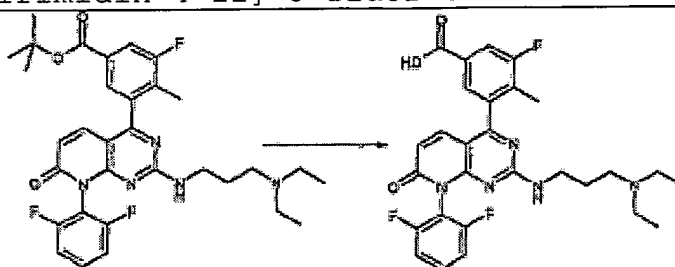
15 179a) Trifluoracetato de 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletila



Ao composto 4-cloro-2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6- difluorfenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona
 20 (600 mg, 1,422 mmol) em dioxano (15 mL) e água (5 mL) foram adicionados 3-flúor-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzoato de 1,1-dimetiletila (542 mg, 2,132 mol), carbonato de potássio (590 mg, 4,26 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)- paládio(0) (82 mg, 0,071 mmol).

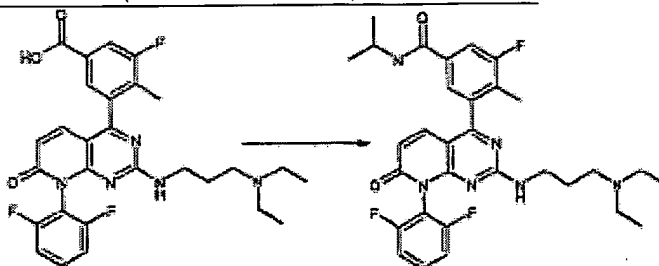
A mistura foi aquecida com microondas a 150°C por 15 minutos. A mistura foi filtrada. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título bruto.

179b) Trifluoracetato do ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico



Ao composto bruto trifluoracetato de 3-[2-[[3-(dietilamino)-propil]amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzoato de 1,1-dimetiletila em diclorometano (1,5 mL, 23,3 mmol) foram adicionados TFA (0,703 mL, 9,5 mmol) e trietilsilano (0,281 mL, 1,82 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA produziu o composto título (301 mg, 40%, rendimento de 2 passos). CL-EM m/z 540 (M+H)⁺.

179c) 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida

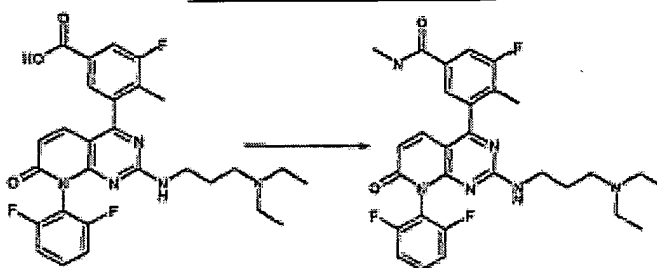


Ao composto trifluoracetato do ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-

diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e isopropilamina (7,03 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (19,3 mg, 60%). CL-EM m/z 581 (M+H)⁺.

Exemplo 180

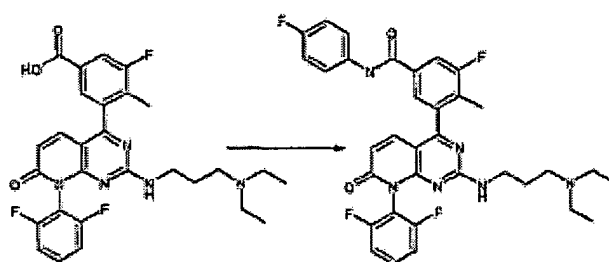
3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-N,4-dimetilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e metilamina (41,5 uL, 0,0825 mmol, 2M soln em THF). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (9,6 mg, 31,5%). CL-EM m/z 553 (M+H)⁺.

Exemplo 181

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metil-N-propilbenzamida

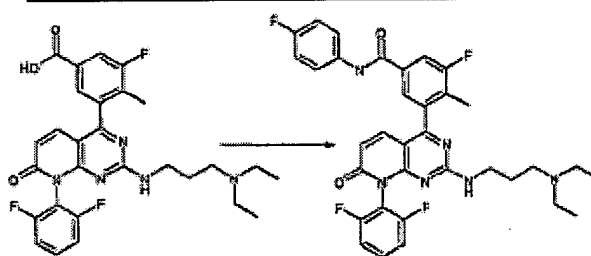


Ao composto ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em
DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol),
5 trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e propilamina (6,78 uL,
0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutra-
lização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
título (18,7 mg, 58%). CL-EM m/z 581 (M+H)⁺.

10

Exemplo 182

3-[2-[[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-N-(4-
fluorfenil)-4-metilbenzamida

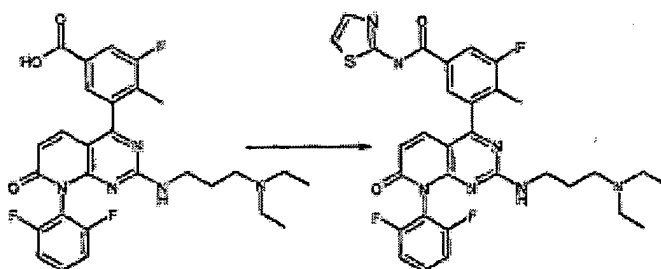


Ao composto ácido 3-[2-[[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
15 rimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em
DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol),
trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e 4-fluoranilina (7,92 uL,
0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
20 outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutra-

lização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (20,1 mg, 58%). CL-EM m/z 633 (M+H)⁺.

Exemplo 183

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-
5 oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor- 4-metil-
N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

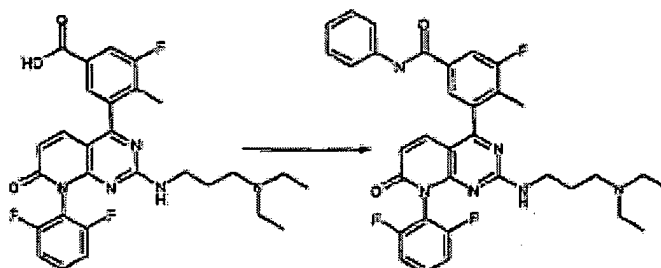


Ao composto ácido 3-[2-([3-(dietilamino)propil]
amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em
10 DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol),
triethylamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e 2-aminotiozol (8,26 mg,
0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o
outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutra-
lização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
15 título (15,6 mg, 46%). CL-EM m/z 622 (M+H)⁺.

Exemplo 184

3-[2-([3-(dietilamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor- 4-metil-

N-fenilbenzamida



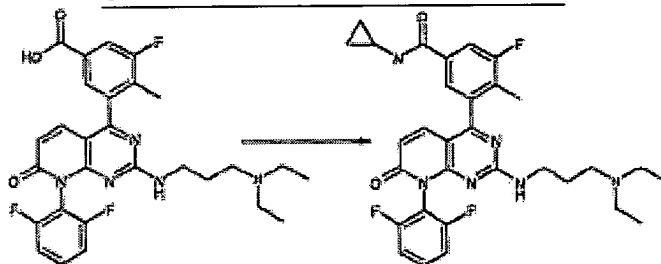
Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e anilina (7,51 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (14,1 mg, 42%). CL-EM m/z 615 (M+H)⁺.

10

Exemplo 185

N-ciclopropil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

5-flúor-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e ciclopropilamina (5,71 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (20 mg, 60%). CL-EM m/z 579 (M+H)⁺.

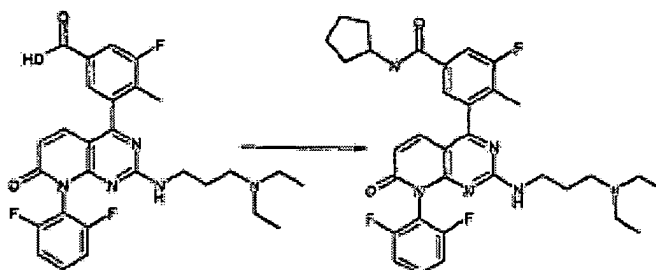
15

20

Exemplo 186

N-ciclopentil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-

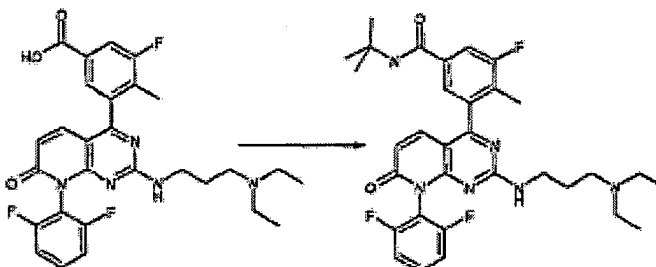
di fluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-
5-flúor-4-metilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-
 5 difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol)
 em DMF (0,5 mL) forma adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol),
 trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e ciclopentanamina (8,15
 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para
 o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela
 10 neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
 título (18,2 mg, 56%). CL-EM m/z 607 (M+H)⁺.

Exemplo 187

3-[2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1,1-
 15 dimetiletil)-5-flúor-4-metilbenzamida



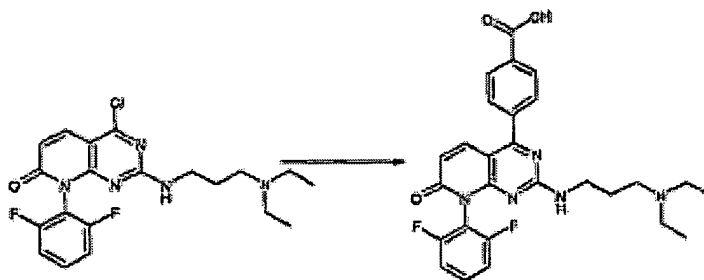
Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 rimidin-4-il]-5-flúor-4-metilbenzóico (30 mg, 0,055 mmol) em
 DMF (0,5 mL) forma adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol),

trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e t-butilamina (8,71 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto
5 título (14,8 mg, 46%). CL-EM m/z 595 (M+H)⁺.

Exemplo 188

4-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-propilbenzamida

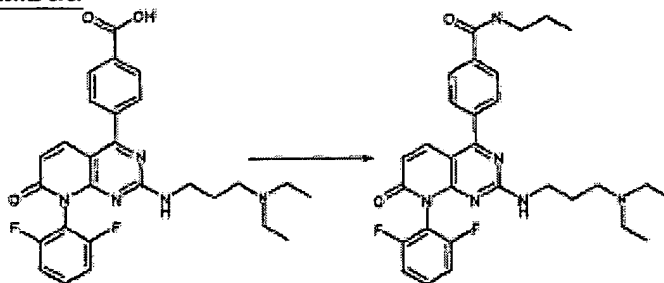
188a) Ácido 4-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-benzóico



Ao composto ácido 4-cloro-2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (168,75 mg, 0,40 mmol) em dioxano (12 mL) e água (4
15 mL) forma adicionados 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)benzóico (148,85 mg, 0,60 mol), carbonato de potássio (208 mg, 1,20 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (23 mg, 0,02 mmol). A mistura foi aquecida com microondas a 150°C por 15 min. A mistura foi concentrada.
20 Ela foi misturada com DMSO (0,75 mL) e água (0,25 mL). Separação por HPLC produziu o composto título (147 mg, 72%). CL-EM m/z 508 (M+H)⁺.

188b) 4-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-

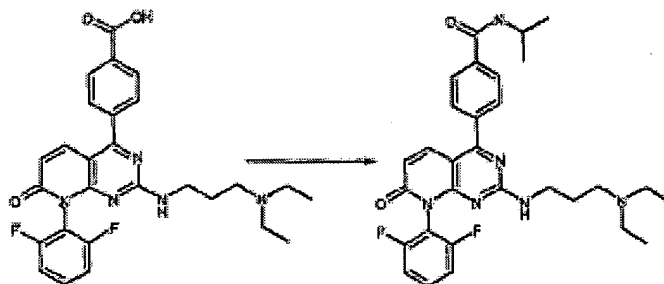
difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-
N-propilbenzamida



Ao composto ácido 4-[2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 5 rimidin-4-il]benzóico (28 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL)
 forma adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina
 (15,5 uL, 0,11 mmol) e propilamina (6,78 uL, 0,0825 mmol). A
 mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação
 por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de
 10 amina SPE produziu o composto título (16,1 mg, 53%). CL-EM
 m/z 549 (M+H)⁺.

Exemplo 189

4-[2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1-
 15 metiletil)benzamida



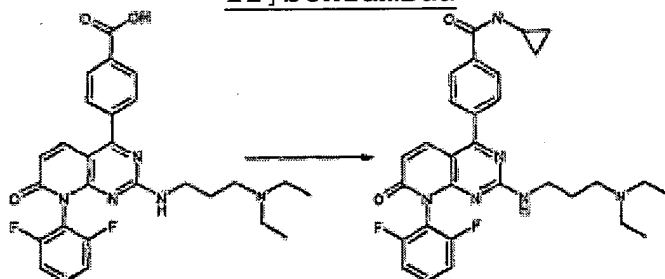
Ao composto ácido 4-[2-{{[3-(diethylamino)propyl]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 rimidin-4-il]benzóico (28 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL)
 foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina

(15,5 uL, 0,11 mmol) e isopropilamina (7,03 uL, 0,0825 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (16,1 mg, 53%). CL-EM m/z 549 (M+H)⁺.

Exemplo 190

N-ciclopropil-4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-
difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-

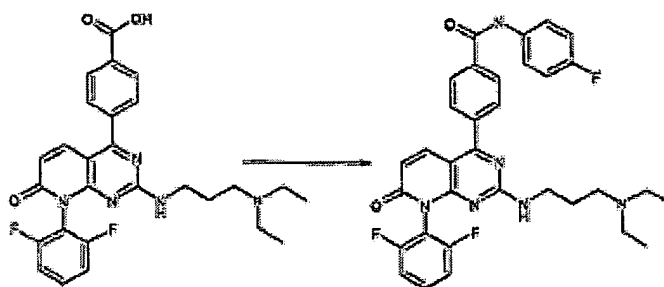
il]benzamida



10 Ao composto ácido 4-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]benzóico (28 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina (15,5 uL, 0,11 mmol) e ciclopropilamina (5,71 uL, 0,0825
15 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (17,8 mg, 59%). CL-EM m/z 547 (M+H)⁺.

Exemplo 191

20 4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-
fluorfenil)benzamida

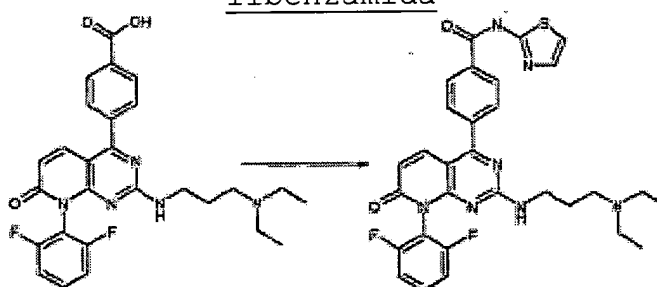


Ao composto ácido 4-[2-[[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]benzóico (28 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL)
foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina
5 (15,5 uL, 0,11 mmol) e 4-fluoranilina (7,92 uL, 0,0825
mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com
cartucho de amina SPE, produziu o composto título (15,8 mg,
48%). CL-EM m/z 601 (M+H)⁺.

10

Exemplo 192

4-[2-[[3-(diethylamino)propil]amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida

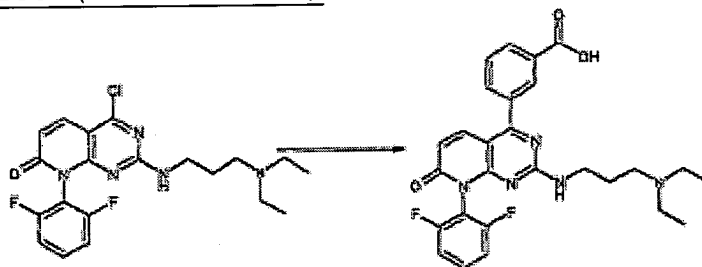


Ao composto ácido 4-[2-[[3-(diethylamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
15 rimidin-4-il]benzóico (28 mg, 0,055 mmol) em DMF (0,5 mL)
foram adicionados HBTU (25 mg, 0,066 mmol), trietilamina
(15,5 uL, 0,11 mmol) e 2-aminotiazol (8,26 mg, 0,0825 mmol).
A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.

Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (5,8 mg, 18%). CL-EM m/z 590 (M+H)⁺.

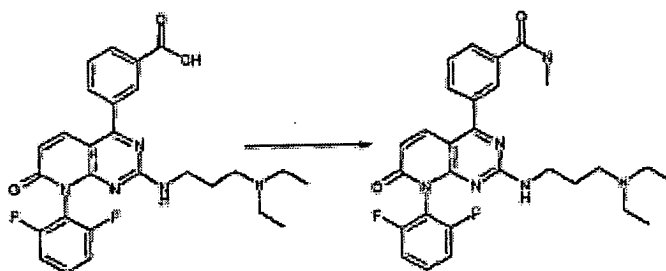
Exemplo 193

- 5 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-metilbenzamida
 193a) Ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-benzóico (GSK1120344A)



- 10 Ao composto 4-cloro-2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorofenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (210,5 mg, 0,50 mmol) em dioxano (15 mL) e água (5 mL) foram adicionados ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzóico (125 mg, 0,75 mol), carbonato de potássio (210
 15 mg, 1,20 mmol) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (29 mg, 0,025 mmol). A mistura foi aquecida com microondas a 150°C por 15 min. A mistura foi concentrada, a seguir misturada com DMSO (0,75 mL) e água (0,25 mL). Separação por HPLC produziu o composto título (467 mg, 32%). CL-EM m/z 508
 20 (M+H)⁺.

193b) 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-metilbenzamida

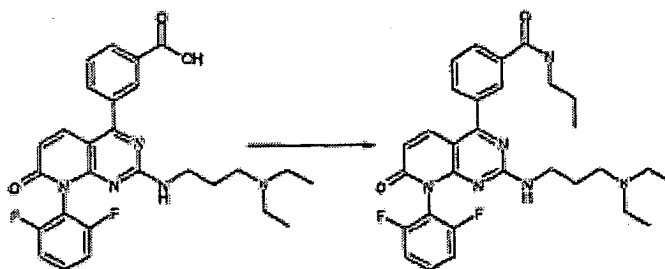


Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL)
foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina
5 (16,9 uL, 0,12 mmol) e metilamina (45 uL, 0,09 mmol, 2M soln
em THF). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro.
Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com
cartucho de amina SPE, produziu o composto título (9,6 mg,
31%). CL-EM m/z 521 (M+H)⁺.

10

Exemplo 194

3-[2-([3-(diethylamino)propil]amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-propilbenzamida

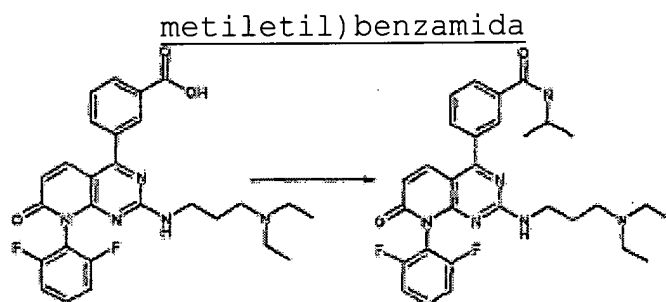


Ao composto ácido 3-[2-([3-(diethylamino)propil] amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL)
15 foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina
(16,9 uL, 0,12 mmol) e propilamina (7,40 uL, 0,09 mmol). A
mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação
por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de

amina SPE, produziu o composto título (20,8 mg, 63%). CL-EM m/z 549 (M+H)⁺.

Exemplo 195

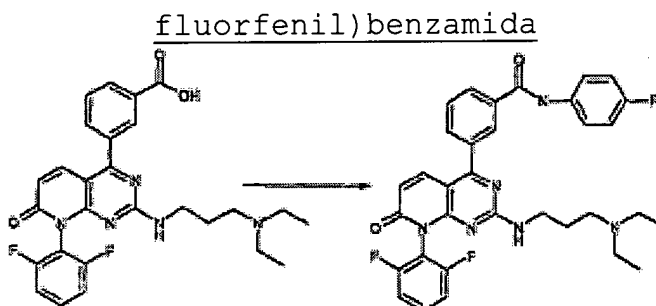
3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
5 oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1-



Ao composto ácido 3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
rimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL)
10 foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e isopropilamina (7,67 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (20,5 mg,
15 62%). CL-EM m/z 549 (M+H)⁺.

Exemplo 196

3-[2-{{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-

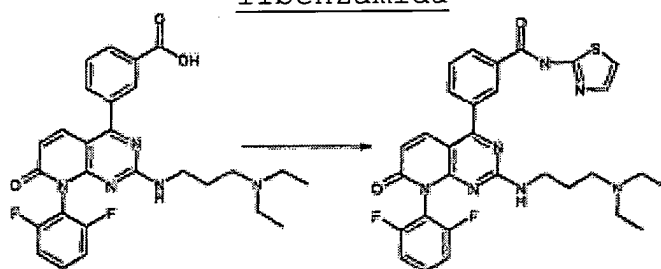


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e 4-fluoranilina (8,64 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (20 mg, 55,5%). CL-EM m/z 601 (M+H)⁺.

10

Exemplo 197

3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



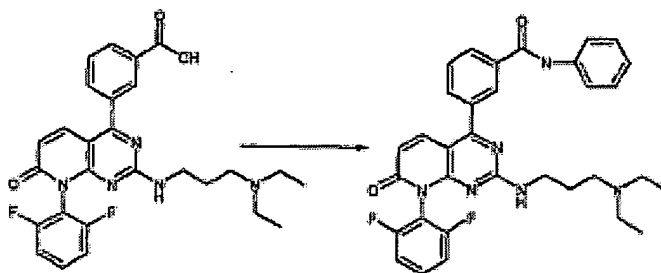
Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e 2-aminotiazol (9,01 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (20,5 mg, 58%). CL-EM m/z 590 (M+H)⁺.

20

Exemplo 198

3-[2-{[3-(dietilamino)propil] amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-

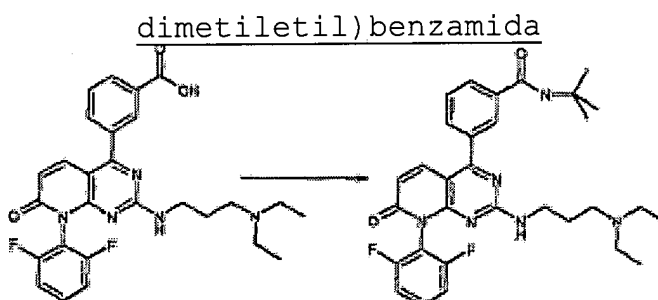
oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-fenilbenzamida



Ao composto ácido 3-[2-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pyrimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e anilina (8,21 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (17,2 mg, 49%). CL-EM
 10 m/z 583 (M+H)⁺.

Exemplo 199

3-[2-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(1,1-

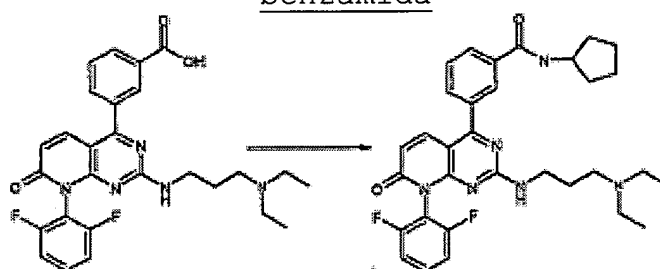


15 Ao composto ácido 3-[2-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pyrimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e t-butilamina (9,54 uL, 0,09 mmol). A
 20 mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação

por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (17,4 mg, 52%). CL-EM m/z 563 (M+H)⁺.

Exemplo 200

5 N-ciclopentil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-benzamida

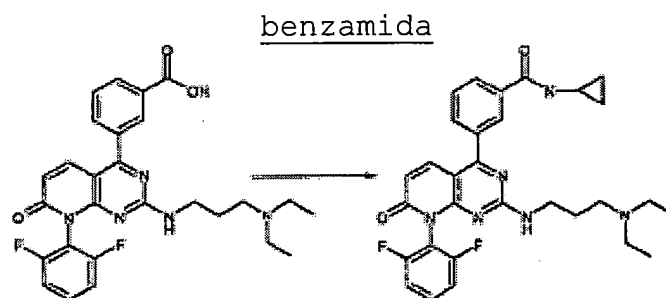


Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pi-
 10 rimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e ciclopentanamina (8,91 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com
 15 cartucho de amina SPE, produziu o composto título (6,0 mg, 17%). CL-EM m/z 575 (M+H)⁺.

Exemplo 201

N-ciclopropil-3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-

20



Ao composto ácido 3-[2-{[3-(dietilamino)propil amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]benzóico (30 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HBTU (27 mg, 0,072 mmol), trietilamina (16,9 uL, 0,12 mmol) e ciclopropilamina (6,24 uL, 0,09 mmol). A mistura foi agitada em ta de um dia para o outro. Separação por HPLC com TFA, seguida pela neutralização com cartucho de amina SPE, produziu o composto título (15 mg, 46,6%). CL-EM m/z 547 (M+H)⁺.

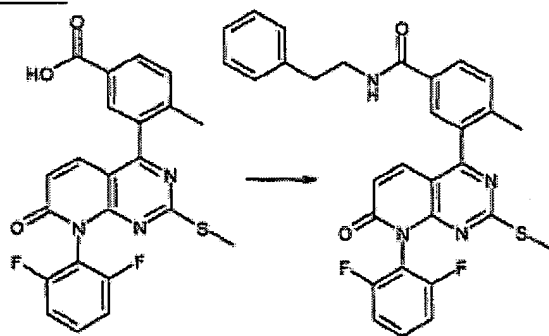
10

Exemplo 202

2-{[8-(2,6-difluorfenil)-4-(2-metil-5-{[(2-feniletil) amino] carbonil}fenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il]amino}etil)metilcarbamato de 1,1-dimetiletila

15

202a) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida

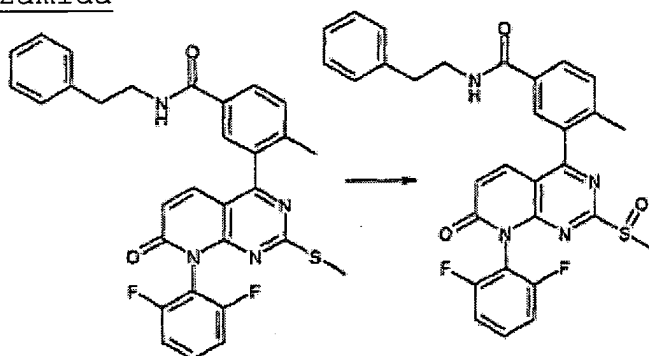


20

A uma solução de ácido 3-[8-(2,6-difluorofenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzóico (220 mg, 0,50 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado (2-feniletil)amina (69,1 uL, 0,55 mmol), EDC (105 mg, 0,55 mmol), HOBt (6,8 mg, 0,05 mmol) e Et₃N (281 uL, 2,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A seguir, foi interrompida com H₂O, extraída

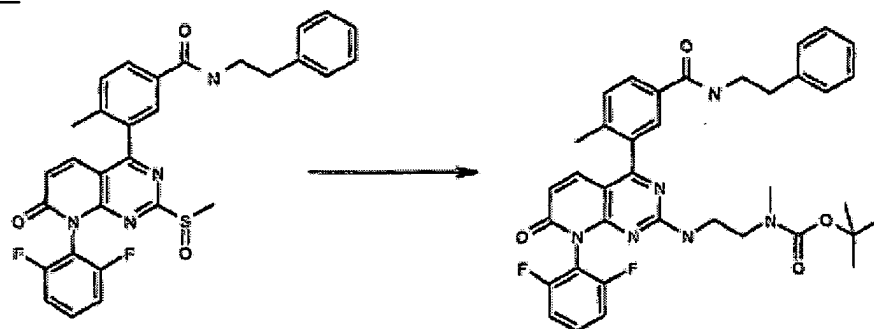
com DCM, seca em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e aplicada à cromatografia flash para produzir 202 mg do composto título (74%).

202b) 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-
5 7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-
feniletil)benzamida



A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metil-
tio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-
(2-feniletil)benzamida (200 mg, 0,369 mmol) em diclorometano
10 (7 mL) foi adicionado m-CPBA (86,1 mg, 0,553 mmol). A
mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos.
A seguir, a mistura reacional foi aplicada em cromatografia
flash para produzir 157 mg do composto título (76%).

202c) (2-{[8-(2,6-difluorfenil)-4-(2-metil-5-{[(2
15 -feniletil)amino]carbonil}-fenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,
3-d]pirimidin-2-il]amino}etil)metilcarbamato de 1,1-dime-
tiletila



A uma solução de 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida (156 mg, 0,28 mmol) em diclorometano (11 mL) foi adicionado 1,1-dimetiletil(2-aminoetil)metilcarbamato (75 µL, 0,42 mmol) e trietilamina (78,7 µL, 0,56 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro por 16 horas, a seguir aplicada à cromatografia flash para produzir 147 mg do composto título (79%). CL-EM m/z 669 (M+H)⁺; ¹H-NMR (MeOD) 1,30 (m, 9H), 2,31 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,43 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,97 (m, 1H).

MÉTODOS DE TRATAMENTO

Os compostos de Fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu pode ser usado na produção de um medicamento para o tratamento profilático ou terapêutico de qualquer estado de doença num ser humano ou em outro animal, o qual é exacerbado ou causado pela produção excessiva ou desregulada de citocina por tais células de mamíferos, tais como, porém não limitadas a monócitos e/ou macrófagos.

Para os propósitos daqui, compostos de Fórmula (I) e (Ia), (II) e (IIa), (III) e (IIIa), (IV) e (IVa), (V) e (Va), (VIa-VIIi), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (A), (A1), (B) e (B1) serão todos referidos como compostos de Fórmula

(I) aqui, a não ser que seja indicado de outra forma.

Compostos de Fórmula (I) são capazes de inibir citocinas proinflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF e são, conseqüentemente, de uso na terapia. IL-1, IL-6, IL-8 e TNF afetam uma ampla variedade de células e tecidos e essas citocinas, assim como outras citocinas derivadas de leucócitos, são mediadores inflamatórios importantes e críticos de uma ampla variedade de estados e condições de doença. A inibição dessas citocinas proinflamatórias é de benefício no controle, redução e alívio de muitos desses estados de doença.

Concordantemente, a presente invenção fornece um método de tratamento de uma doença mediada por citocina a qual compreende a administração de uma quantidade interferente de citocina eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

Compostos de Fórmula (I) são capazes de inibir proteínas proinflamatórias induzíveis, tais como COX-2, também referidas por muitos outros nomes tais como prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2) e são, conseqüentemente, para uso na terapia. Esses mediadores de lipídeo proinflamatórios da via da cicloxigenase (CO) são produzidos pela enzima COX-2 induzível. Regulação, conseqüentemente da COX-2, a qual é responsável por esses produtos derivados do ácido araquidônico, tais como prostaglandinas, afetam uma ampla variedade de células e tecidos são mediadores inflamatórios importantes e críticos de uma ampla variedade de estados e condições de doença. Expressão

da COX-1 não é efetuada pelos compostos de Fórmula (I). Essa inibição seletiva da COX-2 pode aliviar ou isentar a responsabilidade ulcerogênica associada com a inibição da COX-1, inibindo dessa forma as prostaglandinas essenciais para os efeitos citoprotetores. Conseqüentemente, a inibição desses mediadores proinflamatórios é de benefício no controle, redução e alívio de muitos desses estados de doença. Mais notavelmente, esses mediadores inflamatórios, particularmente prostaglandinas, foram implicados na dor, tal como na sensibilização de receptores de dor, ou edema. Esse aspecto de manejo da dor, conseqüentemente, inclui o tratamento de dor neuromuscular, dor de cabeça, dor de câncer e dor de artrite. Compostos de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável seu são de uso na profilaxia ou terapia num humano, ou outro mamífero, pela inibição da síntese da enzima COX-2.

Concordantemente, a presente invenção fornece um método de inibição da síntese da COX-2, o qual compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmacologicamente aceitável seu. A presente invenção também proporciona um método de tratamento de profilaxia num humano, ou outro mamífero, pela inibição da síntese da enzima COX-2.

Particularmente, compostos de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável seu são de uso na profilaxia ou terapia de qualquer estado de doença num humano, ou outro mamífero, o qual é exacerbado por ou causado pela produção excessiva ou desregulada de IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF por tais

células de mamíferos, tais como, porém não limitadas, a monócitos e/ou macrófagos.

Concordantemente, em outro aspecto, essa invenção se refere a um método de inibição da produção de IL-1 num mamífero necessitado disso, o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável seu.

Existem muitos estados de doença nos quais a produção de IL-1 excessiva ou desregulada é implicada na exacerbação e/ou causa da doença. Esses incluem artrite reumatóide, osteoartrite, meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica, neurotrauma/ferimento da cabeça fechado, apoplexia, endotoxemia e/ou síndrome do choque tóxico, outros estados de doença inflamatória aguda ou crônica, tais como a reação inflamatória induzida por endotoxina ou doença do intestino inflamatória, tuberculose, aterosclerose, degeneração muscular, esclerose múltipla, caquexia, reabsorção óssea, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite em rubéola e sinovite aguda. Evidência recente também liga a atividade da IL-1 à diabetes, doenças da célula β pancreática e doença de Alzheimer.

O uso de um composto inibidor da CSAID para o tratamento dos estados de doença mediados pela CSBP podem incluir, mas não estão limitados, a doenças neurodegenerativas, tais como Doença de Alzheimer (conforme notado acima), doença de Parkinson e esclerose múltipla, etc.

Num outro aspecto, essa invenção se refere a um

método de inibição da produção de TNF num mamífero necessitado disso o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmacêuticamente aceitável seu.

5 A produção excessiva ou desregulada de TNF foi implicada na mediação ou exacerbação de uma variedade de doenças, incluindo artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica, silicose, sarcoisose pulmonar, doenças de reabsorção óssea, tais como osteoporose, injúria de reperfusão renal, cardíaca e cerebral, reação de enxerto vs. hospedeiro, rejeições alo-
10 enxerto, febre e mialgias devido à infecção, tais como influenza, infecções cerebrais incluindo encefalite (incluindo formas induzidas por HIV), malária cerebral, meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica, caquexia secundária à
15 infecção ou malignidade, caquexia secundária a uma síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), AIDS, ARC (complexo relacionado com a AIDS), formação de quelóide, formação de tecido de cicatrização, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa e pirese.

25 Compostos de Fórmula (I) também são úteis no tratamento de infecções virais, onde tais vírus são sensíveis à supra-regulação por TNF ou irão eliciar a produção de TNF *in vivo*. Os vírus contemplados para tratamento aqui são

aqueles que produzem TNF como resultado de infecção, ou aqueles os quais são sensíveis à inibição, tal como por replicação diminuída, diretamente ou indiretamente, pelos compostos inibidores de TNF de Fórmula (1). Tais vírus
5 incluem, mas não estão limitados, ao HIV-1, HIV-2, HIV-3, citomegalovírus (CMV), influenza, adenovírus e ao grupo Herpes de vírus, tais como, porém não limitados, ao Herpes Zoster e ao Herpes Simplex. Concordantemente, num outro aspecto, essa invenção se refere a um método de tratamento
10 de um animal afligido com um vírus de imunodeficiência humana (HIV) o qual compreende a administração a tal mamífero de uma quantidade eficaz inibidora de TNF de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável seu.

15 Também é reconhecido que tanto a IL-6 quanto a IL-8 são produzidas durante infecções por rinovírus (HRV) e contribuem para a patogênese do frio comum e para a exacerbação de asma associada com infecção por HRV (Turner et al., (1998), Clin. Infec. Dis., Vol. 26, p 840; Teren et
20 al. (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 155, p 1362; Grunberg et al., (1997), Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 156, p 609 e Zhu et al, J Clin. Invest (1996), 97:421). Também foi demonstrado *in vitro* que a infecção das células epiteliais pulmonares com HRV resulta na produção de
25 IL-6 e de IL-8 (Subauste et al., J. Clin. Invest. 1995, 96: 549.) Células epiteliais representam o sítio primário de infecção de HRV. Conseqüentemente, outro aspecto da presente invenção é um método de tratamento para reduzir a inflamação

associada com uma infecção por rinovírus, não necessariamente um efeito direto no vírus por si só.

Compostos de Fórmula (I) também podem ser usados em associação com o tratamento veterinário de mamíferos, diferentes de humanos, necessitados de inibição da produção de TNF. Doenças mediadas por TNF para tratamento, terapêuticamente ou profilaticamente, em animais incluem estados de doença tais como aqueles notados acima, mas particularmente infecções virais. Exemplos de tais vírus incluem, mas não estão limitados, a infecções por lentivírus, tais como vírus de anemia infecciosa equina, vírus da artrite caprina, vírus visna ou vírus maedi ou infecções por retrovírus, tais como, porém sem se limitar, a vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da imunodeficiência bovina ou vírus da imunodeficiência canina ou outras infecções retrovirais.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser usados topicamente no tratamento ou profilaxia de estados de doença tópicas mediadas ou exacerbadas pela produção de citocina excessiva, tal como pela IL-1 ou TNF, respectivamente, tais como juntas inflamadas, eczema, psoríase e outras condições de pele inflamatórias tais como queimadura; condições de vista inflamatórias incluindo conjuntivite; pirese, dor e outras condições associadas com a inflamação. Doença periodontal também foi implementada na produção de citocina, tanto tipicamente quanto sistematicamente. Dessa forma, o uso de compostos de Fórmula (I) para controlar a inflamação associada com a produção de citocina em tais doenças perorais, tais como gengivite e periodontite, é outro aspecto da

presente invenção.

Compostos de Fórmula (I) também foram demonstrados como inibidores da produção de IL-8 (Interleucina 8, NAP). Concordantemente, em outro aspecto, essa invenção se refere a um método de inibição da produção de IL-8 num mamífero necessitado disso, o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável seu.

Existem muitos estados de doença nos quais a produção excessiva ou desregulada de IL-8 é implicada na exacerbação e/ou causa da doença. Essas doenças são caracterizadas pela infiltração massiva de neutrófilos, tais como psoríase, doença do intestino inflamatória, asma, injúria por reperfusão renal, cardíaca e cerebral, síndrome da angústia respiratória adulta, trombose e glomérulonefrite. Todas essas doenças estão associadas com a produção de IL-8 aumentada, a qual é responsável pela quimiotaxia de neutrófilos no sítio inflamatório. Em contraste com outras citocinas inflamatórias (IL-1, TNF E IL-6), IL-8 tem a única propriedade de promover a quimiotaxia e ativação de neutrófilos. Conseqüentemente, a inibição da produção de IL-8 poderia levar a uma redução direta na infiltração por neutrófilos.

Os compostos de Fórmula (I) são administrados numa quantidade suficiente para inibir a produção de citocina, particularmente, de IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF, e forma que ela seja infra-regulada para níveis normais, ou em alguns casos para níveis subnormais, de forma a melhorar ou prevenir o

estado de doença. Níveis anormais de IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF, por exemplo, no contexto da presente invenção, constituem: (i) níveis de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF livre (não ligado a célula) maiores do que ou iguais a 1 picograma por mL;
5 (ii) qualquer IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF associado a célula; ou
(iii) a presença de níveis acima dos basais de RNAm de IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF em células ou tecidos nos quais IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF, respectivamente, é produzido.

A descoberta de que os compostos de Fórmula (I)
10 são inibidores de citocinas, especificamente de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF, é baseada nos efeitos dos compostos de Fórmulas (I) na produção dos ensaios de IL-1, IL-8 e TNF *in vitro*, os quais são aqui descritos.

Conforme aqui utilizado, o termo "inibindo a
15 produção de IL-1 (IL-6, IL-8 ou TNF)" se refere a:

a) um decréscimo de níveis *in vivo* excessivos da citocina (IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF) num humano até níveis normais ou sub-normais pela inibição da liberação *in* de citocina por quaisquer células, incluindo, mas sem se
20 limitar, a monócitos ou macrófagos;

b) uma infra-regulação, no nível genômico, dos níveis *in vivo* excessivos da citocina (IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF) num humano até níveis normais ou subnormais;

c) uma infra-regulação, pela inibição da síntese direta da citocina (IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF) como um
25 evento pós-traducional; ou

d) uma infra-regulação, no nível traducional, de níveis *in vivo* excessivos da citocina (IL-1, IL-6, IL-8

ou TNF) num humano até níveis normais ou subnormais.

Conforme aqui utilizado, o termo "doença mediada por TNF ou estado de doença" se refere a qualquer e todos os estados de doença nos quais TNF desempenha um papel, seja pela produção do próprio TNF, ou pelo TNF que faz com que outra monocina seja liberada, tal como, porém não se limitando, a IL-1, IL-6 ou IL-8. Um estado de doença no qual, por exemplo, IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação é exacerbada ou secretada em resposta ao TNF, poderia, conseqüentemente, ser considerado um estado de doença mediado por TNF.

Conforme aqui utilizado, o termo "citocina" se refere a qualquer polipeptídeo secretado que afete as funções das células e seja uma molécula a qual module interações entre células na resposta imune, inflamatória ou hematopoiética. Uma citocina inclui, mas não está limitada, a monocinas e a linfocinas, independentemente de quais células as produzem. Por exemplo, uma monocina é geralmente referida como sendo produzida e secretada por uma célula mononuclear, tal como um macrófago e/ou monócito. Muitas outras células, entretanto, também produzem monocinas, tais como células destruidoras naturais, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliais, astrócitos cerebrais, células estromais da medula óssea, queratinócitos epidérmicos e B-linfócitos. Linfócitos são geralmente referidos como sendo produzidos por células de linfócitos. Exemplos de citocinas incluem, mas não estão limitadas, a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), Fator

de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Fator de Necrose Tumoral beta (TNF- β).

Conforme aqui utilizado, o termo "citocina interferente" ou "quantidade supressora de citocina" se refere a uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) o qual irá causar um decréscimo nos níveis *in vivo* da citocina até níveis normais ou subnormais, quando dada a um paciente para a profilaxia ou tratamento de um estado de doença o qual é exacerbado por ou causado pela produção excessiva ou desregulada de citocina.

Conforme aqui utilizada, a citocina referida na frase "inibição de uma citocina, para uso no tratamento de um humano infectado com HIV" é uma citocina a qual é implicada (a) no início e/ou manutenção da ativação da célula T e/ou na expressão e/ou replicação do gene de HIV mediada por célula T ativada e/ou (b) qualquer problema associado com doença mediada por citocina, tal como caquexia ou degeneração muscular.

Uma vez que o TNF- β (também conhecido como linfotoxina) tem uma homologia estrutural íntima com o TNF- α (também conhecido como caquectina) e uma vez que cada um induz respostas biológicas similares e se liga ao mesmo receptor celular, tanto TNF- α quanto TNF- β são inibidos pelos compostos da presente invenção e, conseqüentemente, são aqui referidos coletivamente como "TNF", a não ser que seja especificamente delineado de outra forma.

Um membro da família MAP quinase, alternativamente nomeado CSPB, p38 ou RK, foi identificado independentemente

por vários laboratórios. A ativação dessa nova proteína quinase através de fosforilação dual tem sido observada em diferentes sistemas celulares no estímulo através de um amplo espectro de estímulos, tais como estresse físico-químico e tratamento com lipopolissacarídeos ou citocinas proinflamatórias, tais como interleucina-1 e fator de necrose tumoral. Os inibidores da biossíntese de citocina da presente invenção, compostos de Fórmula (I) foram determinados como sendo potentes e inibidores seletivos da atividade da CSPB/P38/RK quinase. Foi descoberto que alguns dos compostos de Fórmula I exibem inibição dependente de tempo reversível da p38 quinase devido à cinética de ligação lenta e/ou dissociação lenta, resultando numa IC₅₀ aparente melhorada quando um composto foi pré-incubado com a enzima ou com as células. Essa propriedade de ligação baixa, firme, pode contribuir para a potência aumentada de tais compostos tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Esses inibidores são de ajuda na determinação do envolvimento das vias de sinalização nas respostas inflamatórias. Particularmente, pela primeira vez, uma via de transdução de sinal definitiva pode ser prescrita na ação do lipopolissacarídeo na produção de citocina em macrófagos. Além daquelas doenças já notadas, o tratamento de apoplexia, neurotrauma, injúria por reperfusão cardíaca e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de enxerto de ponte na artéria coronária (CABG), falência renal crônica, angiogênese e processos relacionados, tais como câncer, trombose, glomerulonefrite, diabetes e células β pancreáticas, escler-

rose múltipla, degeneração muscular, eczema, psoríase, queimadura solar e conjuntivite também são incluídos.

Os inibidores da CSBP foram subsequentemente testados numa variedade de modelos animais para atividade antiinflamatória. Sistemas de modelos foram escolhidos que foram relativamente insensíveis aos inibidores da cicloxigenase para revelar as atividades únicas dos agentes supressores de citocina. Os inibidores exibiram atividade significativa em muitos de tais estudos *in vivo*. São mais notórios a sua eficácia no modelo de artrite induzida por colágeno e a inibição da produção de TNF no modelo de choque endotóxico. No último estudo, a redução no nível plasmático de TNF correlacionada com a sobrevivência e proteção da mortalidade relacionada com choque endotóxico. Também de grande importância são as eficácias dos compostos na inibição da reabsorção óssea num sistema de cultura de órgão de osso longo fetal de rato. Griswold et al., (1988) Arthritis Rheum. 31: 1406-1412; Badger, et al., (1989) Circ. Shock 27, 51-61; Votta et al., (1994) *in vitro*. Bone 15, 533-538; Lee et al., (1993). B Ann. N. Y. Acad. Sci. 696, 149-170.

Doenças crônicas, as quais têm um componente angiogênico inapropriado, são várias neovascularizações oculares, tal como retinopatia diabética e degeneração macular. Outras doenças crônicas, as quais têm uma proliferação excessiva ou aumentada da vasculatura, são o crescimento tumoral e a metástase, aterosclerose e certas condições artríticas. Conseqüentemente, os inibidores da CSBP

quinase serão de utilidade no bloqueio do componente angiogênico desses estados de doença.

O termo "proliferação excessiva ou aumentada de angiogênese inapropriada de vasculatura", conforme aqui
5 utilizado inclui, mas não está limitado, a doenças as quais são caracterizadas por hemangiomas e doenças oculares.

O termo "angiogênese inapropriada", conforme aqui
utilizado inclui, mas não está limitado, a doenças as quais
são caracterizadas pela proliferação de vesícula com seguido
10 de proliferação tecidual, tal como ocorre no câncer, metástase, artrite e aterosclerose.

Concordantemente, a presente invenção fornece um
método de tratamento de uma doença mediada pela CSBP quinase
num mamífero necessitado disso, preferivelmente num humano,
15 o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmacêuticamente aceitável seu.

Para usar um composto de Fórmula (I) ou um sal
farmacêuticamente aceitável seu na terapia, ele será normal-
20 mente formulado numa composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica padrão. Essa invenção, consequentemente, também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz e não-tóxica de um composto de Fórmula (I), ou de um sal farmacêuticamente
25 aceitável seu, e de um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Compostos de Fórmula (I), sais farmacêuticamente
aceitáveis seus e composições farmacêuticas incorporando os

tais podem ser convenientemente administradas por qualquer uma das vias convencionalmente usadas para a administração de fármacos, por exemplo, oralmente, topicamente, parenteralmente ou por inalação. Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados em formas de dosagem convencionais preparadas pela combinação de um composto de Fórmula (I) com veículos farmacêuticos padrões de acordo com procedimentos convencionais. Os compostos de Fórmula (I) também podem ser administrados em dosagens convencionais em combinação com um segundo composto conhecido, terapeuticamente ativo. Esses procedimentos podem envolver a mistura, a granulação e a compressão ou dissolução dos ingredientes conforme apropriado para a preparação desejada. Será percebido que a forma e caráter do caráter ou diluente farmacêuticamente aceitável é ditada pela quantidade de ingrediente ativo com a qual ela é combinada, pela via de administração e por outras variáveis bem conhecidas. O(s) veículo(s) devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não deletério para o seu receptor.

O veículo farmacêutico empregado pode ser, por exemplo, ou um sólido ou um líquido. Exemplos de veículos sólidos são a lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio, ácido esteárico e semelhantes. Exemplos de veículos líquidos são xarope, óleo de amendoim, água e semelhantes. Similarmente, o veículo ou diluente pode incluir materiais retardadores de tempo bem conhecidos na técnica, tais como monoestearato de

glicerila ou diestearato de glicerol sozinho ou com uma cera.

Uma ampla variedade de formas farmacêuticas pode ser empregada. Conseqüentemente, se um veículo sólido for usado, a preparação pode ser compressa, colocada numa cápsula de gelatina dura na forma de pó ou de pélete ou na forma de um trocisco ou pastilha. A quantidade de veículo sólido irá variar amplamente, mas preferivelmente será de cerca de 25 mg até cerca de 1 g. Quando um veículo líquido for usado, a preparação estará na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido injetável estéril, tal como uma ampola ou uma suspensão líquida não-aquosa.

Compostos de Fórmula (I) podem ser administrados topicamente, isto é, por administração não-sistêmica. Isso inclui a aplicação de um composto de Fórmula (I), externamente à epiderme ou à cavidade bucal e a instilação de tal composto na orelha, olho e nariz, de forma que o composto não entre significativamente na corrente sanguínea. Ao contrário, a administração sistêmica se refere à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Formulações adequadas para a administração tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas adequadas para penetração através da pele no sítio de inflamação, tais como linimentos, loções, cremes, ungüentos ou pastas, e gotas adequadas para administração ao olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo pode compreender, para administração tópica, de 0,001% até 10% p/p, por exemplo, de 1% até 2% em peso da formulação. Ele pode, entretanto, compreender tanto

quanto 10% p/p, mas preferivelmente irá compreender menos do que 5% p/p, mais preferivelmente de 0,1% até 1% p/p da formulação.

Loções de acordo com a presente invenção incluem aquelas adequadas para aplicação na pele ou no ouvido. Uma loção ocular pode compreender uma solução aquosa estéril opcionalmente contendo um bactericida e pode ser preparada por métodos similares àqueles para a preparação de gotas. Loções ou linimentos para aplicação na pele também podem incluir um agente para acelerar a secagem e para esfriar a pele, tal como um álcool ou acetona, e/ou um umectante, tal como glicerol ou um óleo, tal como óleo de castóreo ou óleo de araquis.

Cremes, ungüentos ou pastas de acordo com a presente invenção são formulações semi-sólidas do ingrediente ativo para aplicação externa. Eles podem ser feitos pela mistura do ingrediente ativo na forma finamente dividida ou em pó, sozinho ou em solução ou suspensão num fluido aquoso ou não-aquoso, com a ajuda de maquinaria adequada, com uma base graxa ou não-graxa. A base pode compreender hidrocarbonetos tais como parafina dura, macia ou líquida, glicerol, cera de abelha, um sabão metálico; uma mucilagem; um óleo de origem natural tal como de óleo de amêndoa, milho, araquis, castóreo ou de oliva; gordura de lã ou suas derivadas ou um ácido graxo, tal como ácido esteárico ou oléico, juntamente com um álcool, tal como propilenoglicol ou um macrogel. A formulação pode incorporar qualquer agente ativo de superfície adequado tal como um

tensoativo aniônico, catiônico ou não-iônico, tal como um éster de sorbitan ou um derivado de polioxietileno seu. Agentes suspensores, tais como gomas naturais, derivados de celulose ou materiais inorgânicos, tais como sílicas siliceas e outros ingredientes, tais como lanolina, também podem ser incluídos.

Gotas de acordo com a presente invenção podem compreender soluções ou suspensões aquosas ou oleosas estéreis e podem ser preparadas pela dissolução do ingrediente ativo numa solução aquosa adequada de um agente bactericida e/ou fungicida e/ou qualquer outro conservante adequado, e preferivelmente incluindo um agente ativo de superfície. A solução resultante pode, então, ser clarificada por filtração, transferida para um recipiente adequado, o qual é então
15 fechado e esterilizado por autoclavação ou mantendo a 98 - 100 °C por meia hora. Alternativamente, a solução pode ser esterilizada por filtração e transferida para o recipiente por uma técnica asséptica. Exemplos de agentes bactericidas e fungicidas adequados para inclusão nas gotas são nitrato
20 ou acetato fenilmercúrico (0,002%), cloreto de benzalcônio (0,01%) e acetato de cloroexidina (0,01%). Solventes adequados para a preparação de uma solução oleosa incluem glicerol, álcool diluído e propilenoglicol.

Compostos de Fórmula (I) podem ser administrados
25 parenteralmente, isto é, por administração intravenosa, intramuscular, subcutânea intranasal, intra-retal, intravaginal ou intraperitoneal. As formas subcutânea ou intramuscular de administração parenteral são geralmente preferidas.

Formas de dosagem apropriadas para tal administração podem ser preparadas por técnicas convencionais. Compostos de Fórmula (I) também podem ser administrados por inalação, isto é, por administração intranasal e inalação oral. Formas de dosagem apropriadas para tal administração, tais como uma 5 formulação de aerossol ou um inalador de dose medida, podem ser preparadas por técnicas convencionais.

10 Numa modalidade da presente invenção, os agentes da presente invenção são distribuídos através de administração de inalação oral ou intranasal. Formas de dosagem apropriadas para tal administração, tais como formulação de aerossol ou um inalador de dose medida, podem ser preparadas por técnicas convencionais.

15 Para administração por inalação, os compostos podem ser distribuídos na forma de uma apresentação de pulverizador de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou de um nebulizador, com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluor- metano, diclorotetrafluoreetano, um hidrofluoralceno tal como 20 tetrafluoreetano ou heptafluorpropano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para distribuir uma quantidade medida. Cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina para uso num inalador ou 25 insuflador podem ser formuladas contendo uma mistura de pó de um composto da invenção e uma base de pó adequada, tal como lactose ou amido.

Composições de pó secas para distribuição tópica

ao pulmão por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina ou vesículas de, por exemplo, folha de alumínio laminada, para uso num inalador ou num insuflador. Formulações de misturas em pó geralmente contém uma mistura de pó para inalação do composto da invenção e uma base de pó adequada (substância veículo/diluente/excipiente) tais como mono-, di- ou polissacarídeos (por exemplo, lactose ou amido). O uso de lactose é preferido.

10 Cada cápsula ou cartucho pode geralmente conter entre 20 µg - 10 mg do composto de Fórmula (I) ou (Ia), opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapeuticamente ativo. Alternativamente, o composto da invenção pode ser apresentado sem excipientes.

15 Adequadamente, a embalagem/dispensador de medicamento/é de um tipo selecionado do grupo consistindo de um reservatório de inalador de pó seco (RDPI), um inalador de pó seco multi-dose (MDPI) e de um inalador de dose medida (MDI).

20 Por reservatório de inalador de pó seco (RDPI) se entende um inalador com uma embalagem na forma de reservatório adequada para compreender múltiplas (doses não-medidas) de medicamento na forma de pó seco e incluindo meios para medir a dose do medicamento do reservatório para uma posição de distribuição. As formas de medição podem, por exemplo, compreender um copo de medição, o qual é móvel de 25 uma primeira posição onde o copo pode ser enchido com medicamento do reservatório para uma segunda posição onde a dose de medicamento medida é disponibilizada ao paciente para

inalação.

Por inalador de pó seco multi-dose (MDPI) se entende um inalador adequado para dispensar medicamento na forma de pó seco, em que o medicamento é compreendido numa
5 embalagem multi-dose contendo (ou, de outra forma, carregando) doses múltiplas definidas (ou suas partes) de medicamento. Num aspecto preferido, o veículo tem uma forma de embalagem de vesícula, mas ele poderia também, por exemplo, compreender uma forma de embalagem baseada em cápsula ou um
10 veículo no qual medicamento tenha sido aplicado por qualquer processo adequado incluindo impressão, pintura e oclusão a vácuo.

No caso de distribuição de múltiplas doses, a formulação pode ser pré-medida (por exemplo, como em inaladores de pó seco (**Diskus**), GB 2242134, Patentes Americanas Nos. 6.632.666, 5.860.419, 5.873.360 e 5.590.645 ou um
15 inalador de pó seco que pode distribuir doses múltiplas de um medicamento (**diskhaler**) ver GB 2178965, 2129691 e 2169265, Patentes Americanas Nos. 4.778.054, 4.811.731, 5.035.237, as
20 descobertas dos quais são por meio disto incorporadas por referência) ou medida no uso (por exemplo, como num dispositivo usado para distribuir medicação inalatória de pó seco (**Turbuhaler**), ver EP 69715 ou nos dispositivos descritos nas Patentes Americanas N° 6.321.747, as descobertas das
25 quais são por meio disto incorporadas por referência). Um exemplo de um dispositivo de dose unitária é o Rotahaler (ver GB 2064336 e Patente Americana No. 4.353.656, as descobertas das quais são por meio disto incorporadas por

referência).

O dispositivo de inalação Diskus compreende uma tira alongada formada a partir de uma folha de base com uma pluralidade de recessos espaçados ao longo de seu comprimento e uma folha de tampa fechada hermeticamente, porém de forma que se possa desgarrar dela para definir uma pluralidade de recipientes, cada recipiente, nesse ponto, com uma formulação inalável contendo um composto de fórmula (I) ou (Ia) preferivelmente combinada com lactose. Preferivelmente, a tira é suficientemente flexível para ser enrolada num cilindro. A folha da tampa e a folha da base irão preferivelmente ter porções de extremidade principais as quais não estão fechadas uma na outra e pelo menos uma das referidas porções de extremidade principais é construída para estar ligada a um instrumento de enrolamento. Também, preferivelmente, o fechamento hermético entre as folhas de base e da tampa se estende sobre seu próprio comprimento. A folha da tampa pode ser preferivelmente desgarrada da folha de base numa direção longitudinal a partir de uma primeira extremidade da referida folha de base.

Em outro aspecto, a embalagem multi-dose é uma embalagem de vesícula compreendendo múltiplas vesículas para conter o medicamento na forma de pó seco. As vesículas são tipicamente dispostas de uma forma regular para facilidade de liberação do medicamento delas.

Em um aspecto, a embalagem de vesícula multi-dose compreende várias vesículas dispostas de um modo usualmente circular numa embalagem de vesícula em forma de disco. Em

outro aspecto, a embalagem de vesícula multi-dose é alongada na forma, por exemplo, compreendendo uma tira ou uma fita.

Em um aspecto, a embalagem de vesícula multi-dose é definida entre dois membros preferivelmente seguros um no
5 outro. Patentes Americanas Nos. 5.860.419, 5.873.360 e 5.590.645 descrevem embalagens de medicamentos desse tipo geral. Nesse aspecto, o dispositivo é geralmente fornecido com um lugar de abertura compreendendo instrumentos de desgarramento para soltar os membros em fragmentos para
10 acessar cada dose de medicamento. Adequadamente, o dispositivo é adaptado para uso onde os membros desgarráveis são folhas alongadas as quais definem uma pluralidade de recipientes de medicamentos espaçados ao longo do seu comprimento, o dispositivo sendo fornecido com formas de indexação para
15 indexar cada recipiente por sua vez. Mais preferivelmente, o dispositivo é adaptado para uso onde uma das folhas é uma folha de base com uma pluralidade de bolsos ali, e a outra das folhas é uma folha de tampa, cada bolso e a parte adjacente da folha de tampa definindo uma respectiva unidade
20 dos recipientes, o dispositivo compreendendo formas de direcionar para romper a folha de tampa e a folha de base no local de abertura.

Por inalador de dose medida (MDI) se entende um dispensador de medicamento adequado para dispensar medica-
25 mento na forma de aerossol, em que o medicamento é compreendido num recipiente de aerossol adequado para conter uma formulação de medicamento de aerossol baseado em propelente. O recipiente de aerossol é tipicamente fornecido

com uma válvula de medição, por exemplo, uma válvula de deslizamento, para liberação do aerossol da formulação do medicamento para o paciente. O recipiente de aerossol é geralmente projetado para distribuir uma dose predeterminada de medicamento em cada acionamento através da válvula, a qual pode ser aberta ou pelo abaixamento da válvula enquanto o recipiente é mantido parado ou pelo abaixamento do recipiente enquanto a válvula é mantida parada.

Onde o recipiente do medicamento é um recipiente de aerossol, a válvula tipicamente compreende um corpo de válvula com uma porta de entrada através da qual uma formulação de aerossol de medicamento pode entrar pelo referido corpo da válvula, uma porta de saída através da qual o aerossol pode sair do corpo da válvula e um mecanismo de abrir/fechar através do qual o fluxo através da referida porta de saída é controlável.

A válvula pode ser uma válvula de deslizamento em que o mecanismo de abrir/fechar compreende um anel de vedação e aceitável pelo anel de vedação de uma haste da válvula com uma passagem dispensadora, a haste da válvula sendo móvel através de deslizamento no anel de uma posição de válvula fechada para válvula aberta na qual o interior do corpo da válvula está em comunicação com o exterior do corpo da válvula através da passagem dispensadora.

Tipicamente, a válvula é uma válvula de medição. Os volumes medidos são tipicamente de 10 a 100 μL , tais como 25 μL , 50 μL ou 63 μL . Adequadamente, o corpo da válvula define uma câmara de medição para medir uma quantidade de

formulação de medicamento e um mecanismo de abrir/fechar através do qual o fluxo através da porta de entrada para a câmara de medição é controlável. Preferivelmente, o corpo da válvula tem uma câmara de amostragem em comunicação com a câmara de medição através de uma segunda porta de entrada, a referida porta de entrada sendo controlável através de um mecanismo de abrir/fechar, regulando dessa forma o fluxo da formulação de medicamento na câmara de medição.

A válvula também pode compreender uma "válvula de aerossol de fluxo livre" com uma câmara e uma haste de válvula se estendendo para dentro da câmara e móvel em relação à câmara entre as posições de dispensação e de não-dispensação. A haste da válvula tem uma configuração e a câmara tem uma configuração interna de forma que um volume medido seja definido ali entre e de forma que durante o movimento entre sejam as posições não-dispensadoras e dispensadoras da haste da válvula seqüencialmente: (i) permita o fluxo livre de formulação de aerossol para dentro da câmara, (ii) defina um volume medido fechado para a formulação de aerossol pressurizado entre a superfície externa da haste da válvula e a superfície interna da câmara, e (iii) se mova com o volume medido fechado na câmara sem diminuir o volume do volume medido fechado até que o volume medido se comunique com uma passagem da saída, permitindo dessa forma a dispensação do volume medido da formulação de aerossol pressurizada. Uma válvula desse tipo é descrita na Patente Americana Nº 5.772.085. Adicionalmente, a distribuição intranasal dos presentes compostos

é eficaz.

Para formular uma composição nasal farmacêutica eficaz, o medicamento deve ser distribuído prontamente a todas as porções das cavidades nasais (os tecidos alvo) onde ele desempenha sua função farmacológica. Adicionalmente, o medicamento deve permanecer em contato com os tecidos alvos por períodos relativamente longos de tempo. quanto mais tempo o medicamento permaneça em contato com os tecidos alvos, o medicamento deve ser capaz de resistir àquelas forças nas passagens nasais que funcionam, para remover partículas do nariz. Tais forças, referidas como "depuração mucociliar", são reconhecidas como sendo extremamente eficazes na remoção de partículas do nariz de uma forma rápida, por exemplo, em 10-30 minutos do momento que as partículas entram no nariz.

Outras características desejadas de uma composição nasal são que ela não deve conter ingredientes os quais causem desconforto ao usuário, que ela tenha uma estabilidade e propriedades de vida de prateleira satisfatórias e que ela não inclua constituintes que sejam considerados prejudiciais ao ambiente, por exemplo, esgotadores de ozônio.

Um regime de dosagem adequado para a formulação da presente invenção quando administrada ao nariz poderia ser para o paciente inalar profundamente subsequente à cavidade nasal sendo limpa. Durante a inalação da formulação, poderia ser aplicado a uma narina enquanto a outra é manualmente comprimida. Esse procedimento poderia, dessa forma, ser repetido para a outra narina.

Uma forma de aplicar a formulação da presente invenção nas passagens nasais é pelo uso de uma bomba de pré-compressão. Mais preferivelmente, a bomba de pré-compressão será de um modelo VP7 produzido pela Valois SA.

5 Tal bomba é benéfica uma vez que ela assegura que a formulação não seja liberada até que uma força suficiente tenha sido aplicada, de outra forma, doses menores podem ser aplicadas. Outra vantagem da bomba de pré-compressão é que a atomização do borrifo é assegurada, uma vez que ele não
10 libera a formulação até que o limiar de pressão para a atomização eficaz do borrifo tenha sido alcançado. Tipicamente, o modelo VP7 pode ser usado com uma garrafa capaz de segurar 10-50 mL de uma formulação. Cada pulverização irá tipicamente distribuir 50-100 μ L de tal formulação; conseqüentemente, o modelo VP7 é capaz de fornecer pelo menos 100
15 doses medidas.

Composições de pulverização para distribuição tópica para o pulmão por inalação podem, por exemplo, ser formuladas como soluções ou suspensões aquosas ou como
20 aerossóis distribuídos a partir de embalagens pressurizadas, tais como um inalador de dose medida, com o uso de um propelente liquefeito adequado. Composições de aerossol adequadas para inalação podem ou ser uma suspensão ou uma solução e, geralmente, contêm o composto de Fórmula (I) ou
25 (Ia) opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapeuticamente ativo e um propelente adequado, tal como fluorcarbono ou clorofluorcarbono contendo hidrogênio ou suas misturas, particularmente hidrofluoralcenos, por

exemplo, diclorofluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoretano, 1,1,1,2,3,3,3-heptaflúor-n-propano ou uma mistura desses. Dióxido de carbono ou outro gás adequado também podem ser

5 usados como propelente. A composição de aerossol pode ser livre de excipiente ou pode opcionalmente conter excipientes de formulação adicionais bem conhecidos na técnica tais como tensoativos, por exemplo, ácido oléico ou lecitina e co-solventes, por exemplo, etanol. Formulações pressurizadas

10 serão geralmente retidas numa vasilha (por exemplo, numa vasilha de alumínio) fechada com uma válvula (por exemplo, uma válvula de medição) e ajustada num acionador fornecido com um bocal. Medicamentos para administração por inalação desejavelmente têm um tamanho de partícula controlado. O

15 tamanho de partícula ótimo para inalação no sistema bronquial é de geralmente 1-10 μm , preferivelmente 2-5 μm . Partículas com um tamanho acima de 20 μm são geralmente muito grandes quando inaladas para alcançar as vias aéreas pequenas. Para alcançar esses tamanhos de partícula, as

20 partículas do ingrediente ativo uma vez produzidas, podem ser reduzidas em tamanho por meios convencionais, por exemplo, por micronização. A fração desejada pode ser removida por separação por classificação de ar ou peneiração. Adequadamente, as partículas serão cristalinas quanto ao

25 formato. Quando um excipiente, tal como lactose, é empregado, geralmente, o tamanho de partícula do excipiente deve ser muito maior do que o medicamento inalado na presente invenção. Quando o excipiente é lactose, ele estará típica-

mente presente como lactose moída, em que não mais do que 85% de partículas de lactose terão um MMD de 60-90 μm e não menos do que 15% terão um MMD de menos do que 15 μm .

Pulverizadores intranasais podem ser formulados com veículos aquosos ou não-aquosos com a adição de agentes tais como agentes espessantes, sais de tampão ou ácido ou álcali para ajustar o pH, agentes ajustadores de isotonicidade ou antioxidantes.

Soluções para inalação por nebulização podem ser formuladas com um veículo aquoso com a adição de agentes tais como ácido ou álcali, sais de tampão, agentes ajustadores de isotonicidade ou antimicrobianos. Elas podem ser esterilizadas por filtração ou aquecimento numa autoclave, ou apresentadas como um produto não-estéril.

Adequadamente, a administração por inalação pode preferivelmente alvejar o órgão de interesse para doenças respiratórias, isto é, o pulmão, e fazendo isso, pode reduzir a dose eficaz necessária para ser distribuída ao paciente. Além disso, a administração por inalação pode reduzir a exposição sistêmica do composto, evitando dessa forma efeitos do composto fora do pulmão.

Para todos os métodos de uso aqui revelados para os compostos de Fórmula (I), o regime de dosagem oral diário irá preferivelmente ser de cerca de 0,05 até cerca de 80 mg/Kg de peso corporal total, preferivelmente de cerca de 0,1 até 30 mg/Kg, mais preferivelmente de cerca de 0,5 mg até 15 mg/Kg, administrados em uma ou mais doses diárias. O regime de dosagem parenteral diário de cerca de 0,1 até

cerca de 80 mg/Kg de peso corporal total, preferivelmente de cerca de 0,2 até cerca de 30 mg/Kg, e mais preferivelmente de cerca de 0,5 mg até 15 mg/Kg, administrados em uma ou mais doses diárias. O regime de dosagem tópica diário será
5 preferivelmente de 0,01 mg até 150 mg, administrado de uma a quatro vezes diariamente. O regime de dosagem de inalação diário será de cerca de 0,05 micrograma/Kg até cerca de 1 mg/Kg por dia, preferivelmente de cerca de 0,2 micrograma/Kg até cerca de 20 microgramas/Kg, administrados em uma ou mais
10 doses diárias. Será também reconhecido por uma pessoa versada na técnica que a quantidade ótima e o espaçamento das dosagens individuais de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmacologicamente aceitável seu serão determinados pela natureza e extensão da condição a ser tratada, da
15 forma, via e sítio de administração, e do paciente particular sendo tratado, e que tais ótimos podem ser determinados por técnicas convencionais. Será também percebido por uma pessoa versada na técnica que o andamento ótimo do tratamento, isto é, a quantidade de doses de um composto de
20 Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável seu dada por dia por um número definido de dias pode ser determinada pelos indivíduos versados na técnica usando o andamento convencional dos testes de determinação de tratamento.

Os novos compostos de Fórmula (I) também podem ser
25 usados em associação com o tratamento veterinário de animais, diferentes de humanos, necessitados da inibição da CSBP/p38 ou da inibição ou produção de citocina. Particularmente, doenças mediadas por CSBP/p38 para tratamento, terapêutica-

mente ou profilaticamente, em animais inclui estados de doença tais como aqueles aqui notados na seção de Métodos de Tratamento, mas particularmente infecções virais. Exemplos de tais vírus incluem, mas não estão limitados, a infecções por lentivírus tais como vírus de anemia infecciosa equina, vírus da artrite caprina, vírus visna ou vírus maedi ou infecções por retrovírus, tais como, porém sem se limitar, a vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da imunodeficiência bovina ou vírus da imunodeficiência canina ou outras infecções retrovirais.

Outro aspecto da presente invenção é um método de tratamento do frio comum ou da infecção viral respiratória causada pelo rinovírus humano (HRV), outros enterovírus, coronavírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou adenovírus num humano necessitado disso, cujo método compreende a administração ao referido humano de uma quantidade eficaz de um inibidor da CBSP/p38.

Outro aspecto da presente invenção é um método de tratamento, incluindo a profilaxia da pneumonia induzida por influenza, num humano necessitado disso, cujo método compreende a administração ao referido humano de uma quantidade eficaz de um inibidor da CBSP/p38.

A presente invenção também se refere ao uso do inibidor da CSBP/p38 quinase para o tratamento, incluindo a profilaxia, de inflamação associada com uma infecção viral de um rinovírus humano (HRV), outros enterovírus, coronavírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou adenovírus.

Particularmente, a presente invenção é direcionada ao tratamento de uma infecção viral num humano, a qual é causada pelo rinovírus humano (HRV), outros enterovírus, coronavírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou um adenovírus. Particularmente, a invenção é direcionada a infecções virais respiratórias que exacerbam asma (induzida por tais infecções), bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, otite média e sinusite. Enquanto a inibição da IL-8 ou outras citocinas pode ser benéfica no tratamento de um rinovírus pode ser conhecida, o uso de um inibidor da p38 quinase para tratar RHV ou outras infecções virais respiratórias causando o frio comum é considerado novo.

Deve ser notado que a infecção viral respiratória aqui tratada também pode estar associada com uma segunda infecção bacteriana, tal como otite média, sinusite ou pneumonia.

Para uso aqui, o tratamento pode incluir a profilaxia para uso num grupo de tratamento suscetível a tais infecções. Ele também pode incluir a redução dos sintomas de, melhoria dos sintomas de, redução da severidade de, redução da incidência de ou qualquer outra alteração na condição do paciente, o que melhora o resultado terapêutico.

Deve ser notado que o tratamento aqui não é direcionado para a eliminação ou tratamento do organismo viral por si só, mas é direcionado para o tratamento da infecção viral respiratória que exacerba outras doenças ou sintomas da doença, tais como asma (induzida por tais infecções),

bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, otite média e sinusite.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações dessa invenção
5 podem incluir outros agentes convencionais na técnica em consideração ao tipo de formulação em questão, por exemplo, aquelas adequadas para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

Os compostos e formulações farmacêuticas de acordo
10 com a invenção podem ser usados em combinação com ou incluir um ou mais agentes terapêuticos, por exemplo, selecionados de agentes antiinflamatórios, agentes anticolinérgicos (particularmente um antagonista do receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 ou M_3), agonistas do β_2 -adrenoreceptor, agentes antiinfectivos (por
15 exemplo, antibióticos, antivirais) ou antiistaminas. A invenção dessa forma fornece, num outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu juntamente com um ou mais outros agentes
20 terapêuticamente ativos, por exemplo, selecionados de um agente antiinflamatório (por exemplo, um corticosteróide ou um AINES), um agente anticolinérgico, um agonista β_2 -adrenoreceptor, um agente antiinfectivo (por exemplo, um antibiótico ou um antiviral) ou uma antiistamina. Um aspecto da
25 presente invenção são combinações compreendendo um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu juntamente com um corticosteróide, e/ou um anticolinérgico, e/ou

um inibidor da PDE-4. Combinações preferidas são aquelas compreendendo um ou dois outros agentes terapêuticos.

Será claro para uma pessoa versada na técnica que, onde apropriado, o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) pode(m) ser usado(s) na forma de sais (por exemplo, como sais de metais alcalinos ou de amina ou como sais de adição de ácido), ou promedicamentos, ou como ésteres (por exemplo, ésteres de alquil inferiores) ou como solvatos (por exemplo, hidratos) para otimizar a atividade e/ou estabilidade e/ou características físicas (por exemplo, solubilidade) do ingrediente terapêutico. Será também claro que onde apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados numa forma oticamente pura.

Outra combinação adequada da presente invenção compreende do composto da invenção juntamente com um agonista β_2 -adrenoreceptor.

Exemplos de agonistas β_2 -adrenoreceptores incluem salmeterol (o qual pode ser um racemato ou um enantiômero individual, tal como um R-enantiômero), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol ou terbutalina e seus sais, por exemplo, o sal de xinafoato do salmeterol, fenoterol ou terbutalina e seus sais, por exemplo, o sal de xinafoato do salmeterol, o sal de sulfato ou base livre do salbutamol ou o sal de fumarato do formoterol. Agonistas β_2 -adrenoreceptores de ação prolongada são preferidos, especialmente aqueles com um efeito terapêutico em relação a um período de 24 horas, tal como salmeterol ou formoterol.

Agonistas β_2 -adrenoreceptores de ação prolongada

adequados incluem aqueles descritos em WO02/66422A, WO02/270490, WO02/076933, WO03/024439, WO03/072539, WO03/091204, WO04/016578, WO04/022547, WO04/037807, WO04/037773, WO04/037768, WO04/039762, WO04/039766, WO01/42193 e WO03/042160, 5 cujas descobertas são aqui incorporadas por referência.

Agonistas β_2 -adrenoreceptores de ação prolongada são:

3-(4-{[6-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil)amino)hexil]óxi}butil)benzenossulfonamida;

10 3-(3-{[7-((2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil)amino)heptil]óxi}propil)benzenossulfonamida;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

15 4-{(1R)-2-[(6-{4-[(3-ciclopentilsulfonil)fenil]butóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol;

N-[2-hidroxil-5-[(1R)-1-hidróxi-2-[[2-4-[(2R)-2-hidróxi-2-feniletil]amino]fenil]etil]amino]etil]fenilforamida, e

20 N-2{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2(1H)-quinolinon-5-il)etilamina.

Agentes antiinflamatórios adequados incluem corticosteróides. Corticosteróides adequados os quais podem ser usados em combinação com os compostos da invenção são aqueles corticosteróides orais e inaláveis e seus promedica- 25 mentos, os quais têm uma atividade antiinflamatória. Exemplos incluem metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluormetílico do ácido $6\alpha, 9\alpha$ -diflúor- 17α -[(2-furanilcarbonil)óxi]- 11β -hidróxi- 16α -

metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, éster S-(2-oxotetraidrofurano-3S-il) do ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, éster S-fluormetílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -(1-metilciclopropilcarbonil)óxi-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, éster cianometílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico, ésteres de beclometasona (tais como o éster 17-propionato ou o éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (tais como o éster de furoato), triamcinolona acetona, rofleponida, ciclesonida (16 α ,17-[[(R)-cicloexilmetileno]bis(óxi)-11 β ,21-diidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona), propionato de butixocort, RPR-106541 e ST-126. Corticosteróides preferidos incluem propionato de fluticasona, éster S-fluormetílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, e éster S-fluormetílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico, mais preferivelmente éster S-fluormetílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotiólico.

25 Compostos não-esteroidais com agonismo glicocorticoide que podem possuir seletividade para a transrepressão sobre a transativação e que podem ser úteis na terapia de combinação incluem aqueles cobertos nas seguintes patentes:

WO03/082827, WO01/10143, WO98/54159, WO04/005229, WO04/
 009016, WO04/009017, WO04/018429, WO03/104195, WO03/082787,
 WO03/082280, WO03/059899, WO03/101932, WO02/02565, WO01/
 16128, WO00/66590, WO03/086294, WO04/026248, WO03/061651,
 5 WO03/08277.

Agentes antiinflamatórios adequados incluem fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINESS).

AINESS adequados incluem cromoglicato de sódio, nedocromil sódico, inibidores da fosfodiesterase (PDE) (por
 10 exemplo, teofilina, inibidores da PDE4 ou inibidores da PDE3/PDE4 misturados), antagonistas do leucotrieno, inibidores da síntese de leucotrieno (por exemplo, montelukast), inibidores da iNOS, inibidores da triptase e da elastase, antagonistas da beta-2 integrina e agonistas ou antagonistas
 15 do receptor de adenosina, tais como antagonista CCR3) ou inibidores da síntese de citocina, ou inibidores da 5-lipoxigenase. Outros agonistas β_2 -adrenoceptores adequados incluem salmeterol (por exemplo, como o xinafoato), salbutamol (por exemplo, como o sulfato ou a base livre), formoterol (por exemplo, como o fumarato), fenoterol ou terbutalina e seus sais. Um iNOS (inibidor da óxido nítrico sintase induzível) é preferivelmente para administração oral. Inibidores da iNOS adequados incluem aqueles descritos em
 20 WO93/13055, WO98/30537, WO02/50021, WO95/34534 e WO99/62875.
 25 Inibidores de CCR incluem aqueles revelados na WO02/26722.

Outra modalidade da invenção é o uso do composto de uma Fórmula (I) ou (Ia) em combinação com um inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE4) ou com um inibidor da PDE3/PDE4

combinado. O inibidor PDE4 específico útil nesse aspecto da invenção pode ser qualquer composto que seja conhecido por inibir a enzima PDE4 ou o qual seja descoberto por agir como um inibidor da PDE4, e os quais são somente inibidores da PDE4, não compostos os quais inibem outros membros da família da PDE assim como a PDE4. Geralmente, é preferível usar um inibidor da PDE4 o qual tenha uma proporção de IC_{50} de cerca de 0,1 ou mais quanto à IC_{50} para a forma catalítica da PDE4 a qual se liga ao rolipram com uma alta afinidade dividida pela IC_{50} para a forma a qual se liga ao rolipram com uma baixa afinidade. Para os propósitos dessa descoberta, o sítio catalítico do AMPc o qual se liga ao rolipram R e S com uma baixa afinidade é denominado o sítio de ligação de "baixa afinidade" (LPDE4) e a outra forma desse sítio catalítico a qual se liga ao rolipram com uma alta afinidade é denominada o sítio de ligação de "alta afinidade" (HPDE4). Esse termo "HPDE4" não deve ser confundido com o termo "hPDE4" o qual é usado para denotar a PDE4 humana.

Um método para determinar as proporções de IC_{50} s é estabelecido na Patente Americana N° 5.998.428, a qual é incorporada aqui completamente por referência conforme ensinado na demonstração aqui. Ver também o pedido PCT WO 00/51599 para outra descrição do referido ensaio. Numa modalidade, os inibidores da PDE de uso nessa invenção serão aqueles compostos os quais têm uma proporção terapêutica salutar, isto é, compostos os quais preferivelmente inibem a atividade catalítica do AMPc onde a enzima está na forma que

se liga ao rolipram com uma baixa afinidade, reduzindo dessa forma os efeitos colaterais os quais aparentemente estão ligados à inibição da forma a qual se liga ao rolipram com uma alta afinidade. Outra forma de estabelecer isso é que os compostos terão uma proporção de IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior quanto à IC_{50} para a forma catalítica da PDE4 a qual se liga ao rolipram com uma alta afinidade dividida pela IC_{50} para a forma a qual se liga ao rolipram com uma baixa afinidade.

Uma outra distinção desse padrão é aquele em que o inibidor da PDE4 tem uma proporção de IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior; a referida proporção é a proporção do valor de IC_{50} para competir com a ligação de 1 nM de [3H]R-rolipram à uma forma de PDE4 a qual se liga ao rolipram com uma alta afinidade em relação ao valor de IC_{50} para inibir a atividade catalítica da PDE4 de uma forma a qual se liga ao rolipram com uma baixa afinidade usando 1 μM de [3H]AMPC como o substrato.

Compostos da PDE adequados são ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)cicloexan-1-carboxílico, 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil)cicloexano-1-ona e cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluormetoxifenil)cicloexano-1-ol]; esses são exemplos de compostos os quais se ligam preferivelmente ao sítio de ligação de baixa afinidade e os quais têm uma proporção de IC_{50} de 0m1 ou maior.

Outros compostos de interesse incluem: compostos estabelecidos na Patente Americana N° 5.552.438, emitida em

3 de setembro de 1996; essa patente e os compostos que ela revela são aqui incorporados por completo por referência. O composto de interesse particular, o qual é revelado na Patente Americana No. 5.552.438, é o ácido cis-4-ciano-4-[3-

5 (ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]cicloexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomalast) e seus sais, ésteres, promedicamentos ou formas físicas; AWD da elbion (Hofgen, N. et al. 15° EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 Set, Edinburgh) 1998, Abst. P.98; No. de referência CAS 247584020-9); um

10 derivado de 9-benziladenina nomeado NCS- 613 (INSERM); D-4418 da Chiroscience e Schering-Plough; um inibidor da PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) e atribuído à Pfizer; um derivado de benzodioxol revelado por Kyowa Hakko em WO99/16766; K-34 da Kyowa Hakko; V-11294A da

15 Napp (Landells, LJ. et al. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 Set, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (N° de referência CAS 162401-32-3) e uma ftalazinona (WO99/47505, a descoberta da qual é por meio disto incorporada por referência) de Byk-Gulden; Pumafen-

20 trina, (-)-p-[(4 α R*,10bS*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8-metóxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida a qual é uma mistura de inibidor PDE3/PDE4 a qual foi preparada e publicada por Byk-Gulden, agora Altana; arofilina sob desenvolvimento por Almirall-Prodesfarma;

25 VM554/UM565 da Vernalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162) e T2585. Outros inibidores da PDE-3/PDE4 misturados e PDE-4 incluem aqueles listados na WO01/13953, a descoberta do qual é por

meio disto incorporada por referência.

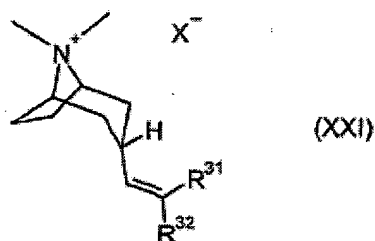
Agentes anticolinérgicos adequados são aqueles compostos que agem como antagonistas no receptor muscarínico, particularmente aqueles compostos os quais são antagonistas dos receptores M_1 e M_2 . Compostos exemplares incluem os alcalóides das plantas beladona, conforme ilustrado pelas relações de atropina, escopolamina, homatropina, isociamina; esses compostos são normalmente administrados como um sal, sendo aminas terciárias. Esses fármacos, particularmente as formas de sal, são prontamente disponíveis a partir de uma variedade de fontes comerciais ou podem ser feitos ou preparados a partir de dados de literatura, a saber:

Atropina - CAS-51-55-8 ou CAS-51-48-1 (forma anidra), sulfato de atropina - CAS-5908-99-6; óxido de atropina - CAS-4438-22-6 ou seu sal de HCl - CAS-4574-60-1 e nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0; Homatropina - CAS-87-00-3, sal de bromidrato - CAS-51-56-9, sal de metilbrometo - CAS-80-49-9; hiosciamina (d,I) - CAS-101-31-5 sal de bromidrato - CAS-306-03-6 e sal de sulfato - CAS-6835-16-1; e escopolamina - CAS-51-34-3, sal de bromidrato - CAS-6533-68-2, sal de metilbrometo - CAS-155-41-9.

Anticolinérgicos adequados para uso aqui incluem, mas não estão limitados, a ipratrópio (por exemplo, como o brometo), vendido sob o nome Atrovent, oxitrópio (por exemplo, como o brometo) e tiotrópio (por exemplo, como o brometo) (CAS-139404-48-1). Também de interesse são: metantelina (CAS-53-46-3), brometo de propantelina (CAS-50-34-9), brometo de metil anisotropina ou Valpin 50 (CAS-80-50-2),

brometo de clidínio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), iodeto de isopropamida (CAS-71-81-8), brometo de mepenzolato (Patente Americana No. 2.918.408), cloreto de tridiexetila (Pathilone, CAS-4310-35-4), e metilsulfato
 5 hexociclium (Tral, CAS-115-63-9). Ver também cloridrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), cloridrato de triexifenidila (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 ou metoctramina, e os compostos revelados na WO 01/04118, a
 10 descoberta dos quais é por meio disto incorporada por referência.

Outros agentes anticolinérgicos adequados incluem compostos de fórmula (XXI), os quais são revelados no pedido de Patente Americana No. 60/487981:



15 nos quais a orientação preferida da cadeia alquílica ligada ao anel tropano é endo;

R^{31} e R^{32} são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de grupos alquil de cadeia linear ou ramificada com preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono, grupos cicloalquil com de 5 a 6 átomos de carbono,
 20 grupos cicloalquil-alkil com de 6 a 10 átomos de carbono, 2-tienil, 2-piridil, fenil, fenil substituído com um grupo alquil não tendo em excesso de 4 átomos de carbono e fenil.

substituído cm um grupo alcóxi não tendo em excesso de 4 átomos de carbono;

X^- representa um ânion associado com a carga positiva do átomo N.

5 X^- pode ser, mas não está limitado, a cloreto, brometo, iodeto, sulfato, benzenossulfonato e toluenossulfonato, incluindo, por exemplo:

brometo de (3-endo)-3-(2,2-di-2-tieniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

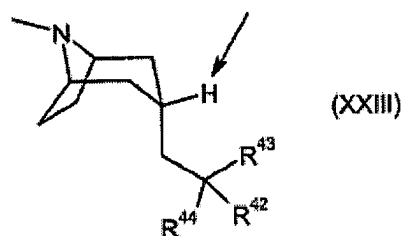
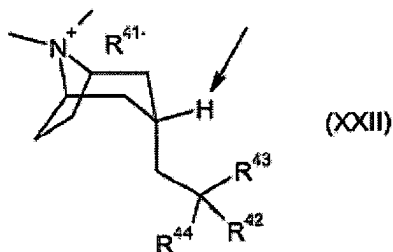
10 brometo de (3-endo)-3-(2,2-difeniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

4-metilbenzenossulfonato de (3-endo)-3-(2,2-difeniletênil)-8,8-dimetil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

15 brometo de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-tienil)etênil]-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano; e/ou

brometo de (3-endo)-8,8-dimetil-3-[2-fenil-2-(2-piridinil)etênil]-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano.

20 Outros agentes anticolinérgicos adequados incluem compostos de fórmula (XXII) ou (XXIII), os quais são revelados no pedido de patente americana 60/511009:



em que:

o átomo H indicado está na posição exo;

R^{41} representa um ânion associado com a carga

positiva do átomo N, R^{41} pode estar, mas não é limitado, a cloreto, brometo, iodeto, sulfato, benzenossulfonato e toluenossulfonato;

R^{42} e R^{43} são independentemente selecionados do grupo consistindo de cadeia linear ou ramificada de grupos alquil inferiores (com preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono), grupos cicloalquil (com de 5 a 6 átomos de carbono), cicloalquil-alquil (com de 6 a 10 átomos de carbono), heterocicloalquil (com de 5 a 6 átomos de carbono) e N ou O como o heteroátomo, heterocicloalquil-alquil (com de 6 a 10 átomos de carbono) e N ou O como o heteroátomo, aril, aril opcionalmente substituído, heteroaril e heteroaril opcionalmente substituído;

R^{44} é selecionado do grupo consistindo de alquil (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{12}), heterocicloalquil (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)cicloalquil (C_3-C_{12}), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquil (C_3-C_7), aril, heteroaril, alquil (C_1-C_6)aril, alquil (C_1-C_6)-heteroaril, $-OR^{45}$, $-CH_2OR^{45}$, $-CH_2OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2O(CO)R^{46}$, $-CO_2R^{47}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$, $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$, $-CON(R^{47})(R^{48})$, $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$, $-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$, $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$, $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$;

R^{45} é selecionado do grupo consistindo de alquil (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)cicloalquil (C_3-C_{12}), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquil (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)-aril, alquil (C_1-C_6)heteroaril;

R^{46} é selecionado do grupo consistindo de alquil (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_{12}), heterocicloalquil (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)cicloalquil (C_3-C_{12}), alquil (C_1-C_6)heterociclo-

alquil(C₃-C₇), aril, heteroaril, alquil(C₁-C₆)-aril, alquil (C₁-C₆)-heteroaril;

R⁴⁷ e R⁴⁸ são, independentemente, selecionados do grupo consistindo de H, alquil (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₁₂),
 5 heterocicloalquil (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)cicloalquil (C₃-C₁₂), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquil (C₃-C₇), alquil (C₁-C₆)-aril e alquil (C₁-C₆)-heteroaril.

Exemplos representativos incluídos são:

Iodeto de (endo)-3-(2-metóxi-2,2-ditiofen-2-ile-
 10 til)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,
 2-difenilpropionitrila;

(Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifeniletil)-8-azabicciclo
 [3,2,1]octano;

15 3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,
 2-difenilpropionamida;

Ácido 3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropiônico;

Iodeto de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-
 20 dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8,8-
 dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,
 2-difenilpropan-1-ol;

25 N-benzil-3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropionamida;

Iodeto de (Endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletil)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

1-benzil-3-[3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-uréia;

1-etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-uréia;

5 N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-acetamida;

N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-benzamida;

3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2
10 -ditiofen-2-ilpropionitrila;

Iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-benzenossulfonamida;

15 [3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-uréia;

N-[3-((endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropil]-metanossulfonamida; e/ou

Brometo de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilmetanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano.
20

Compostos preferidos úteis na presente invenção incluem:

Iodeto de (endo)-3-(2-metóxi-2,2-ditiofen-2-iletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;
25

Iodeto de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (Endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8,8-

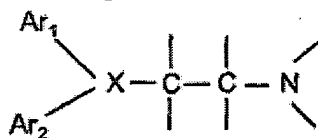
dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Iodeto de (Endo)-3-(2-carbamoil-2,2-difeniletil)-
8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Iodeto de (endo)-3-(2-ciano-2,2-ditiofen-2-ile-
5 til)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano; e/ou

Brometo de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenilmeta-
noil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octa-
no.

Antiistaminas adequadas (também referidas como
10 antagonistas do receptor H_1) incluem qualquer um ou mais dos
numerosos antagonistas conhecidos os quais inibem os recep-
tores H_1 , e que sejam seguros para uso humano. Todos são
inibidores reversíveis e competitivos da interação da hista-
mina com os receptores H_1 . A maioria desses inibidores, a
15 maioria antagonistas de primeira geração, têm uma estrutura
central, a qual pode ser representada pela seguinte fórmula:



Essa estrutura generalizada representa três tipos
de antiistaminas geralmente disponíveis: etanolaminas,
etilenodiaminas e alquilaminas. Além disso, outras antiis-
20 taminas de primeira geração incluem aquelas as quais podem
ser caracterizadas como baseadas em piperizina e em
fenotiazinas. Antagonistas de segunda geração, os quais são
não-sedativos, têm uma relação de estrutura-atividade pelo
fato de que eles retêm o grupo etileno central (as
25 alquilaminas) ou mimetizam o grupo amino terciário com
piperizina ou piperidina. Antagonistas exemplares são como

se segue:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, cloridrato de difenilidramina e dimenidrinato.

5 Etilenodiaminas: maleato de pirilamina, HCl de tripelenamina e citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorofeniramina e seus sais, tais como o sal de maleato, e acrivastina.

Piperazinas: HCl de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, HCl de ciclizina, lactato de ciclizina, HCl de
10 meclizina e HCl de cetirizina.

Piperidinas: astemizol, HCl de levocabastina, loratadina ou seu análogo descarboetóxi e terfenadina e cloridrato de fexofenadina ou outro sal farmacêuticamente aceitável.

15 Cloridrato de azelastina é ainda outro antagonista do receptor H_1 o qual pode ser usado em combinação com um inibidor da PDE4.

As combinações referidas acima podem ser convenientemente apresentadas para uso na forma de uma formulação
20 farmacêutica e, conseqüentemente, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação conforme definido acima, juntamente com um diluente ou veículo fisiologicamente aceitável representam um outro aspecto da invenção.

Os compostos individuais de tais combinações podem
25 ser administrados ou seqüencialmente ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. Doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos serão prontamente percebidas pelos indivíduos versados na técnica.

A invenção será agora descrita por referência aos seguintes exemplos biológicos os quais são meramente ilustrativos e não são para serem construídos como uma limitação do escopo da presente invenção.

5

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Os efeitos inibitórios da citocina dos compostos da presente invenção podem ser determinados pelos seguintes ensaios *in vitro*:

Ensaio para interleucina-1 (IL-1 beta), interleucina-8 (IL-8) e Fator de Necrose Tumoral (TNF α) são bem conhecidos na técnica, e podem ser encontrados numa variedade de publicações e patentes. Ensaio representativo adequado para uso aqui estão descritos em Adams *et al.*, US 5.593.992, cuja descoberta é incorporada por referência na sua totalidade.

É reconhecido que os respectivos ensaios aqui podem correr múltiplas vezes para compostos particulares de Fórmula (I) a (Ia), etc. conforme descrito aqui. A determinação da atividade, conforme reportada nesses ensaios, será baseada na média ou mediana desses valores.

Interleucina-1 (IL-1)

Monócitos do sangue periférico humano são isolados e purificados ou a partir de preparações de sangue fresco a partir de doadores voluntários, ou a partir de plasma coagulado de banco de sangue, de acordo com o procedimento de Colotta *et al.*, J Immunol, 132, 936 (1984), ou outro procedimento adequado, tal como a seleção positiva usando contas de MACS CD14+. Esses monócitos (1×10^6) são

plaqueados em placas de 24, 48, 96 ou 384 poços numa concentração de 1-2 milhões/mL por poço. As células são deixadas aderir por 2 horas, depois do tempo no qual células não-aderentes podem ser removidas por lavagem suave. Compostos de teste são, a seguir, adicionados às células por 1 h antes da adição de lipopolissacarídeo (50-200 ng/mL), e as culturas são incubadas a 37°C por mais 24 h. No final desse período, os sobrenadantes da cultura são removidos e clarificados de células e de todos os fragmentos. Os níveis de IL-1 beta no sobrenadante livre de células são, a seguir, determinados pelo imunoensaio ligado a enzima (ELISA) ou outro procedimento baseado em anticorpo.

Ensaio de TNF *in vivo*:

(1) Griswold et al, Drugs Under Exp, and Clinical Res., XIX (6), 243-248 (1993); ou

(2) Boehm, et al, Journal of Medicinal Chemistry 39, 3929-3937 (1996)

cujas descobertas são incorporadas aqui por referência na sua totalidade.

20 Produção de TNF α induzida por LPS em camundongos e ratos

Para avaliar a inibição *in vivo* da produção de TNF α induzida por LPS em roedores, tanto camundongos quanto ratos são injetados com LPS.

Método do camundongo

25 Camundongos machos Balb/c do Charles River Laboratories são pré-tratados (30 minutos) com composto ou veículo. Depois do tempo de pré-tratamento de 30 min, é dado aos camundongos LPS lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*

de sorotipo 055-B5, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a 25 ug/camundongo em 25 uL de salina tamponada com fosfato (pH 7,0) intraperitonealmente. Duas horas depois os camundongos são mortos por inalação de CO₂ e as amostras de sangue são coletadas por dessangramento em tubos de coleta de sangue heparinizado e estocadas em gelo. As amostras de sangue são centrifugadas e o plasma é coletado e estocado a -20 °C até ser ensaiado para o TNF α por ELISA.

Método do rato

10 Ratos machos Lewis do Charles River Laboratories são pré-tratados em vários momentos com composto ou veículo. Depois do tempo de pré-tratamento determinado, é dado aos ratos LPS (lipopolissacarídeo de *Escherichia coli* de sorotipo 055-B5, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a 3,0 mg/Kg
15 intraperitonealmente. Os ratos são mortos por inalação de CO₂ e as amostras de sangue são coletadas de cada rato por punção cardíaca 90 minutos depois da injeção de LPS. As amostras de sangue são centrifugadas e o plasma é coletado para análise por ELISA para os níveis de TNF α .

20 Método de ELISA

Os níveis de ELIS foram medidos usando um ELISA sanduíche, Olivera et al., Circ. Shock, 37, 301-306, (1992), cuja descoberta é incorporada por referência na sua totalidade aqui, usando um TNF α anti-murino monoclonal de hêmster
25 (Genzyme, Boston, MA) como o anticorpo de captura e um TNF α anti-murino de coelho policlonal (Genzyme) como o segundo anticorpo. Para a detecção, um anticorpo anti-coelho de cabra conjugado com peroxidase (Pierce, Rockford, IL) foi adicio-

nado, seguido por um substrato para a peroxidase (1 mg/mL de ortofenilenodiamina com 1% de peróxido de uréia). Os níveis de TNF α nas amostras de plasma de cada animal foram calculados a partir de uma curva padrão gerada com TNF α de murino recombinante (Genzyme).

Produção de citocina estimulada por LPS em sangue total humano

Ensaio: Concentrações do composto teste foram preparadas em concentrações de 10x e LPS preparado em 1 ug/mL (conc, final de 50 ng/mL de LPS) e adicionadas em volumes de 50 uL em tubos de eppendorf de 1,5 mL. Sangue total humano heparinizado foi obtido a partir de voluntários saudáveis e foi dispensado em tubos de eppendorf ou em placas com múltiplos poços contendo compostos e LPS em volumes de 0,2-0,4 mL e os tubos foram incubados a 37°C. Em alguns estudos, o composto foi incubado com sangue por até 30 min antes da adição de LPS. Depois de 4 horas de incubação, os tubos ou placas foram centrifugados para remover as células e o plasma foi retirado e congelado a -80°C.

Medição de citocina: IL-beta ou TNF alfa foram quantificados usando um ELISA padronizado, ou uma tecnologia similar. Concentrações de IL-beta ou de TNF alfa foram determinadas a partir de curvas-padrão de citocina apropriada e os valores de IC50 para o composto teste (concentração que inibiu 50% da produção de citocina estimulada por LPS) foram calculados por análise de regressão linear.

Resultados

Os compostos poderiam ser considerados ativos nesse ensaio se eles demonstrassem uma IC50 menor do que 10 uM até

cerca de uma IC50 menor do que 0,0001 uM.

Compostos representativos de Fórmula (I) e (Ia), conforme descrito nos Exemplos 3, 4, 21(c), 22, 24, 25, 27, 29, 30, 31(e), 32, 35, 37(b), 38, 40, 44, 46, 47, 54, 56(d), 57- 66, 68-78, 79(c), 82, 87, 99, 101-105, 107, 109, 118(b). 122-125, 128 e 129 foram testados no ensaio acima e foram constatados como ativos.

Os compostos dos Exemplos 93, 97(b) e 100 demonstraram uma IC50 maior do que 1,0 uM nesse ensaio. Enquanto esses compostos foram descobertos como inibidores de mais do que 50% em 1 uM de TNF-alfa, poderia esperar que alguns desses, no reteste, com concentrações crescentes, alcançassem 50% de inibição.

Ensaio da CSBP/p38 quinase:

Esse ensaio mede a transferência de ^{32}P catalisada pela CSBP/p38 de $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ para um resíduo de treonina num receptor de fator de crescimento epidérmico peptídeo derivado do (EGFR) (T669) com a seguinte sequência: KRELVEPLTPSGEAPNQALLR (resíduos 661-681). (Ver Gallagher et al., "Regulation of Stress Induced Cytokine Production by Pyridinyl Imidazoles: Inhibition of CSBP Kinase", BioOrganic & Medicinal Chemistry, 1997, 5, 49-64).

As reações foram executadas numa placa de 96 poços de fundo redondo (da Corning) num volume de 30 mL. As reações continham (na concentração final): HEPES 25 mM, pH 7,5; MgCl_2 8 mM; ATP 0,17 mM (o $K_m[\text{ATP}]$ da P38 (ver Lee et al., Nature 300, n72 pg. 639-746 (Dez. 1994))); 2,5 uCi de $[\text{g}\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$; ortovanadato de sódio 0,2 mM; DTT 1 mM; 0,1% de

BSA; 10% de glicerol; peptídeo T669 0,67 mM; e 2-4 nM de p38
ativada e purificada expressa por leveduras. As reações
foram iniciadas pela adição de [gama-32P]Mg/ATP, e incubadas
por 25 min a 37°C. Inibidores (dissolvidos em DMSO) foram
5 incubados com a mistura reacional em gelo por 30 minutos
antes da adição de 32P-ATP. A concentração final de DMSO foi
de 0,16%. As reações foram terminadas pela adição de 10 uL
de ácido fosfórico 0,3 M, e o peptídeo fosforilado foi
isolado a partir das reações pela sua captura em filtros de
10 fosfocelulose p81. Filtros foram lavados com ácidos fosfó-
ricos de 75 mM, e o 32P incorporado foi quantificado usando
um contador de cintilação beta. Sob essas condições, a
atividade específica da p38 foi de 400-450 pmol/pmol de
enzima, e a atividade foi linear por até 2 horas de
15 incubação. Os valores da atividade da quinase foram obtidos
depois de subtrair os valores gerados na ausência de
substrato, os quais foram de 10-15% dos valores totais.

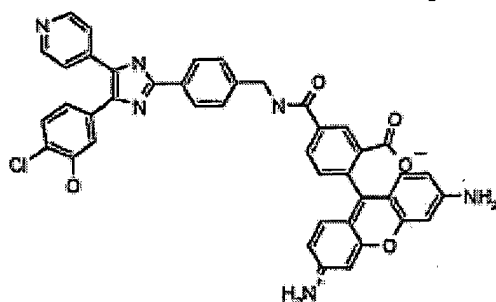
Ensaio de ligação da quinase de anisotropia de
fluorescência - Volume padrão

20 A enzima quinase, o ligante fluorescente e uma
concentração variável de composto teste são incubados juntos
para alcançar o equilíbrio termodinâmico sob condições de
forma que na ausência do composto teste o ligante fluores-
cente esteja significativamente ligado à enzima (> 50%) e na
25 presença de uma concentração suficiente (> 10 x K_i) de um
potente inibidor a anisotropia do ligante fluorescente não-
ligado é mensuravelmente diferente do valor ligado.

A concentração da enzima quinase deve ser preferi-

velmente $\geq 2 \times K_f$. A concentração de ligante fluorescente requerida irá depender da instrumentação usada, e das propriedades fluorescentes e físico-químicas. A concentração usada deve ser mais baixa do que a concentração da enzima
 5 quinase, e preferivelmente menor do que a metade da concentração da enzima quinase.

O ligante fluorescente é o seguinte composto:



o qual é derivado de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol e verde rodamina.

10 p38 α recombinante humana foi expressa como uma proteína marcada com GST. Para ativar essa proteína, 3,5 μ M de p38 α inativada foi incubado em 50 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,1 mM de EGTA, 0,1% de 2-mercaptoetanol, 0,1 mM de vanadato de sódio, 10 mM de MgAc, 0,1 mM de ATP com 200 nM de MBP-
 15 MKK6 DD a 30 graus por 30 min. Depois da ativação, a p38 α foi repurificada e a atividade foi avaliada usando um ensaio de ligação a um filtro padrão.

Protocolo: todos os componentes são dissolvidos em tampão de composição HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM,
 20 DTT 1 mM, MgCl₂ 12,5 mM com concentrações finais de 12 nM de p38 α e 5 nM de ligante fluorescente. 30 μ L dessa mistura reacional é adicionado aos poços contendo 1 μ L de várias composições de composto de teste (0,28 nM-16,6 μ M final) ou

veículo DMSO (3% final) em placa de microtitulação preta de 384 poços NUNC e equilibrada por 30-60 min em temperatura ambiente. Anisotropia de fluorescência é lida no Molecular Devices Acquest (excitação a 485 nm/emissão a 535 nm).

5 Definições: K_i = constante de dissociação para ligação do inibidor

K_f = constante de dissociação para a ligação do ligante fluorescente

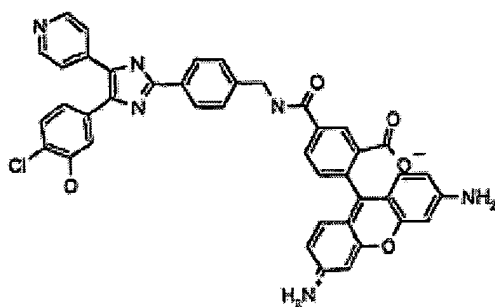
Ensaio de pequeno volume de ligação da quinase de

10 anisotropia de fluorescência

A enzima quinase, ligante fluorescente e uma concentração variável de composto teste foram incubados juntos para alcançar o equilíbrio termodinâmico sob condições de forma que na ausência do composto teste o ligante fluorescente esteja significativamente ligado à enzima (> 50%) e na presença de uma concentração suficiente (> 10 x K_i) de um inibidor potente a anisotropia do ligante fluorescente não-ligado é mensuravelmente diferente do valor ligado.

20 A concentração da enzima quinase deveria ser de preferivelmente 2 x K_f . A concentração do ligante fluorescente requerida irá depender da instrumentação usada, e das propriedades fluorescentes e físico-químicas. A concentração usada deve ser mais baixa do que a concentração da enzima quinase, e preferivelmente menor do que metade da concentração da enzima quinase.

O ligante fluorescente é o seguinte composto:



o qual é derivado de 5-[2-(4-aminometilfenil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il]-2-clorofenol e verde rodamina.

p38 α humana recombinante foi expressa como uma proteína marcada com GST. Para ativar essa proteína, 3,5 μ M de p38 β inativa foi incubada em 50 mM de Tris-HCl pH 7,5, 0,1 mM de EGTA, 0,1% de 2-mercaptoetanol, 0,1 mM de vanadato de sódio, 10 mM de MgAc, 0,1 mM de ATP com 200 nM de MBP-MKK6 DD a 30 graus por 30 min. Depois da ativação, a p38 α foi repurificada e a atividade foi avaliada usando um ensaio de ligação a filtro padrão.

Protocolo: todos os componentes são dissolvidos em tampão de composição HEPES 62,5 mM, pH 7,5, CHAPS 1,25 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 12,5 mM com concentrações finais de 12 nM de p38 α e 5 nM de ligante fluorescente. 30 μ L dessa mistura reacional é adicionado aos poços contendo 0,1 μ L de várias composições de composto de teste (0,02 nM-25 μ M final) ou veículo DMSO (1,7% final) em placa de microtitulação preta de 384 poços de baixo volume Greiner e equilibrada por 30-60 min em temperatura ambiente. Anisotropia de fluorescência é lida no Molecular Devices Acquest (excitação a 485 nm/emissão a 535 nm).

Definições: K_i = constante de dissociação para ligação do inibidor

K_f = constante de dissociação para a ligação do ligante fluorescente

É notado que há dois formatos de ensaio acima para o ensaio de ligação da quinase de anisotropia fluorescente.

5 A única diferença entre esses dois ensaios é o volume usado e o tipo de placa. Foi demonstrado que não há diferença na potência entre os dois formatos, e que os ensaios são considerados como sendo equivalentes. Os resultados aqui descritos podem ter sido efetuados em qualquer um de formatos
10 do ensaio e não são diferenciados como para qual.

Resultados

Compostos são considerados ativos nesse ensaio se eles demonstram uma pIC50 maior do que 4,6 até cerca de uma pIC50 de 9,0.;

15 Compostos representativos de Fórmula (I) e (Ia), conforme descrito nos Exemplos 1(d), 2(b), 3 a 6, 7(c), 7(d), 8, 11, 12c, 13, 17, 18e, 19(a), 19(c), 20, 21(a), 21(c), 22 a 30, 31(e), 32, 34, 35, 36, 37a, 37b, 38 a 55, 56(d), 57 a 61 a 78, 79(c), 80(a), 80(b), 81 a 95, 97(b), 98 a 112,
20 113(b), 114(b), 115, 116b, 116(c), 117, 118a, 118b, 119 a 121, e 202c foram testados no ensaio acima e os valores de pIC50 foram demonstrados como estando entre 5,1 e 8,4.

Os compostos do Exemplo 1(a), Exemplo 9, Exemplo 96(d) e Exemplo 114d não demonstraram uma IC50 numa concentração inferior do que cerca de 16 μ M resultando numa pIC50
25 menor do que 4,8 nesse ensaio.

ENSAIO DE TR-FRET

Ensaio de quinase padrão de transferência de energia de

ressonância de fluorescência separado por tempo

A p38 α recombinante humana foi expressa como uma proteína marcada com His. Para ativar essa proteína, 3 μ M de p38 α inativado foi incubado em 200 mM de Hepes pH 7,4, 625 mM de NaCl, 1 mM de DTT com 27 nM de MKK6A ativo (Upstate), 1 mM de ATP e 10 mM de MgCl₂. A atividade da p38 α ativada por MKK6 foi avaliada usando um ensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência separada por tempo (TR-FRET).

10 GST-ATF2 biotinilado (resíduos 19-96, 400 nM final), ATP (125 M final) e MgCl₂ (5 mM final) em tampão de ensaio (40 HEPES pH 7,4, 1 mM de DDT) foram adicionados aos poços contendo 1 μ L de várias concentrações de composto ou veículo DMSO (3% final) em placa preta de 384 poços NUNC. A
15 reação foi iniciada pela adição de p38 MKK6 ativada (100 pM final) para produzir um volume total de 30 μ L. A reação foi incubada por 120 minutos em temperatura ambiente, a seguir terminou pela adição de 15 μ L de EDTA 100 mM pH 7,4. O reagente de detecção (15 μ L) em tampão (HEPES 100 mM pH
20 7,4, NaCl 150 mM, 0,1% p/v de BSA, 1 mM de DTT) contendo anticorpo policlonal antifosfotreonina-ATF2-71 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, EUA) marcado com quelato de európio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlândia) e estreptavidina marcada com APC (Prozyme, São Leandro,
25 Califórnia, EUA) foi adicionado e a reação foi ainda incubada por 60 minutos em temperatura ambiente. O grau de fosforilação de GST-ATF2 foi medido usando um leitor de placas Packard Discovery (Perkin-Elmer Life Sciences,

Pangbourne, RU) como uma proporção de sinal de transferência de energia a 665 nm específica em relação ao sinal a 620 nm de európio de referência.

Ensaio de pequeno volume de quinase de energia de
ressonância de fluorescência separada pelo tempo

A p38 α recombinante humana foi expressa como uma proteína marcada com His. Para ativar essa proteína, 3 μ M de p38 α inativado foi incubado em 200 mM de Hepes pH 7,4, 625 mM de NaCl, 1 mM de DTT com 27 nM de MKK6A ativo (Upstate), 1 mM de ATP e 10 mM de MgCl₂. A atividade da p38 α ativada por MKK6 foi avaliada usando um ensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência separada por tempo (TR-FRET).

GST-ATF2 biotinilado (resíduos 19-96, 400 nM final), ATP (125 M final) e MgCl₂ (5 mM final) em tampão de ensaio (40 HEPES pH 7,4, 1 mM de DDT) foram adicionados aos poços contendo 0,1 uL de várias concentrações de composto ou veículo DMSO (1,7% final) em placa preta de 384 poços de pouco volume Greiner. A reação foi iniciada pela adição de p38 MKK6 ativada (100 pM final) para produzir um volume total de 6 uL. A reação foi incubada por 120 minutos em temperatura ambiente, a seguir foi terminada pela adição de 3 uL de reagente de detecção em tampão (100 mM de HEPES pH 7,4, NaCl 150 mM, 0,1% p/v de BSA, 1 mM de DTT) contendo anticorpo policlonal antifosfotreonina-ATF2-71 (Cell Signalling Technology, Beverly Massachusetts, EUA) marcado com quelato de európio W-1024 (Wallac OY, Turku, Finlândia) e estreptavidina marcada com APC (Prozyme, São Leandro,

Califórnia, EUA). A reação foi ainda incubada por 60 minutos em temperatura ambiente. O grau de fosforilação de GST-ATF2 foi medido usando um leitor de placas BMG Rubystar (BMG, RU) como uma proporção de sinal de transferência de energia a 665 nm específica em relação ao sinal a 620 nm de európio de referência.

É notado que existem dois formatos de ensaio mostrados acima para o ensaio de quinase de transferência de energia de ressonância de fluorescência separada por tempo. A única diferença entre esses dois ensaios é o volume usado e o tipo de placa. Foi demonstrado que não há diferença na potência entre os dois formatos, e que os ensaios são considerados como sendo equivalentes. Os resultados aqui descritos podem ter sido efetuados em qualquer um de formatos do ensaio e não são diferenciados como para qual.

Resultados

Compostos são considerados ativos nesse ensaio se eles demonstrem uma pIC50 maior do que 4,6 até cerca de uma pIC50 de 10,0;

Compostos representativos de Fórmula (I) e (Ia), conforme descrito nesse ensaio, e conforme descrito nos Exemplos 9, 10, 15, 18(e), 31(e), 34, 36, 56(d), 57, 60 a 62, 66, 74, 78, 79(c), 98 a 107, 109, 112, 113(b), 114(b), 117, 118(a), 118(b), 119 a 149, 150(d), 151 a 156, 158 a 160, 162, 163(b), 163(c), 164 a 178, 179(b), 179(c), 180 a 187, 188(b), 189 a 192, 193(a), 193(b), 194 a 201 são ativos nesse ensaio.

O Exemplo 97(b) e o Exemplo 115 em múltiplas

corridas forneceu uma ampla faixa de dados, variando de 7,4 até menos do que 4,6 de uma pIC₅₀ nesse ensaio. O Exemplo 188(a) não demonstrou uma IC₅₀ numa concentração menor do que 16 uM resultando uma pIC₅₀ menor do que 4,8 nesse ensaio.

Para propósitos daqui, o ensaio de HTRF e o ensaio de ligação da quinase de anisotropia fluorescente:

pIC ₅₀	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (uM)
4,00	100.000,0	100
5,00	100.000,0	10
6,00	1.000,0	1
7,00	100,0	0.1
8,00	10,0	0,01
9,00	1,0	0,001
10,00	0,1	0,0001

Produção de IL-8 estimulada por TNF a partir de neutrófilos humanos

10 O efeito dos compostos de teste na produção de IL8 estimulada por TNF pelos neutrófilos humanos é medida como se segue. Neutrófilos são preparados a partir do sangue obtido de doadores com consentimento, usando métodos padronizados. Sangue é coletado em seringas heparinizadas e deixado em histopaque (30 mL/20 mL). Depois da centrifugação, o pélete de células vermelhas é ressuspensão em PBS e purificado num gradiente de dextrana. As hemácias são lisadas com água por 40 min, permanecendo os granulócitos coletados por centrifugação e ressuspensos em $1,5 \times 10^6$ células/mL. As

15 células são adicionadas (0,5-1 mL) em placas de 48 poços já contendo o composto numa concentração final de 1000x em DMSO

20

puro ou em 10% de DMSO em RPMI1640 com 10% de FBS. TNF (concentração final de 100 ng/mL) é usado como estímulo. As células foram incubadas por aproximadamente 20 h a 37 °C, 5% de CO₂. Os níveis de IL-8 no sobrenadante sem células são determinados por ELISA sanduíche, e a inibição relativa ao controle com DMPO, mas nenhum composto é calculado.

Resultados

Os compostos devem ser considerados como ativos nesse ensaio se eles demonstrassem uma IC₅₀ menor do que 10 uM até cerca de uma IC₅₀ menor do que 0,0001 uM, e foram varridos em concentrações de até 100 nM.

Compostos representativos de Fórmula (I) e (Ia), conforme descrito nos Exemplos 2(b), 3, 5, 6, 8, 13, 18(e), 21(c), 22-26, 28-30, 31(e), 32-36, 37(a) e (b), 38-47, 54, 56(d), 57-66, 68-78, 79(c), 80(b), 81-85, 87, 95, 99-105, 107, 109, 112, 113(b), 114(b), 115, 117, 118(b), 119, 122-129, 132-145, 147-149, 150(d), 151, 158-160, 162, 163(c), 164-170, 172-178, 179(c), 180-187, 193(b) e 194-201 foram testados no ensaio acima e descobertos como sendo ativos.

Compostos dos Exemplos 1(a), 7(c) e (d), 9-11, 12(c), 14(c), 15-17, 51-53, 80(a), 110, 111, 116(b), 118(a), 146, 152-157, 163(b), 171, 170(b), 188(a) e (b), 193(a), 189, e 191-192 demonstraram uma IC₅₀ maior do que 0,01 uM nesse ensaio. Compostos dos Exemplos 130 e 131 demonstraram uma IC₅₀ maior do que 0,01 uM nesse ensaio. O Exemplo 190 demonstrou uma IC₅₀ maior do que 0,03 uM nesse ensaio. Esses últimos compostos foram testados numa concentração superior diferente do que o agrupamento acima. Enquanto esses

compostos não foram descobertos como inibidores da produção de IL-8 em mais do que 50% em 100 nM, alguns deles poderiam ser esperados no reteste com concentrações crescentes para alcançar 50% de inibição.

5 Os compostos dos Exemplos 202(c) em múltiplas corridas forneceram uma ampla faixa de dados, variando de uma IC50 de 0,01 uM até uma IC50 maior do que 0,1 uM nesse ensaio. Exemplo 120, em múltiplas corridas, forneceu uma ampla faixa de dados, variando de uma IC50 maior do que
10 0,001 uM até uma maior do que 0,1 uM nesse ensaio.

Modelo de neutrofilia de PLC em rato

O efeito dos compostos no influxo de neutrófilos para o pulmão em ratos desafiados com LPS é avaliado como se segue: O composto teste é suspenso em uma das seguintes
15 soluções: 0,5% de Tween 80/PBS, 0,5% de Tween 80/salina, 10% de EtOH/salina (com pH ajustado para 2,0, ou 8,0 com HCl, ou não-ajustado), salina @ pH 2,0, 6,5 ou 8,0, 0,5% de tragacanto, 1% de DMSO/20% de encapsina/salina ou 5% de tragacanto acidificado. O processo da suspensão pode ser
20 auxiliado pelo uso de um homogeneizador de vidro. Para administração intratecal, os animais são anestesiados com isoflurano inalado e colocados numa posição supina, a traquéia é entubada com uma agulha de alimentação de aço (1,5 polegada, medida 22, bola pequena) ou um Aerosolizador
25 Penn-Century Microsprayer (modelo IA-IB) e 200 uL de solução de dosagem é distribuída. Os animais são visualmente monitorados durante o processo de recuperação, o qual tipicamente ocorre em dois minutos. É notado que os

compostos de teste podem ser alternativamente administrados através do micropulverizador numa mistura de pó seco com um excipiente adequado, tal como lactose.

Ratos tratados com o composto ou veículo (15 min-
5 24 horas de pré-tratamento) são expostos a um aerossol de LPS (100 ug/mL) por 15 min. Quatro horas mais tarde, os ratos são eutanasiados com fenobarbital (100 mg/Kg, i.p.) e as vias aéreas são lavadas com 5 lavagens de 5 mL de salina tamponada com fosfato. As células coletadas são manchadas
10 (Diffquick) e contadas para determinar os dados de células totais e diferenciais. Num estudo típico, macrófagos representam 40-70% das células totais, e as células polimorfonucleares 30-60% das células totais. A inibição dos níveis de neutrófilo em relação a controles sem compostos é
15 calculada baseando-se em contagens diferenciais.

O ensaio tem condições variáveis, tais como concentração, tempo de pré-tratamento, forma do composto (cristalina, amorfa, sais, micronizada), e uma aplicação úmida ou seca do composto.

20 O dado é obtido como % de inibição usando uma concentração particular e tempo de pré-tratamento. Enquanto uma variedade dos compostos foram descobertos como sendo estatisticamente não-significativos ($p > 0,05$), é esperado que no reteste ou com concentrações crescentes, e/ou uma
25 alteração no tempo de pré-tratamento que alguns deles podem alcançar significância estatística ($p < 0,05$).

Compostos representativos da invenção foram testados nesse ensaio. Compostos dos Exemplos 4, 22, 27, 29,

31(e), 34, 44, 56(d), 57, 58, 59, 60, 61, 66, 68, 69, 72, 73, 77, 78, 79(c), 101, 103, 104, 105, 107, 109, 117, 119, 124, 133, 137, 160, 166, 167, e 173 foram descobertos como apresentando inibição estatisticamente não-significativa da neutrofilia em pelo menos uma das faixas de condições testadas nesse ensaio.

Compostos dos Exemplos 23, 24, 25, 28, 32, 67, 70, 71, 76, 95, 99, 100, 102, 112, 113(b), 115, 118(b), 120, 122, 125, 129, 130, 132, 134, 138, 147, 162, 163(c), 169, 178, 181, e 185 foram descobertos

Compostos dos Exemplos 120, 128, 135, 149, 168, 172, 174 e 175 foram descobertos como sendo inativos nesse ensaio.

TNF α em ensaio de injúria cerebral traumática

Esse ensaio proporciona o exame da expressão do RNAm do fator de necrose tumoral em regiões cerebrais específicas as quais seguem a injúria cerebral traumática de percussão de fluido experimentalmente induzida (TBI) em ratos. Uma vez que o TNF- α é capaz de induzir o fator de crescimento de nervo (NGF) e estimula a liberação de outras citocinas a partir de astrócitos ativados, essa alteração pós-traumática na expressão gênica de TNF- α desempenha um importante papel tanto na resposta aguda quanto regenerativa ao trauma do SNC. Um ensaio adequado pode ser encontrado na WO 97/35856, cuja descoberta é aqui incorporada por referência.

Modelo de injúria para o RNAm IL-b

Esse ensaio caracteriza a expressão regional do

RNA_m da interleucina 1 β (IL-1 β) em regiões cerebrais específicas após a injúria cerebral traumática de percussão de fluido experimentalmente induzida (TBI) em ratos. Resultados desses ensaios indicam que após a TBI, a expressão temporal do RNA_m de IL-1 β é regionalmente estimulada em regiões cerebrais específicas. Essas alterações regionais em citocinas, tais como IL-1 β , desempenham um papel nas seqüelas patológicas ou regenerativas pós-traumáticas da injúria cerebral. Um ensaio adequado pode ser encontrado em WO 97/35856, cuja descoberta é aqui incorporada por referência.

Ensaio de angiogênese:

Descrito em WO 97/32583, cuja descoberta é aqui incorporada por referência, é um ensaio para a determinação da angiogênese inflamatória a qual pode ser usada para mostrar que a inibição de citocina irá parar com a destruição tecidual de proliferação excessiva ou inapropriada dos vasos sanguíneos.

Ensaio de Rinovírus/Influenza:

Linhagens celulares, rinovírus sorotipo 39 e vírus influenza A/PR/8/34 foram comprados da American Type Culture Collection (ATCC). Células BEAS-2B foram cultivadas de acordo com as instruções fornecidas pela ATCC usando BEGM (meio de crescimento epitelial bronquial) comprado da Clonetics Corp. Culturas de células HELA, usadas para a detecção e titulação de vírus, foram mantidas em meio essencial mínimo Eagle contendo 10% de soro de bezerro fetal, l-glutamina 2 mM e tampão HEPES 10 mM.

Uma modificação do método reportado por Subauste et al., acima, para infecção *in vitro* de células epiteliais bronquiais humanas com rinovírus foi usada nesses estudos. Células BEAS-2B (2×10^5 /poço) foram cultivadas em poços
5 revestidos com colágeno por 24 horas antes da infecção com rinovírus. Rinovírus de sorotipo 39 foi adicionado às culturas celulares por uma hora de incubação a 34°C, depois do que o inóculo foi substituído com meio fresco e as culturas foram incubadas por mais 72 horas a 34°C. Os
10 sobrenadantes coletados em 72 horas após a infecção foram ensaiados para a concentração de proteína citocina por ELISA usando kits comercialmente disponíveis (R & D Systems). O rendimento viral também foi determinado a partir de sobrenadantes de cultura usando um ensaio de microtitulação em
15 culturas de células HELA (Subauste et al., supra 1995). Em culturas tratadas com inibidores da p38 quinase, o fármaco foi adicionado 30 minutos antes da infecção. Estoques de compostos foram preparados em DMSO (10 mM de fármaco) e estocados a -20°C.

20 Para a detecção da p38 quinase, as culturas foram incubadas em meio basal sem fatores de crescimento e aditivos para reduzir os níveis endógenos de p38 quinase ativada. As células foram colhidas em vários pontos de tempo depois da adição do rinovírus. A detecção da tirosina p38
25 quinase fosforilada por imunoblot foi analisada por um kit comercialmente disponível e foi efetuada de acordo com as instruções do fabricante (Kit de anticorpos PhosphoPlus p38 MAPK: New England BioLabs Inc.).

Em alguns experimentos, células BEAS-2B foram infectadas co vírus influenza (cepa A/PR/8/34) no lugar do rinovírus). O sobrenadante da cultura foi coletado 48 e 72 horas após a infecção e testado por ELISA para citocina
5 conforme descrito acima.

Células e vírus: Influenza A/PR/8/34, subtipo H1N1 (VR-95 American Type Culture Collection, Rockville, MD) cresceu na cavidade alantóica de ovos de galinha de 10 dias de idade. Após incubação a 37°C, e de refrigeração por 2 1/2
10 horas a 4°C, o fluido alantóico foi coletado, reunido e centrifugado (1.000 rcf; 15 min; 4°C) para remover as células. O sobrenadante foi aliquotado e estocado a -70°C. O título da cultura estoque de vírus foi de $1,0 \times 10^{10}$ de dose infectiva de cultura de tecido/mL (TCID₅₀).

Procedimento de inoculação: Camundongos Balb/cAnNcrlBr fêmeas de quatro - seis semanas de idade foram obtidos de Charles River, Raleigh, NC. Os animais foram infectados intranasalmente. Os camundongos foram anestesiados por injeção intraperitoneal de Cetamina (40 mg/Kg; Fort
15 Dodge Labs, Fort Dodge, Ia) e Xilazina (5 mg/Kg, Shawnee Mission, Ks) e a seguir foram inoculados com 100 TCID₅₀ de PR8 diluído em PBS em 20 uL. Os animais foram observados diariamente por sinais de infecção. Todos os estudos com animais foram aprovados pelo SmithKline Beecham
20 Pharmaceuticals Institutional Animal Care e pelo Comitê de
25 Uso.

Titulação viral: Em vários tempos após a infecção, os animais foram sacrificados e os pulmões foram assepti-

camente coletados. Os tecidos foram homogeneizados em frascos contendo contas de vidro de 1 micron (Biospec Products, Bartlesville, OK) e 1 mL de meio essencial mínimo Eagles. Os fragmentos celulares foram limpos por centrifugação a 1.000
5 rcf por 15 minutos a 4 °C, e os sobrenadantes foram diluídos em série em células de rim canino Madin-Darby (MDCK). Depois de 5 dias de incubação a 37 °C (5% de CO₂), 50 µl de células de hemácias de galinha 0,5% foram adicionadas por poço, e a aglutinação foi lida depois de 1 hora em temperatura
10 ambiente. O título do vírus é expresso como 50% da dose infectiva de cultura tecidual (TCID₅₀) calculado por regressão logística.

ELISA: Os níveis de citocina foram medidos por ELISA quantitativo usando kits comercialmente disponíveis.
15 Amostras de orelha foram homogeneizadas usando um minser tecido em PBS. Os fragmentos celulares foram limpos por centrifugação a 14.000 rpm por 5 minutos. As concentrações de citocina e os limiares foram determinados conforme descrito pelo fabricante; IL-6, IFN-γ e KC (R&D Systems,
20 Minneapolis, MN).

Ensaio da mieloperoxidase: A atividade da mieloperoxidase (MPO) foi determinada cineticamente conforme descrito por Bradley et al (1982). Resumidamente, córneas de coelho foram homogeneizadas em brometo de hexadeciltrimetilamônio (HTAB) (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo), o qual
25 foi dissolvido em tampão de fosfato de potássio 0,5 M (J.T. Baker Scientific, Phillipsburg, NJ). Depois da homogeneização, as amostras foram submetidas ao congelamento-descon-

gelamento-ultra-som (Cole-Parmer 8853, Cole-Parmer, Vernon Hills, II) 3 vezes. As suspensões foram, então, limpas por centrifugação a 12.500 x g por 15 minutos a 4°C. A atividade enzimática MPO foi determinada por alteração colorimétrica na absorvância durante uma reação do dicloridrato de O-dianisidina (ODI) 0,175 mg/mL (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo) com 0,0002% de peróxido de hidrogênio (Sigma Chemical Co. St. Louis, Mo). As medições foram efetuadas pelo uso de um espectrofotômetro Beckham Du 640 (Fillerton, Ca.) ajustado com um dispositivo controlador de temperatura. 50 uL de material a ser ensaiado foi adicionado a 950 uL de ODI e foi medida a alteração na absorvância num comprimento de onda de 460 nm por 2 minutos a 25°C.

Pletisomografia de corpo total: Camundongos infectados com vírus influenza foram colocados numa caixa de pletisomógrafo de corpo total com um volume interno de aproximadamente 350 mL. Uma tendência de fluxo de ar de um L/min foi aplicada à caixa e as alterações de fluxo foram medidas e registradas com um sistema de análise respiratória e aquisição de dados Buxco XA (Buxco Electronics, Sharon, CT). Os animais foram deixados aclimatar à caixa do pletismógrafo por 2 min antes dos dados de fluxo de ar serem registrados. As medições das vias aéreas foram calculadas como Penh (pausa aumentada). Penh foi anteriormente demonstrado como um índice de obstrução de vias aéreas e é correlacionado com a pressão intrapleural aumentada. O algoritmo para o cálculo de Penh é como se segue: $Penh = [(\text{tempo de expiração} / \text{tempo de relaxamento}) - 1] \times (\text{pico do}$

fluxo expiratório/pico do fluxo inspiratório) onde o tempo de relaxamento é a quantidade de tempo necessária para 70% do volume de fluxo e refluxo a ser expirado.

Determinação da saturação do oxigênio arterial: Um
5 oxímetro de pulso manual veterinário Nonin 8500V com sensor lingual (Nonin Medical, Inc., Plymouth MN) foi usado para determinar a saturação de oxigênio arterial diária %SpO₂ conforme descrito (Sidwell et al. 1992 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36:473-476).

10 Dados adicionais e modificações de ensaio podem ser encontradas em PCT/US00/25386 (WO 01/19322), requerido em 15 de setembro de 2000, cuja descoberta é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

15 Todas as publicações, incluindo mas sem se limitar a patentes e pedidos de patentes, citadas nessa especificação são por meio disto incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência aqui conforme como completamente estabelecido.

20 A descrição acima revela completamente a invenção, incluindo suas modalidades preferidas. Modificações e melhorias das modalidades especificamente reveladas aqui estão dentro do escopo das seguintes reivindicações. Sem elaboração adicional, acredita-se que uma pessoa versada na
25 técnica pode, usando a descrição precedente, utilizar a presente invenção na sua total extensão. Conseqüentemente, os exemplos aqui são para serem construídos como meramente ilustrativos e não como uma limitação do escopo da presente

invenção sob qualquer forma. As modalidades da invenção nas quais uma propriedade ou privilégio exclusivo é reivindicada são definidas como se segue.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Tecnologia de sinalização celular
 Guo, Ailan
 Rikova, Klarisa
 Moritz, Albrecht
 Farnsworth, Charles
 Li, Yu
 Lee, Kimberly
 Polakiewicz, Roberto

<120> REAGENTES PARA A DETECÇÃO DE FOSFORILAÇÃO DE PROTEÍNA EM VIAS DE SINALIZAÇÃO DE CARCINOMA

<130> CST-222 PCT

<160> 214

<170> Patente na versão 3.3

<210> 1

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD RES

<222> (17)..(17)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 17 é fosforilada

<400> 1

Lys Leu Met Leu Ala Val Arg Lys Leu Ala Glu Leu Gln Lys Ala Glu
 1 5 10 15

Tyr Ala Lys Tyr Glu Gly Gly Pro Leu Arg Arg
 20 25

<210> 2

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD RES

<222> (20)..(20)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 20 é fosforilada

<400> 2

Lys Leu Met Leu Ala Val Arg Lys Leu Ala Glu Leu Gln Lys Ala Glu
 1 5 10 15

Tyr Ala Lys Tyr Glu Gly Gly Pro Leu Arg Arg
 20 25

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada
 <400> 3

Glu Lys Asp Tyr Asp Phe Pro Pro Pro Met Arg
 1 5 10

<210> 4
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada
 <400> 4

Ser Trp Met Asp Asp Tyr Asp Tyr Val His Leu Gln Gly Lys Glu Glu
 1 5 10 15

Phe Glu Arg

<210> 5
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada
 <400> 5

Ala Gln Thr Gln Glu Phe Gln Gly Ser Glu Asp Tyr Glu Thr Ala Leu
 1 5 10 15

Ser Gly Lys

<210> 6
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada
 <400> 6

Gln Ser Ala Arg Lys Pro Leu Leu Gly Leu Pro Ser Tyr Met Leu Gln
 1 5 10 15

Ser Glu Glu Leu Arg Ala Ser Leu Leu Ala Arg Tyr Pro Pro Glu Lys
 20 25 30

<210> 7
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 28 é fosforilada

<400> 7

Gln Ser Ala Arg Lys Pro Leu Leu Gly Leu Pro Ser Tyr Met Leu Gln
 1 5 10 15

Ser Glu Glu Leu Arg Ala Ser Leu Leu Ala Arg Tyr Pro Pro Glu Lys
 20 25 30

<210> 8
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 8

Gly Ser Val Ala Asp Tyr Gly Asn Leu Met Glu Asn Gln Asp Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Pro Thr Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Gln Arg
 20 25

<210> 9
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 9

Val Pro Ser Ser Gly Pro Tyr Asp Cys Pro Ala Ser Phe Ser His Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Arg

210> 10
 211> 17
 212> PRT
 213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> PHOSPHORYLATION; tyrosine at position 4 is phosphorylated
 <400> 10

Asp Phe Gln Tyr Val Asp Arg Asp Gly Lys Asp Gln Gly Val Asn Val
 1 5 10 15

Arg

<210> 11
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 24 é fosforilada

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 24 é fosforilada

<400> 11

Leu Ser Thr Glu His Ser Ser Val Ser Glu Tyr His Pro Ala Asp Gly
 1 5 10 15

Tyr Ala Phe Ser Ser Asn Ile Tyr Thr Arg
 20 25

<210> 12
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 12

Asp Ala Ser Arg Pro His Val Val Lys Val Tyr Ser Glu Asp Gly Ala
 1 5 10 15

Cys Arg

210> 13
 211> 10
 212> PRT
 213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada
 <400> 13

Val Val Gln Asp Thr Tyr Gln Ile Met Lys
 1 5 10

<210> 14
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada
 <400> 14

Asp Gly Gly Gly Gly Gly Glu Phe Tyr Gly Tyr Met Thr Met Asp Arg
 1 5 10 15

Pro Leu Ser His Cys Gly Arg
 20

<210> 15
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada
 <400> 15

Leu Leu Pro Asn Gly Asp Tyr Leu Asn Val Ser Pro Ser Asp Ala Val
 1 5 10 15

Thr Thr Gly Thr Pro Pro Asp Phe Phe Ser Ala Ala Leu His Pro Gly
 20 25 30

Gly Glu Pro Leu Arg
 35

<210> 16
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 16

Gln Arg Pro Val Pro Gln Pro Ser Ser Ala Ser Leu Asp Glu Tyr Thr
 1 5 10 15

Leu Met Arg

<210> 17
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 14 é fosforilada

<400> 17

Ala Ser Ser Pro Ala Glu Ser Ser Pro Glu Asp Ser Gly Tyr Met Arg
 1 5 10 15

<210> 18
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 14 é fosforilada

<400> 18

Ser Gly Phe Glu Pro Pro Gly Asp Phe Pro Phe Glu Asp Tyr Ser Gln
 1 5 10 15

His Ile Tyr Arg
 20

<210> 19
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 19

Leu Asn Glu Val Glu Gln Leu Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Arg
 5 10

<210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 20

Leu Asn Glu Val Glu Gln Leu Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Arg
 1 5 10

<210> 21
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 18 é fosforilada

<400> 21

Asp Lys Leu Leu Gln Phe Tyr Pro Ser Leu Glu Asp Pro Ala Ser Ser
 1 5 10 15

Arg Tyr Gln Asn Phe Ser Lys Gly Ser Arg
 20 25

<210> 22
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada

<400> 22

Lys Ala Gln Ser Asn Pro Tyr Tyr Asn Gly Pro His Leu Asn Leu Lys
 1 5 10 15

<210> 23
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 23

Lys Ala Gln Ser Asn Pro Tyr Tyr Asn Gly Pro His Leu Asn Leu Lys
5 10 15

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

<400> 24

Gly Pro Asn Gly Arg Asp Pro Leu Leu Glu Val Tyr Asp Val Pro Pro
1 5 10 15

Ser Val Glu Lys
20

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada

<400> 25

Glu Arg Asp Tyr Ala Glu Ile Gln Asp Phe His Arg
1 5 10

<210> 26

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 26

Ile Ser His Ser Leu Tyr Ser Gly Ile Glu Gly Leu Asp Glu Ser Pro
1 5 10 15

Ser Arg

<210> 27

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada
 <400> 27

Arg Asp Tyr Glu Val Asp Gly Arg Asp Tyr His Phe Val Thr Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 28
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada
 <400> 28

Ser Tyr Leu Ala Asp Asn Asp Gly Glu Ile Tyr Asp Asp Ile Ala Asp
 1 5 10 15

Gly Cys Ile Tyr Asp Asn Asp
 20

<210> 29
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 25 é fosforilada
 <400> 29

Cys Thr Thr Tyr Asp Gly Ile Asp Gly Leu Pro Leu Pro Ser Met Leu
 1 5 10 15

Gln Asp Phe Leu Lys Glu Tyr His Tyr Lys Gln Lys
 20 25

<210> 30
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 17 é fosforilada

<400> 30

Glu Ser Met Cys Ser Thr Pro Ala Phe Pro Val Ser Pro Glu Thr Pro
5 10 15

Tyr Val Lys

<210> 31

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada.

<400> 31

Ser Tyr Ser Pro Tyr Asp Tyr Gln Pro Cys Leu Ala Gly Pro Asn Gln
1 5 10 15

Asp Phe His Ser Lys
20

<210> 32

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 19 é fosforilada

<400> 32

Ala Lys Pro Asn Leu Glu Cys Phe Ser Pro Ala Phe Tyr Thr His Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Tyr Lys
20

<210> 33

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 33

Phe Tyr Met Val Ser Tyr Tyr Glu Arg Asn His Arg Ile Ala Val Gly
1 5 10 15

Ala Arg

<210> 34
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada

<400> 34

Thr Gln Asn Lys Glu Glu Ser Tyr Asp Phe Ser Lys
 1 5 10

<210> 35
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 35

Gly Gly Pro Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser
 1 5 10 15

Ser Asp Val Ala Ala Leu His Lys
 20

<210> 36
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 36

Ala Glu Asp Gly Ser Val Ile Asp Tyr Glu Leu Ile Asp Gln Asp Ala
 1 5 10 15

Arg

<210> 37
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 37

Arg Lys Tyr Gly Lys Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ile Gln Gln Asp Thr Lys
5 10 15

<210> 38

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada

<400> 38

Phe Val Ala Val Leu Ala Lys Tyr Phe Pro Gly Arg Pro Leu Val Gln
1 5 10 15

Asn Phe Leu His Ser Val Asn Glu Trp Leu Lys Arg Gln Lys Arg
20 25 30

<210> 39

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada

<400> 39

Tyr Gly Gln Lys Pro Glu Val Pro Asn Gly Val Ser Pro Gly His Arg
1 5 10 15

Leu Pro His Gly Tyr His Ser Asp Lys
20 25

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

<400> 40

Met Leu Gly Glu Ala Leu Ser Lys Asn Pro Gly Tyr Ile Lys
1 5 10

<210> 41
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 41

Gln Ile Ser Gln Ala Tyr Glu Val Leu Ser Asp Ala Lys Lys
5 10

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 42

His Ile Tyr Ala Ile Ser Ser Ala Ala Leu Ser Ala Ser Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 43
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 19 é fosforilada

<400> 43

Leu Ile Val Thr Lys Gln Ile Gly Gly Asp Gly Met Met Asp Ile Thr
1 5 10 15

Asp Thr Tyr Lys
20

<210> 44
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 22 é fosforilada

<400> 44

Thr Thr Gly Ile Val Met Asp Ser Gly Asp Gly Val Thr His Thr Val
5 10 15

Pro Ile Tyr Glu Gly Tyr Ala Leu Pro His Ala Ile Leu Arg
20 25 30

<210> 45

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 22 é fosforilada

<400> 45

Ala Asp Ile Val Gln Gln Leu Leu Gln Gln Gly Ala Ser Pro Asn Ala
1 5 10 15

Ala Thr Thr Ser Gly Tyr Thr Pro Leu His Leu Ser Ala Arg
20 25 30

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 46

Asp Thr Asp Ile Val Asp Glu Ala Ile Tyr Tyr Phe Lys
1 5 10

<210> 47

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 30 é fosforilada

<400> 47

Tyr Cys Pro Gln Gly Thr Val Ala Asp Gly Ala Pro Ser Gly Thr Gly
1 5 10 15

Asp Cys Pro Asp Pro Gly Glu Val Pro Glu Tyr Pro Pro Tyr Tyr Gln
 20 25 30

Glu Glu Ala Gly Tyr
 35

<210> 48
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 22 é fosforilada
 <400> 48

Gly Ala Asn Asp Gln Gly Ala Ser Gly Ala Leu Ser Ser Asp Leu Glu
 1 5 10 15

Leu Pro Glu Asn Pro Tyr Ser Gln Val Lys
 20 25

<210> 49
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 22 é fosforilada
 <400> 49

Ser Leu Gly Ser Val Gln Ala Pro Ser Tyr Gly Ala Arg Pro Val Ser
 1 5 10 15

Ser Ala Ala Ser Val Tyr Ala Gly Ala Gly Gly Ser Gly Ser Arg
 20 25 30

<210> 50
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada
 <400> 50

Gly Val Ile Thr Asp Gln Asn Ser Asp Gly Tyr Cys Gln Thr Gly Thr
 1 5 10 15

Met Ser Arg

<210> 51
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 51

Ile Pro Glu Met Leu Phe Ser Glu Thr Gly Gly Gly Glu Lys Tyr Asn
 1 5 10 15

Asp Lys Lys Arg Lys
 20

<210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 52

Ile Arg Pro Gly Glu Tyr Glu Gln Phe Glu Ser Thr Ile Gly Phe Lys
 1 5 10 15

<210> 53
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 53

Val Thr Ala Ser Gly Pro Gly Leu Ser Ser Tyr Gly Val Pro Ala Ser
 1 5 10 15

Leu Pro Val Asp Phe Ala Ile Asp Ala Arg
 20 25

<210> 54
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

<400> 54

Val Ser Leu Ala Gly Ala Cys Gly Val Gly Gly Tyr Gly Ser Arg
 1 5 10 15

<210> 55
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 55

Ala Ala Glu Ala Gly Gly Ala Glu Glu Gln Tyr Gly Phe Leu Thr Thr
 1 5 10 15

Pro Thr Lys

<210> 56
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 56

Thr Thr Lys Thr Pro Glu Asp Gly Asp Tyr Ser Tyr Glu Ile Ile Glu
 1 5 10 15

Lys

<210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 57

Ser Pro Asp Glu Glu Asp Tyr Asp Tyr Glu Ser Tyr Glu Lys
 1 5 10

<210> 58
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 58

Thr Pro Asp Thr Ser Thr Tyr Cys Tyr Glu Thr Ala Glu Lys
 1 5 10

<210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 59

Thr Pro Glu Asp Gly Asp Tyr Ser Tyr Glu Ile Ile Glu Lys
 1 5 10

<210> 60
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 60

Ser Pro Ser Asp Ser Gly Tyr Ser Tyr Glu Thr Ile Gly Lys
 1 5 10

<210> 61
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 61

Ser Pro Asp Glu Glu Asp Tyr Asp Tyr Glu Ser Tyr Glu Lys
 1 5 10

<210> 62
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (13)..(13)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada

<400> 62

Phe Ile His Gln Gln Pro Gln Ser Ser Ser Pro Val Tyr Gly Ser Ser
 1 5 10 15

Ala Lys

<210> 63
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 63

Met Met Asn Asn Asn Tyr Asp Cys Pro Leu Pro Glu Glu Glu Thr Asn
 1 5 10 15

Pro Lys

<210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (16)..(16)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 16 é fosforilada

<400> 64

Tyr Ser Leu Val Ser Glu Gln Leu Glu Pro Ala Ala Thr Ser Thr Tyr
 1 5 10 15

Arg

<210> 65
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

```
<220>
<221> MOD RES
<222> (13)..(13)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada
```

<400> 65

Ser Ala Val Ser Pro Asp Leu His Ile Thr Pro Ile Tyr Glu Gly Arg
5 10 15

```
<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

```

<400> 66

Gln Thr Ser Asn Pro Asn Gly Pro Thr Pro Gln Tyr Gln Thr Thr Ala
1 5 10 15

Arg

```
<210> 67
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

```

<400> 67

Leu Gln His Gln Gln Leu Tyr Tyr Ser Gln Asp Asp Ser Asn Arg Lys
1 5 10 15

```
<210> 68
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 2 é fosforilada
```

<400> 68

Tyr Tyr Arg Glu Ser Ala Asp Pro Leu Gly Ala Trp Leu Gln Asp Ala
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 69
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 69

Tyr Tyr Arg Glu Ser Ala Asp Pro Leu Gly Ala Trp Leu Gln Asp Ala
 1 5 10 15

Arg Arg

<210> 70
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 26 é fosforilada
 <400> 70

Lys Leu Asp Asp Gln Ser Glu Asp Glu Ala Leu Glu Leu Glu Gly Pro
 1 5 10 15

Leu Ile Thr Pro Gly Ser Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Pro Gly Leu Tyr
 20 25 30

Ser Lys

<210> 71
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 71

Tyr Gly Asp Tyr Asn Lys Glu Ile His Lys
 1 5 10

<210> 72
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 72

Glu Pro Asp Trp Lys Cys Val Tyr Thr Tyr Ile Gln Glu Phe Tyr Arg
 1 5 10 15

<210> 73
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 73

Glu Pro Asp Trp Lys Cys Val Tyr Thr Tyr Ile Gln Glu Phe Tyr Arg
 1 5 10 15

<210> 74
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 74

Thr Gly Pro Ser Gly Gln Ser Leu Ala Pro Pro Pro Pro Tyr Arg
 1 5 10 15

Gln Pro Pro Gly Val Pro Asn Gly Pro Ser Ser Pro Thr Asn Glu Ser
 20 25 30

Ala Pro Glu Leu Pro Gln Arg
 35

<210> 75
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 75

Gln Ser Leu Thr His Gly Ser Ser Gly Tyr Ile Asn Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 76

Thr Asp Ser Cys Ser Ser Ala Gln Ala Gln Tyr Asp Thr Pro Lys
1 5 10 15

<210> 77

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada

<400> 77

Ala Thr Gly Asn Gln Pro Pro Pro Leu Val Gly Thr Tyr Asn Thr Leu
1 5 10 15

Leu Ser Arg

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada

<400> 78

Tyr Thr Tyr Ser Glu Trp His Ser Phe Thr Gln Pro Arg
1 5 10

<210> 79

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 79

Tyr Met Val Trp Ser Asp Glu Met Val Lys
 1 5 10

<210> 80
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 14 é fosforilada
 <400> 80

Arg Pro Val Asn Leu Lys Lys Trp Ser Ile Thr Asp Gly Tyr Val Pro
 1 5 10 15

Ile Leu Gly Asn Lys Thr Leu Pro Ser Arg
 20 25

<210> 81
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 19 é fosforilada
 <400> 81

His Gly Glu Thr Phe Thr Phe Arg Asp Pro His Leu Leu Asp Pro Thr
 1 5 10 15

Val Glu Tyr Val Lys
 20

<210> 82
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 82

Val Pro Ser Ser Pro Ser Ala Trp Leu Asn Ser Glu Ala Asn Tyr Cys
 1 5 10 15

Glu Leu Asn Pro Ala Phe Ala Thr Gly Cys Gly Arg
 20 25

<210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada

<400> 83

His Tyr Glu Glu Ile Pro Glu Tyr Glu Asn Leu Pro Phe Ile Met Ala
 1 5 10 15

Ile Arg

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 84

Ser Val Thr Ser Leu Cys Ala Pro Glu Tyr Glu Asn Ile Arg
 1 5 10

<210> 85

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 85

His Gly Ser Gly Ala Asp Ser Asp Tyr Glu Asn Thr Gln Ser Gly Asp
 1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Leu Glu Gly Lys
 20

<210> 86
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 86

Ser Leu Cys Pro Phe Tyr Gly Glu Asp Phe Tyr Cys Glu Ile Pro Arg
 1 5 10 15

<210> 87
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 19 é fosforilada

<400> 87

Gly Glu Leu Glu Gly Leu Ile Pro Val Asp Leu Ala Glu Leu Leu Ile
 1 5 10 15

Ser Lys Tyr Gly Glu Lys Glu Ala Val Lys
 20 25

<210> 88
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 88

Ile Asn Ser Asp Asp Ser Asn Leu Tyr Leu Thr Ala Ser Lys
 1 5 10

<210> 89
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada

<400> 89

Asn Tyr Gly Ser Tyr Ser Thr Gln Ala Ser Ala Ala Ala Ala Thr Ala
 1 5 10 15

Glu Leu Leu Lys
 20

<210> 90
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 19 é fosforilada

<400> 90

Leu Thr Met Leu Asn Thr Val Ser Lys Ile Arg Gly Gln Val Lys Asn
 1 5 10 15

Pro Gly Tyr Pro Gln Ser Glu Gly Leu Leu Gly Glu Cys Met Ile Arg
 20 25 30

<210> 91
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 91

Gln Gly Gln Pro Ile Tyr Asn Ile Ser Ser Leu Leu Arg Gly Cys Cys
 1 5 10 15

Thr Val Ala Leu His Ser Ile Arg
 20

<210> 92
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 92

Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly Val Val Tyr Lys
 1 5 10

<210> 93
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada
 <400> 93

Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly Val Val Tyr Lys
 1 5 10

<210> 94
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 94

Tyr Leu Gly Ile Leu Asn Ser Val Leu Leu Asp Leu Met Lys
 1 5 10

<210> 95
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada
 <400> 95

Asn Gly Glu Lys Trp Met Asp Arg Tyr Glu Ile Asp Ser Leu Ile Gly
 1 5 10 15

Lys Gly Ser Phe Gly Gln Val Val Lys Ala Tyr Asp Arg
 20 25

<210> 96
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada
 <400> 96

Val Tyr Thr Tyr Ile Gln Ser Arg
1 5

<210> 97
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 14 é fosforilada

<400> 97

Leu Gln Ala Tyr His Thr Gln Thr Thr Pro Leu Ile Glu Tyr Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 98
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 98

Ile Gly Val Val Gly Gly Cys Gln Glu Tyr Thr Gly Ala Pro Tyr Phe
1 5 10 15

Ala Ala Ile Ser Ala Leu Lys
20

<210> 99
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 99

Pro Ala Glu Glu Leu Phe Met Ile Val Met Asp Arg Leu Lys Tyr Leu
1 5 10 15

Asn Leu Lys

<210> 100
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 2 é fosforilada

<400> 100

Val Tyr Glu Ser Ile Gly Gln Tyr Gly Gly Glu Thr Val Lys
 1 5 10

<210> 101
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 101

Asp Gln Glu Val Ala Gly Arg Asp Tyr His Phe Val Ser Arg
 1 5 10

<210> 102
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 102

Ser Thr Asn Val Val Tyr Gln Ala His His Val Ser Arg
 1 5 10

<210> 103
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 20 é fosforilada

<400> 103

Lys Tyr Ala Pro Ser Glu Asn Gly Pro Asn Gly Ile Ser Ala Glu Val
 1 5 10 15

Met Asp Thr Tyr Val Lys
 20

<210> 104
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada
 <400> 104

Leu Tyr Glu Glu Tyr Thr Arg
 1 5

<210> 105
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada
 <400> 105

Ile Gln Gly Glu Tyr Thr Leu Thr Leu Arg Lys Gly Gly Asn Asn Lys
 1 5 10 15

<210> 106
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 20 é fosforilada
 <400> 106

Asn Ala Ile Lys Val Pro Ile Val Ile Asn Pro Asn Ala Tyr Asp Asn
 1 5 10 15

Leu Ala Ile Tyr Lys
 20

<210> 107
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada
 <400> 107

Arg Lys Tyr Ser Ala Gln Val Val Ala Leu Lys Phe Ile Pro Lys Leu
 1 5 10 15

Gly Arg Ser Glu Lys
 20

<210> 108
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 108

Tyr Arg Val Pro Phe Tyr Met Ser Thr Asp Cys Glu Ser Ile Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 109
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 109

Tyr Arg Glu Lys Ser Leu Tyr Gly Asp Asp Leu Asp Pro Tyr Tyr Arg
 1 5 10 15

Gly Ser His Ala Ala Lys
 20

<210> 110
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada
 <400> 110

Tyr Arg Glu Lys Ser Leu Tyr Gly Asp Asp Leu Asp Pro Tyr Tyr Arg
 1 5 10 15

Gly Ser His Ala Ala Lys
 20

<210> 111

<211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 14 é fosforilada

<400> 111

Tyr Arg Glu Lys Ser Leu Tyr Gly Asp Asp Leu Asp Pro Tyr Tyr Arg
 1 5 10 15

Gly Ser His Ala Ala Lys
 20

<210> 112
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 112

Leu Gly Glu Gly Thr Tyr Ala Thr Val Tyr Lys
 1 5 10

<210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 113

Leu Gly Glu Gly Thr Tyr Ala Thr Val Tyr Lys
 1 5 10

<210> 114
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 16 é fosforilada

<400> 114

Ser Gln Ser Glu Tyr Lys Pro Asp Thr Pro Gln Ser Gly Leu Glu Tyr

1 5 10 15

Ser Gly Ile Gln Glu Leu Glu Asp Arg Arg
 20 25

<210> 115
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada
 <400> 115

Tyr Met Asn Ser Gly Gly Leu Leu Thr Met Ser Leu Glu Arg Asp Leu
 1 5 10 15

Leu Asp Ala Glu Pro Met Lys
 20

<210> 116
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada
 <400> 116

Lys Leu Lys Gly Lys Tyr Lys
 1 5

<210> 117
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada
 <400> 117

Ser Ser Ser Tyr Ala Asp Pro Trp Thr Pro Pro Arg
 1 5 10

<210> 118
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 118

Lys Ile Tyr Gly Ser Gln Pro Asn Phe Asn Met Gln Tyr Ile Pro Arg
 1 5 10 15

<210> 119
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 119

Leu Tyr Leu Ala Glu Asn Tyr Cys Phe Asp Ser Ile Pro Lys
 1 5 10

<210> 120
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada

<400> 120

Trp Lys Leu Glu Asp Tyr Phe Glu Thr Asp Ser Ser Tyr Ser Asp Ala
 1 5 10 15

Asn Asn Phe Ile Arg
 20

<210> 121
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 121

Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ala Leu Tyr Gly Arg
 1 5 10

<210> 122
 <211> 12

<212> PRT
<213> Homo sapiens

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada
400> 122
```

Ser Leu Asp Asn Gly Gly Tyr Tyr Ile Ser Pro Arg
5 10

```
<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada
<400> 123
```

Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg
1 5

```
<210> 124
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada
<400> 124
```

Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg
1 5 10

```
<210> 125
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 20 é fosforilada
<400> 125

```

Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr
7 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg
20 25

<210> 126
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada

<400> 126

Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr
 1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys
 20

210> 127
 211> 13
 212> PRT
 213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 127

Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys
 1 5 10

<210> 128
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 128

Cys Gly Tyr Ser Lys Ala Lys Gln Asp Pro Glu Glu Glu Lys Met His
 1 5 10 15

Phe His Asn Gly His Ile Lys
 20

<210> 129
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 129

Val Ile Glu Asp Asp Pro Glu Ala Val Tyr Thr Thr Thr Gly Gly Lys
 1 5 10 15

Ile Pro Val Arg
 20

<210> 130
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 2 é fosforilada

<400> 130

Thr Tyr Ile Asp Pro Glu Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Arg
 1 5 10

<210> 131
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 131

Glu Ala Glu Tyr Ser Asp Lys His Gly Gln Tyr Leu Ile Gly His Gly
 1 5 10 15

Thr Lys

<210> 132
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 23 é fosforilada

<400> 132

His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu
 1 5 10 15

Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys
 20 25 30

<210> 133
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 20 é fosforilada

<400> 133

Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro
 1 5 10 15

Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys
 20 25

<210> 134
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)...(20)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 20 é fosforilada

<400> 134

Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr
 1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg
 20 25

<210> 135
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada

<400> 135

Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg
 1 5

<210> 136
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada

<400> 136

Tyr Phe Asp Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys
 1 5 10

<210> 137
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 137

Tyr Phe Asp Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys
 1 5 10

<210> 138
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada

<400> 138

Asp Ile Met His Asp Ser Asn Tyr Val Ser Lys
 1 5 10

<210> 139
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 139

Leu Pro Pro Arg Ser Glu Asp Ile Tyr Ala Asp Pro Ala Ala Tyr Val
 1 5 10 15

Met Arg

<210> 140
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 22 é fosforilada
 <400> 140

Tyr Thr Pro Ser Gly Gln Ala Gly Ala Ala Ser Glu Ser Leu Phe
 1 5 10 15

Val Ser Asn His Ala Tyr
 20

<210> 141
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 18 é fosforilada
 <400> 141

Met Ala Lys Gly Thr Val Thr Tyr Arg Ser Lys Phe Leu Gln Ser Asp
 1 5 10 15

Thr Tyr Lys

<210> 142
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada
 <400> 142

Trp Asp Ile Gln Lys Tyr Ala Arg Glu Ala Tyr Asn Leu Gly Val Arg
 1 5 10 15

<210> 143
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada

<400> 143

Ala Asn Pro Asn Glu Pro Ala Lys Met Asn Phe Ser Tyr Gly Leu Thr
1 5 10 15

Ile Lys Pro Lys
20

<210> 144

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 144

Gly Gly Pro Met Phe Tyr Ala Ser Thr Val Gly Leu Pro Thr Val Leu
1 5 10 15

Glu Lys Leu Gln Lys Tyr Tyr Arg
20

<210> 145

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 23 é fosforilada

<400> 145

Gly Gly Pro Met Phe Tyr Ala Ser Thr Val Gly Leu Pro Thr Val Leu
1 5 10 15

Glu Lys Leu Gln Lys Tyr Tyr Arg
20

<210> 146

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 21 é fosforilada

<400> 146

Val Leu Ala Met Asp Met Lys Gly Tyr Gly Glu Ser Ser Ala Pro Pro

1 5 10 15

Glu Ile Glu Glu Tyr Cys Met Glu Val Leu Cys Lys
 20 25

```
<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada
<400> 147
```

Leu Gln Lys Leu Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Arg
1 5 10

```
<210> 148
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada
<400> 148
```

Glu Thr Ala Ile Glu Leu Gly Tyr Leu Thr Ala Glu Gln Phe Asp Glu
1 5 10 15

Trp Val Lys Pro Lys
20

```
<210> 149
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada
<400> 149

```

Lys Tyr Pro Asp Tyr Ile Gln Ile Ala Met Pro Thr Glu Ser Arg
1 5 10 15

```
<210> 150
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```


<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 25 é fosforilada

<400> 150

Glu Arg Ser Gly Phe Thr Val Arg Pro Val Ala Gly Tyr Leu Ser Pro
 5 10 15

Arg Asp Phe Leu Ala Gly Leu Ala Tyr Arg
 20 25

<210> 151
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada

<400> 151

Ser Ala Asp Tyr Met Asn Leu His Phe Lys Val Lys Trp Leu His Asn
 1 5 10 15

Glu Tyr Val Arg
 20

<210> 152
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 18 é fosforilada

<400> 152

Ser Ala Asp Tyr Met Asn Leu His Phe Lys Val Lys Trp Leu His Asn
 1 5 10 15

Glu Tyr Val Arg
 20

<210> 153
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 153

Leu His Tyr Pro Glu Leu Tyr Val Leu Lys Gly Gly Tyr Lys Glu Phe
1 5 10 15

Phe Met Lys

<210> 154

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada

<400> 154

Leu His Tyr Pro Glu Leu Tyr Val Leu Lys Gly Gly Tyr Lys Glu Phe
1 5 10 15

Phe Met Lys

<210> 155

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 155

Leu His Tyr Pro Glu Leu Tyr Val Leu Lys Gly Gly Tyr Lys Glu Phe
1 5 10 15

Phe Met Lys

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 156

Arg Leu Asp Glu Asp Leu Ala Ala Tyr Cys Arg
1 5 10

<210> 157
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada
 <400> 157

Met Ala Leu Asp Lys Ile Ala Phe Ile Pro Phe Ser Tyr Leu Val Asp
 1 5 10 15

Gln Trp Arg

<210> 158
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada
 <400> 158

Thr Gln Tyr Asn Gln Val Pro Ser Glu Asp Phe Glu Arg
 1 5 10

<210> 159
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada
 <400> 159

Ile Gln Cys Gln Ala Ile Arg Glu Ala Tyr Leu Thr Gln Leu Met Ile
 1 5 10 15

Ile Lys

<210> 160
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (12)..(12)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

<400> 160

Ser Ser Pro Glu Gln Ser Tyr Gln Gly Asp Met Tyr Pro Thr Arg
 1 5 10 15

<210> 161
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 21 é fosforilada

<400> 161

Glu Ser Ser Ser Pro Leu Ser Ser Asn Gln Ser Glu Pro Gly Ser Ile
 1 5 10 15

Ala Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg
 20

<210> 162
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 162

Val Gln Glu Gly Asn Glu Ser Tyr Gln Gln Ser Cys Gly Thr Tyr Leu
 1 5 10 15

Arg Val Arg Gln Pro Pro Pro Arg
 20

<210> 163
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 163

Tyr Val Asp Gln Val Leu Gln Leu Val Tyr Lys
 1 5 10

<210> 164
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 18 é fosforilada

<400> 164

Ile Thr His Pro Ser Gln Arg Pro Lys Thr Pro Pro Thr Asp Ile Ile
 1 5 10 15

Val Tyr Thr Glu Leu Pro Asn Ala Glu Pro
 20 25

<210> 165
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 17 é fosforilada

<400> 165

Thr Thr Glu Asp Glu Val His Ile Cys His Asn Gln Asp Gly Tyr Ser
 1 5 10 15

Tyr Pro Ser Arg
 20

<210> 166
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

<400> 166

Asn Ile Asn Ser Ile Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr Gln Lys
 1 5 10

<210> 167
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada

<400> 167

Tyr Ala Cys Arg Gly Gly Gly Thr Cys Gln Met Asp Ala Phe Met Arg
1 5 10 15

<210> 168

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 24 é fosforilada

<400> 168

Leu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Glu Asn Ser Ser Leu Ser Ser Ile Thr
5 10 15

Leu Leu Asp Pro Gly Glu His Tyr Cys
20 25

<210> 169

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 17 é fosforilada

<400> 169

Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys Gln Glu Glu Phe
1 5 10 15

Tyr Ala

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada

<400> 170

Lys Ala Pro Thr Asn Glu Phe Tyr Ala
1 5

<210> 171

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada
 <400> 171

Glu Ala Gln Tyr Ser Met Leu Ala Thr Trp Arg
 1 5 10

<210> 172
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 17 é fosforilada
 <400> 172

Met Val Asn Leu Gln Val Glu Asp Ser Gly Leu Tyr Gln Cys Val Ile
 1 5 10 15

Tyr Gln Pro Pro Lys
 20

<210> 173
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 25 é fosforilada
 <400> 173

Val Ser Gly Asp Tyr Gly His Pro Val Tyr Ile Val Gln Glu Met Pro
 1 5 10 15

Pro Gln Ser Pro Ala Asn Ile Tyr Tyr Lys Val
 20 25

<210> 174
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 174

Gly Phe Gly Asp Gly Tyr Asn Gly Tyr Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly
1 5 10 15

Asn Phe Gly Gly Ser Pro Gly Tyr Gly Gly Gly Arg
20 25

<210> 175

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 175

Asn Met Gly Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Asn Tyr Gly Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Gly Arg
20 25

<210> 176

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 176

Ser Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Tyr Gly Ser Arg
20

<210> 177

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 177

Ser Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Tyr Gly Ser Arg
20

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada

<400> 178

Ala Thr Glu Asn Asp Ile Tyr Asn Phe Phe Ser Pro Leu Asn Pro Val
1 5 10 15

Arg

<210> 179
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 13 é fosforilada

<400> 179

Met Arg Pro Gly Ala Tyr Ser Thr Gly Tyr Gly Gly Tyr Glu Glu Tyr
1 5 10 15

Ser Gly Leu Ser Asp Gly Tyr Gly Phe Thr Thr Asp Leu Phe Gly Arg
20 25 30

<210> 180
<211> 27
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 4 é fosforilada

<400> 180

Arg Gly Ala Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Asp Tyr Gly Gly
1 5 10 15

Tyr Asn Asp Gly Tyr Gly Phe Gly Ser Asp Arg
20 25

<210> 181
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 181

Arg Gly Ala Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Asp Asp Tyr Gly Gly
 1 5 10 15

Tyr Asn Asp Gly Tyr Gly Phe Gly Ser Asp Arg
 20 25

<210> 182
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada

<400> 182

Gly Tyr Phe Glu Tyr Ile Glu Glu Asn Lys Tyr Ser Arg
 1 5 10

<210> 183
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada

<400> 183

Asn Gln Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 184
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (12)..(12)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 12 é fosforilada

<400> 184

Lys Leu Leu Asp Leu Val Gln Gln Ser Cys Asn Tyr Lys
 5 10

<210> 185
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 185

Phe Ala Gln His Gly Thr Phe Glu Tyr Glu Tyr Ser Gln Arg
 1 5 10

<210> 186
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada

<400> 186

Tyr Tyr Asp Ser Arg Pro Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Arg Ser
 1 5 10 15

Arg

<210> 187
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 187

Tyr Tyr Asp Ser Arg Pro Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Arg Ser
 1 5 10 15

Arg

<210> 188
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada

<400> 188

Met Arg Glu Asp Tyr Asp Ser Val Glu Gln Asp Gly Asp Glu Pro Gly
 1 5 10 15

Pro Gln Arg

<210> 189
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 189

Trp Gln Pro Asp Thr Glu Glu Glu Tyr Glu Asp Ser Ser Gly Asn Val
 1 5 10 15

Val Asn Lys Lys
 20

<210> 190
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 25 é fosforilada

<400> 190

Lys Val Glu Gly Asp Met Tyr Glu Ser Ala Asn Ser Arg Asp Glu Tyr
 1 5 10 15

Tyr His Leu Leu Ala Glu Lys Ile Tyr Lys
 20 25

<210> 191
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada

<400> 191

Pro Pro Phe Ser Tyr Asn Ala Leu Ile Met Met Ala Ile Arg
 1 5 10

<210> 192
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 11 é fosforilada

<400> 192

His Gln Ile Ile His Thr Gly Glu Thr Pro Tyr Lys Cys Asn Glu Cys
 1 5 10 15

Gly Lys

<210> 193
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 18 é fosforilada

<400> 193

Met Val Gln Phe His Phe Thr Asn Lys Asp Leu Glu Ser Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Leu Tyr Arg

<210> 194
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 1 é fosforilada

<400> 194

Tyr Tyr Val Ser Pro Ser Asp Leu Leu Asp Asp Lys

1 5 10

```
<210> 195
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 2 é fosforilada
```

<400> 195

Tyr Tyr Val Ser Pro Ser Asp Leu Leu Asp Asp Lys
1 5 10

<210>	196
<211>	22
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 16 é fosforilada

```

<400> 196

1 5 10 15
Ile Leu Glu Pro Asp Asp Phe Leu Asp Asp Leu Asp Asp Glu Asp Tyr

Glu Glu Asp Thr Pro Lys
20

<210>	197
<211>	28
<212>	PRT
<213>	Homo sapiens

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 21 é fosforilada

```

<400> 197

Arg Phe Trp Ser Leu Gln Asp Leu Thr Arg His Met Arg Ser His Thr
1 5 10 15

Gly Glu Arg Pro Tyr Lys Cys Gln Thr Cys Glu Arg
20 25

```
<210> 198
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 198

Arg Leu Arg Ala Gln His Met Lys Glu His Pro Asp Tyr Lys Tyr Arg
 1 5 10 15

Pro Arg

<210> 199
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 15 é fosforilada

<400> 199

His Gly Gly Phe Ile Leu Asp Glu Ala Asp Val Asp Asp Glu Tyr Glu
 1 5 10 15

Asp Glu Asp Gln Trp Glu Asp Gly Ala Glu Asp Ile Leu Glu Lys
 20 25 30

<210> 200
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 14 é fosforilada

<400> 200

Phe His Ile Val Arg Ala Asn Asp Ile Leu Lys Leu Pro Tyr Ser Thr
 1 5 10 15

Phe Arg

<210> 201
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 201

His Val Tyr Leu Thr Tyr Glu Asn Leu Leu Ser Glu Pro Val Gly Gly
5 10 15

Arg Lys

<210> 202

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 202

His Val Tyr Leu Thr Tyr Glu Asn Leu Leu Ser Glu Pro Val Gly Gly
1 5 10 15

Arg Lys

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 203

Val Arg Cys Ser Arg Tyr Leu Tyr Thr Leu Val Ile Thr Asp Lys Glu
1 5 10 15

Lys

<210> 204

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 204

Ser Val Phe Ala Leu Thr Asn Gly Ile Tyr Pro His Lys Leu Val Phe
1 5 10 15

<210> 205
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 8 é fosforilada
 <400> 205

Leu Val Gln Ser Pro Asn Ser Tyr Phe Met Asp Val Lys
 1 5 10

<210> 206
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 5 é fosforilada
 <400> 206

Asp Gly Arg Lys Tyr Pro Glu Leu Val Leu Asp Lys
 1 5 10

<210> 207
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 7 é fosforilada
 <400> 207

Gly Pro Ala Val Gly Ile Tyr Asn Asp Asn Ile Asn Thr Glu Met Pro
 1 5 10 15

Arg

<210> 208
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada
 <400> 208

Ala Ile Tyr Ser Ser Phe Lys Asp Asp Val Asp Leu Lys
 1 5 10

<210> 209
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 10 é fosforilada

<400> 209

Met Pro Glu Lys Glu Pro Pro Pro Pro Tyr Leu Pro Ala
 1 5 10

<210> 210
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 2 é fosforilada

<400> 210

His Tyr Arg Gly Pro Ala Gly Asp Ala Thr Val Ala Ser Glu Lys Glu
 1 5 10 15

Ser Val Met

<210> 211
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 9 é fosforilada

<400> 211

Met Gln Gly Leu Glu Ala His Lys Tyr Arg
 1 5 10

<210> 212
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 3 é fosforilada

<400> 212

Ser His Tyr Ala Asp Val Asp Pro Glu Asn Gln Asn Phe Leu Leu Glu
1 5 10 15

Ser Asn Leu Gly Lys
20

<210> 213

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 6 é fosforilada

<400> 213

Gly Phe Gly Val Thr Tyr Gln Leu Val Ser Lys
1 5 10

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> FOSFORILAÇÃO; tirosina na posição 2 é fosforilada

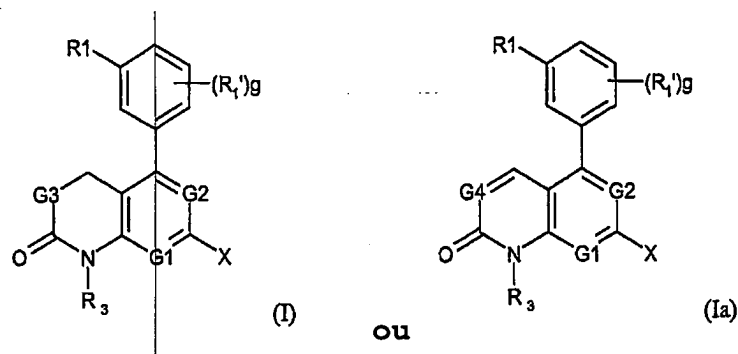
<400> 214

Cys Tyr Gly Asp Leu Val Gln Glu Leu Trp Ser Gly Thr Gln Lys
1 5 10 15



REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula:



CARACTERIZADO pelo fato de que

G_1 , e G_2 são independentemente hidrogênio;

5 G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_{\nu}R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_{\nu}R_b$,
 $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_{\nu}R_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_{\nu}R_b$ ou
 $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_{\nu}R_b$;

10 R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_{\nu'}NR_dR_d'$, $(CR_{10}R_{20})_{\nu'}C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_{\nu'}OR_{13}$;

15 R_b é hidrogênio, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_3-7 , alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou uma porção heterociclicilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

20 X é R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_n'N(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_n'N(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_n'NR_4R_{14}$, $(CH_2)_n'N(R_2')(R_2'')$ ou $N(R_{10}')(R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q')$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 5 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 10 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídos, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um
 15 anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo
 20 hidrogênio, possa ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo
 25 hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo
 5 hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é opcionalmente alquil C_{1-10} substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

10 A_2 é opcionalmente alquil C_{1-10} substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

15 R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

20 R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas
 25 porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém

um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' ,
5 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

15 R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

20 R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionado a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_g' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

5 Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
10 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de Fórmula (I), e um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de Fórmula (Ia), e um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, ou $N(R_{10}') C(Z) (CR_{10}R_{20})_v R_b$;

20 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é selecionado a partir de um alquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquil
25 C_{1-10} opcionalmente substituído ou um cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6,

CARACTERIZADO pelo fato de que R_b é alquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou um aril opcionalmente substituído.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é propil, isopropil, tiazolil, fenil ou 4-F fenil.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8,
CARACTERIZADO pelo fato de que v é 0; R_b é tiazolil; Z é oxigênio, e R_{10}' é hidrogênio.

10 10. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de flúor, metil ou CF_3 .

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $S(O)_m R_2$.

20 13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, ou $(CH_2)_n N(R_2')(R_2'')$.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13,
CARACTERIZADO pelo fato de que as porções R_4 e R_{14} , são op-
25 cionalmente substituídas, de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-4} halo-substituído; SR_5 ;

$S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$; $C(O)NR_4'R_{14}'$; $NR_4'C(O)$ alquil C_{1-10} ; $NR_4'C(O)$ aril; $NR_4'R_{14}'$; ciano, nitro, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} OU cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; e aril não-substituído ou substituído, ou
 5 arilalquil C_{1-4} ; um heteroaril não-substituído ou substituído ou heteroalquil C_{1-4} ; um heterocíclico ou alquil C_{1-4} heterocíclico substituído ou não-substituído; e em que essas porções contendo aril, heteroaril ou heterocíclico são substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência
 10 cia por halogênio; alquil C_{1-4} , hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-4} ; $S(O)_m$ alquil; amino, alquilamino C_{1-4} mono e di-substituído, ou CF_3 ;

e em que

R_4' e R_{14}' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' podem ciclizar juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

R_j é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterocíclico, ou alquil C_{1-4} heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 e R_{14} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil C_{1-10} opcionalmente subs-

tituído, aril opcionalmente substituído, arilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, alquil C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o alquil C₁₋₁₀ é substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com NR₄'R₁₄'; halogênio, hidroxila, alcóxi, C(O)NR₄'R₁₄'; ou NR₄C(O)alquil C₁₋₁₀.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄; um de R₄ e R₁₄ é um heteroarilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído, e a porção heteroaril é selecionada de tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzoxazolil, benzimidazolil e benzotiazolil.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 9 ou 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção heteroarilalquil C₁₋₄ é imidazolilmetil; o outro de R₄ e R₁₄ é hidrogênio; e n' é 0.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄ e um de R₄ e R₁₄ é uma porção heterocíclica ou alquil C₁₋₄ heterocíclica opcionalmente substituída selecionada dentre tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, pirrolinil, pirrolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil e morfolino, tetrai-

dropirrolalquil C₁₋₄, tetraidropiranalquil C₁₋₄, tetraidrofuranalquil C₁₋₄, pirrolinilalquil C₁₋₄, pirrolidinilalquil C₁₋₄, imidazolinilalquil C₁₋₄, imidazolidinilalquil C₁₋₄, indolinilalquil C₁₋₄, pirazolinilalquil C₁₋₄, pirazolidinilalquil C₁₋₄,
 5 piperidinilalquil C₁₋₄, piperazinilalquil C₁₋₄ e morfolinoalquil C₁₋₄.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção heterocíclica ou alquil C₁₋₄ heterocíclica opcionalmente substituída é selecionada de pirrolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino, pirrolinilalquil C₁₋₄, pirrolidinilalquil C₁₋₄, piperidinilalquil C₁₋₄, piperazinilalquil C₁₋₄ e morfolinoalquil C₁₋₄.
 10

21. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄ e R₄ e R₁₄ juntamente com o nitrogênio ciclizam para formar um anel opcionalmente substituído selecionado de pirrolidina, piperidina, piperazina e morfolino.
 15

22. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é 1,4'-bipiperin-1'-il ou 4-metil-1,4'-bipiperin-1'-il.
 20

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as porções R₂', excluindo hidrogênio, são opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente, por alquil C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ halo-substituído, alquenil C₂₋₁₀, alquinil C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, halogênio, -C(O), ciano, nitro,
 25

$(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{SH}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}\text{alquil}$
 $\text{C}_{1-4}\text{-NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{CN}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$,
5 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(=\text{N}(\text{R}_{10}'))\text{NR}_e\text{R}_{e'}$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{C}(=\text{NOR}_6)\text{NR}_e\text{R}_{e'}$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OC}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$,
 $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{NR}_e\text{R}_{e'}$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{N}(\text{R}_{10}')\text{C}(\text{Z})\text{OR}_7$; e

em que R_e e $\text{R}_{e'}$, são cada um independentemente se-
 lecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção
 10 alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , a-
 ril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , cu-
 jas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente
 substituídas; ou R_e e $\text{R}_{e'}$, juntamente com o nitrogênio ao
 qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcio-
 15 nalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcional-
 mente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigê-
 nio, enxofre ou NR_9 ;

R_7 é independentemente selecionado em cada ocor-
 rência a partir de uma porção alquil C_{1-6} , aril, arilalquil
 20 C_{1-6} , heterocíclico, alquil C_{1-6} heterocíclico, heteroaril ou
 heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas porções pode
 ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23,
 25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(\text{CH}_2)_n'\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$; R_2 é
 uma porção alquil C_{1-10} opcionalmente substituída, e o alquil
 é substituído por $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}$ ou $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_e\text{R}_{e'}\text{alquil}$ C_{1-}
 $4\text{NR}_e\text{R}_{e'}$.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_e e $R_{e'}$ são independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, ou de alquil C_{1-4} .

5 26. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção X é 3- (dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, 1-metiletil)aminopropilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 10 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino ou um 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, 15 com alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquil C_{1-10} , alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, 20 $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_{e'}$ alquil $C_{1-4}-NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_{e'}$, 25 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_{e'}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eR_{e'}$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; e

em que R_7 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção alquil C_{1-6} , aril, arilal-

quil C_{1-6} , heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-6} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

5 28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído por $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$ ou $(CR_{10}R_{20})_n NR_4R_{14}$.

10 29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é o $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X_1 é oxigênio ou $N(R_{10})$.

15 31. Composto, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, pelo menos um de A_1 , A_2 ou A_3 é substituído por $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$, q é 1 ou 2, e q' é 0.

20 32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril ou alquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

25 33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com em que essas porções são todas opcionalmente substituídas uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, por hidrogênio, halogênio, nitro, alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10}

halo-substituído, alquênil C_{2-10} , alquênil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquênil C_{5-7} , cicloalquênil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$,
 5 $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_{16}R_{26}$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; e em que

10 R_{16} e R_{26} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ; ou o R_{16} e R_{26} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não-substituído ou substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém
 15 um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' .

R_7 é independentemente selecionado em cada ocorrência de uma porção alquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-6} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o substituinte opcional é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de
 25 halogênio, alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ ou alquil C_{1-10} halo-substituído.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 33 ou

34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um fenil substituído uma ou três vezes por independentemente, em cada ocorrência, por flúor, cloro, hidroxila, metóxi, amino, metil ou trifluormetil.

5 36. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um 2,6-difluorfenil.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel aril substituído de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, ou alquil C_{1-10} halo-substituído; R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído; g é 0, ou 1; R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_vR_b$; v é 0; R_b é tiazolil; Z é oxigênio; 10 R_{10}' é hidrogênio; X é $(CH_2)_n'NR_4R_{14}$; um de R_4 e R_{14} é um heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, e o outro de R_4 e R_{14} é hidrogênio.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

20 N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-
{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-
diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

 N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-
25 4-il]-4-metilbenzamida;

 N-(ciclopropilmetil)-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-
oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-
diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

N-ciclopropilmetil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

5 N-(ciclopropilmetil)-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

3-[2-[(2-aminoetil)(metil)amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida;

10 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

15 N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-2-tiofenocarboxamida;

20 N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-2-tiofenocarboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-tiofenocarboxamida;

25 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-

difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-
4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-
piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-
5 metilfenil}-3-piridinocarboxamida;

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-
difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-
4-metilfenil}-6-cloro-3-piridinocarboxamida;

6-cloro-N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-
10 [(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) amino]-7,8-
diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-
piridinocarboxamida;

6-cloro-N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-
imidazol-2-ilmetil) amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
15 d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-piridinocarboxamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-
hidróxi-1-(hidroximetil)etil] amino}-7-oxo-7,8-
diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-flúor-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
20 (hidroximetil)etil] amino}-7-oxo-

7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-
fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil] amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
25 d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-
tetrametil-4-piperidinil) amino]-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

5 N-ciclopropil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil) amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-{[2-propilamino)etil] amino}-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

10 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil] amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida;

15 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-N'-[2-(4-fluorfenil)etil]-4-metilbenzamida;

20 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil) amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

25 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil] amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil) amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-

4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida;

5 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida;

10 N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida;

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida;

15 3-[2-[(2-aminoetil)(metil)amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

20 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-tiofenocarboxamida;

25 N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-isoquinolinocarboxamida;

6-cloro-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-
1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-piridinocarboxamida;

5 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-hidróxi-1-
naftalenocarboxamida;

10 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-4-flúor-1-
naftalenocarboxamida;

15 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-5-metil-2-
pirazinocarboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-indol-5-carboxamida;

20 3-amino-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]benzamida;

25 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-indol-7-carboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-
(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3,4-dimetilbenzamida;

5 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-flúor-4-metilbenzamida;

10 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3,5-diidróxi-4-metilbenzamida;

2-(2,3-difluorfenil)-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]acetamida;

15 2-(3,5-difluorfenil)-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]acetamida;

20 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;

25 Ácido 4-[(3-{[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]amino}-3-oxopropil)amino]-4-oxobutanóico;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-tiofenocarboxamida;

5 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-[(2,2,2-trifluoretil)óxi]acetamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-propilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

15 N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

20 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

25 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-propilbenzamida;

5 N-ciclopentil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

10 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

15 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

20 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-4-metilbenzamida;

25 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-

7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

N-ciclopentil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino})-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino})-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

N-ciclobutil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

5 N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

10 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

15 N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

20 8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-4-[2-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)fenil]pirido[2,3d]pirimidin-7(8H)-ona;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-heptil-4-metilbenzamida;

25 N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-

(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-piridinilmetil)benzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-fenilpropil)benzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

e um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

15 CARACTERIZADO pelo fato de ser:

N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-

oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida;

6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metanossulfonil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-

ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

5 e um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser definido em qualquer um dos exemplos de acordo com a Fórmula (I) ou (Ia).

10 41. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, de acordo com a reivindicação 1, em mistura com um ou mais veículos, diluentes ou ex-

15 cipientes farmaceuticamente aceitáveis.

42. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, de acordo com a reivindica-

20 ção 1, em mistura com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, para administração pelas vias intravenosa, intramuscular, subcutânea, intranasal, inalação oral, intra-retal, intravaginal ou intraperitoneal.

25 43. Método de tratamento, incluindo profilaxia, de uma doença mediada pela CSBP/RK/p38 quinase num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz

de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase é artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, malária cerebral, meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica, neurotrauma/lesão fechada da cabeça, asma, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, sarcososis pulmonar, doença de reabsorção óssea, osteoporose, restenose, injúria de reperfusão cardíaca e cerebral e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de enxertamento de derivação arterial coronária (CABG), trombose, glomerulonefrite, falência renal crônica, diabetes, retinopatia diabética, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença neurodegenerativa, degeneração muscular, aterosclerose, retinopatia diabética, degeneração macular, crescimento e metástase tumoral, doença angiogênica, pneumonia induzida por influenza, eczema, dermatite de contato, psoríase, queimadura solar ou conjuntivite.

45. Método para tratar artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições

artríticas, num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

5 46. Método para tratar síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um com-
10 posto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

 47. Método para tratar aterosclerose, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de
15 compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

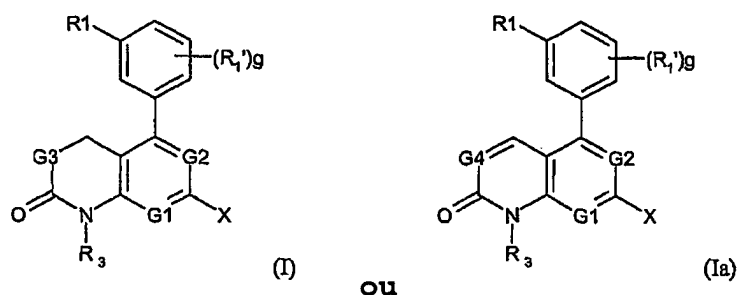
 48. Método para tratar inflamação associada com o frio comum ou uma infecção viral respiratória causada pelo
20 rinovírus humano (HRV), outros enterovírus, coronavírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou adenovírus num humano necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato do método compreender a administração ao referido humano de uma quantidade eficaz de um com-
25 posto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

 49. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção viral respiratória exacerba a asma, exacerba a bronquite crônica, exacerba a

doença pulmonar obstrutiva crônica, exacerba a otite média, exacerba a sinusite, ou em que a infecção viral respiratória está associada com uma infecção bacteriana secundária, otite média, sinusite ou pneumonia.

- 5 50. Método para tratar uma inflamação num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

- 10 51. Composto de fórmula



CARACTERIZADO pelo fato de que

G_1 e G_2 são independentemente nitrogênio;

G_3 é CH_2 ;

G_4 é CH ;

- 15 R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$;

$R_{1'}$ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$, $(CR_{10}R_{20})_v' C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$;

- 20 R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, um hetero-

cíclico opcionalmente substituído ou um alquil C_{1-10} heterocíclico opcionalmente substituído;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O) R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou

5 $N(R_{10}') (R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q')$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10} R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-$
 10 CH_2- , $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, de uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril,
 15 heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre O/N/S;
 20

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo
 25 hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10} R_{20})_q' X_1 (CR_{10} R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10} R_{20})_q' (C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloal-

quil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterocicilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

- 5 R_{2''} é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterocicilalquil C₁₋₁₀, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes,
- 10 independentemente, por alquil C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ halo-substituído, alquenil C₂₋₁₀, alquinil C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, halogênio, -C(O), ciano, nitro,
- (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇,
- 15 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nCN,
- (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR_eR_{e'} (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆,
- (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)R₆,
- (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eR_{e'},
- (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eR_{e'}, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)NR_eR_{e'} ou
- 20 (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)OR₇; ou em que R_{2''} é a porção
- (CR₁₀R₂₀)_tX₁(CR₁₀R₂₀)_qC(A₁)(A₂)(A₃);

A₁ é opcionalmente alquil C₁₋₁₀ substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, aril ou arilalquil C₁₋₁₀;

- 25 A₂ é opcionalmente alquil C₁₋₁₀ substituído, heterocíclico, alquil C₁₋₁₀ heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, aril ou arilalquil C₁₋₁₀;

A₃ é hidrogênio ou é um alquil C₁₋₁₀ opcionalmente

substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} são cada um independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9 ;

R_4' e R_{14}' são, cada um, independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_6 é independentemente selecionado em cada ocor-

rência a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclíl, heterociclílalquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_9 é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, $C(Z)R_6$, alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído ou um arilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído;

10 R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

15 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

20 R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíl ou heterociclílalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloal-

quil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterociclíil ou heterociclíilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionado a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆, ou cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d', juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_g';

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

s é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de um número inteiro com um valor de 1, 2 ou 3;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmaceuticamente aceitável seu, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de Fórmula (Ia), ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, ou um heteroarilalquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é um pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzoxazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, pirrolilalquil C₁₋₄, oxazolilalquil C₁₋₄, tiazolilalquil C₁₋₄, isoxazolilalquil C₁₋₄,

isotiazolilalquil C₁₋₄, imidazolilalquil C₁₋₄, pirazolilalquil C₁₋₄, triazolilalquil C₁₋₄, piridazinilalquil C₁₋₄, pirimidinilalquil C₁₋₄, pirazinilalquil C₁₋₄, benzoxazolilalquil C₁₋₄, benzimidazolilalquil C₁₋₄ ou benzotiazolilalquil C₁₋₄.

5 56. Composto, de acordo com a reivindicação 51 ou 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é um tiazolil opcionalmente substituído, v é zero, Z é oxigênio e R₁₀' é hidrogênio.

10 57. Composto, de acordo com a reivindicação 51 ou 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₁' é independentemente selecionado, em cada ocorrência, dentre halogênio, alquil C₁₋₄ ou alquil C₁₋₄ halo-substituído.

15 58. Composto, de acordo com a reivindicação 57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₁' é independentemente selecionado em cada ocorrência de flúor, metil ou CF₃.

59. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é S(O)_mR₂.

20 60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_nNR₄R₁₄, ou (CH₂)_nN(R₂') (R₂'').

25 61. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as porções R₄ e R₁₄, são opcionalmente substituídas, de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil C₁₋₁₀ hidróxi substituído; alcóxi C₁₋₁₀; alcóxi C₁₋₁₀ halo-substituído; alquil C₁₋₁₀; alquil C₁₋₄ halo-substituído; SR₅; S(O)R₅; S(O)₂R₅; C(O)R_j; C(O)OR_j; C(O)NR₄'R₁₄'; NR₄'C(O)alquil

C₁₋₁₀; NR₄'C(O)aril; NR₄'R₁₄'; ciano, nitro, alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇ ou cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀; alquil C₁₋₁₀ halo-substituído; um aril não-substituído ou substituído, ou arilalquil C₁₋₄; um heteroaril não-substituído ou substituído
 5 ou heteroalquil C₁₋₄; um heterocíclico ou alquil C₁₋₄ heterocíclico substituído ou não-substituído; e em que essas porções contendo aril, heteroaril ou heterocíclico são substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio; alquil C₁₋₄, hidroxila; alquil C₁₋₄ hidróxi-substituído; alcóxi C₁₋₄; S(O)_malquil; amino, alquilamino
 10 C₁₋₄ mono e di-substituído, ou CF₃;

e em que

R₄' e R₁₄' são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C₁₋₄, ou R₄' e
 15 R₁₄' podem ciclizar juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR₉';

R_j é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₄, heterocíclico, ou alquil C₁₋₄ heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas.

25 62. Composto, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₄ e R₁₄ são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquil C₁₋₄ op-

cionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, alquil C₁₋₄ heterocíclico opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído.

5 63. Composto, de acordo com a reivindicação 62, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o alquil C₁₋₁₀ pode ser substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com NR₄'R₁₄; halogênio, hidroxila, alcóxi, C(O)NR₄'R₁₄'; ou NR₄'C(O)alquil C₁₋₁₀.

10 64. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄; um de R₄ e R₁₄ é um heteroarilalquil C₁₋₄ opcionalmente substituído, e a porção heteroaril é selecionada de tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzo-
15 xazolil, benzimidazolil, e benzotiazolil.

 65. Composto, de acordo com a reivindicação 64, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção heteroarilalquil C₁₋₄ é imidazolilmetil; a outro de R₄ e R₁₄ é hidrogênio; e n é 0.

20 66. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄ e um de R₄ e R₁₄ é uma porção alquil C₁₋₄ heterocíclica ou heterocíclica opcionalmente substituída selecionada de tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, pirrolinil, pirrolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil e morfolino, tetraidropirrolalquil C₁₋₄, tetraidropiranoalquil C₁₋₄, tetraidrofuranalquil C₁₋₄, pirrolinilalquil C₁₋₄, pirrolidinilalquil C₁₋₄,
25

imidazolinilalquil C₁₋₄, imidazolidinilalquil C₁₋₄, indolinilalquil C₁₋₄, pirazolinilalquil C₁₋₄, pirazolidinilalquil C₁₋₄, piperidinilalquil C₁₋₄, piperazinilalquil C₁₋₄ e morfolinoalquil C₁₋₄.

5 67. Composto, de acordo com a reivindicação 66, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção alquil C₁₋₄ heterocíclica ou heterocíclica opcionalmente substituída é selecionada dentre pirrolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino, pirrolinilalquil C₁₋₄, pirrolidinilalquil C₁₋₄, piperidinilalquil C₁₋₄, piperazinilalquil C₁₋₄ e morfolinoalquil C₁₋₄.

15 68. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄ e R₄ e R₁₄ juntamente com o nitrogênio ciclizam para formar um anel opcionalmente substituído selecionado de pirrolidina, piperidina, piperazina e morfolino.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é 1,4'-bipiperin-1'il ou 4-metil-1,4'-bipiperin-1'-il.

20 70. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_nN(R₂') (R₂''); R₂' é uma porção alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituída, e o alquil é substituído por (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e' ou (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e'alquil C₁₋₄NR_eR_e'.

25 71. Composto, de acordo com a reivindicação 70, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_e e R_e' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, ou um alquil C₁₋₄ opcionalmente substituído.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é 3-(dietilamino)propilamino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-(dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino, (1-metiletil)aminopropilamino, (1,1-dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino, 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino ou um 2-(dimetilamino)etil(metil)amino.

73. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₂ é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente de cada ocorrência, com alquil C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ halo-substituído, alquenil C₂₋₁₀, alquinil C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, halogênio, -C(O), ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nNR_eR_e' alquil C₁₋₄-NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(=N(R₁₀'))NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nC(=NOR₆)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR_eR_e', (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)NR_eR_e' ou (CR₁₀R₂₀)_nN(R₁₀')C(Z)OR₇; e

em que R₇ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção alquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heterocíclico, heterociclilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

74. Composto, de acordo com a reivindicação 73, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído por $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})OR_6$ ou

5 $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$.

75. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril ou alquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

10 76. Composto, de acordo com a reivindicação 75, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com em que essas porções são todas opcionalmente substituídas uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência,

15 por hidrogênio, halogênio, nitro, alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$,

20 $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{16}R_{26}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_{16}R_{26}$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; e em que

25 R_{16} e R_{26} são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ; ou o R_{16} e R_{26} , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não-substituído ou

substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' .

R_7 é independentemente selecionado em cada ocorrência de uma porção alquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-6} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

10 77. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o substituinte opcional é independentemente selecionado de halogênio, alquil C_{1-10} , $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$ ou alquil C_{1-10} halo-substituído.

15 78. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel fenil substituído uma ou mais vezes por, independentemente em cada ocorrência, por flúor, cloro, hidroxila, metóxi, amino, metil ou trifluormetil.

20 79. Composto, de acordo com a reivindicação 78, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel fenil substituído uma ou mais vezes por flúor ou metil.

80. Composto, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um 2,6-difluorfenil.

25 81. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel aril substituído de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-10} , $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{OR}_6$, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n\text{NR}_{16}\text{R}_{26}$ ou alquil C_{1-10} halo-substituído; R_1' é independentemente selecionado em

cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C₁₋₄ ou alquil C₁₋₄ halo-substituído; g é 0, 1 ou 2; v é 0; R_b é tiazolil; Z é oxigênio, e R_{10'} é hidrogênio.

82. Composto, de acordo com a reivindicação 51,

5 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-iperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

10

3-[2-(4-Amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

15

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

20 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

25

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({3-[(1-metiletil)amino]propil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({3-[(1,1-dimetiletil)amino]propil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

5 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({2-[(1-metiletil)amino]etil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

10 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-({2-(dimetilamino)etil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

15 3-[2-({3-(dietilamino)propil}amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-[(5-metil-2-furanil)metil]benzamida;

3-[2-({3-(dietilamino)propil}amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-tienilmetil)benzamida,

20 3-[2-({3-(dietilamino)propil}amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metilbenzamida;

25 3-[2-({3-(dietilamino)propil}amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[2-({3-(dietilamino)propil}amino)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

83. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, de acordo com a reivindicação 51, misturado com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

84. Método para tratar, incluindo a profilaxia, uma doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 82.

85. Método, de acordo com a reivindicação 84, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase é artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, malária cerebral, meningite, apo-

plexia isquêmica e hemorrágica, neurotrauma/lesão fechada da cabeça, asma, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, sarcososis pulmonar, doença
 5 de reabsorção óssea, osteoporose, restenose, injúria de reperfusão cardíaca e cerebral e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de enxertamento de derivação arterial coronária (CABG), trombose, glomerulonefrite, falência renal crônica, diabetes, retinopatia diabética, doença do intesti-
 10 no inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença neurodegenerativa, degeneração muscular, aterosclerose, retinopatia diabética, degeneração macular, crescimento e metástase tumoral, doença angiogênica, pneumonia induzida por influenza, eczema, dermatite de contato, psoríase, queimadura solar ou conjuntivite.
 15

86. Método para tratar artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO**
 20 pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 82.

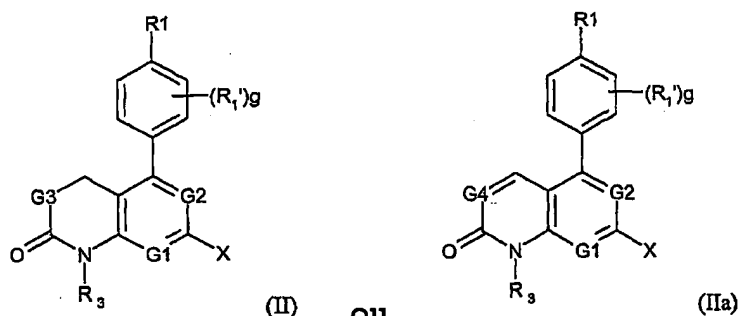
87. Método para tratar síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença
 25 pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 51 a

82.

88. Método para tratar aterosclerose, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 51 a 82.

89. Método para tratar uma inflamação num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 82.

90. Composto de fórmula:



15

CARACTERIZADO pelo fato de que

G₁ e G₂ são independentemente nitrogênio;

G₃ é CH₂;

G₄ é CH;

R₁ é C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O (CR₁₀R₂₀)_vR_b,

20 N(R₁₀')C(Z) (CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b ou

$N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v'NR_dR_d'$,

5 $(CR_{10}R_{20})_v'C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v'OR_{13}$;

R_b é hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou heterociclilalquil C_{1-10} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser op-
10 cionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_n'N(R_{10}')S(O)_mR_2'$, $(CH_2)_n'N(R_{10}')C(O)R_2'$, $(CH_2)_n'NR_4R_{14}$, $(CH_2)_n'N(R_2')(R_2'')$ ou $N(R_{10}')(R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

15 R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada
20 ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hi-
25 drogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional sele-

cionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})q'X_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_2 é alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , ci-

cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclicilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

5 R₄ e R₁₄ são cada um independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₄, aril, arilalquil C₁₋₄, heterocíclico, alquil C₁₋₄ heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C₁₋₄, e em que cada uma dessas
10 porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R₄ e R₁₄, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou
15 nitrogênio;

 R₄' e R₁₄' são independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C₁₋₄, ou R₄' e R₁₄', juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel
20 nalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR₉' ;

 R₅ é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C₁₋₄, alquenil C₂₋₄, alquinil C₂₋₄ ou NR₄'R₁₄', excluindo as porções SR₅ sendo
25 SNR₄'R₁₄', S(O)₂R₅ sendo SO₂H e S(O)R₅ sendo SOH;

 R₉' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄;

 R₁₀ e R₂₀ são independentemente selecionados em ca-

da ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcional-

mente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre o-
xigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3
ou 4;

5 n' é independentemente selecionado em cada ocor-
rência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1
a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrên-
cia a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou
10 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

15 v' é independentemente selecionado em cada ocor-
rência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de
1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada ocorrên-
cia a partir de oxigênio ou enxofre; e

20 um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou de-
rivado fisiologicamente funcional seu.

91. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo
fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto, ou
de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado
25 fisiologicamente funcional seu, de acordo com a reivindica-
ção 90, em mistura com um ou mais veículos, diluentes ou ex-
cipientes farmaceuticamente aceitáveis.

92. Método para tratar, incluindo a profilaxia,

uma doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 90.

5 93. Método, de acordo com a reivindicação 92, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase é artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, 10 choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, malária cerebral, meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica, neurotrauma/lesão fechada da cabeça, asma, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, sarcososis pulmonar, doença 15 de reabsorção óssea, osteoporose, restenose, injúria de reperfusão cardíaca e cerebral e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de enxertamento de derivação arterial coronária (CABG), trombose, glomerulonefrite, falência renal crônica, diabetes, retinopatia diabética, degeneração macular, aterosclerose, reação de enxerto versus hospedeiro, rejeição de aloenxerto, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença neurodegenerativa, 25 degeneração muscular, aterosclerose, retinopatia diabética, degeneração macular, crescimento tumoral e metástase, doença angiogênica, pneumonia induzida por influenza, eczema, dermatite de contato, psoríase, queimadura solar ou conjuntivi-

te.

94. Método de tratamento de inflamação num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 90.

5

RESUMO

"NOVOS COMPOSTOS"

Nova 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona 2,4,8-trissubstituída substituída, contendo compostos e composições, e seus usos na terapia como inibidores da CSPB/RP/p38 quinase.

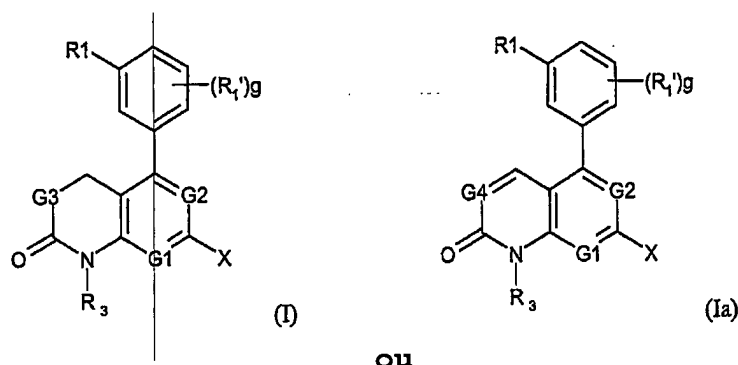
RESUMO

"COMPOSTOS"

Nova 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona 2,4,8-
 trissubstituída substituída, contendo compostos e composi-
 5 ções, e seus usos na terapia como inibidores da CSPB/RP/p38
 quinase.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula:



ou

em que

5 G₁, e G₂ são independentemente hidrogênio;

G₃ é CH₂;

G₄ é CH;

R₁ é C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b, C(Z)O (CR₁₀R₂₀)_vR_b,
N(R₁₀')C(Z) (CR₁₀R₂₀)_vR_b, N(R₁₀')C(Z)N(R₁₀') (CR₁₀R₂₀)_vR_b ou

10 N(R₁₀')OC(Z) (CR₁₀R₂₀)_vR_b;

R₁' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄ halo-substituído, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_v'NR_dR_d', (CR₁₀R₂₀)_v'C(O)R₁₂, SR₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅ ou (CR₁₀R₂₀)_v'OR₁₃;

15 R_b é hidrogênio, alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterociclo ou uma porção heterocicliclilalquil C₁₋₁₀, cujas porções, excluindo hidrogênio, podem todas ser opcionalmente substituídas;

20 X é R₂, OR₂', S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₀')S(O)_mR₂', (CH₂)_n'N(R₁₀')C(O)R₂', (CH₂)_n'NR₄R₁₄, (CH₂)_n'N(R₂') (R₂') ou

$N(R_{10}')R_hNH-C(=N-CN)NR_qR_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O, $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 5 , $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil
 10 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados
 15 formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou
 20 heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, possa ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})_q'X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, ou
 25 $(CR_{10}R_{20})_q'(C(A_1)(A_2)(A_3))$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou

heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é alquil C_{1-10} , heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

A_2 é alquil C_{1-10} , heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

R_4 e R_{14} é cada um independentemente selecionado, em cada ocorrência, de hidrogênio, de uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual

eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

5 R_4' e R_{14}' são independentemente selecionados, em cada ocorrência, de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de
10 NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

15 R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

20 R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} ,
25 alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou

heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} ,
 5 alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções,
 10 excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' é cada um independentemente selecionado a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente
 15 substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

20 g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

25 m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada
5 ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um
valor de 1 ou 2;

Z é independentemente selecionado em cada
ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou
10 derivado fisiologicamente funcional seu.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de ser de Fórmula (I), e um sal
farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado
fisiologicamente funcional seu.

15 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de ser de Fórmula (Ia), e um sal
farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado
fisiologicamente funcional seu.

20 4. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é
 $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$, ou $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_vR_b$;

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4,
CARACTERIZADO pelo fato de que R_1 é $C(Z)N(R_{10}')(CR_{10}R_{20})_vR_b$.

25 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1
ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é selecionado a
partir de um alquil opcionalmente substituído, heteroaril
opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído,
arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído ou um cicloalquil

C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀ opcionalmente substituído.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é alquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou um aril
5 opcionalmente substituído.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é propil, isopropil, tiazolil, fenil ou 4-F fenil.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8,
10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que v é 0; R_b é tiazolil; Z é oxigênio, e R_{10'} é hidrogênio.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_{1'} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil
15 C₁₋₄ ou alquil C₁₋₄ halo-substituído.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_{1'} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de flúor, metil ou CF₃.

20 12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é S(O)_mR₂.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
25 X é (CH₂)_{n'}NR₄R₁₄, ou (CH₂)_nN(R_{2'})(R_{2''}).

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as porções R₄ e R₁₄ são opcionalmente substituídas, de 1 a 4 vezes,

independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-4} halo-substituído; SR_5 ; $S(O)R_5$; $S(O)_2R_5$; $C(O)R_j$; $C(O)OR_j$;
 5 $C(O)NR_4'R_{14}'$; $NR_4'C(O)$ alquil C_{1-10} ; $NR_4'C(O)$ aril; $NR_4'R_{14}'$; ciano, nitro, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ou cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; um aril não-substituído ou substituído, ou arilalquil C_{1-4} ; um heteroaril não-substituído ou substituído ou heteroalquil C_{1-4} ; um
 10 heterocíclico ou alquil C_{1-4} heterocíclico substituído ou não-substituído; e em que essas porções contendo aril, heteroaril ou heterocíclico são substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio; alquil C_{1-4} , hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi-substituído;
 15 alcóxi C_{1-4} ; $S(O)_m$ alquil; amino, alquilamino C_{1-4} mono e di-substituído, ou CF_3 ;

e em que

R_4' e R_{14}' é cada um independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}'
 20 podem ciclizar juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

R_j é independentemente selecionado em cada
 25 ocorrência a partir de uma hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterocíclico, ou alquil C_{1-4} heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente

substituídas.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 e R_{14} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, alquil C_{1-4} heterocíclico opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído.

10 16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o alquil C_{1-10} é substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com $NR_4'R_{14}'$; halogênio, hidroxila, alcóxi, $C(O)NR_4'R_{14}'$; ou $NR_4C(O)$ alquil C_{1-10} .

15 17. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_{n'}NR_{14}R_{14}$; um de R_4 e R_{14} é um heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, e a porção heteroaril é selecionada de tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, 20 pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzoxazolil, benzimidazolil e benzotiazolil.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 9 ou 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção heteroarilalquil C_{1-4} é imidazolilmetil; o outro de R_4 e R_{14} é 25 hidrogênio; e n' é 0.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_{n'}NR_4R_{14}$ e um de R_4 e R_{14} é uma porção heterocíclica ou alquil C_{1-4} heterocíclica

opcionalmente substituída selecionada dentre
 tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano,
 pirrolinil, pirrolidinil, imidazolinil, imidazolidinil,
 indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil,
 5 piperazinil e morfolino, tetraidropirrolalquil C₁₋₄,
 tetraidropiranalquil C₁₋₄, tetraidrofuranalquil C₁₋₄,
 pirrolinilalquil C₁₋₄, pirrolidinilalquil C₁₋₄,
 imidazolinilalquil C₁₋₄, imidazolidinilalquil C₁₋₄,
 indolinilalquil C₁₋₄, pirazolinilalquil C₁₋₄,
 10 pirazolidinilalquil C₁₋₄, piperidinilalquil C₁₋₄,
 piperazinilalquil C₁₋₄ e morfolinoalquil C₁₋₄.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19,
CARACTERIZADO pelo fato de que a porção heterocíclica ou
 alquil C₁₋₄ heterocíclica opcionalmente substituída é
 15 selecionada de pirrolinil, pirrolidinil, piperidinil,
 piperazinil, morfolino, pirrolinilalquil C₁₋₄,
 pirrolidinilalquil C₁₋₄, piperidinilalquil C₁₋₄,
 piperazinilalquil C₁₋₄ e morfolinoalquil C₁₋₄.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 14,
 20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é (CH₂)_n'NR₄R₁₄ e R₄ e R₁₄
 juntamente com o nitrogênio ciclizam para formar um anel
 opcionalmente substituído selecionado de pirrolidina,
 piperidina, piperazina e morfolino.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 14,
 25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é 1,4'-bipiperin-1'-il ou
 4-metil-1,4'-bipiperin-1'-il.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1
 ou 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as porções R₂' ,

excluindo hidrogênio, são opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente, por alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} ,
 5 cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eRe'$ alquil C_{1-4} - NR_eRe' , $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eRe'$,
 10 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; e

em que R_e e R_e' , são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção
 15 alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-4} , cujas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas; ou R_e e R_e' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico
 20 opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9 ;

R_7 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção alquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heterocíclico, alquil C_{1-6} heterocíclico, heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a

10;

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_n N(R_2')(R_2'')$; R_2 é uma porção alquil C_{1-10} opcionalmente substituída, e o alquil
5 é substituído por $(CR_{10}R_{20})_n NR_e Re'$ ou $(CR_{10}R_{20})_n NR_e Re'$ -alquil $C_{1-4} NR_e Re'$.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_e e R_e' são independentemente selecionados em cada ocorrência de
10 hidrogênio, ou de alquil C_{1-4} .

26. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção X é 3-
(dietilamino)propilamino, 3-
(dimetilamino)propil(metil)amino, 3-
15 (dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino,
1-(metiletil)aminopropilamino, (1,1-
dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino,
2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino ou um 2-
(dimetilamino)etil(metil)amino.

20 27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquil C_{1-10} , alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} ,
25 cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n SH$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_7$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}') S(O)_2 R_7$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_e Re'$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_e Re'$ alquil

$C_{1-4}-NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eRe'$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eRe'$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eRe'$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eRe'$,

5 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eRe'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; e

em que R_7 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção alquil C_{1-6} , aril, arilalquil C_{1-6} , heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-6} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas

10 porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído por $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$ ou $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é o

$$(CR_{10}R_{20})_{q'}X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3), \quad \text{ou}$$

$$(CR_{10}R_{20})_{q'}(C(A_1)(A_2)(A_3)).$$

20 30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X_1 é oxigênio ou $N(R_{10})$.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é $(CR_{10}R_{20})_{q'}X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$, pelo menos um de A_1 , A_2 ou A_3 é substituído por $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, q é 1 ou 2, e q' é 0.

25 32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril ou alquil

C₁₋₁₀ opcionalmente substituído.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₃ é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, em que essas porções são todas opcionalmente substituídas uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, por hidrogênio, halogênio, nitro, alquil C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ halo-substituído, alquenil C₂₋₁₀, alquinil C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)NR₁₆R₂₆ ou (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)OR₇; e em que

R₁₆ e R₂₆ são, cada um, independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄; ou o R₁₆ e R₂₆, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não-substituído ou substituído de 4 a 7 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_{9'}.

R₇ é independentemente selecionado em cada ocorrência de uma porção alquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heterocíclico, heterociclilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

34. Composto, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o substituinte opcional é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ ou alquil C_{1-10} halo-substituído.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 33 ou 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um fenil substituído uma ou três vezes independentemente, em cada ocorrência, por flúor, cloro, hidroxila, metóxi, amino, metil ou trifluormetil.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um 2,6-difluorfenil.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel aril substituído de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$, ou alquil C_{1-10} halo-substituído; R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído; g é 0 ou 1; R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_vR_b$; v é 0; R_b é tiazolil; Z é oxigênio; R_{10}' é hidrogênio; X é $(CH_2)_n'NR_4R_{14}$; um de R_4 e R_{14} é um heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, e o outro de R_4 e R_{14} é hidrogênio.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é:

N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-

{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

5 N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

N-(ciclopropilmetil)-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

10 N-ciclopropilmetil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

N-(ciclopropilmetil)-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

15 3-[2-[(2-aminoetil)(metil)amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida;

20 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

25 N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-2-tiofenocarboxamida;

N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-

4-metilfenil)-2-tiofenocarboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-tiofenocarboxamida;

5 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

10 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-(4-piperidinilamino)-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida;

N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-6-cloro-3-piridinocarboxamida;

6-cloro-N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-piridinocarboxamida;

6-cloro-N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-piridinocarboxamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-5-flúor-4-metilbenzamida;

25 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

5 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

15 N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-{[2-propilamino)etil]amino}-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metilpropil)benzamida;

20 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-[2-(4-fluorfenil)etil]-4-metilbenzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(ciclopropilmetil)-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletil)benzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletíl)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletíl)benzamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida;

10 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida;

N-(3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilfenil)-3-tiofenocarboxamida;

15 N-{3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-tiofenocarboxamida;

3-[2-[(2-aminoetil)(metil)amino]-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-metiletíl)benzamida;

25 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-tiofenocarboxamida;

N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

5 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-isoquinolinocarboxamida;

6-cloro-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-piridinocarboxamida;

10 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-hidróxi-1-naftalenocarboxamida;

15 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-4-flúor-1-naftalenocarboxamida;

20 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-5-metil-2-pirazinocarboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-indol-5-carboxamida;

25 3-amino-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]benzamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-

(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-indol-7-carboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3,4-dimetilbenzamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-flúor-4-metilbenzamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3,5-diidróxi-4-metilbenzamida;

2-(2,3-difluorfenil)-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]acetamida;

2-(3,5-difluorfenil)-N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]acetamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1-metil-1H-imidazol-4-

carboxamida;

Ácido 4-[(3-{[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]amino}-3-

oxopropil) amino]-4-oxobutanóico;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5 N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-tiofenocarboxamida;

N-[3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-2-[(2,2,2-trifluoretil)óxi]acetamida;

10

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-propilbenzamida;

15 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

20

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

25 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(metilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

5 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-propilbenzamida;

N-ciclopentil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

15 3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametliil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

20 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

25 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-ciclopentil-4-metilbenzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-
(fenilmetil)benzamida;

5 3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-
fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-[2-(4-amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-
7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-
tiazol-2-ilbenzamida;

10 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-
ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-
4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-
ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-
15 4-metil-N-propilbenzamida;

N-ciclopentil-3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-
imidazol-2-ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-
d]pirimidin-4-il}-4-metilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-
ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-
20 4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-
ilmetil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-
N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

25 3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-
ilmetilil)amino]}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-
il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-

(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-propilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(1-metiletil)benzamida;

N-ciclobutil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

10 N-ciclopentil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

15 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

20 N-ciclopropil-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]-amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

N-(ciclopropilmetil)-3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;

25 8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-4-[2-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)fenil]pirido[2,3d]pirimidin-7(8H)-ona;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

d]pirimidin-4-il)-N-heptil-4-metilbenzamida;

N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-piridinilmetil)benzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-fenilpropil)benzamida;

10 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(2-feniletal)benzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{{2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil}amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-

15 d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-(fenilmetil)benzamida;

e um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

39. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

CARACTERIZADO pelo fato de ser:

20 N-(ciclopropilmetil)-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-

25 tiofenocarboxamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-2-tiofenocarboxamida;

N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

5 N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-4-flúor-3-metilbenzamida;

6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida;

10 6-cloro-N-{3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilfenil}-3-piridinocarboxamida;

15 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-(4-fluorfenil)-4-metilbenzamida;

20 N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

N-ciclopropil-3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfonil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metilbenzamida;

25 3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metilsulfanil-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-metanossulfonil-7-oxo-

7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-propilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

e um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

40. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser conforme definido em qualquer um dos exemplos de acordo com a Fórmula (I) ou (Ia).

41. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, conforme definido na reivindicação 1, em mistura com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

42. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, conforme definido na reivindicação 1, em mistura com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, para administração pelas vias intravenosa, intramuscular, subcutânea, intranasal, inalação oral, intra-retal, intravaginal ou intraperitoneal.

43. Método de tratamento, incluindo profilaxia, de uma doença mediada pela CSBP/RK/p38 quinase num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz
5 de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase é artrite psoriática, síndrome de
10 Reiter, gota, artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, malária cerebral,
15 meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica, neurotrauma/lesão fechada da cabeça, asma, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, sarcososis pulmonar, doença de reabsorção óssea,
20 osteoporose, restenose, injúria de reperfusão cardíaca e cerebral e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de enxertamento de derivação arterial coronária (CABG), trombose, glomerulonefrite, falência renal crônica, diabetes, retinopatia diabética, doença do intestino
25 inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença neurodegenerativa, degeneração muscular, aterosclerose, retinopatia diabética, degeneração macular, crescimento e metástase tumoral, doença angiogênica, pneumonia induzida

por influenza, eczema, dermatite de contato, psoríase, queimadura solar ou conjuntivite.

45. Método para tratar artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

46. Método para tratar asma, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

47. Método para tratar aterosclerose, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

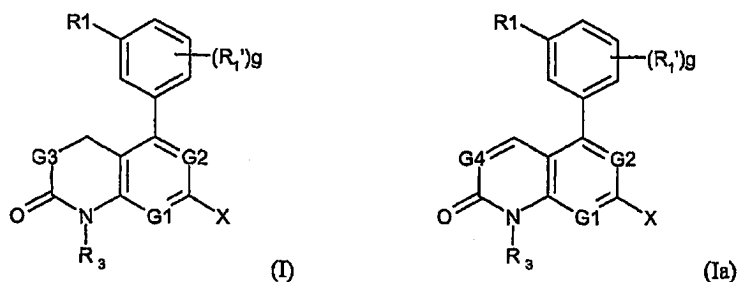
48. Método para tratar inflamação associada com o resfriado comum ou uma infecção viral respiratória causada pelo rinovírus humano (HRV), outros enterovírus, coronavírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório ou adenovírus num humano necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato do método compreender a

administração ao referido humano de uma quantidade eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

49. Método, de acordo com a reivindicação 48,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a infecção viral respiratória exacerba a asma, exacerba a bronquite crônica, exacerba a doença pulmonar obstrutiva crônica, exacerba a otite média, exacerba a sinusite, ou em que a infecção viral respiratória está associada com uma infecção bacteriana secundária, otite
10 média, sinusite ou pneumonia.

50. Método para tratar uma inflamação num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em
15 qualquer uma das reivindicações de 1 a 40.

51. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula



ou

em que

G₁ e G₂ são independentemente nitrogênio;

G₃ é CH₂;

G₄ é CH;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$,
 5 $(CR_{10}R_{20})_v' C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$;

R_b é um heteroaril opcionalmente substituído, um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído, um heterocíclico opcionalmente substituído ou um alquil C_{1-10} heterocíclico opcionalmente substituído;

10 X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O)R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10}
 15 opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-$
 $CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, de uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil
 20 C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclicilalquil C_{1-10} , em que todas as porções são
 25 opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel opcionalmente substituído de 5 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre O/N/S;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} ,

cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

5 R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})_q' X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$, ou $(CR_{10}R_{20})_q' C(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou
10 heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquilalquil C₃₋₇, aril, arilalquil C₁₋₁₀, heteroaril, heteroarilalquil C₁₋₁₀, heterocíclico ou
15 heterociclilalquil C₁₋₁₀, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas de 1 a 4 vezes, independentemente, por alquil C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀ halo-substituído, alquenil C₂₋₁₀, alquinil C₂₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇,
20 cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, halogênio, -C(O), ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_n OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n SH$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_7$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}') S(O)_2 R_7$, $(CR_{10}R_{20})_n NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n CN$, $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_2 NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z) R_6$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_n C(Z) NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}') C(Z) R_6$,
25 $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}') C(=N(R_{10}')) NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n C(=NOR_6) NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n OC(Z) NR_e R_e'$, $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}') C(Z) NR_e R_e'$ ou $(CR_{10}R_{20})_n N(R_{10}') C(Z) OR_7$; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_t X_1 (CR_{10}R_{20})_q C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é alquil C_{1-10} , heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

5 A_2 é alquil C_{1-10} , heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

10 R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

15 R_4 e R_{14} são, cada um, independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser
20 opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, o anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9 ;

25 R_4' e R_{14}' são, cada um, independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, cujo

anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} ,
 5 alquinil C_{2-4} ou $\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $\text{SNR}_4'\text{R}_{14}'$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ sendo SO_2H e $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ sendo SOH ;

R_6 é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , heterociclil, heterociclilalquil C_{1-10} ,
 10 aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_9 é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, $\text{C}(\text{Z})\text{R}_6$, alquil C_{1-10} opcionalmente
 15 substituído, aril opcionalmente substituído ou um arilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência de hidrogênio, ou alquil C_{1-4} ;

R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em
 20 cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

25 R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil

C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíil ou heterociclíilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

5 R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} ,
 10 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclíil ou heterociclíilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' é cada um independentemente selecionado a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil
 15 C_{3-6} , ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico
 20 opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

n é independentemente selecionado em cada
 25 ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor

de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

5 q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um

10 valor de 1 ou 2;

s é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de um número inteiro com um valor de 1, 2 ou 3;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

15 z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacêuticamente aceitável seu, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

52. Composto, de acordo com a reivindicação 51,
20 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

53. Composto, de acordo com a reivindicação 51,
CARACTERIZADO pelo fato de ser de Fórmula (Ia), ou um sal
25 farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é

um heteroaril opcionalmente substituído, ou um heteroarilalquil C_{1-10} opcionalmente substituído.

55. Composto, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é um pirrolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzoxazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, pirrolilalquil C_{1-4} , oxazolilalquil C_{1-4} , tiazolilalquil C_{1-4} , isoxazolilalquil C_{1-4} , isotiazolilalquil C_{1-4} , imidazolilalquil C_{1-4} , pirazolilalquil C_{1-4} , triazolilalquil C_{1-4} , piridazinilalquil C_{1-4} , pirimidinilalquil C_{1-4} , pirazinilalquil C_{1-4} , benzoxazolilalquil C_{1-4} , benzimidazolilalquil C_{1-4} ou benzotiazolilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído.

56. Composto, de acordo com a reivindicação 51 ou 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_b é um tiazolil opcionalmente substituído, v é zero, Z é oxigênio e R_{10}' é hidrogênio.

57. Composto, de acordo com a reivindicação 51 ou 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1' é independentemente selecionado, em cada ocorrência, de halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído.

58. Composto, de acordo com a reivindicação 57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência de flúor, metil ou CF_3 .

59. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $S(O)_mR_2$.

60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_4\text{R}_{14}$ ou $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_2')(\text{R}_2'')$.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **5** **CARACTERIZADO** pelo fato de que as porções R_4 e R_{14} são opcionalmente substituídas, de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência, por halogênio; hidroxila; alquil C_{1-10} hidróxi substituído; alcóxi C_{1-10} ; alcóxi C_{1-10} halo-substituído; alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-4} halo-
10 substituído; SR_5 ; $\text{S}(\text{O})\text{R}_5$; $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$; $\text{C}(\text{O})\text{R}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{OR}_j$; $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$; $\text{NR}_4'\text{C}(\text{O})\text{alquil } \text{C}_{1-10}$; $\text{NR}_4'\text{C}(\text{O})\text{aril}$; $\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$; ciano, nitro, alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} ou cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquil C_{1-10} halo-substituído; um aril não-substituído ou substituído, ou arilalquil C_{1-4} ; um heteroaril
15 não-substituído ou substituído ou heteroalquil C_{1-4} ; um heterocíclico substituído ou não-substituído ou alquil C_{1-4} heterocíclico; e em que essas porções contendo aril, heteroaril ou heterocíclico são substituídas uma ou duas vezes independentemente em cada ocorrência por halogênio; alquil C_{1-4} , hidroxila; alquil C_{1-4} hidróxi-substituído; alcóxi C_{1-4} ; $\text{S}(\text{O})_m\text{alquil}$; amino, alquilamino C_{1-4} mono e di-substituído, ou CF_3 ;

e em que

R_4' e R_{14}' são, cada um, independentemente **25** selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' podem ciclizar juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional

selecionado de oxigênio, enxofre ou NR_9' ;

R_j é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de uma porção de hidrogênio, alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} ,
 5 heterocíclico, ou alquil C_{1-4} heterocíclico, e em que essas porções, excluindo hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas.

62. Composto, de acordo com a reivindicação 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 e R_{14} são independentemente
 10 selecionados de hidrogênio, alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, arilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, heterocíclico opcionalmente substituído, alquil C_{1-4} heterocíclico opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído ou
 15 heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído.

63. Composto, de acordo com a reivindicação 62, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o alquil C_{1-10} pode ser substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada ocorrência, com $\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$; halogênio, hidroxila, alcóxi,
 20 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4'\text{R}_{14}'$; ou $\text{NR}_4'\text{C}(\text{O})$ alquil C_{1-10} .

64. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(\text{CH}_2)_n'\text{NR}_4\text{R}_{14}$; um de R_4 e R_{14} é um heteroarilalquil C_{1-4} opcionalmente substituído, e a porção heteroaril é selecionada de tienil, pirrolil,
 25 oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, benzoxazolil, benzimidazolil, e benzotiazolil.

65. Composto, de acordo com a reivindicação 64,

CARACTERIZADO pelo fato de que a porção heteroarilalquil C_{1-4} é imidazolilmetil; o outro de R_4 e R_{14} é hidrogênio; e n é 0.

66. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_nNR_4R_{14}$ e um de R_4 e R_{14} é uma porção alquil C_{1-4} heterocíclica ou heterocíclico opcionalmente substituído selecionado de tetraidropirrol, tetraidropirano, tetraidrofurano, pirrolinil, pirrolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, pirazolinil, pirazolidinil, piperidinil, piperazinil e morfolino, tetraidropirrolalquil C_{1-4} , tetraidropiranoalquil C_{1-4} , tetraidrofuranoalquil C_{1-4} , pirrolinilalquil C_{1-4} , pirrolidinilalquil C_{1-4} , imidazolinilalquil C_{1-4} , imidazolidinilalquil C_{1-4} , indolinilalquil C_{1-4} , pirazolinilalquil C_{1-4} , pirazolidinilalquil C_{1-4} , piperidinilalquil C_{1-4} , piperazinilalquil C_{1-4} e morfolinoalquil C_{1-4} .

67. Composto, de acordo com a reivindicação 66, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção alquil C_{1-4} heterocíclica ou heterocíclico opcionalmente substituído é selecionado dentre pirrolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolino, pirrolinilalquil C_{1-4} , pirrolidinilalquil C_{1-4} , piperidinilalquil C_{1-4} , piperazinilalquil C_{1-4} e morfolinoalquil C_{1-4} .

68. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_n'NR_4R_{14}$ e R_4 e R_{14} juntamente com o nitrogênio ciclizam para formar um anel opcionalmente substituído selecionado de pirrolidina, piperidina, piperazina e morfolino.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é 1,4'-bipiperin-1'-il ou 4-metil-1,4'-bipiperin-1'-il.

70. Composto, de acordo com a reivindicação 60, **5 CARACTERIZADO** pelo fato de que X é $(CH_2)_nN(R_2')(R_2'')$; R_2' é uma porção alquil C_{1-10} opcionalmente substituída, e o alquil é substituído por $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ ou $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ alquil $C_{1-4}NR_eR_e'$.

71. Composto, de acordo com a reivindicação 70, **10 CARACTERIZADO** pelo fato de que R_e e R_e' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou um alquil C_{1-4} opcionalmente substituído.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 51 a 53, **15 CARACTERIZADO** pelo fato de que X é
 3-(dietilamino)propilamino, 3-
 (dimetilamino)propil(metil)amino, 3-
 (dimetilamino)propil(metil)amino, 2-(dimetilamino)etilamino,
 (1-metiletil)aminopropilamino, (1,1-
 dimetiletil)aminopropilamino, (1-metiletil)aminoetilamino,
20 2-(metilamino)etilamino, 2-aminoetil(metil)amino ou um 2-
 (dimetilamino)etil(metil)amino.

73. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **25 CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é opcionalmente substituído uma ou mais vezes, independentemente de cada ocorrência, com alquil C_{1-10} , alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , halogênio, $-C(O)$, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$,

$(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')S(O)_2R_7$,
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_eR_e'$ alquil $C_{1-4}-NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$,
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)R_6$,
5 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(=N(R_{10}'))NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)NR_eR_e'$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_eR_e'$, $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)NR_eR_e'$ ou
 $(CR_{10}R_{20})_nN(R_{10}')C(Z)OR_7$; e

em que R_7 é independentemente selecionado em cada
 ocorrência a partir de uma porção alquil C_{1-6} , aril,
 10 arilalquil C_{1-6} , heterocíclico, heterociclilalquil C_{1-6} ,
 heteroaril ou heteroarilalquil C_{1-6} , e em que cada uma dessas
 porções pode ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

74. Composto, de acordo com a reivindicação 73,
 15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_2 é um alquil C_{1-10}
 opcionalmente substituído por $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})OR_6$
 ou $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$.

75. Composto, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 51 a 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é
 20 um cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril ou alquil
 C_{1-10} opcionalmente substituído.

76. Composto, de acordo com a reivindicação 75,
CARACTERIZADO pelo fato de que R_3 é opcionalmente
 substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada
 25 ocorrência, em que essas porções são todas opcionalmente
 substituídas uma ou mais vezes, independentemente em cada
 ocorrência, por hidrogênio, halogênio, nitro, alquil C_{1-10} ,
 alquil C_{1-10} halo-substituído, alquenil C_{2-10} , alquinil C_{2-10} ,

cicloalquil C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₁₀, cicloalquenil C₅₋₇, cicloalquenil C₅₋₇-alquil C₁₋₁₀, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})S(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(=N(R_{10'}))NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₁₆R₂₆, (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)NR₁₆R₂₆ ou (CR₁₀R₂₀)_nN(R_{10'})C(Z)OR₇; e em que

R₁₆ e R₂₆ são cada um independentemente
 10 selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C₁₋₄; ou o R₁₆ e R₂₆, juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico não-substituído ou substituído de 4 a 7 membros, o qual
 15 opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_{9'}.

R₇ é independentemente selecionado em cada ocorrência de uma porção alquil C₁₋₆, aril, arilalquil C₁₋₆, heterocíclico, heterociclilalquil C₁₋₆, heteroaril ou heteroarilalquil C₁₋₆, e em que cada uma dessas porções pode
 20 ser opcionalmente substituída; e

n é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10.

77. Composto, de acordo com a reivindicação 76, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o substituinte opcional é independentemente selecionado de halogênio, alquil C₁₋₁₀,
 25 (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₆R₂₆ ou alquil C₁₋₁₀ halo-substituído.

78. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₃ é um anel fenil substituído uma ou mais vezes, independentemente em cada

ocorrência, por flúor, cloro, hidroxila, metóxi, amino, metil ou trifluormetil.

79. Composto, de acordo com a reivindicação 78, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel fenil substituído uma ou mais vezes por flúor ou metil.

80. Composto, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um 2,6-difluorfenil.

81. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é um anel aril substituído de 1 a 4 vezes, independentemente em cada ocorrência por halogênio, alquil C_{1-10} , $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{16}R_{26}$ ou alquil C_{1-10} halo-substituído; R_1' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} ou alquil C_{1-4} halo-substituído; g é 0, 1 ou 2; v é 0; R_b é tiazolil; Z é oxigênio, e R_{10}' é hidrogênio.

82. Composto, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser 3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-[[2-(metilamino)etil]amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-2-[(2,2,6,6-tetrametil-4-iperidinil)amino]-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[2-(4-Amino-1-piperidinil)-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-[(1H-imidazol-2-ilmetil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metiltio)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({3-[(1-metiletil)amino]propil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({3-[(1,1-dimetiletil)amino]propil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[8-(2,6-difluorfenil)-2-({2-[(1-metiletil)amino]etil}amino)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-{8-(2,6-difluorfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il}-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-(8-(2,6-difluorfenil)-2-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

3-[2-{{3-(dietilamino)propil}amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-[(5-metil-2-furanil)metil]benzamida;

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-4-metil-N-(2-tienilmetil)benzamida,

5 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-4-metilbenzamida;

3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

10 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-5-flúor-4-metil-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

15 4-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;

20 3-[2-{[3-(dietilamino)propil]amino}-8-(2,6-difluorfenil)-7-oxo-7,8-diidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

83. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, conforme definido na reivindicação 51, misturado com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

84. Método para tratar, incluindo a profilaxia, uma doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase num mamífero

necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 51 a 82.

5 85. Método, de acordo com a reivindicação 84, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase é artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, 10 osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, malária cerebral, meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica, neurotrauma/lesão fechada da cabeça, asma, síndrome da 15 angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, sarcososis pulmonar, doença de reabsorção óssea, osteoporose, restenose, injúria de reperfusão cardíaca e cerebral e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de 20 enxertamento de derivação arterial coronária (CABG), trombose, glomerulonefrite, falência renal crônica, diabetes, retinopatia diabética, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença neurodegenerativa, degeneração muscular, aterosclerose, 25 retinopatia diabética, degeneração macular, crescimento e metástase tumoral, doença angiogênica, pneumonia induzida por influenza, eczema, dermatite de contato, psoríase, queimadura solar ou conjuntivite.

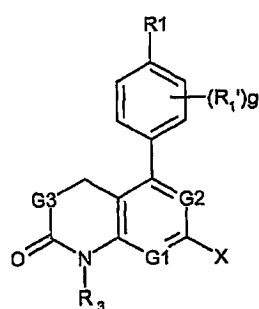
86. Método para tratar artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, num mamífero necessitado disso, 5 **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 51 a 82.

87. Método para tratar asma, síndrome da 10 angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em 15 qualquer uma das reivindicações de 51 a 82.

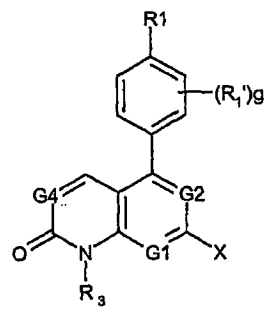
88. Método para tratar aterosclerose, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma 20 quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 51 a 82.

89. Método para tratar uma inflamação num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma 25 quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 51 a 82.

90. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula:



(II)



(IIa)

ou

em que

 G_1 e G_2 são independentemente nitrogênio; G_3 é CH_2 ;5 G_4 é CH ;

R_1 é $C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$, $C(Z)O(CR_{10}R_{20})_v R_b$,
 $N(R_{10}')C(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$, $N(R_{10}')C(Z)N(R_{10}') (CR_{10}R_{20})_v R_b$ ou
 $N(R_{10}')OC(Z)(CR_{10}R_{20})_v R_b$;

R_1' é independentemente selecionado em cada
 10 ocorrência a partir de halogênio, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4}
 halo-substituído, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_v' NR_d R_d'$,
 $(CR_{10}R_{20})_v' C(O)R_{12}$, SR_5 , $S(O)R_5$, $S(O)_2R_5$ ou $(CR_{10}R_{20})_v' OR_{13}$;

R_b é hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-10} ,
 cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 15 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterociclo ou
 heterociclilalquil C_{1-10} , as porções, excluindo hidrogênio,
 podem todas ser opcionalmente substituídas;

X é R_2 , OR_2' , $S(O)_m R_2'$, $(CH_2)_n' N(R_{10}') S(O)_m R_2'$,
 $(CH_2)_n' N(R_{10}') C(O)R_2'$, $(CH_2)_n' NR_4 R_{14}$, $(CH_2)_n' N(R_2') (R_2'')$ ou
 20 $N(R_{10}') R_h NH-C(=N-CN) NR_q R_q'$;

X_1 é $N(R_{11})$, O , $S(O)_m$ ou $CR_{10}R_{20}$;

R_h é selecionado a partir de um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, $-CH_2-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,
 , $-CH_2-C(O)N(R_{10}')CH_2-CH_2-$, $-CH_2-N(R_{10}')C(O)CH_2-$, $-CH_2-$
 5 $CH(OR_{10}')-CH_2-$, $-CH_2-C(O)O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-O-C(O)CH_2-$;

R_q e R_q' são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} ,
 10 heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , em que todas as porções, exceto por hidrogênio, são opcionalmente substituídas, ou R_q e R_q' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 5
 15 a 7 membros, cujo anel pode conter um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, nitrogênio ou enxofre;

R_2 é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou
 20 heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou

R_2 é a porção $(CR_{10}R_{20})_q'X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ ou $(CR_{10}R_{20})_q'C(A_1)(A_2)(A_3)$;

R_2' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou
 25 heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_2'' é hidrogênio, uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquilalquil C_{3-7} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que essas porções, excluindo
 5 hidrogênio, podem ser opcionalmente substituídas; ou em que R_2'' é a porção $(CR_{10}R_{20})_tX_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 é alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

10 A_2 é alquil C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocíclico, alquil C_{1-10} heterocíclico, heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , aril ou arilalquil C_{1-10} ;

A_3 é hidrogênio ou é um alquil C_{1-10} opcionalmente substituído;

15 R_3 é uma porção alquil C_{1-10} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} , aril, arilalquil C_{1-10} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-10} , heterocíclico ou heterociclilalquil C_{1-10} , e em que cada uma dessas porções pode ser opcionalmente substituída;

20 R_4 e R_{14} são, cada um, independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio, de uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heterocíclico, alquil C_{1-4} heterocíclico, heteroaril ou de heteroarilalquil C_{1-4} , e em
 25 que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou o R_4 e R_{14} , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 4 a 7 membros, o

qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de oxigênio, enxofre ou nitrogênio;

R_4' e R_{14}' são independentemente selecionados em cada ocorrência de hidrogênio ou alquil C_{1-4} , ou R_4' e R_{14}' ,
5 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico de 5 a 7 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado de NR_9' ;

R_5 é independentemente selecionado em cada
10 ocorrência a partir de hidrogênio, alquil C_{1-4} , alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} ou $NR_4'R_{14}'$, excluindo as porções SR_5 sendo $SNR_4'R_{14}'$, $S(O)_2R_5$ sendo SO_2H e $S(O)R_5$ sendo SOH ;

R_9' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

15 R_{10} e R_{20} são independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{10}' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

20 R_{11} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio ou alquil C_{1-4} ;

R_{12} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclil ou heterociclilalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_{13} é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de hidrogênio, uma porção alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} halo-substituído, alquenil C_{2-4} , alquinil C_{2-4} , cicloalquil C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-4} , cicloalquenil
 5 C_{5-7} , cicloalquenil C_{5-7} -alquil C_{1-4} , aril, arilalquil C_{1-4} , heteroaril, heteroarilalquil C_{1-4} , heterociclílico ou heterociclílicoalquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída;

R_d e R_d' são, cada um, independentemente
 10 selecionados a partir de hidrogênio, uma porção de alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} ou cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} , e em que cada uma dessas porções, excluindo hidrogênio, pode ser opcionalmente substituída; ou R_d e R_d' , juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel
 15 heterocíclico opcionalmente substituído de 5 a 6 membros, o qual opcionalmente contém um heteroátomo adicional selecionado dentre oxigênio, enxofre ou NR_g' ;

g é 0 ou um número inteiro com um valor de 1, 2, 3 ou 4;

20 n' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

m é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou um número inteiro com um valor
 25 de 1 ou 2;

q é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 10;

q' é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 a 6;

t é um número inteiro com um valor de 2 a 6;

v é 0 ou um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

v' é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de 0 ou de um número inteiro com um valor de 1 ou 2;

5 Z é independentemente selecionado em cada ocorrência a partir de oxigênio ou enxofre; e

um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu.

91. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo
10 fato de compreender uma quantidade eficaz de um composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou derivado fisiologicamente funcional seu, conforme definido na reivindicação 90, em mistura com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

15 92. Método para tratar, incluindo a profilaxia, uma doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 90.

20 93. Método, de acordo com a reivindicação 92, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença mediada pela CSPB/RK/p38 quinase é artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota, artrite traumática, artrite na rubéola, sinovite aguda, artrite reumatóide, espondilite reumatóide,
25 osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas, sepsia, choque séptico, choque endotóxico, sepsia gram-negativa, síndrome do choque tóxico, malária cerebral, meningite, apoplexia isquêmica e hemorrágica,

neurotrauma/lesão fechada da cabeça, asma, síndrome da angústia respiratória adulta, doença inflamatória pulmonar crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, sarcososis pulmonar, doença de reabsorção óssea, osteoporose, restenose, injúria de reperfusão cardíaca e cerebral e renal, falência cardíaca congestiva, cirurgia de enxertamento de derivação arterial coronária (CABG), trombose, glomerulonefrite, falência renal crônica, diabetes, retinopatia diabética, degeneração macular, aterosclerose, reação de enxerto versus hospedeiro, rejeição de aloenxerto, doença do intestino inflamatória, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença neurodegenerativa, degeneração muscular, aterosclerose, retinopatia diabética, degeneração macular, crescimento tumoral e metástase, doença angiogênica, pneumonia induzida por influenza, eczema, dermatite de contato, psoríase, queimadura solar ou conjuntivite.

94. Método de tratamento de inflamação num mamífero necessitado disso, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 90.