



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

(11) PI 0618552-5 B1



(22) Data do Depósito: 15/11/2006

(45) Data de Concessão: 06/04/2021

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA LIGADOS AO OXIGÊNIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE INCLUI OS DITOS COMPOSTOS, MÉTODO DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 498/02; A61P 35/00; C07D 495/12; A61K 31/505; A61P 35/02; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2006 US 60/851.283; 16/11/2005 US 60/736.838; 30/06/2006 US 60/817.339.

(73) Titular(es): CTI BIOPHARMA CORP..

(72) Inventor(es): STÉPHANIE BLANCHARD; CHENG HSIA ANGELINE LEE; HARISH KUMAR MYSORE NAGARAJ; ANDERS POULSEN; ERIC T. SUN; YEE LING EVELYN TAN; ANTHONY DEODAUNIA WILLIAM.

(86) Pedido PCT: PCT SG2006000352 de 15/11/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/058627 de 24/05/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/05/2008

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRIMIDINA LIGADOS AO OXIGÊNIO. A presente invenção refere-se aos compostos de pirimidina que são úteis como agentes antiproliferativos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se aos compostos de pirimidina ligados ao oxigênio e substituídos, aos métodos para a sua preparação, às composições farmacêuticas que contêm estes compostos e aos usos destes compostos no tratamento de distúrbios proliferativos. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de diversos distúrbios proliferativos, incluindo os tumores e os cânceres, bem como outros distúrbios ou condições relacionadas às, ou associadas com as, cinases.

“COMPOSTOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA LIGADOS AO OXIGÊNIO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE INCLUI OS DITOS COMPOSTOS, MÉTODO DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se aos compostos de pirimidina que podem ser úteis como agentes antiproliferativos. Mais particularmente, a presente invenção refere-se aos compostos de pirimidina ligados ao oxigênio e substituídos, aos métodos para a sua preparação, às composições farmacêuticas que contêm estes compostos e aos usos destes compostos no tratamento de distúrbios proliferativos. Estes compostos podem ser úteis como medicamentos para o tratamento de diversos distúrbios proliferativos, incluindo os tumores e os cânceres, bem como outras condições ou distúrbios associados com as quinases.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Os distúrbios proliferativos, tais como o câncer, são caracterizados pelo crescimento descontrolado de células dentro do corpo. Como tais, os distúrbios proliferativos geralmente envolvem uma anormalidade no controle do crescimento e/ou da divisão das células, resultando na formação de tumor e, no final, em morte. Sem desejar estar ligado por teoria, acredita-se que isto seja causado pelas vias que regulam o crescimento e a divisão das células sendo alteradas nas células de câncer. A alteração é tal que os efeitos destes mecanismos reguladores normais no controle do crescimento e da divisão celular falham ou são desviados.

[003] O crescimento e/ou a divisão descontrolados das células, em última análise, provam ser fatais para o paciente, visto que as rodadas sucessivas de mutações sobre a parte da célula, então, tipicamente, resultam nas células de câncer tendo uma vantagem seletiva sobre as células saudáveis normais, no corpo do paciente, resultando nas células de câncer predominando na massa celular do

paciente. As células de câncer então tipicamente metastatizam para colonizar outros tecidos ou partes do corpo diferentes da parte de origem da célula de câncer, resultando em tumores secundários que, com o tempo, resultam na falência do órgão e na morte do paciente. É a dificuldade no controle do crescimento e da divisão rápidos das células que é característica das células de câncer, o que torna difícil produzir estratégias quimioterapêuticas efetivas.

[004] Diversos tratamentos tradicionais para os distúrbios proliferativos, tais como o câncer, procuram tirar proveito de sua maior capacidade proliferativa e, assim, sua maior sensibilidade ao dano ao DNA. Os tratamentos que têm sido utilizados incluem a radiação ionizante (raios γ , raios X e similares), bem como os agentes citotóxicos, tais como a bleomicina, a cis-platina, a vimblastina, a ciclofosfamida, o 5'-fluorouracil e o metotrexato. Todos estes tratamentos valem-se de causar dano ao DNA e desestabilização da estrutura cromossômica, no final resultando na morte das células de câncer.

[005] O problema com muitas destas abordagens é que elas são não-seletivas para as células de câncer, e as células saudáveis podem ser, e frequentemente serão, adversamente afetadas pelo tratamento. Isto nem mesmo é surpreendente, dado que os mecanismos celulares alvejados por estas estratégias ocorrem em células saudáveis, assim como em células de câncer (embora tipicamente em taxas mais lentas), e meramente serve para destacar a dificuldade em atingir um tratamento bem-sucedido do câncer no paciente, sem causar dano irreparável às células saudáveis. Como tal com muitos destes tratamentos, pode haver efeitos colaterais devastadores que podem não somente reduzir significativamente a qualidade de vida de duração curta do paciente, como podem também ter detrimientos sobre a saúde de longa duração do paciente, caso eles sobrevivam ao ataque de câncer.

[006] Embora alguns dos problemas acima mencionados tenham sido substancialmente superados pelo desenvolvimento de agentes anticâncer seletivos (tais como tamoxifeno), a eficácia de todos os agentes quimioterapêuticos está sujeita ao desenvolvimento de resistência ao medicamento pelas células de câncer no paciente. O desenvolvimento de resistência a medicamentos nas células de câncer de um paciente tende a ser específico para a classe e, portanto, se as células de câncer de um paciente desenvolverem resistência a medicamentos a uma classe de medicamentos anticâncer, então todos os compostos dentro desta classe são tipicamente tornados ineficazes no tratamento adicional deste paciente. Como tal no aperfeiçoamento de resultados clínicos para pacientes, a identificação de agentes quimioterapêuticos alternativos é essencial em fornecer ao oncologista um arsenal de medicamentos que possam ser usados em qualquer situação dada.

[007] O desenvolvimento de classes diferentes de agentes terapêuticos é, portanto, importante, visto que pode auxiliar a evitar o desenvolvimento de resistência a medicamentos e pode também ser usado em terapias de combinação. Tais terapias de combinação tipicamente envolvem o uso de medicamentos anticâncer com propriedades e alvos celulares diferentes, o que, por sua vez, tende a aumentar a eficácia global de qualquer regime de quimioterapia escolhido e limita a possibilidade de resistência a medicamento desenvolvendo no paciente.

[008] Um dos principais avanços na pesquisa de câncer tem sido a validação clínica de medicamentos molecularmente alvejados que inibem a atividade de quinases protéicas. Os inibidores de quinases de pequenas moléculas que estão agora aprovados para indicações de oncologia incluem o imatinib, o gefitinib, o erlotinib, o sorafenib, o sunitinib e o dasatinib [Baselga J. *Science*, 2006, 312, 1175-1178]. Diversas quinases, tais como JAK2, FLT3 e CDK2, são alvos de quinases promissores para intervenção farmacológica em tumores sólidos, malignidades

hematológicas, distúrbios mieloproliferativos e distúrbios proliferativos não malignos, como quelóides.

[009] As quinases Janus (JAK) são uma família de tirosina quinases citoplásmicas consistindo em JAK1, JAK2, JAK3 e Tyk2. Elas desempenham uma função importante nas vias de sinalização de diversas citocinas, hormônios e fatores do crescimento [Rawlings JS e col., *J. Cell Sci.*, 2004, 117, 1281-1283]. Os seus substratos intracelulares incluem a família de proteínas chamada Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT). As vias de JAK-STAT, através de ações adequadas dos ligantes, regulam processos fisiológicos importantes, tais como a resposta imune aos vírus, a eritropoese, a lactação, a homeostasia de lipídios, etc. Entretanto, a sinalização disfuncional causada por uma miríade de fatores resulta em condições patofisiológicas, tais como alergias, asma, artrite reumatóide, deficiência imune combinada grave, malignidades hematológicas, etc. Em particular, as mutações na JAK2 têm estado associadas com os distúrbios mieloproliferativos (incluindo a policitemia rubra, a trombocitemia essencial e a mielofibrose idiopática) e uma faixa ampla de leucemias e linfomas [Percy MJ e col., *Hematol. Oncol.*, 2005, 23, 91-93]. De modo importante, os distúrbios mieloproliferativos pertencem a uma área de necessidade médica não atendida onde algumas modalidades de tratamento não foram atualizadas durante poucas décadas passadas [Schafer AI, *Blood*, 2006, 107, 4214-4222].

[0010] Os distúrbios mieloproliferativos (MPDs) pertencem a um grupo de malignidades hematológicas que surgem da expansão clonal de células-tronco progenitoras mutadas na medula óssea. A associação de um MPD, a leucemia mielóide crônica, com o cromossomo Philadelphia tem sido bem documentada. Os MPDs negativos para Philadelphia incluem a Trombocitemia Essencial (ET), a Policitemia Rubra (PV) e a Mielofibrose Idiopática Crônica (MF). Nenhum tratamento efetivo está atualmente disponível. A descoberta recente que uma única mutação

somática adquirida na JAK2 parece ser responsável por muitas das características destes MPDs promete impactar a diagnose e o tratamento dos pacientes com estes distúrbios e estimular pesquisa adicional nas origens do crescimento e da função celular desregulados. Até recentemente, a maior parte dos MPDs era considerada ser rara ou órfã, porém os estudos em andamento sugerem um predomínio muito maior.

[0011] A Trombocitemia Essencial é um MPD crônico, caracterizado por um número aumentado de plaquetas circulantes, hiperplasia profunda de megacariócitos da medula, esplenomegalia e um curso clínico pontuado por episódios hemorrágicos ou trombóticos, ou ambos. As opções atuais de tratamento incluem aspirina em baixa dose, ou agentes redutores de plaquetas, tais como anagrelida, interferon ou hidroxiuréia. Estes tratamentos têm efeitos colaterais graves que comprometem a qualidade de vida dos pacientes.

[0012] A Policitemia Rubra é um MPD progressivo crônico, caracterizado por um hematócrito elevado, um aumento na massa de células vermelhas, e normalmente por uma contagem elevada de leucócitos, uma contagem elevada de plaquetas e um baço aumentado. A causa mais comum de morbidez e mortalidade é a predisposição dos pacientes com PV a desenvolverem trombooses arterial e venosa graves. As opções de tratamento incluem: flebotomia com aspirina em baixa dose ou opções de terapia mielossupressora, tais como hidroxiuréia, interferon ou anagrelida. Novamente, estes tratamentos não são ideais devido aos efeitos colaterais graves.

[0013] A Mielofibrose Idiopática Crônica (MF) é um distúrbio hematológico maligno crônico, caracterizado por um baço aumentado, graus variados de anemia e baixas contagens de plaquetas, células vermelhas no sangue periférico que se assemelham a gotas de lágrimas, pelo surgimento de números pequenos de células vermelhas e células brancas nucleadas imaturas no sangue, graus variados de fibrose da cavidade da medula (mielofibrose) e pela presença de células da medula

fora da cavidade da medula (hematopoese extramedular ou metaplasia mielóide). O tratamento atual é dirigido ao alívio dos sintomas constitucionais, anemia e esplenomegalia sintomática. As opções de tratamento incluem a hidroxiuréia, o interferon, a talidomida com prednisona, e o transplante de células-tronco alogênicas. A MF tem o pior diagnóstico entre o MPD negativo para Philadelphia e representa uma área de maior necessidade médica não atendida.

[0014] Além disso, devido à sua função na via de sinalização de angiotensina II, a JAK2 está também implicada na etiologia de doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca congestiva e a hipertensão pulmonar [Berk BC e col., *Circ. Res.* 1997, 80, 607-616]. Além disso, uma função putativa para a JAK2 foi demonstrada na patogênese de quelóides e pode constituir uma nova abordagem para o controle de quelóides [Lim CP e col., *Oncogene*, 2006, 25, 5416-5425]. Ainda uma outra aplicação potencial para os inibidores da JAK2 situa-se no tratamento de doenças da retina, visto que a inibição da JAK2 foi verificada oferecer efeitos protetores sobre os fotorreceptores em um modelo de camundongo de degeneração retinal [Samardzija M e col., *FASEB J.*, 2006, 10, 1096].

[0015] Uma família de tirosina quinases receptoras (RTK) da Classe III, incluindo c-Fms, c-Kit, tirosina quinase receptora similar ao fms 3 (FLT3), e receptores do fator de crescimento dos derivados plaquetários (PDGFR α e β), desempenha uma função importante na manutenção, no crescimento e no desenvolvimento de células hematopoéticas e não-hematopoéticas. A superexpressão e as mutações de ativação destas RTKs são sabidas estarem envolvidas na patofisiologia de diversos cânceres humanos de origens tanto sólidas quanto hematológicas [Hannah AL, *Curr. Mol. Med.*, **2005**, 5, 625-642]. As mutações de FLT3 foram primeiramente descritas como duplicação em série interna [FLT3/ITD] da sequência de codificação do domínio de justamembrana; subsequentemente, as

mutações pontuais, as remoções, e as inserções circundando a sequência de codificação de D835 foram verificadas [Parcells BW e col., *Stem Cells*, 2006, 24, 1174-1184]. As mutações de FLT3 são as alterações genéticas mais frequentes descritas na leucemia mielóide aguda (AML) e estão envolvidas na via de sinalização do bloco de proliferação e diferenciação autônomas em células de leucemia [Tickenbrock L e col., *Expert Opin. Emergin Drugs*, 2006, 11, 1-13]. Diversos estudos clínicos confirmaram que a FLT3/ITD está fortemente associada com um prognóstico insatisfatório. Porque a quimioterapia de altas doses e o transplante de células-tronco não podem superar os efeitos adversos das mutações de FLT3, o desenvolvimento de inibidores da quinase FLT3 poderia produzir uma estratégia terapêutica mais eficaz para a terapia de leucemia.

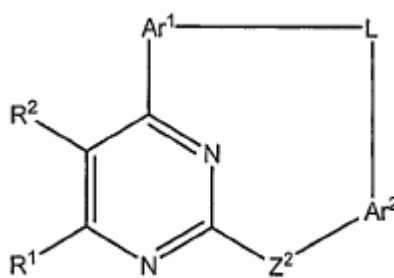
[0016] As quinases dependentes de ciclina (CDKs) são serina-treonina quinases que desempenham funções importantes no controle do ciclo celular (CDK1, 2, 4 e 6), na inibição da transcrição (CDK7 e 9), e na função neuronal (CDK5) [Knockaert M e col., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002, 23, 417-425]. Têm sido observadas aberrações nas CDKs do ciclo celular e nos seus pares de ciclina em diversos tipos de tumores, incluindo aqueles da mama, cólon, fígado e cérebro [Shapiro GI, *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24, 1770-1783]. Acredita-se que a inibição farmacológica das CDK1, 2, 4, 6 e/ou 9 possa proporcionar uma nova opção terapêutica para diversos pacientes com câncer. Em particular, a inibição simultânea de CDK1, 2 e 9 foi recentemente mostrada resultar na morte apoptótica aumentada do câncer de pulmão (H1299) e das células de osteossarcoma (U2OS), comparada com a inibição da CDK sozinha individual [Cai D e col., *Cancer Res.*, 2006, 66, 9270-9280].

[0017] Assim sendo, os compostos que forem inibidores das quinases têm o potencial de atender a necessidade de proporcionar compostos biologicamente ativos adicionais que seriam esperados terem propriedades farmacêuticas aperfei-

çadas, úteis, no tratamento de condições ou distúrbios relacionados às quinases, tais como o câncer e outros distúrbios proliferativos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0018] Em um aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):



Fórmula (I)

onde:

R¹ e R² são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: H, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, hetero-alquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquenila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloal-quilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alquenilóxi, alquinióxi, cicloalquilóxi, heterociclo-alquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, amino, alquilamino, aminoalquila, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, -COOH, -COR³, -COOR³, -CONHR³, -NHCOR³, -NHCOOR³, -NHCONHR³, alcoxi-carbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminossulfo-nila, -SR³, R⁴S(O)R⁶-, R⁴S(O)₂R⁶-, R⁴C(O)N(R⁵)R⁶-, R⁴SO₂N(R⁵)R⁶-, R⁴N(R⁵)C(O)R⁶-, R⁴N(R⁵)SO₂R⁶-, R⁴N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶- e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído;

cada R^3 , R^4 , e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída;

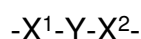
cada R^6 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída;

Z^2 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, O, S, $-N(R^7)-$, $-N(R^7)alquila$ de C_{1-2} , e $-alquila$ de $C_{1-2}N(R^7)-$;

cada R^7 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila e acila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída;

Ar^1 e Ar^2 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em arila e heteroarila, cada uma das quais pode ser opcionalmente substituída;

L é um grupo de fórmula:



onde X^1 está ligado ao Ar^1 e X^2 está ligado ao Ar^2 , e onde X^1 , X^2 e Y são selecionados de modo tal que o grupo L tenha entre 5 e 15 átomos na cadeia normal,

X^1 e X^2 são, cada um, independentemente um grupo heteroalquila contendo pelo menos um átomo de oxigênio na cadeia normal,

Y é um grupo de fórmula $-CR^a=CR^b-$ ou um grupo cicloalquila opcionalmente substituído,

onde R^a e R^b são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, heteroalquila, cicloal-quila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalquil-alquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, hetero-arilalquila e acila, cada uma das quais pode ser opcio-nalmente substituída, ou

R^a e R^b podem ser unidos de modo tal que, quando considerados juntamente com os átomos de carbono aos quais eles estão unidos, eles formem um grupo cicloalquenila ou cicloheteroalquenila;

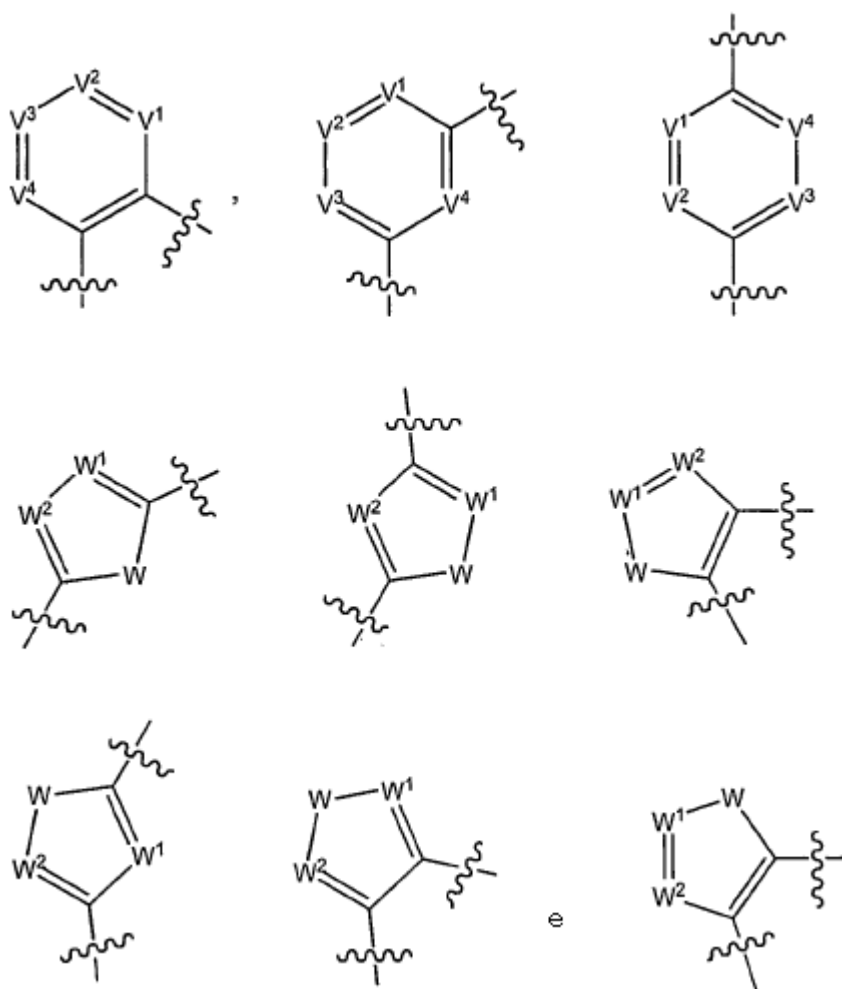
ou um sal, N-óxido, ou pró-medicação farmacêutica aceitável dele.

[0019] Como com qualquer grupo de compostos estrutural-mente relacionados que possuam uma utilidade particular, certas modalidades de variáveis dos compostos da Fórmula (I) são particularmente úteis em sua aplicação de uso final.

[0020] Em certas modalidades, Z^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, $-N(R^7)-$ e $-S-$. Em uma modalidade específica, Z^2 é $-N(R^7)-$. Em uma modalidade ainda mais específica, Z^2 é $-N(H)-$.

[0021] Ar^1 e Ar^2 são, cada um, independentemente selecio-nados a partir do grupo que consiste em arila e heteroarila e podem ser porções monocíclicas, bicíclicas ou policíclicas. Em certas modalidades, cada um de Ar^1 e Ar^2 é uma porção monocíclica ou bicíclica. Em certas modalidades, cada um de Ar^1 e Ar^2 é uma porção monocíclica.

[0022] Em certas modalidades, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



onde V^1 , V^2 , V^3 e V^4 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, e $C(R^{10})$;

W é selecionado a partir do grupo que consiste em O, S e NR^{10} ;

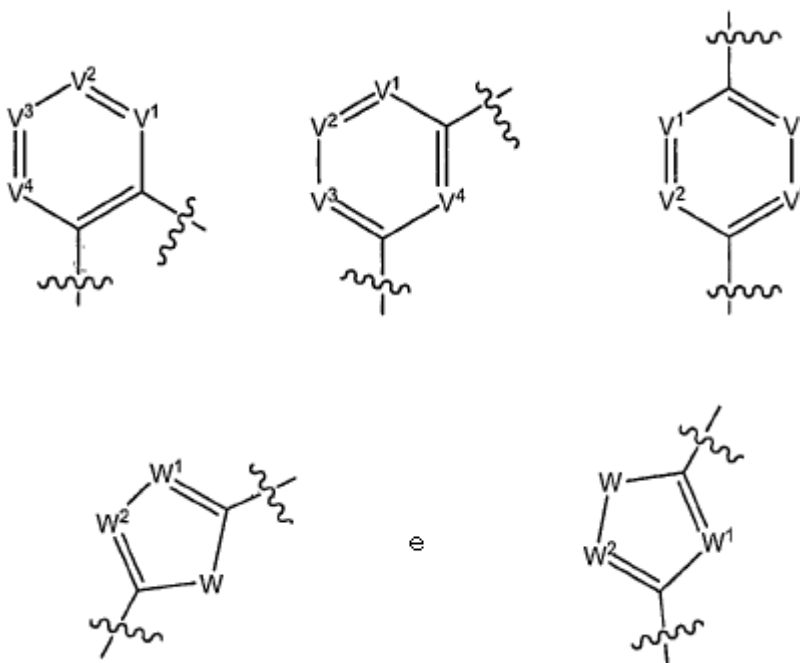
W^1 e W^2 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N e CR^{10} ;

onde cada R^{10} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: H, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquenila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloalquilheteroalquila,

heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alquenilóxi, alquiniolóxi, cicloalquilóxi, heterociclo-alquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, amino, alquilamino, aminoalquila, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^3$, $-\text{COOR}^3$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{NHCOOR}^3$, $-\text{NHCONHR}^3$, alcoxicarboni-la, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminossul-fonila, $-\text{SR}^3$, $\text{R}^4\text{S}(\text{O})\text{R}^6-$, $\text{R}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6-$, $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$, $\text{R}^4\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$, $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^6-$, $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{R}^6-$, $\text{R}^4\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6-$ e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído,

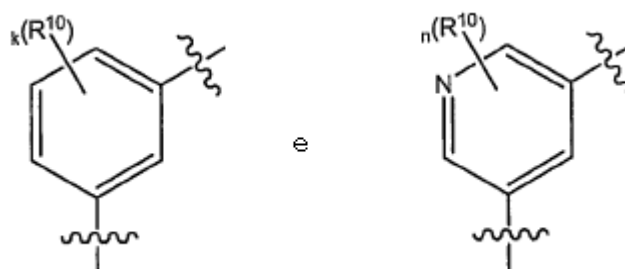
onde R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos acima.

[0023] Em certas modalidades, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



onde V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , W , W^1 , W^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos acima.

[0024] Em certas modalidades, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

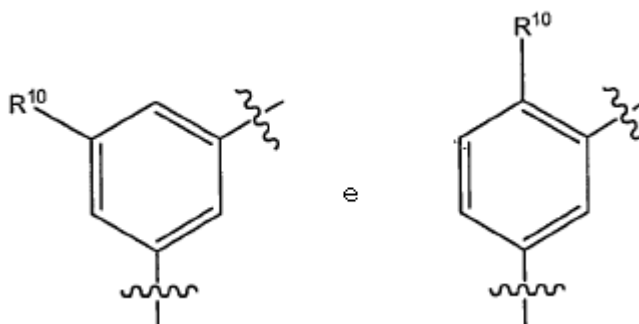


onde cada R^{10} é independentemente como definido acima,

k é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, e 4; e

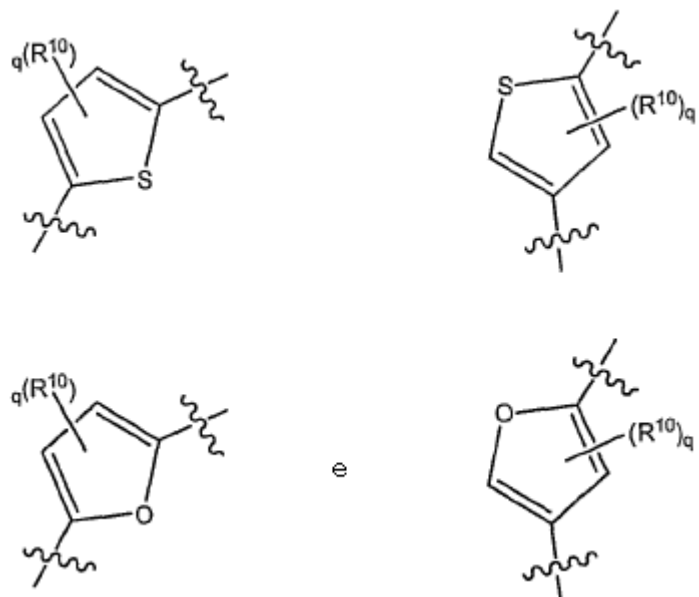
n é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, e 2.

[0025] Ainda em uma modalidade adicional, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



onde R^{10} é como definido acima.

[0026] Em certas modalidades, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

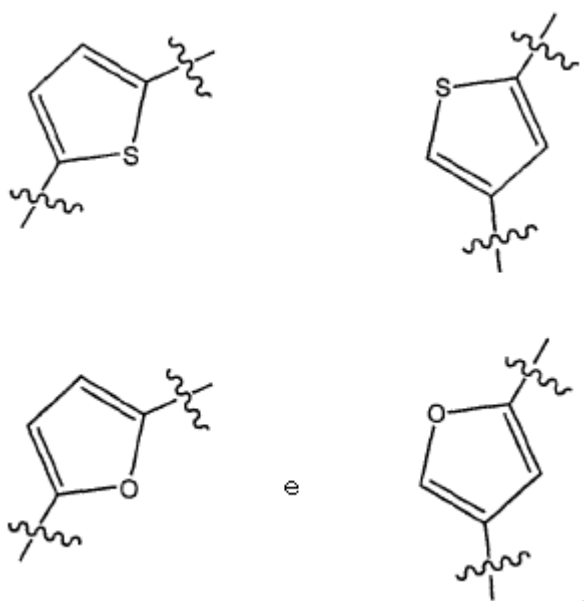


onde cada R^{10} é independentemente como definido acima, e

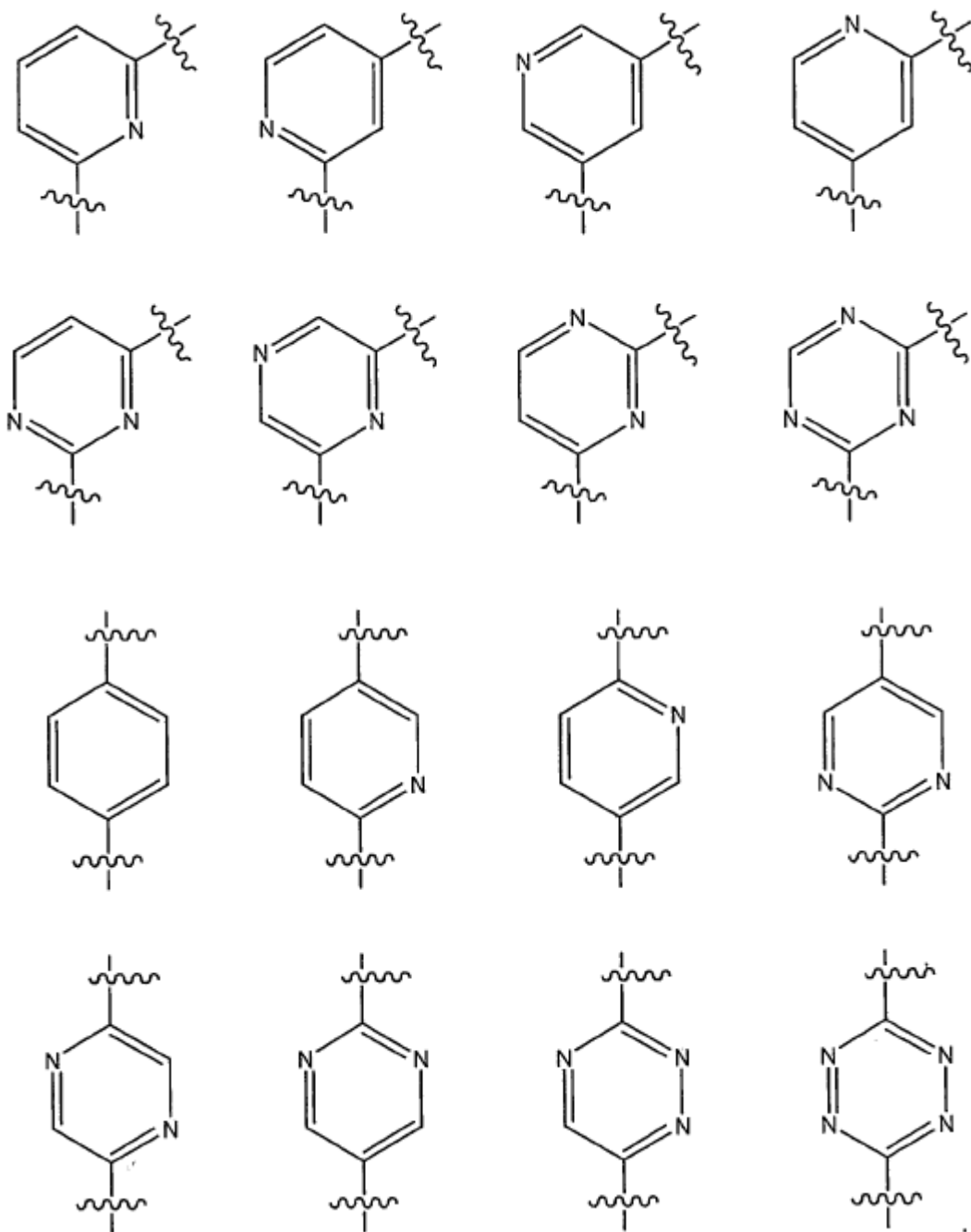
q é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, e

2.

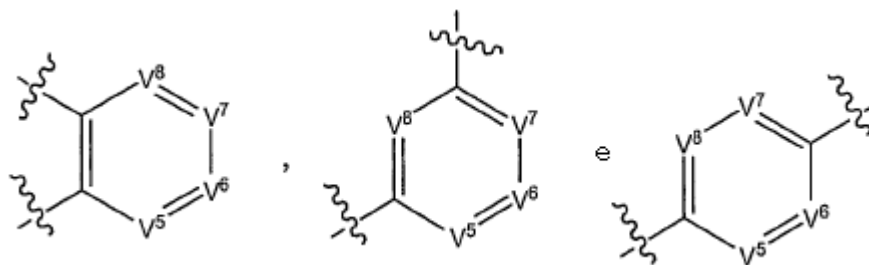
[0027] Em certas modalidades, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



[0028] Em certas modalidades, Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



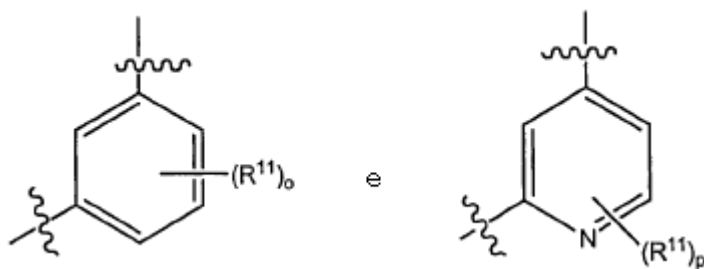
[0029] Em certas modalidades, Ar^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



onde V^5 , V^6 , V^7 e V^8 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em N, e $C(R^{11})$;

onde cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: H, halogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, hetero-alquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquenila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloal-quilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilóxi, heterociclo-alquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, amino, alquilamino, aminoalquila, acilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $-COOH$, $-COR^3$, $-COOR^3$, $-CONHR^3$, $-NHCOR^3$, $-NHCOOR^3$, $-NHCONHR^3$, alcoxi-carbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminos-sulfonila, $-SR^3$, $R^4S(O)R^6-$, $R^4S(O)_2R^6-$, $R^4C(O)N(R^5)R^6-$, $R^4SO_2N(R^5)R^6-$, $R^4N(R^5)C(O)R^6-$, $R^4N(R^5)SO_2R^6-$, $R^4N(R^5)C(O)N(R^5)R^6-$ e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0030] Em certas modalidades, Ar^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

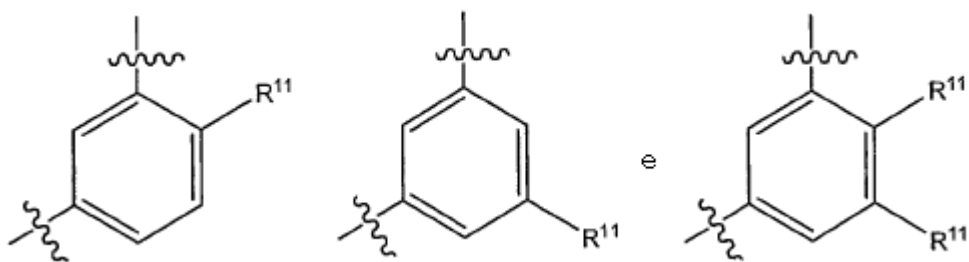


onde cada R^{11} é independentemente como definido acima

o é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, e 4; e

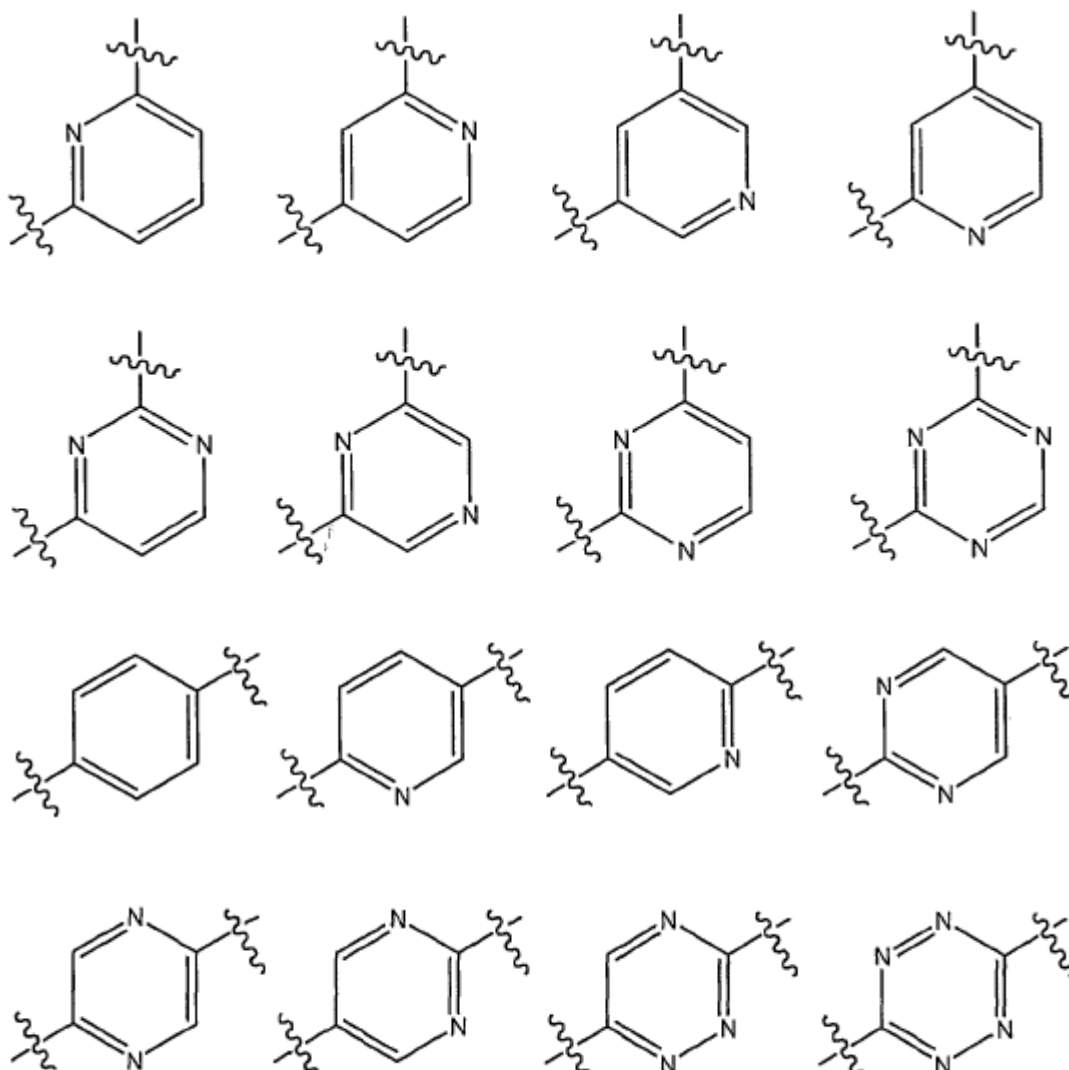
p é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2, e 3.

[0031] Em certas modalidades, Ar^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

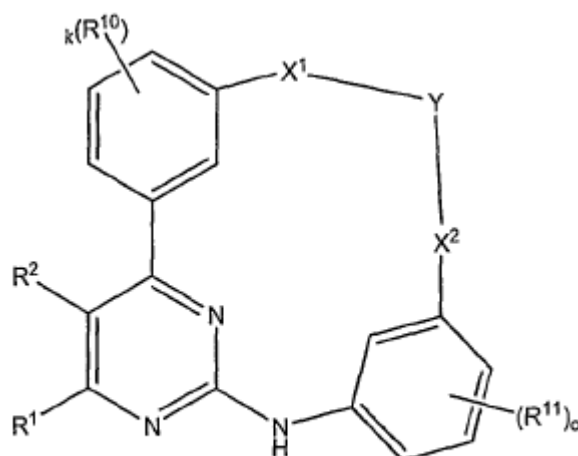


onde cada R^{11} é como definido acima.

[0032] Em uma modalidade ainda adicional, Ar^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



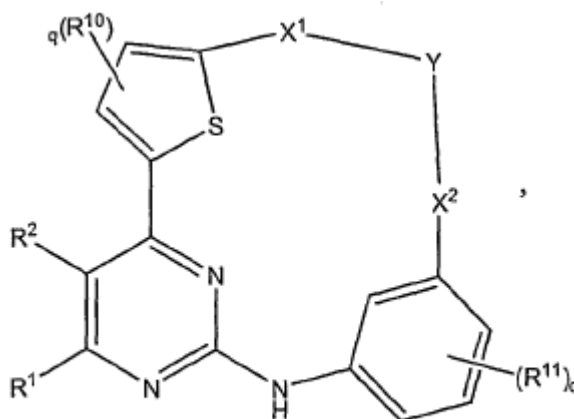
[0033] Em uma modalidade da invenção, o composto é da fórmula (II):



Fórmula (II)

ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável dele
onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , k e o são como definidos acima.

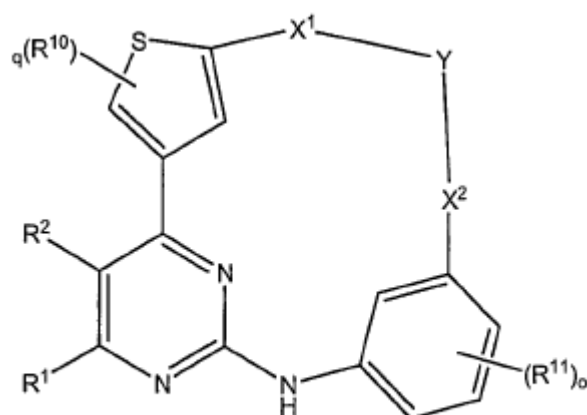
[0034] Em uma modalidade da invenção, o composto é da fórmula (III):



Fórmula (III)

ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável dele, onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o são como definidos acima.

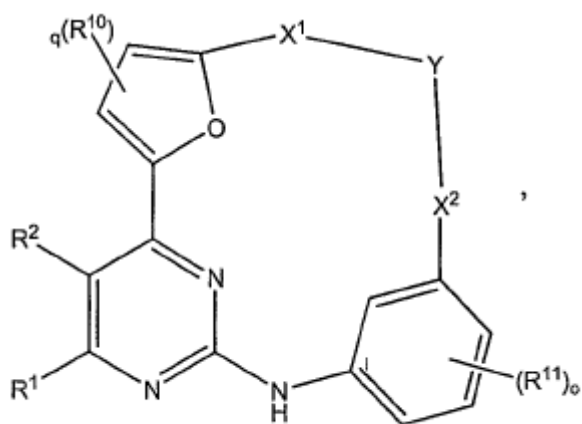
[0035] Em uma modalidade da invenção, o composto é da fórmula (IV):



Fórmula (IV)

ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável dele,
onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o são como definidos acima.

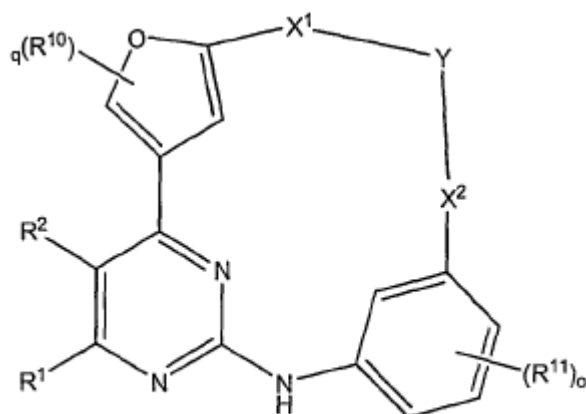
[0036] Em uma modalidade da invenção, o composto é da fórmula (V):



Fórmula (V)

ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável dele,
onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o são como definidos acima.

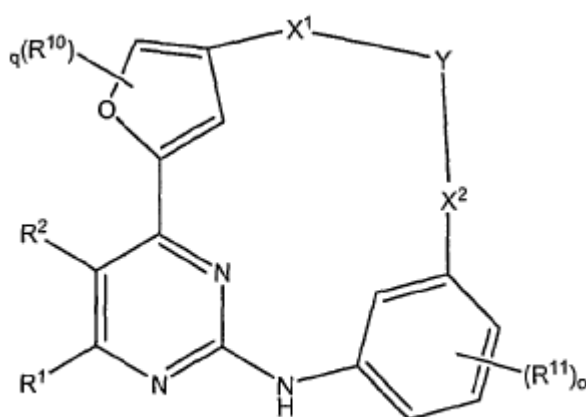
[0037] Em uma modalidade da invenção, o composto é da fórmula (VI):



Fórmula (VI)

ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável dele,
onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o são como definidos acima.

[0038] Em uma modalidade da invenção, o composto é da fórmula (VII):



Fórmula (VII)

ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável dele,
onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , X^1 , X^2 , Y , q e o são como definidos acima.

[0039] Nos compostos da invenção, X^1 , X^2 e Y são escolhidos de modo tal que haja entre 5 e 15 átomos na cadeia normal. Em uma modalidade dos compostos da invenção, X^1 , X^2 e Y são escolhidos de modo tal que haja entre 6 e 15 átomos na cadeia normal. Em uma modalidade específica dos compostos da invenção, X^1 , X^2 e

Y são escolhidos de modo tal que haja 7 átomos na cadeia normal. Em uma outra modalidade específica dos compostos da invenção, X^1 , X^2 e Y são escolhidos de modo tal que haja 8 átomos na cadeia normal.

[0040] Nos compostos da invenção, X^1 e X^2 são, cada um, independentemente um grupo heteroalquila contendo pelo menos um átomo de oxigênio na cadeia normal.

[0041] Em certas modalidades, X^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

- (a) -Oalquila de C_{1-5} -,
- (b) -alquila de $C_{1-5}O$ -, e
- (c) -alquila de C_{1-5} Oalquila de C_{1-5} .

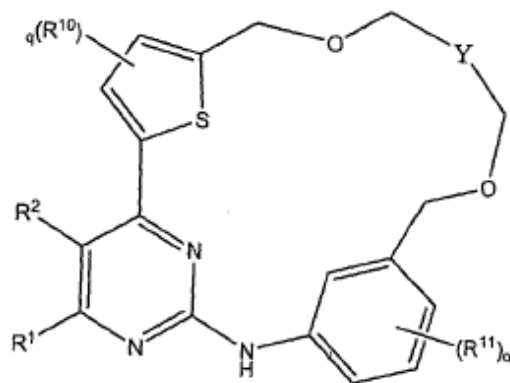
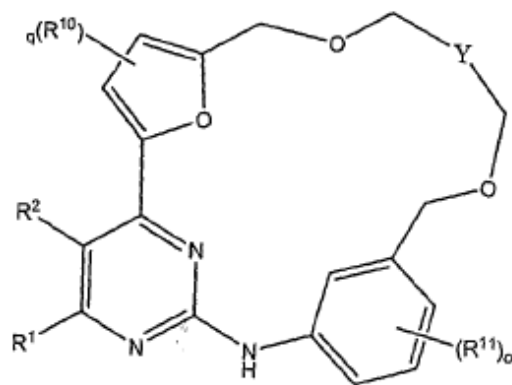
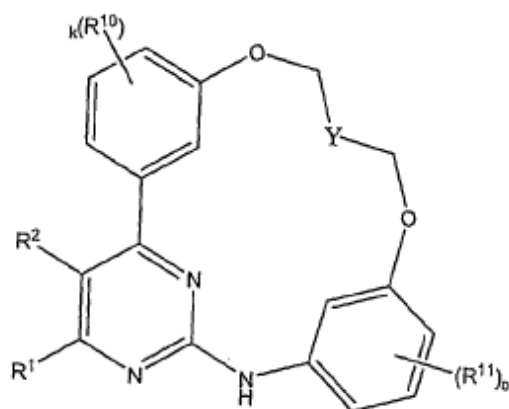
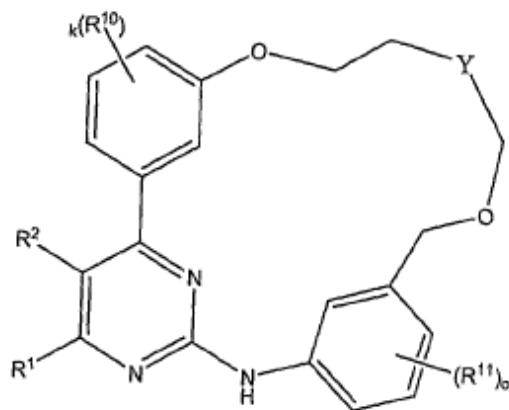
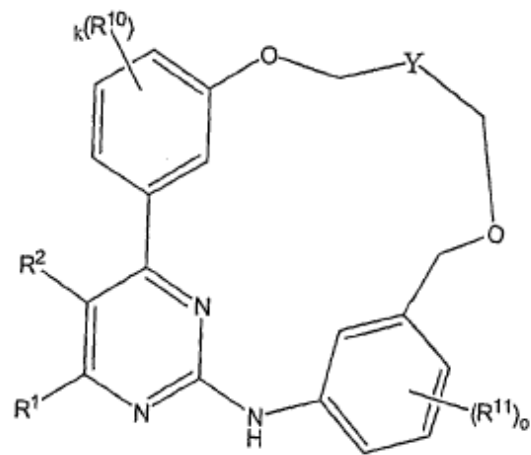
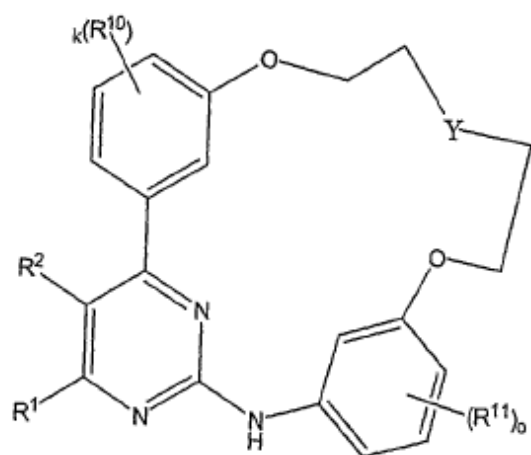
[0042] Em certas modalidades, X^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

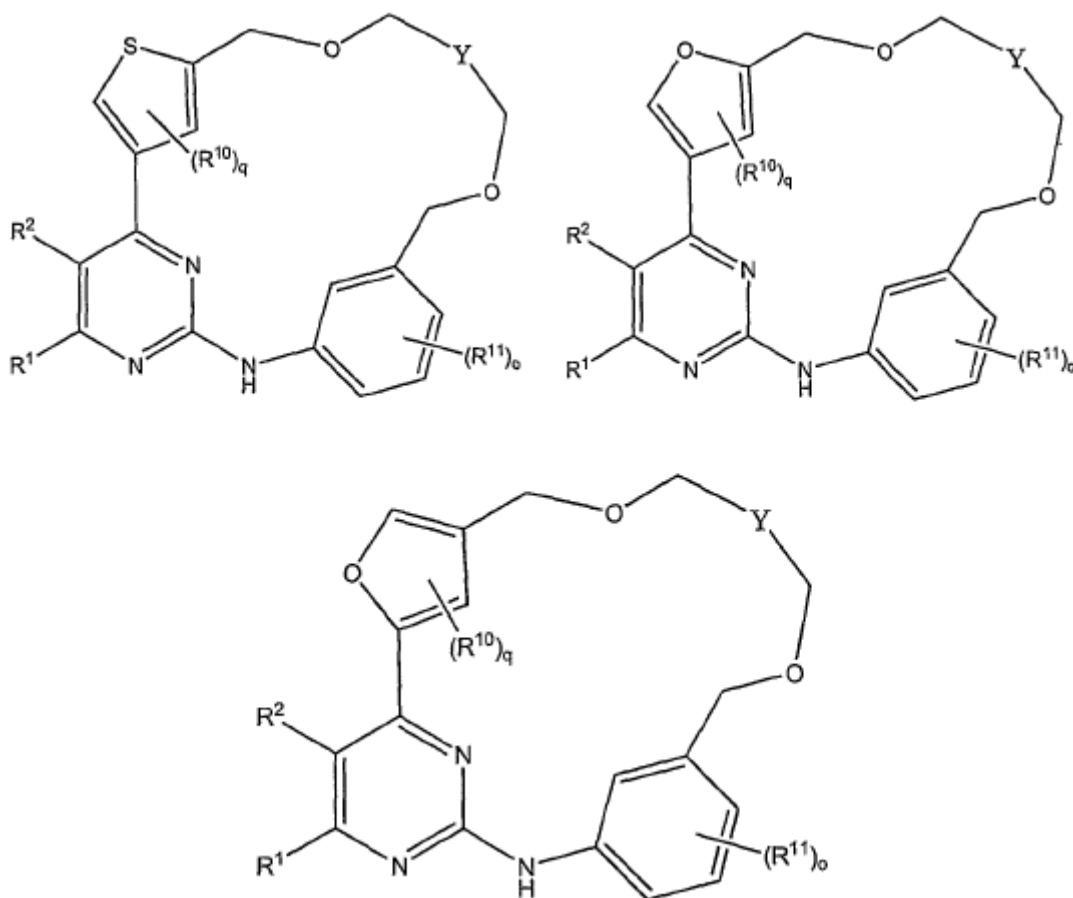
- (a) $-OCH_2-$
- (b) $-CH_2O-$
- (c) $-OCH_2CH_2-$,
- (d) $-CH_2CH_2O-$,
- (e) $-CH_2OCH_2-$, e
- (f) $-CH_2CH_2OCH_2-$.

[0043] Em uma modalidade específica, X^1 é $-OCH_2-$. Em uma outra modalidade específica, X^1 é $-CH_2O-$. Em uma outra modalidade específica, X^1 é $-OCH_2CH_2-$. Em uma outra modalidade específica, X^1 é $-CH_2CH_2O-$. Em uma outra modalidade específica, X^1 é $-CH_2OCH_2-$. Em uma outra modalidade específica, X^1 é $-CH_2CH_2OCH_2-$.

[0044] Em certas modalidades, X^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

- (a) -Oalquila de C_{1-5} -,





ou um sal farmaceuticamente aceitável dele;

onde R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , k , Y , q e o são como definidos acima.

[0048] Em certas modalidades, R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, hetero-alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, hetero-arila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloalquilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquilóxi, heterocicloalquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, amino, alquilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, $COOH$, COR^3 , $COOR^3$, $CONHR^3$, $NHCOR^3$, $NHCOOR^3$, $NHCONHR^3$, alcoxi-carbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquilsulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminossul-fonila, e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0049] Em certas modalidades da invenção, R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, cloro, bromo, iodo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-propila, ciclobutila, fenila, hidróxi, metóxi, etóxi, fenóxi, benzilóxi, amino, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino e hexilamino, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0050] Em certas modalidades, R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, cloro, bromo, iodo, amino, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino e hexilamino, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0051] Em uma modalidade específica, R^1 é H.

[0052] Em certas modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, hetero-alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, hetero-arila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilal-quila, heteroarilalquila, cicloalquilheteroalquila, heteroci-cloalquilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilhetero-alquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, cicloalquilóxi, heterocicloalquilóxi, arilóxi, arilalquilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, amino, alquilamino, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, COOH , COR^3 , COOR^3 , CONHR^3 , NHCOR^3 , NHCOOR^3 , NHCONHR^3 , alcoxicarbonila, alquilaminocarbonila, sulfonila, alquilsulfonila, alquil-sulfinila, arilsulfonila, arilsulfinila, aminossulfonila, e acila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0053] Em certas modalidades da invenção, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, cloro, bromo, iodo, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-propila, ciclobutila, fenila, hidróxi, metóxi, etóxi, fenóxi, benzilóxi, amino, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino e hexilamino, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0054] Em certas modalidades, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, cloro, bromo, iodo, amino, metilamino, etilamino, propilamino,

butilamino, pentilamino e hexilamino, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0055] Em uma modalidade específica, R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e alquila.

[0056] Em uma outra modalidade específica, R^2 é H ou metila.

[0057] Em certas modalidades, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, alquila de C_1-C_6 e acila. Em uma outra modalidade, R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e alquila de C_1-C_4 . Em uma modalidade específica, R^3 é alquila de C_1-C_4 .

[0058] Em certas modalidades, R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e alquila de C_1-C_4 . Em uma modalidade específica, R^4 é alquila de C_1-C_4 .

[0059] Em certas modalidades, R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila de C_1-C_4 , heteroalquila e acila. Em uma modalidade específica, R^5 é alquila de C_1-C_4 .

[0060] Em certas modalidades, R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste em uma ligação, alquila de C_1-C_4 , heteroalquila e acila. Na modalidade específica, R^6 é alquila de C_1-C_4 ou uma ligação.

[0061] Em certas modalidades, R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e alquila de C_1-C_4 . Em uma modalidade específica, R^7 é H.

[0062] Em certas modalidades dos compostos da invenção, cada R^{10} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, amino, alquila, haloalquila, haloalquenila, heterocicloalquila, arila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloalquilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxi-alquila, alcóxi, e alcóxi-alquila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0063] Em certas modalidades, cada R^{10} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, hidroxila, flúor, amino, metóxi, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, fenila, e 2-morfolino-etóxi, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0064] Em certas modalidades, cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, alquila, amino, NR^3R^4 , alquilsulfonila, haloalquila, hetero-alquila, haloalquenila, heterocicloalquila, arila, ciclo-alquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquilheteroalquila, heterocicloal-quilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, arilsulfonilóxi, arilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, e alcoxialquila, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0065] Em certas modalidades, cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, hidroxila, metóxi, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, fenila, e 2-morfolino-etóxi, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

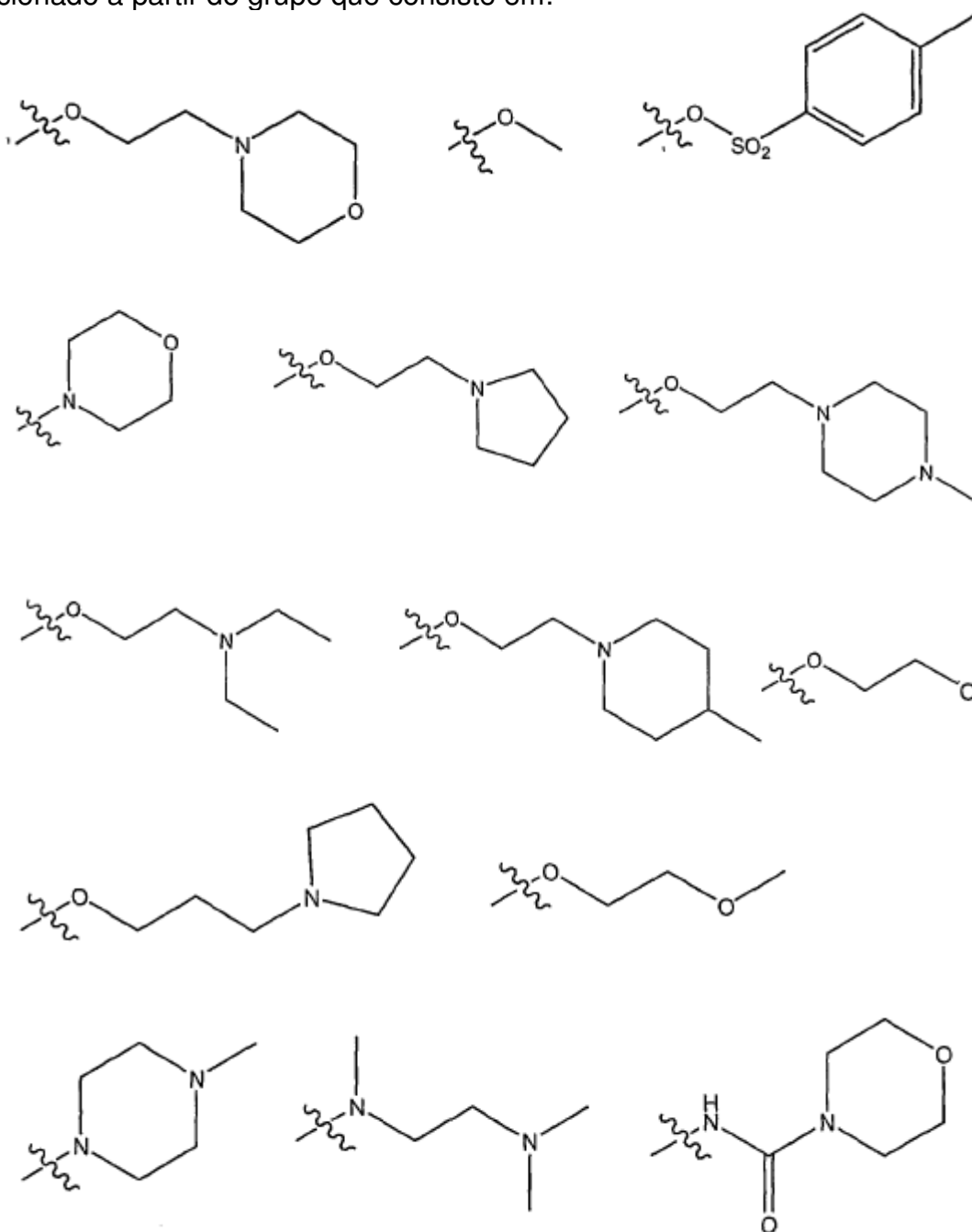
[0066] Em certas modalidades da invenção, cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, alcóxi, heteroalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquilheteroalquila e arilsulfonilóxi, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

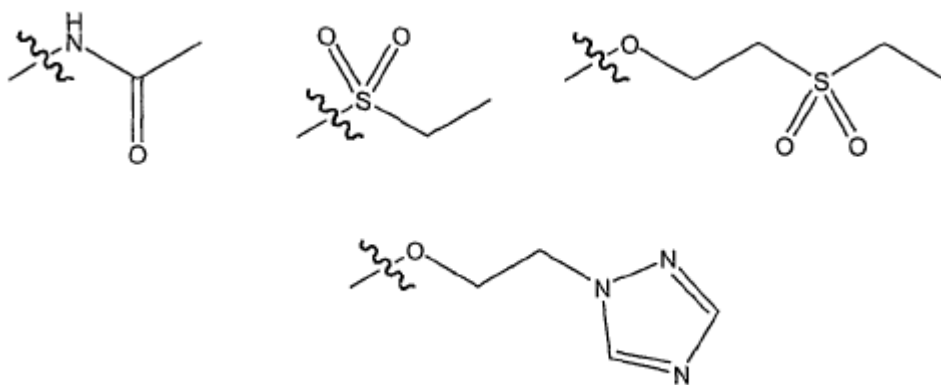
[0067] Em certas modalidades da invenção, k é 0 ou 1. Em uma modalidade, k é 0. Em uma outra modalidade, k é 1.

[0068] Em certas modalidades da invenção, q é 0 ou 1. Em uma modalidade, q é 0. Em uma outra modalidade, q é 1.

[0069] Em certas modalidades da invenção, o é 0, 1, ou 2. Em uma modalidade, o é um. Em uma outra modalidade, o é 1. Em uma outra modalidade, o é 2.

[0070] Em certas modalidades da invenção, cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em:

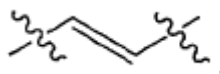




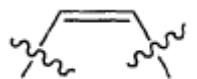
Em uma modalidade, Y é selecionado a partir do grupo que consiste em:



Em uma modalidade específica, Y é



Em uma outra modalidade específica, Y é



[0071] Em uma outra modalidade específica, Y é um grupo ciclopropila.

[0072] Muitas das, se não todas as, variáveis discutidas acima podem ser opcionalmente substituídas. Se a variável for opcionalmente substituída, então, em certas modalidades, o substituinte opcional é selecionado a partir do grupo que consiste em: halogênio, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxiarila, alcoxieteroarila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalquilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, heterocicloalqueni-lóxi, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, arilalquilóxi, -amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila,

arilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminossulfonila, aminoalquila, alcoxialquila, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{C(O)OR}^5$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{OR}^6$ e acila.

[0073] Em certas modalidades, os substituintes são selecionados a partir do grupo que consiste em: halogênio, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, alquila, alquenila, heteroalquila, haloalquila, alquinila, arila, cicloalquila, hetero-cicloalquila, heteroarila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alquilamino, aminoalquila, acilamino, fenóxi, alcoxialquila, benzilóxi, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminossulfonila, $-\text{C(O)OR}^5$, COOH , SH , e acila.

[0074] Além dos compostos de Fórmula I, as modalidades divulgadas são também dirigidas aos sais farmaceuticamente aceitáveis, aos N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, aos pró-medicamentos farmaceuticamente aceitáveis, e aos metabólitos farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos, e aos sais farmaceuticamente aceitáveis de tais metabólitos.

[0075] A invenção também se refere às composições farmacêuticas que incluem um composto da invenção com um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0076] Em um aspecto adicional, a invenção proporciona um método de inibir uma ou mais quinases protéicas, incluindo a exposição da uma ou mais quinases protéicas e/ou de seu(s) cofator(es) a uma quantidade efetiva de um composto da invenção. Em uma modalidade, o composto é um composto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[0077] Os compostos divulgados neste documento podem atuar direta e somente sobre a molécula de quinase, para inibir a atividade biológica. Entretanto, entende-se que os compostos possam também atuar pelo menos parcialmente sobre os co-fatores que estejam envolvidos no processo de fosforilação. Por exemplo, onde a quinase for dependente de ciclina, um cofator, tal como a ciclina A, está envolvido na transferência de fosfato do ATP (também considerado um cofator

propriamente dito) para a molécula de substrato. Os outros cofatores da quinase incluem as espécies iônicas (tais como o zinco e o cálcio), os lipídios (tais como a fosfatidil serina) e os diacilgliceróis.

[0078] Em uma modalidade do método, a uma ou mais quinases protéicas é uma quinase protéica dependente de ciclina. Em uma modalidade específica, a quinase dependente de ciclina é uma quinase CMCG do Grupo I. Em uma modalidade, a quinase CMCG do Grupo I é selecionada a partir do grupo que consiste em CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B, e OsC2R ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a quinase CMCG do Grupo I é a CDK2 ou um seu equivalente funcional.

[0079] Em uma outra modalidade do método, a uma ou mais quinases protéicas é uma tirosina quinase protéica. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo VII. Em uma modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é selecionada a partir do grupo que consiste em TYK2, JAK1, JAK2 e HOP ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é a JAK2 ou um seu equivalente funcional. Em uma forma do método, a JAK2 inclui uma mutação clonal adquirida única recorrente. Esta mutação é observada em uma maioria dos pacientes com policitemia rubra (PV) e em uma proporção significativa de pacientes com outros distúrbios mieloproliferativos, incluindo a trombocitemia essencial (ET) e a mielofibrose idiopática crônica (IMF). Em uma forma do método, a mutação é uma substituição de valina por fenilalanina na posição 617 (V617F). A incidência desta mutação em pacientes com PV é muito alta (aproximadamente 78% dos pacientes).

[0080] A mutação da JAK2 é somática e ocorre no nível de uma célula-tronco hematopoética. Os estudos demonstraram que a JAK2 mutada foi encontrada

em células mielóides, i.e., células da medula óssea, granulócitos, plaquetas e eritroblastos derivados de células CD34+, porém não em células T. Além disso, a JAK2 mutante foi encontrada em colônias hematopoéticas derivadas de células progenitoras hematopoéticas. O Requerente demonstrou que estes inibidores de quinases descritos neste documento são capazes de inibir a atividade da JAK2 do tipo selvagem e mutante.

[0081] Em uma outra modalidade do método, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo XIV. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é selecionada a partir do grupo que consiste em PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Flk2, FLT1, FLT2, FLT3 e FLT4 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é a FLT3 ou um seu equivalente funcional. Em uma outra forma do método, a quinase FLT3 inclui uma mutação. Há evidência experimental e clínica substancial para suportar a hipótese que as mutações de FLT3 são importantes na iniciação ou na manutenção da AML em alguns pacientes. As mutações de ativação da FLT3 resultam em ativação constitutiva da atividade da tirosina quinase FLT3 e podem transformar as células hematopoéticas dependentes de fatores, conforme evidenciado por conversão em crescimento independente de fator e formação de tumores em camundongos imunodeficientes. Além disso, a transdução retroviral da medula óssea de murino primária com um cDNA da ITD (duplicação em série interna) de FLT3 derivada de paciente com AML resulta em uma síndrome mieloproliferativa letal. Além disso, a transdução retroviral da medula óssea derivada de camundongos transgênicos com leucemia promielocítica/receptor de ácido retinóico (PML-RAR) com a ITD de FLT3 resulta em um aumento acentuado na incidência de leucemia similar à progranulo-cítica aguda (APL) em tais camundongos, quando comparados com camundongos que receberam um transplante de medula óssea falsa transduzida. Os Requerentes demonstraram que os inibidores de

quinases descritos neste documento são capazes de inibir a FLT3, incluindo a ITD, onde houver uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEYDH na posição de aminoácido 592-601. Em uma modalidade ainda mais específica do método, a FLT3 inclui uma duplicação em série interna. Em uma modalidade ainda mais específica, a duplicação em série interna é uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEYDH na posição 592-601.

[0082] Em uma modalidade do método, a exposição da uma ou mais quinases protéicas ao composto inclui a administração do composto a um mamífero contendo a uma ou mais quinases protéicas.

[0083] Em uma modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui pelo menos duas quinases selecionadas a partir do grupo que consiste em CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais. Em uma forma desta modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui todas as três de CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais.

[0084] Em um aspecto ainda adicional, a invenção proporciona o uso de um composto da invenção para inibir a uma ou mais quinases protéicas. Em uma modalidade, o composto é um composto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[0085] Em uma modalidade, a uma ou mais quinases protéicas é uma quinase protéica dependente de ciclina. Em uma modalidade específica, a quinase dependente de ciclina é uma quinase CMCG do Grupo I. Em uma modalidade, a quinase CMCG do Grupo I é selecionada a partir do grupo que consiste em CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddc2, DdPRK, LmmCRK1, PfC2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B, e OsC2R e seus equivalentes funcionais. Em uma modalidade específica, a quinase CMCG do Grupo I é a CDK2 ou um seu equivalente funcional.

[0086] Em uma outra modalidade, a uma ou mais quinases protéicas é uma tirosina quinase protéica. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo VII. Em uma modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é selecionada a partir do grupo que consiste em TYK2, JAK1, JAK2 e HOP ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é a JAK2 ou um seu derivado funcional. Em uma modalidade mais específica, a JAK2 inclui uma mutação de V para F na posição 617.

[0087] Em uma outra modalidade, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo XIV. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é selecionada a partir do grupo que consiste em PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Flk2, FLT1, FLT2, FLT3 e FLT4 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é a FLT3 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade ainda mais específica, a FLT3 inclui uma duplicação em série interna. Em uma modalidade ainda mais específica, a duplicação em série interna é uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEDH na posição 592-601.

[0088] Em uma modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui pelo menos duas quinases selecionadas a partir do grupo que consiste em CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais. Em uma forma desta modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui todas as três de CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais.

[0089] Em um aspecto ainda adicional, a invenção proporciona um método de tratar ou prevenir uma condição em um mamífero no qual a inibição de uma ou mais quinases protéicas e/ou seu(s) cofator(es) previne, inibe ou melhora uma patologia ou uma sintomatologia da condição, o método incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção. Em uma

modalidade, o composto é um composto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[0090] Em uma modalidade do método, a uma ou mais quinases protéicas é uma quinase protéica dependente de ciclina. Em uma modalidade específica, a quinase dependente de ciclina é uma quinase CMCG do Grupo I. Em uma modalidade, a quinase CMCG do Grupo I é selecionada a partir do grupo que consiste em CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B, e OsC2R ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a quinase CMCG do Grupo I é a CDK2 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade, a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em câncer da próstata, retinoblastoma, neoplasma maligno da mama, tumor maligno do cólon, hiperplasia endometrial, osteossarcoma, carcinoma de célula escamosa, câncer de pulmão de célula não-pequena, melanoma, carcinoma de célula do fígado, neoplasma maligno do pâncreas, leucemia mielóide, carcinoma cervical, tumor fibróide, adenocarcinoma do cólon, leucemia de células T, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, câncer ovariano, reestenose, astrocitoma, neoplasmas da bexiga, neoplasmas musculoesqueléticos e Doença de Alzheimer.

[0091] Em uma outra modalidade do método, a uma ou mais quinases protéicas é uma tirosina quinase protéica. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo VII. Em uma modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é selecionada a partir do grupo que consiste em TYK2, JAK1, JAK2 e HOP ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é a JAK2 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade mais específica, a JAK2 inclui uma mutação de V para F na posição 617. Em uma modalidade, a condição é

selecionada a partir do grupo que consiste em Distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, doença de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, carcinoma de mama, câncer ovariano, carcinoma do cólon, câncer da próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicas, quelóides, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia, trombose, hipertrofia cardíaca, hipertensão pulmonar, e degeneração retinal.

[0092] Em uma outra modalidade do método, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo XIV. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é selecionada a partir do grupo que consiste em PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Flk2, FLT1, FLT2, FLT3 e FLT4 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é a FLT3 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade ainda mais específica, a FLT3 inclui uma duplicação em série interna. Em uma modalidade ainda mais específica, a duplicação em série interna é uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEYDH na posição 592-601. Em uma modalidade, a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicas, leucocitose, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de células B aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia de células T aguda, distúrbios mieloproliferativos, e leucemia mielo-monocítica crônica.

[0093] Em uma modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui pelo menos duas quinases selecionadas a partir do grupo que consiste em CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais. Em uma forma desta modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui todas as três de CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais.

[0094] Em um aspecto ainda adicional, a invenção proporciona o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para tratar uma condição em um animal no qual a inibição de uma ou mais quinases protéicas pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia ou a sintomatologia da condição. Em uma modalidade, o composto é um composto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[0095] Em uma modalidade, a uma ou mais quinases protéicas é uma quinase protéica dependente de ciclina. Em uma modalidade específica, a quinase dependente de ciclina é uma quinase CMCG do Grupo I. Em uma modalidade, a quinase CMCG do Grupo I é selecionada a partir do grupo que consiste em CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddc2, DdPRK, LmmCRK1, PfC2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B, e OsC2R ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a quinase CMCG do Grupo I é a CDK2 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade, a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em câncer da próstata, retinoblastoma, neoplasma maligno da mama, tumor maligno do cólon, hiperplasia endometrial, osteossarcoma, carcinoma de célula escamosa, câncer de pulmão de célula não-pequena, melanoma, carcinoma de célula do fígado, neoplasma maligno do pâncreas, leucemia mielóide, carcinoma cervical, tumor fibróide, adenocarcinoma do cólon, leucemia de células T, glioma, glioblastoma, oligodendro-glioma, linfoma, câncer ovariano, reestenose, astrocitoma, neoplasmas da bexiga, neoplasmas musculoesqueléticos e Doença de Alzheimer.

[0096] Em uma outra modalidade, a uma ou mais quinases protéicas é uma tirosina quinase protéica. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo VII. Em uma modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é selecionada a partir do grupo que consiste

em TYK2, JAK1, JAK2 e HOP ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo VII é a JAK2 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade mais específica, a JAK2 inclui uma mutação de V para F na posição 617. Em uma modalidade, a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em Distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, doença de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, carcinoma de mama, câncer ovariano, carcinoma do cólon, câncer da próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicas, quelóides, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia, trombose, hipertrofia cardíaca, hiper-tensão pulmonar, e degeneração retinal.

[0097] Em uma outra modalidade, a tirosina quinase protéica é uma tirosina quinase protéica do Grupo XIV. Em uma forma desta modalidade, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é selecionada a partir do grupo que consiste em PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Flk2, FLT1, FLT2, FLT3 e FLT4 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade específica, a tirosina quinase protéica do Grupo XIV é a FLT3 ou um seu equivalente funcional. Em uma modalidade ainda mais específica, a FLT3 inclui uma duplicação em série interna. Em uma modalidade ainda mais específica, a duplicação em série interna é uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEDH na posição 592-601. Em uma modalidade, a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicas, leucocitose, leucemia mielomono-cítica juvenil, leucemia de células B aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia de células T aguda, distúrbios mieloproliferativos, e leucemia mielomonocítica crônica.

[0098] Em uma modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui pelo menos duas quinases selecionadas a partir do grupo que consiste em CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais. Em uma forma desta modalidade, a uma ou mais quinases protéicas inclui todas as três de CDK2, FLT3 e JAK2 ou seus equivalentes funcionais.

[0099] Em um aspecto ainda adicional, a invenção proporciona o uso de um composto da invenção na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio relacionado à quinase. Em uma modalidade, o composto é um composto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[00100] Em uma modalidade, o distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio proliferativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio proliferativo é selecionado a partir do grupo que consiste em distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielóide aguda, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, leucemia de células B aguda, leucocitose, doença de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, carcinoma de mama, câncer ovariano, carcinoma do cólon, câncer da próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicas, quelóides, retinoblastoma, neoplasma maligno da mama, tumor maligno do cólon, hiperplasia endometrial, osteossarcoma, carcinoma de células escamosas, câncer de pulmão de células não-pequenas, melanoma, carcinoma de células do fígado, neoplasma maligno do pâncreas, leucemia mielóide, carcinoma cervical, tumor fibróide, adenocarcinoma do cólon, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, câncer ovariano, reestenose, astrocitoma, neoplasmas da bexiga, e neoplasmas musculosque-léticos.

[00101] Em uma modalidade, o distúrbio proliferativo é um distúrbio mieloproliferativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio mieloproliferativo é

selecionado a partir do grupo que consiste em policitemia rubra, trombocitemia essencial e mielofibrose idiopática.

[00102] Em uma outra modalidade, o distúrbio proliferativo é o câncer. Em uma modalidade, o câncer é um tumor sólido. Em uma modalidade, o tumor sólido é um tumor presente em, ou metastatizado de, um órgão ou tecido selecionado a partir do grupo que consiste em mama, ovário, cólon, próstata, endométrio, osso, pele, pulmão, fígado, pâncreas, cervix, cérebro, tecido neural, tecido linfático, vaso sanguíneo, bexiga e músculo.

[00103] Em uma modalidade, o câncer é um câncer hemato-lógico. Em uma modalidade específica, o câncer hematológico é selecionado a partir do grupo que consiste em leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásica, leucocitose, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de células B aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia de células T aguda, leucemia mielomonocítica crônica, metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia eritroblástica aguda, doença de Hodgkin, e linfoma de células B.

[00104] Em uma outra modalidade, o distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio cardiovascular. Em uma modalidade, o distúrbio cardiovascular é selecionado a partir do grupo que consiste em insuficiência cardíaca congestiva, isquemia, trombose, hipertrofia cardíaca e reestenose.

[00105] Em uma modalidade, o distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio neurodegenerativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio neurodegenerativo é a doença de Alzheimer.

[00106] Em um aspecto ainda adicional, a invenção proporciona um método de tratar ou prevenir um distúrbio relacionado à quinase, incluindo a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção a um

paciente que está necessitado dele. Em uma modalidade, o composto é um composto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[00107] Em uma modalidade, o distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio proliferativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio proliferativo é selecionado a partir do grupo que consiste em distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielóide aguda, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritoblástica aguda, leucemia de células B aguda, leucocitose, doença de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, carcinoma de mama, câncer ovariano, carcinoma do cólon, câncer da próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicas, quelóides, retinoblastoma, neoplasma maligno da mama, tumor maligno do cólon, hiperplasia endometrial, osteossarcoma, carcinoma de células escamosas, câncer de pulmão de células não-pequenas, melanoma, carcinoma de células do fígado, neoplasma maligno do pâncreas, leucemia mielóide, carcinoma cervical, tumor fibróide, adenocarcinoma do cólon, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, câncer ovariano, reestenose, astrocitoma, neoplasmas da bexiga, e neoplasmas musculoesqueléticos.

[00108] Em uma modalidade, o distúrbio proliferativo é um distúrbio mieloproliferativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio mieloproliferativo é selecionado a partir do grupo que consiste em policitemia rubra, trombocitemia essencial e mielofibrose idiopática.

[00109] Em uma outra modalidade, o distúrbio proliferativo é o câncer. Em uma modalidade, o câncer é um tumor sólido. Em uma modalidade, o tumor sólido é um tumor presente em, ou metastatizado de, um órgão ou tecido selecionado a partir do grupo que consiste em mama, ovário, cólon, próstata, endométrio, osso, pele,

pulmão, fígado, pâncreas, cervix, cérebro, tecido neural, tecido linfático, vaso sanguíneo, bexiga e músculo.

[00110] Em uma modalidade, o câncer é um câncer hemato-lógico. Em uma modalidade específica, o câncer hematológico é selecionado a partir do grupo que consiste em leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásica, leucocitose, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de células B aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia de células T aguda, leucemia mielomonocítica crônica, metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia eritroblástica aguda, doença de Hodgkin, e linfoma de células B.

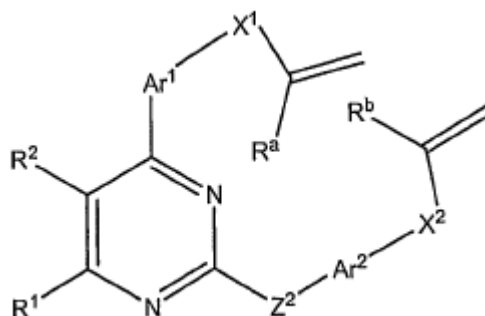
[00111] Em uma outra modalidade, o distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio cardiovascular. Em uma modalidade, o distúrbio cardiovascular é selecionado a partir do grupo que consiste em insuficiência cardíaca congestiva, isquemia, trombose, hipertrofia cardíaca e reestenose.

[00112] Em uma modalidade, o distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio neurodegenerativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio neurodegenerativo é a doença de Alzheimer.

[00113] A invenção também proporciona um método para inibir a proliferação de células, incluindo a administração de uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a fórmula (I). Em uma modalidade específica, o composto é um composto de fórmula (II), (III), (IV), (V), (VI) ou (VII).

[00114] Em um aspecto ainda adicional, a invenção proporciona um método de síntese de um composto de fórmula (I), o método incluindo as etapas de:

- (a) proporcionar um composto da fórmula



onde R^1 , R^2 , R^a , R^b , Z^2 , Ar^1 , Ar^2 , X^1 e X^2 são como definidos acima;

(b) submeter o composto à metátese de fechamento do anel;

(c) opcionalmente reagir a ligação dupla assim formada para formar um grupo cicloalquila.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00115] Utilizam-se diversos termos neste relatório des-critivo, os quais são bastante conhecidos para um destinatário versado. No entanto, para os propósitos de clareza, diversos termos serão definidos.

[00116] Conforme usado aqui, o termo não substituído significa que não há nenhum substituinte ou que os únicos substituintes são o hidrogênio.

[00117] O termo “opcionalmente substituído(a)(s)”, conforme usado por todo o relatório descritivo, significa que o grupo pode ou não ser adicionalmente substituído ou fundido (de modo a formar um sistema policíclico condensado), com um ou mais grupos substituintes que não sejam o hidrogênio. Em certas modalidades, os grupos substituintes são um ou mais grupos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila, arila, heteroarila, cicloalquilalquila, heterocicloalquilalquila, heteroarilal-quila, arilalquila, cicloalquilalquenila, heterocicloalquil-alquenila, arilalquenila, heteroarilalquenila, cicloal-quilheteroalquila, heterocicloalquilheteroalquila, arilheteroalquila, heteroarilheteroalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alcoxialquila,

alcoxícicloalquila, alcoxietero-cicloalquila, alcoxiarila, alcoxieteroarila, alcoxicarbonila, alquilaminocarbonila, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloal-quilóxi, cicloalquenilóxi, heterocicloalquilóxi, heteroci-cloalquenilóxi, arilóxi, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, arilalquilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, ciclo-alquilalquila, heterocicloalquilalquila, arilalquilóxi, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminossulfonila, sulfinila, alquilsulfinila, arilsulfinila, aminossulfinilaminoalquila, $-\text{COOH}$, $-\text{COR}^5$, $-\text{C(O)OR}^5$, CONHR^5 , NHCOR^5 , NHCOOR^5 , NHCONHR^5 , C(=NOH)R^5 , $-\text{SH}$, $-\text{SR}^5$, $-\text{OR}^5$, e acila.

[00118] A “alquila”, como um grupo ou parte de um grupo, refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático reto ou ramificado, preferivelmente uma alquila de C_1 - C_{14} , mais preferivelmente alquila de C_1 - C_{10} , mais preferivelmente ainda C_1 - C_6 , a não ser que de outro modo observado. Os exemplos de substituintes de alquila de C_1 - C_6 retos e ramificados adequados incluem a metila, etila, n-propila, 2-propila, n-butila, sec-butila, t-butila, hexila, e similares. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00119] O “alquilamino” inclui tanto o mono-alquilamino quanto o dialquilamino, a não ser que especificado. O “mono-alquilamino” significa um grupo $-\text{NH-Alquila}$, em que a alquila é como definida acima. O “dialquilamino” significa um grupo $-\text{N(alquila)}_2$, em que cada alquila pode ser igual ou diferente e é, cada uma, como definida neste documento para alquila. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila de C_1 - C_6 . O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00120] O “arilamino” inclui tanto o mono-arilamino quanto o di-arilamino, a não ser que especificado. O mono-arilamino significa um grupo de fórmula arilaNH- , em que a arila é como definida neste documento. O di-arilamino significa um grupo de fórmula $(\text{arila})_2\text{N-}$, onde cada arila pode ser igual ou diferente e é, cada uma,

como definida neste documento para arila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00121] A “acila” significa um grupo alquila-CO-, em que o grupo alquila é conforme descrito neste documento. Os exemplos de acila incluem a acetila e a benzoíla. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila de C₁-C₆. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00122] A “alquenila”, como um grupo ou parte de um grupo, significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e que pode ser reto ou ramificado, preferivelmente tendo 2-14 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-12 átomos de carbono, mais preferivelmente ainda 2-6 átomos de carbono, na cadeia normal. O grupo pode conter uma pluralidade de ligações duplas na cadeia normal e a orientação em torno de cada uma é independentemente E ou Z. Os grupos alquenila ilustrativos incluem, porém não estão limitados à, etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila e nonenila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00123] O “alcóxi” refere-se a um grupo -O-alquila, em que a alquila é definida neste documento. De preferência, o alcóxi é um alcóxi de C₁-C₆. Os exemplos incluem, porém não estão limitados ao, metóxi e etóxi. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00124] O “alquenilóxi” refere-se a um grupo -O-alquenila, em que a alquenila é como definida neste documento. Os grupos alquenilóxi preferidos são os grupos alquenilóxi de C₁-C₆. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00125] O “alquinilóxi” refere-se a um grupo -O-alquinila, em que a alquinila é como definida neste documento. Os grupos alquinilóxi preferidos são os grupos alquinilóxi de C₁-C₆. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00126] A “alcoxicarbonila” refere-se a um grupo -C(O)-O- alquila, em que a alquila é como definida neste documento. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$. Os exemplos incluem, porém não limitados à, metoxicarbonila e etoxicarbonila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00127] A “alquilsulfinila” significa um grupo -S(O)- alquila, em que a alquila é como definida acima. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$. Os grupos alquilsulfinila ilustrativos incluem, porém não limitados à, metilsulfinila e etilsulfinila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00128] A “alquilsulfonila” significa um grupo $\text{-S(O)}_2\text{-}$ alquila, em que a alquila é como definida acima. O grupo alquila é preferivelmente um grupo alquila de $\text{C}_1\text{-C}_6$. Os exemplos incluem, porém não limitados à, metilsulfonila e etilsulfonila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00129] A “alquinila”, como um grupo ou parte de um grupo, significa um grupo hidrocarboneto alifático contendo uma ligação tripla de carbono-carbono e que pode ser reto ou ramificado, preferivelmente tendo de 2-14 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-12 átomos de carbono, mais preferivelmente 2-6 átomos de carbono, na cadeia normal. As estruturas ilustrativas incluem, porém não limitadas à, etinila e propinila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00130] A “alquilaminocarbonila” refere-se a um grupo alquilamino-carbonila em que o alquilamino é como definido acima. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00131] A “cicloalquila” refere-se a um carbociclo saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou fundido ou espiro policíclico, contendo de 3 a 9 carbonos por anel, tal como a ciclopropila, a ciclobutila, a ciclopentila, a cicloexila e similares, a não ser que de outro modo especificado. Ela inclui os sistemas monocíclicos, tais

como a ciclopropila e a cicloexila, os sistemas bicíclicos, tais como a decalina, e os sistemas policíclicos, tais como o adamantano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00132] A “cicloalquenila” significa um sistema de anel monocíclico ou multicíclico, não aromático, contendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e preferivelmente tendo de 5-10 átomos de carbono por anel. Os anéis de ciclo-alquenila monocíclicos ilustrativos incluem a ciclopentenila, a cicloexenila ou a cicloeptenila. O grupo cicloalquenila pode ser substituído por um ou mais grupos substituintes. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00133] A discussão acima de substituintes de alquila e cicloalquila também se aplica às porções de alquila de outros substituintes, tais como, sem limitação, o alcóxi, as alquil aminas, as alquil cetonas, os substituintes de arilalquila, heteroarilalquila, alquilsulfonila e éster alquílico, e similares.

[00134] A “cicloalquilalquila” significa um grupo ciclo-alquila-alquila no qual as porções de cicloalquila e alquila são como anteriormente descritas. Os grupos monociclo-alquilalquila ilustrativos incluem a ciclopropilmetila, a ciclopentilmetila, a cicloexilmetila e a cicloeptilmetila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00135] O “halogênio” representa o cloro, o flúor, o bromo ou o iodo.

[00136] A “heterocicloalquila” refere-se a um anel saturado ou parcialmente saturado, monocíclico, bicíclico, ou policíclico, contendo pelo menos um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, enxofre, oxigênio, preferivelmente de 1 a 3 heteroátomos em pelo menos um anel. Cada anel é preferivelmente de 3 a 10 elementos, mais preferivelmente 4 a 7 elementos. Os exemplos de substituintes de hetero-cicloalquila adequados incluem a pirrolidila, a tetra-idrofurila, a tetraidrotiofuranila, a piperidila, a piperazila, a tetraidropiranila, o morfolino, o 1,3-

diazapano, o 1,4-diazapano, o 1,4-oxazepano, e o 1,4-oxatiapano. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00137] A “heterocicloalquenila” refere-se a uma hetero-cicloalquila conforme descrita acima, porém contendo pelo menos uma ligação dupla. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00138] A “heterocicloalquilalquila” refere-se a um grupo heterocicloalquila-alquila no qual as porções de hetero-cicloalquila e alquila são como anteriormente descritas. Os grupos heterocicloalquilalquila ilustrativos incluem a (2-tetraidrofuril)metila, a (2-tetraidrotiofuranil)metila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00139] A “heteroalquila” refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada, preferivelmente tendo de 2 a 14 carbonos, mais preferivelmente 2 a 10 carbonos, na cadeia, um ou mais destes tendo sido substituídos por um heteroátomo selecionado a partir de S, O, P e N. As heteroalquilas ilustrativas incluem os éteres alquílicos, as alquil aminas secundárias e terciárias, as amidas, os sulfetos de alquila, e similares. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte. Conforme usado neste documento, a referência à cadeia normal, quando usada no contexto de um grupo de ligação com ponte, refere-se à cadeia direta de átomos ligando as duas posições terminais do grupo de ligação com ponte.

[00140] A “arila”, como um grupo ou parte de um grupo, significa (i) um carbociclo opcionalmente substituído, monocíclico, ou policíclico fundido, aromático (a estrutura de anel tendo átomos no anel que são todos carbono), preferivelmente tendo de 5 a 12 átomos por anel. Os exemplos de grupos arila incluem a fenila, a naftila, e similares; (ii) uma porção carbocíclica opcionalmente substituída, parcialmente saturada, bicíclica, aromática, em que uma fenila e um grupo cicloalquila de C₅₋₇ ou cicloalquenila de C₅₋₇ estão fundidos juntos para formar uma

estrutura cíclica, tal como a tetraidronaftila, a indenila ou a indanila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00141] A “arilalquenila” significa um grupo arila-alquenila-, no qual a arila e a alquenila são como anterior-mente definidas. Os grupos arilalquenila ilustrativos incluem a fenilalila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00142] A “arilalquila” significa um grupo arila-alquila-, no qual as porções de arila e alquila são como anteriormente descritas. Os grupos arilalquila preferidos contêm uma porção de alquila de C₁₋₅. Os grupos arilalquila ilustrativos incluem a benzila, a fenetila e a naftelenometila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00143] A “heteroarila”, sozinha ou parte de um grupo, refere-se aos grupos contendo um anel aromático (preferivelmente um anel aromático de 5 ou 6 elementos) tendo um ou mais heteroátomos como átomos do anel no anel aromático, com o restante dos átomos do anel sendo átomos de carbono. Os heteroátomos adequados incluem o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Os exemplos de heteroarila incluem o tiofeno, o benzotiofeno, o benzofurano, o benzimidazol, o benzoxazol, o benzotiazol, o benzisotiazol, o nafto[2,3-b]tiofeno, o furano, a isoindolizina, o xantoleno, a fenoxatina, o pirrol, o imidazol, o pirazol, a piridina, a pirazina, a pirimidina, a piridazina, o indol, o isoindol, o 1H-indazol, a purina, a quinolina, a isoquinolina, a ftalazina, a naftiridina, a quinoxalina, a cinolina, o carbazol, a fenantridina, a acridina, a fenazina, o tiazol, o isotiazol, a fenotiazina, o oxazol, o isooxazol, o furazano, a fenoxazina, a 2-, 3- ou 4-piridila, a 2-, 3-, 4-, 5-, ou 8-quinolina, a 1-, 3-, 4-, ou 5-isoquinolinila, a 1-, 2-, ou 3-indolila, e a 2-, ou 3-tienila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00144] A “heteroarilalquila” significa um grupo hetero-arila-alquila, no qual as porções de heteroarila e alquila são como anteriormente descritas. Os grupos

hetero-arilalquila preferidos contêm uma porção de alquila inferior. Os grupos heteroarilalquila ilustrativos incluem a piridilmetila. O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00145] A “alquila inferior”, como um grupo, significa, a não ser que de outro modo especificado, um grupo hidrocarboneto alifático, o qual pode ser reto ou ramificado, tendo 1 a 6 átomos de carbono na cadeia, mais preferivelmente 1 a 4 carbonos, tal como metila, etila, propila (n-propila ou isopropila) ou butila (n-butila, isobutila ou butila terciária). O grupo pode ser um grupo terminal ou um grupo de ligação com ponte.

[00146] Entende-se que estão incluídas na família de compostos de Fórmula (I) as formas isoméricas, incluindo os diastereoisômeros, os enantiômeros, os tautômeros, e os isômeros geométricos no isômero de configuração “E” ou “Z” ou uma mistura de isômeros E e Z. Entende-se também que algumas formas isoméricas, tais como os diastereoisômeros, os enantiômeros, e os isômeros geométricos, podem ser separadas por métodos físicos e/ou químicos e por aqueles versados na técnica.

[00147] Alguns dos compostos das modalidades divulgadas podem existir como estereoisômeros individuais, racematos, e/ou misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros. Todos os tais estereoisômeros individuais, racematos e suas misturas são pretendidos estarem dentro do escopo da matéria exposta, descrita e reivindicada.

[00148] Adicionalmente, a Fórmula (I) é pretendida cobrir, onde aplicável, as formas dos compostos solvatadas, assim como as não solvatadas. Assim, cada fórmula inclui os compostos tendo a estrutura indicada, incluindo as formas hidratadas, bem como as não hidratadas.

[00149] Além dos compostos da Fórmula (I), os compostos das diversas modalidades incluem os sais, os pró-medica-mentos, os N-óxidos e os metabólitos

farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis de tais metabólitos.

[00150] O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se aos sais que conservam a atividade biológica desejada dos compostos acima identificados, e incluem os sais de adição de ácidos e os sais de adição de bases farmaceuticamente aceitáveis. Os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos de Fórmula (I) podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Os exemplos de tais ácidos inorgânicos são o ácido clorídrico, sulfúrico, e fosfórico. Os ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados a partir das classes de ácidos orgânicos carboxílicos e sulfônicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos, cujos exemplos são o fórmico, o acético, o propiônico, o succínico, o glicólico, o glicônico, o láctico, o málico, o tartárico, o cítrico, o fumárico, o maléico, o alquil sulfônico, o arilsulfônico. Os sais de adição de bases farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos de Fórmula (I) incluem os sais metálicos feitos a partir de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio, e zinco, e os sais orgânicos feitos a partir de bases orgânicas, tais como a colina, a dietanolamina, a morfolina. Os outros exemplos de sais orgânicos são: os sais de amônio, os sais quaternários, tais como o sal de tetrametilamônio; os sais de adição de aminoácidos, tais como os sais com glicina e arginina. Pode ser encontrada informação adicional sobre sais farmaceuticamente aceitáveis no Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edição, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. No caso de agentes que sejam sólidos, entende-se por aqueles versados na técnica que os compostos inventivos, os agentes e os sais podem existir em diferentes formas cristalinas ou polimórficas, todas as quais são pretendidas estarem dentro do escopo da presente invenção e fórmulas especificadas.

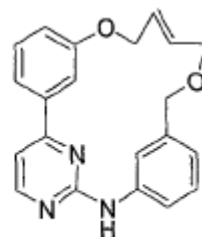
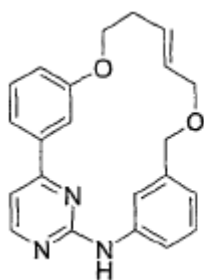
[00151] Um “pró-medicação” significa um composto que é capaz de ser convertido *in vivo*, por meios metabólicos (p.ex., através de hidrólise, redução ou oxidação), em um composto de fórmula (I). Por exemplo, um pró-medicação de éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo hidroxila pode ser capaz de ser convertido por hidrólise *in vivo* na molécula de origem. Os ésteres adequados dos compostos de fórmula (I) contendo um grupo hidroxila são, por exemplo, os acetatos, os citratos, os lactatos, os tartaratos, os malonatos, os oxalatos, os salicilatos, os propionatos, os succinatos, os fumaratos, os maleatos, os metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, os gestisatos, os isetio-natos, os di-*p*-toluoiltartaratos, os metanossulfonatos, os etanossulfonatos, os benzenossulfonatos, os *p*-toluenossulfonatos, os cicloexilsulfamatos e os quinatos. Como um outro exemplo, um pró-medicação de éster de um composto de fórmula (I) contendo um grupo carbóxi pode ser capaz de ser convertido por hidrólise *in vivo* na molécula de origem. (Os exemplos de pró-medicações de ésteres são aqueles descritos por F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987).

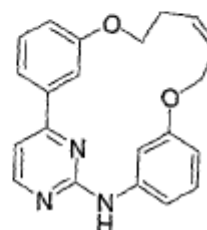
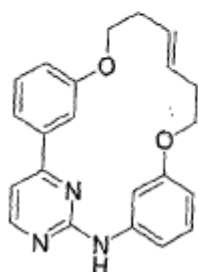
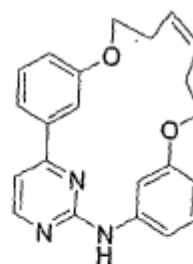
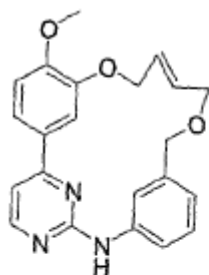
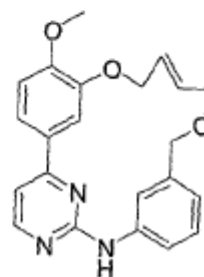
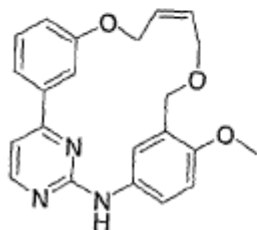
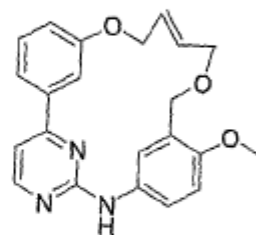
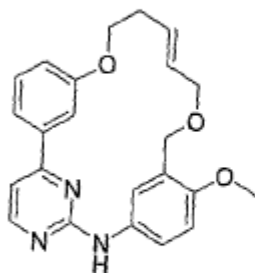
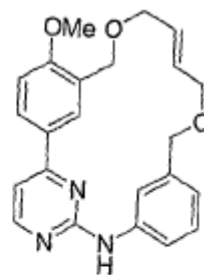
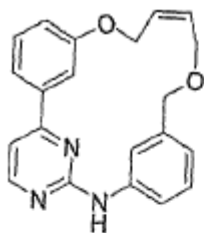
[00152] O termo “quantidade terapeuticamente efetiva” ou “quantidade efetiva” é uma quantidade suficiente para efetuar os resultados clínicos benéficos ou desejados. Uma quantidade efetiva pode ser administrada em uma ou mais administrações. Uma quantidade efetiva é tipicamente suficiente para aliviar, melhorar, estabilizar, reverter, tornar mais lenta ou retardar a progressão do estado de doença.

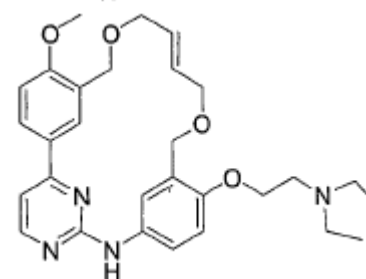
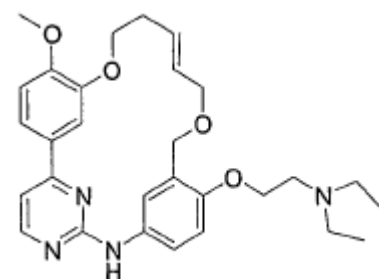
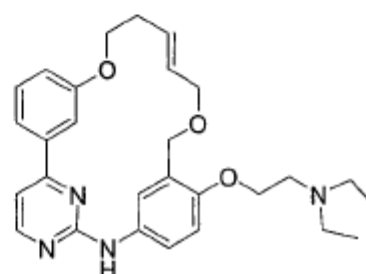
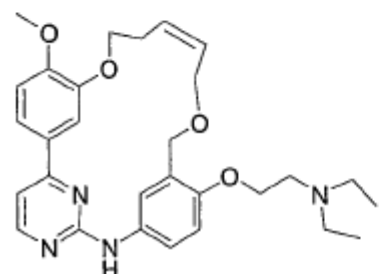
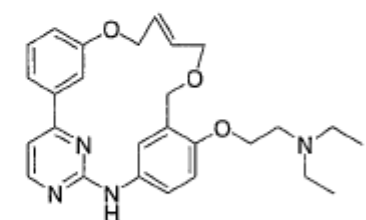
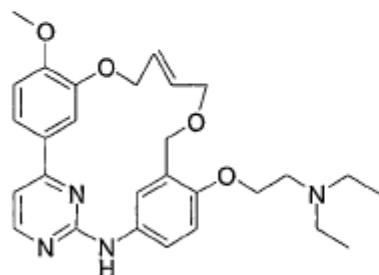
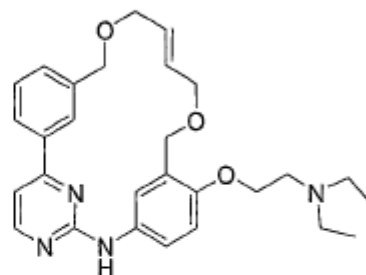
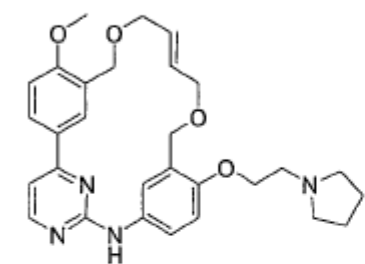
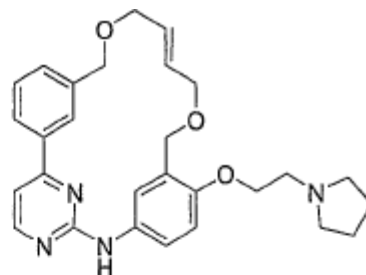
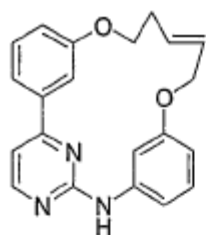
[00153] O termo “cadeia normal” refere-se à cadeia direta que une as duas extremidades de uma porção de ligação. Em referência aos presentes compostos, um grupo alcóxialquila é um grupo heteroalquila contendo um heteroátomo na cadeia normal (neste caso, um átomo de oxigênio). Um grupo amida é também um grupo heteroalquila, porém ele não contém um átomo de oxigênio na cadeia normal (ele tem um átomo de nitrogênio na cadeia normal).

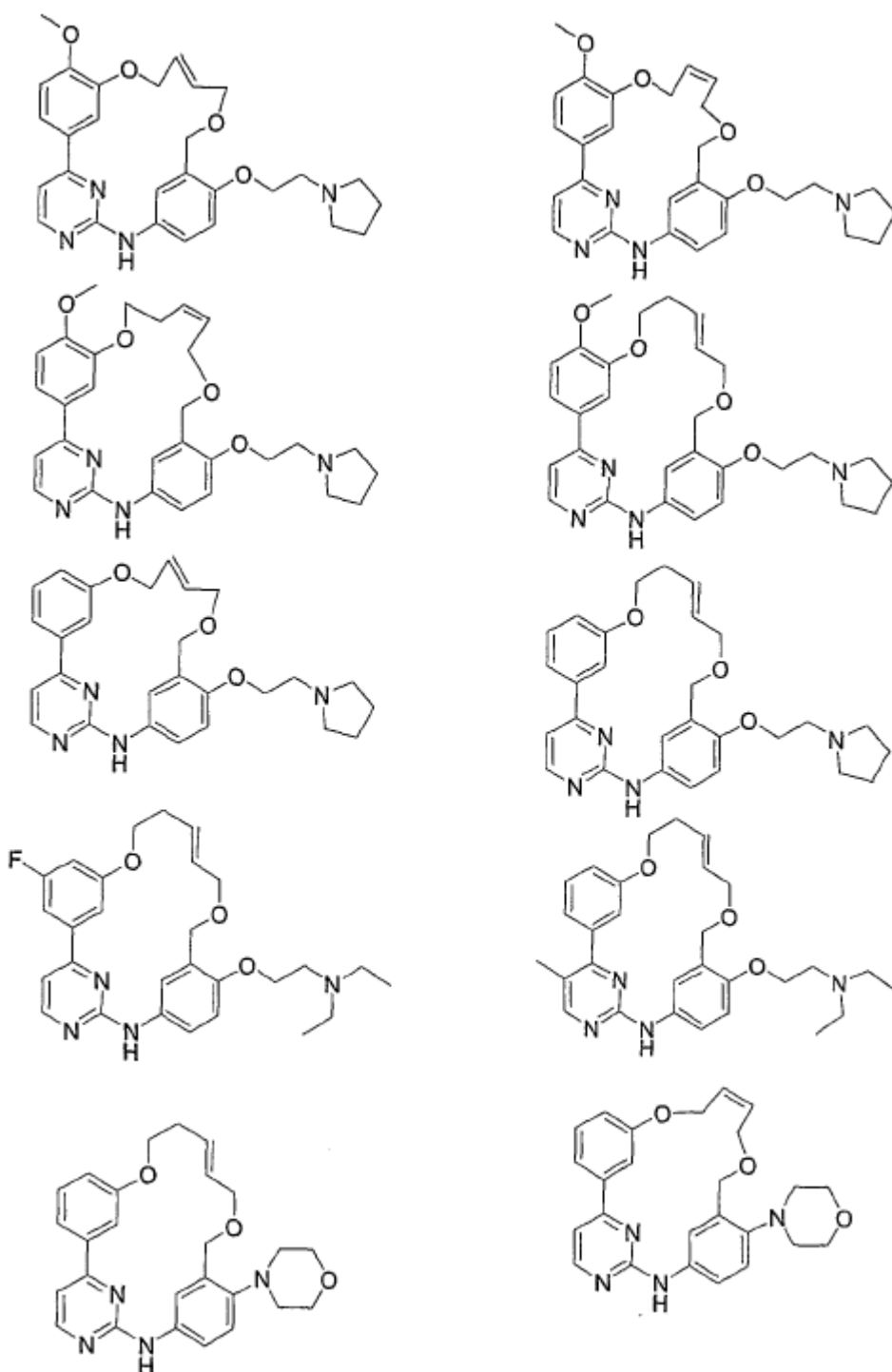
[00154] O termo “equivalente funcional” é pretendido incluir as variantes das espécies de quinases protéicas específicas descritas neste documento. Será entendido que as quinases podem ter isoformas, de modo tal que, embora a estrutura primária, secundária, terciária ou quaternária de uma isoforma da quinase dada seja diferente da quinase prototípica, a molécula mantenha a atividade biológica como uma quinase protéica. As isoformas podem originar-se de variação alélica normal dentro de uma população e incluem as mutações, tais como a substituição, a remoção, a adição, o truncamento, ou a duplicação de aminoácidos. Também estão incluídas dentro do termo “equivalente funcional” as variantes geradas no nível de transcrição. Muitas quinases (incluindo a JAK2 e a CDK2) têm isoformas que se originam da variação de transcrito. Sabe-se também que a FLT3 tem uma isoforma que é o resultado da supressão de exon. Os outros equivalentes funcionais incluem as quinases tendo modificação pós-traducional alterada, tal como a glicosilação.

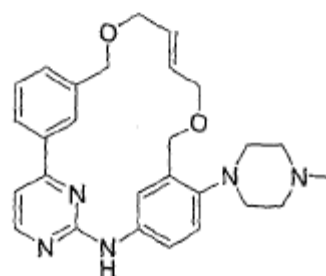
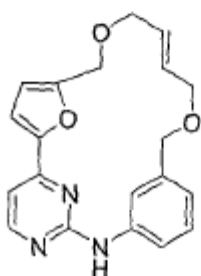
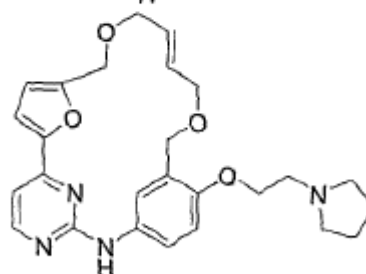
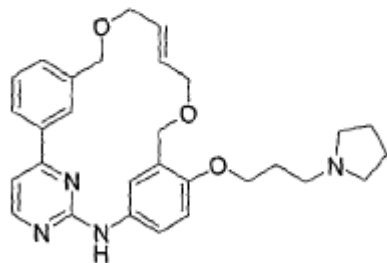
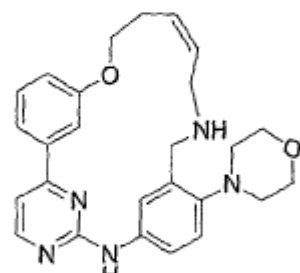
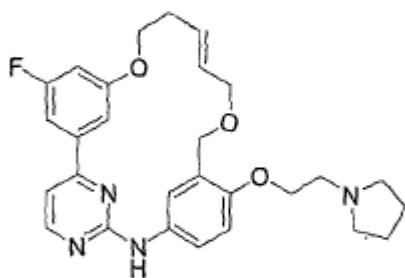
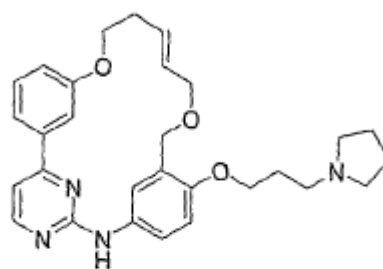
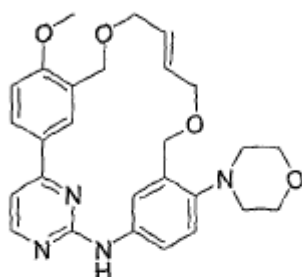
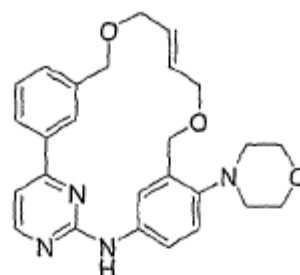
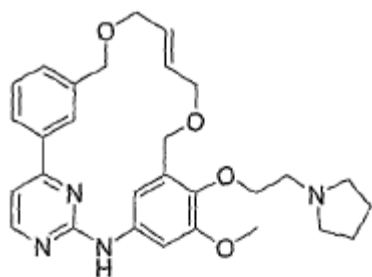
[00155] Os compostos específicos da invenção incluem os que seguem:

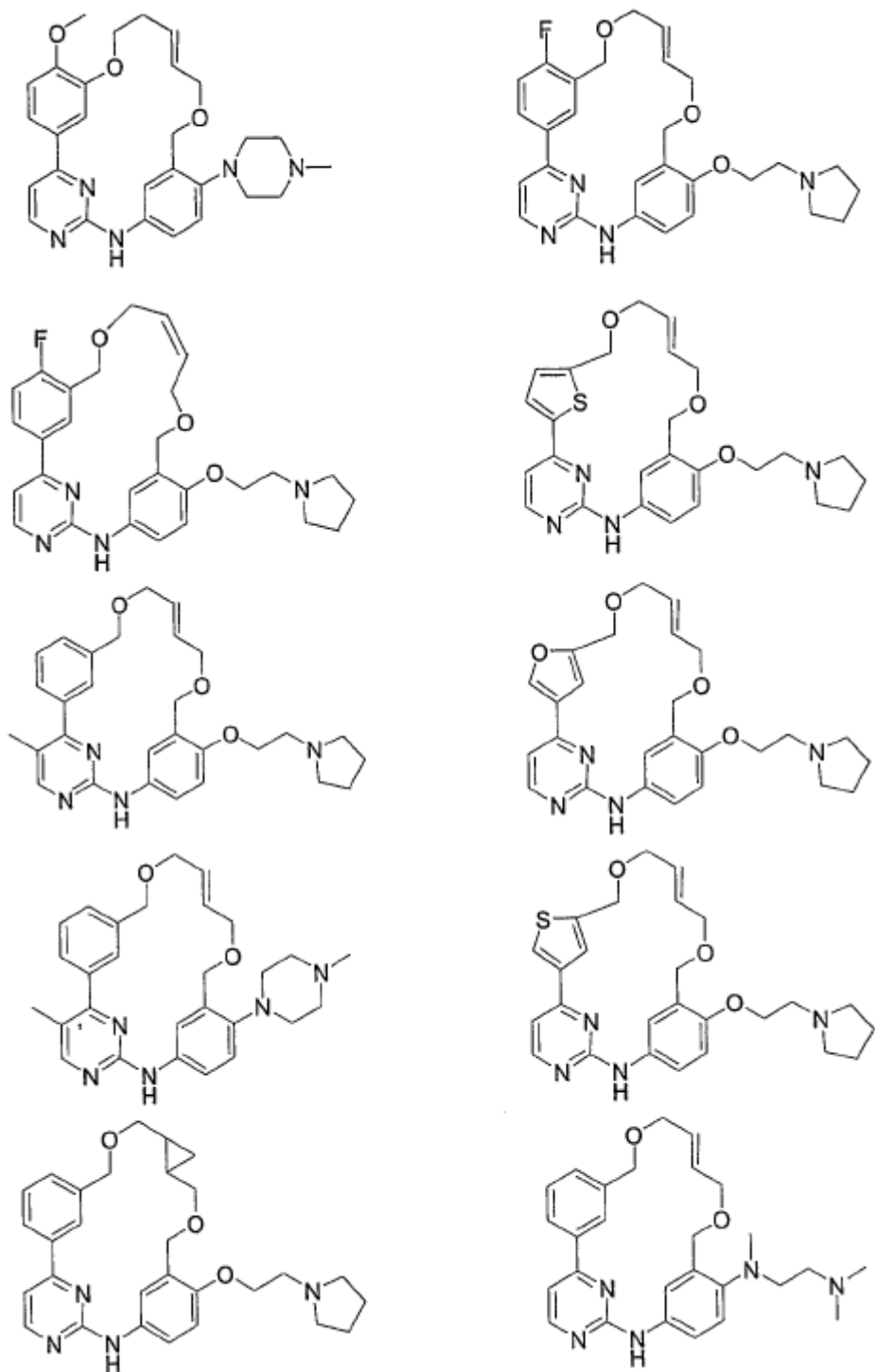


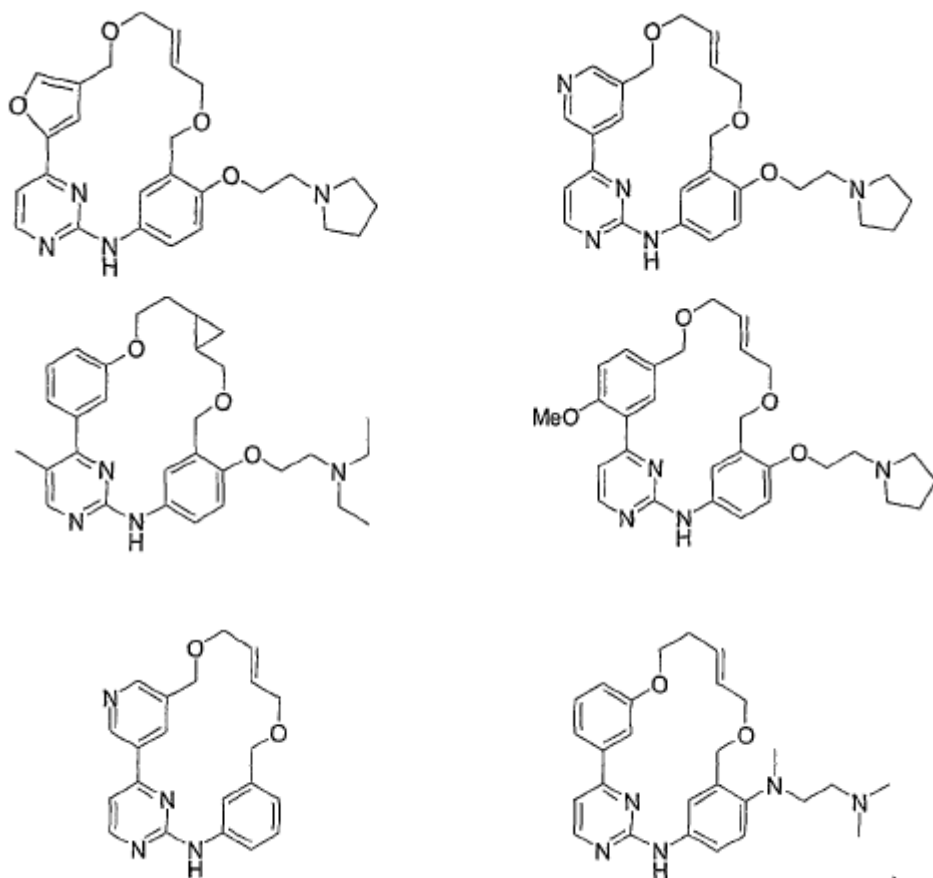












[00156] Os compostos da invenção têm a capacidade de inibir a atividade de certas quinases protéicas. A capacidade de inibir a atividade da quinase pode ser um resultado dos compostos da invenção atuando direta e somente sobre a molécula de quinase para inibir a atividade biológica. Entretanto, entende-se que os compostos podem também atuar, pelo menos parcialmente, sobre cofatores da quinase em questão, que estejam envolvidos no processo de fosforilação. Por exemplo, onde a quinase for dependente de ciclina, um cofator, tal como a ciclina A, está envolvido na trans-ferência de fosfato do ATP (também considerado um cofator propriamente dito) para a molécula de substrato. Os outros cofatores da quinase incluem as espécies iônicas (tais como o zinco e o cálcio), os lipídios (tais como a fosfatidil serina), e os diacilgliceróis.

[00157] Os compostos podem ter atividade contra uma ampla faixa de quinases protéicas. Uma família adequada das quinases protéicas são as quinases

protéicas dependentes de ciclina. Um exemplo das quinases dependentes de ciclina é as quinases CMCG do Grupo I. Os exemplos das quinases CMCG do Grupo I incluem CDC2Hs, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, CAK/MO15, Dm2, Dm2c, Ddc2, DdPRK, LmmCRK1, Pfc2R, EhC2R, CfCdc2R, cdc2+, CDC28, PHO85, KIN28, FpCdc2, MsCdc2B, e OsC2R. Uma quinase CMCG do Grupo I de interesse particular é a CDK2.

[00158] Uma outra família de quinases protéicas é as tirosina quinases protéicas. Um exemplo de tirosina quinases protéicas é uma tirosina quinase protéica do Grupo VII. Os exemplos de tirosina quinase protéica do Grupo VII incluem TYK2, JAK1, JAK2 e HOP. Uma quinase protéica de interesse particular é a tirosina quinase protéica do Grupo VII JAK2. A quinase protéica JAK2 pode incluir uma mutação clonal adquirida única recorrente. Conforme estabelecido anteriormente, esta mutação é observada em uma maioria dos pacientes com policitemia rubra (PV) e em uma proporção significativa de pacientes com outros distúrbios mieloproliferativos, incluindo a trombocitemia essencial (ET) e a mielofibrose idiopática crônica (IMF). Uma mutação típica é uma substituição de valina por fenilalanina na posição 617 (V617F). A incidência desta mutação em pacientes com PV é muito alta (aproximadamente 78% dos pacientes).

[00159] Um outro exemplo de tirosina quinases protéicas é as tirosina quinases protéicas do Grupo XIV. Os exemplos da tirosina quinase protéica do Grupo XIV incluem PDGFR-b, PDGFR-a, CSF1R, c-kit, Flk2, FLT1, FLT2, FLT3 e FLT4. Uma tirosina quinase protéica do Grupo XIV de interesse particular é a FLT3. A quinase FLT3 pode incluir uma mutação. Há evidência experimental e clínica substancial para suportar a hipótese que as mutações de FLT3 são importantes na iniciação ou na manutenção da AML em alguns pacientes. As mutações de ativação da FLT3 resultam em ativação constitutiva da atividade da tirosina quinase FLT3 e podem transformar as células hematopoéticas dependentes de fatores, conforme

evidenciado por conversão em crescimento independente de fator e formação de tumores em camundongos imuno-deficientes. Além disso, a transdução retroviral da medula óssea de murino primária com um cDNA da ITD (duplicação em série interna) de FLT3 derivada de paciente com AML resulta em uma síndrome mieloproliferativa letal. Além disso, a transdução retroviral da medula óssea derivada de camundongos transgênicos com leucemia promielocítica/receptor de ácido retinóico (PML-RAR) com a ITD de FLT3 resulta em um aumento acentuado na incidência de leucemia similar à progranulocítica aguda (APL) em tais camundongos, quando comparados com camundongos que receberam um transplante de medula óssea falsa transduzida. Os Requerentes demonstraram que os inibidores de quinases descritos neste documento são capazes de inibir a FLT3, incluindo a ITD, onde houver uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEYDH na posição de aminoácido 592-601. Em uma modalidade ainda mais específica do método, a FLT3 inclui uma duplicação em série interna. Em uma modalidade ainda mais específica, a duplicação em série interna é uma duplicação dos aminoácidos VDFREYEYDH na posição 592-601.

[00160] A inibição da quinase protéica pode ser efetuada em qualquer de diversos modos bastante conhecidos na técnica. Por exemplo, se for desejada a inibição da quinase protéica in vitro, uma quantidade apropriada do composto da invenção pode ser adicionada a uma solução contendo a quinase. Nas circunstâncias onde for desejado inibir a atividade da quinase em um mamífero, a inibição da quinase tipicamente envolve a administração do composto a um mamífero contendo a quinase.

[00161] Desse modo, os compostos da invenção podem encontrar um número múltiplo de aplicações nas quais pode ser utilizada a sua capacidade de inibir as quinases protéicas do tipo mencionado acima. Por exemplo, os compostos podem ser usados para inibir as quinases protéicas. Os compostos podem também

ser usados no tratamento ou na prevenção de uma condição em um mamífero no qual a inibição de uma quinase protéica e/ou seu cofator previna, iniba ou melhore uma patologia ou sintomatologia da condição.

[00162] Os exemplos de condições que podem ser tratadas por inibição das quinases protéicas incluem o câncer da próstata, o retinoblastoma, o neoplasma maligno da mama, o tumor maligno do cólon, a hiperplasia endometrial, o osteossarcoma, o carcinoma de célula escamosa, o câncer de pulmão de célula não-pequena, o melanoma, o carcinoma de célula do fígado, o neoplasma maligno do pâncreas, a leucemia mielóide, o carcinoma cervical, o tumor fibróide, o adenocarcinoma do cólon, a leucemia de células T, o glioma, o glioblastoma, o oligodendroglioma, o linfoma, o câncer ovariano, a reestenose, o astrocitoma, os neoplasmas da bexiga, os neoplasmas musculoesqueléticos e a Doença de Alzheimer.

[00163] As outras condições que podem ser tratadas por inibição das quinases protéicas incluem as condições tais como os Distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), a metaplasia mielóide, a leucemia mielomonocítica crônica, a leucemia linfocítica aguda, a leucemia eritroblástica aguda, a doença de Hodgkin, o linfoma de células B, a leucemia de células T aguda, o carcinoma de mama, o câncer ovariano, o carcinoma do cólon, o câncer da próstata, o melanoma, as síndromes mielo-displásicas, os quelóides, a insuficiência cardíaca congestiva, a isquemia, a trombose, a hipertrofia cardíaca, a hipertensão pulmonar, e a degeneração retinal.

[00164] As outras condições que podem ser tratadas por inibição das quinases protéicas incluem a leucemia mielóide aguda, a leucemia promielocítica aguda, a leucemia linfocítica aguda, as síndromes mielodisplásicas, a leucocitose, a leucemia mielomonocítica juvenil, a leucemia de células B aguda, a leucemia

mielóide crônica, a leucemia de células T aguda, os distúrbios mieloproliferativos, e a leucemia mielomonocítica crônica.

[00165] Os compostos da invenção podem também ser usados na preparação de um medicamento para tratar uma condição em um animal no qual a inibição de uma quinase protéica pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia ou a sintomatologia da condição. Os compostos da invenção podem também ser usados na preparação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio relacionado à quinase.

[00166] Um exemplo de um distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio proliferativo. Em uma modalidade específica, o distúrbio proliferativo é selecionado a partir do grupo que consiste em distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mielóide aguda, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritroblástica aguda, leucemia de células B aguda, leucocitose, doença de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, carcinoma de mama, câncer ovariano, carcinoma do cólon, câncer da próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicas, quelóides, retinoblastoma, neoplasma maligno da mama, tumor maligno do cólon, hiperplasia endometrial, osteossarcoma, carcinoma de células escamosas, câncer de pulmão de células não-pequenas, melanoma, carcinoma de células do fígado, neoplasma maligno do pâncreas, leucemia mielóide, carcinoma cervical, tumor fibróide, adenocarcinoma do cólon, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, câncer ovariano, reestenose, astrocitoma, neoplasmas da bexiga, e neoplasmas musculoesqueléticos.

[00167] Um exemplo de um distúrbio proliferativo é o câncer. O câncer pode ser um tumor sólido. O tumor sólido pode ser um tumor presente em, ou metastatizado de, um órgão ou tecido selecionado a partir do grupo que consiste em

mama, ovário, cólon, próstata, endométrio, osso, pele, pulmão, fígado, pâncreas, cérvix, cérebro, tecido neural, tecido linfático, vaso sanguíneo, bexiga e músculo.

[00168] Um outro exemplo de um câncer é um câncer hemato-lógico. Os exemplos de cânceres hematológicos incluem a leucemia mielóide aguda, a leucemia promielocítica aguda, a leucemia linfocítica aguda, a síndrome mielodisplásica, a leucocitose, a leucemia mielomonocítica juvenil, a leucemia de células B aguda, a leucemia mielóide crônica, a leucemia de células T aguda, a leucemia mielomonocítica crônica, a metaplasia mielóide, a leucemia mielomonocítica crônica, a leucemia eritroblástica aguda, a doença de Hodgkin, eo linfoma de células B.

[00169] Um outro distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio cardiovascular. Os exemplos de distúrbio cardio-vascular incluem a insuficiência cardíaca congestiva, a isquemia, a trombose, a hipertrofia cardíaca e a reestenose.

[00170] Um outro distúrbio relacionado à quinase é um distúrbio neurodegenerativo. O distúrbio neurodegenerativo pode ser a doença de Alzheimer.

[00171] Os compostos divulgados têm a capacidade de serem usados no tratamento de distúrbios proliferativos. Um exemplo de tal distúrbio é o câncer.

[00172] A administração dos compostos dentro da Fórmula (I) aos seres humanos pode ser por quaisquer dos modos aceitos para a administração enteral, tais como oral ou retal, ou por administração parenteral, tal como as rotas subcutâneas, intramusculares, intravenosas e intradérmicas. A injeção pode ser bolo ou via infusão constante ou intermitente. O composto ativo é tipicamente incluído em um veículo ou diluente farmacologicamente aceitável e em uma quantidade suficiente para distribuir para o paciente uma dose terapêuticamente efetiva. Nas diversas modalidades, o composto inibidor pode ser seletivamente tóxico ou mais tóxico para as células que rapidamente se proliferam, p.ex., os tumores cancerosos, do que para as células normais.

[00173] Conforme usado aqui, o termo 'câncer' é um termo geral, pretendido para incluir o vasto número de condições que são caracterizadas por crescimento anormal descontrolado das células.

[00174] Antecipa-se que os compostos da invenção serão úteis no tratamento de diversos cânceres, incluindo, porém não limitados aos, cânceres ósseos, incluindo o sarcoma de Ewing, o osteossarcoma, o condrossarcoma e similares, tumores do cérebro e do SNC, incluindo o neuroma acústico, os neuroblastomas, o glioma e outros tumores do cérebro, tumores do cordão espinhal, cânceres da mama, cânceres colorretais, adenocarcinomas colorretais avançados, cânceres endócrinos, incluindo o carcinoma adrenocortical, o câncer pancreático, o câncer pituitário, o câncer da tireóide, o câncer da paratireóide, o câncer do timo, o neoplasma endócrino múltiplo, cânceres gastrointestinais, incluindo o câncer de estômago, o câncer esofágico, o câncer do intestino delgado, o câncer de fígado, o câncer do duto biliar hepático extra, o tumor carcinóide gastrointestinal, o câncer da vesícula biliar, cânceres geniturinários, incluindo o câncer testicular, o câncer peniano, o câncer da próstata, cânceres ginecológicos, incluindo o câncer cervical, o câncer ovariano, o câncer vaginal, o câncer do útero/endométrio, o câncer da vulva, o câncer trofoblástico gestacional, o câncer da tuba de falópio, o sarcoma uterino, cânceres da cabeça e do pescoço, incluindo o câncer da cavidade oral, o câncer dos lábios, o câncer da glândula salivar, o câncer da laringe, o câncer da hipofaringe, o câncer da orofaringe, o câncer nasal, o câncer paranasal, o câncer da nasofaringe, leucemias, incluindo a leucemia da infância, a leucemia linfocítica aguda, a leucemia mielóide aguda, a leucemia linfocítica crônica, a leucemia mielóide crônica, a leucemia de células pilosas, a leucemia promielocítica aguda, a leucemia de células plasmáticas, os mielomas, distúrbios hematológicos, incluindo as síndromes mielodisplásicas, distúrbios mieloproliferativos, anemia aplástica, anemia de Fanconi, Macroglobulinemia de Waldenstroms, cânceres do pulmão, incluindo o câncer do

pulmão de células pequenas, o câncer do pulmão de células não-pequenas, linfomas, incluindo a doença de Hodgkin, o linfoma não-Hodgkin, o linfoma de células T cutâneas, o linfoma de células T periféricas, o linfoma de células B, o linfoma de Burkitt, o Linfoma relacionado à AIDS, cânceres dos olhos, incluindo o retinoblastoma, o melanoma intra-ocular, cânceres da pele, incluindo o melanoma, o câncer de pele que não é melanoma, o câncer de células de Merkel, sarcomas de tecidos moles, tais como o sarcoma de tecido mole da infância, o sarcoma de tecido mole de adulto, o sarcoma de Kaposi, cânceres do sistema urinário, incluindo o câncer do rim, o tumor de Wilms, o câncer da bexiga, o câncer uretral, e o câncer de células transicionais. Os cânceres ilustrativos que podem ser tratados pelos compostos desta invenção incluem o Câncer hematológico, tal como os distúrbios mieloproliferativos (mielofibrose idiopática, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica), a metaplasia mielóide, a leucemia mielomonocítica crônica, a leucemia linfocítica aguda, a leucemia eritroblástica aguda, a doença de Hodgkin e Não Hodgkins, o linfoma de células B, a leucemia de células T aguda, as síndromes mielodisplásicas, o distúrbio de células plasmáticas, a leucemia de células pilosas, o sarcoma de Kaposi, o linfoma; o câncer ginecológico, tal como o carcinoma da mama, o câncer ovariano, o câncer cervical, o câncer vaginal e da vulva, a hiperplasia endometrial; o câncer do trato gastrointestinal, tal como o carcinoma colorretal, os pólipos, o câncer do fígado, o câncer gástrico, o câncer pancreático, o câncer da vesícula biliar; o câncer do trato urinário, tal como o câncer da próstata, o câncer do rim e renal; o câncer da bexiga urinária, o câncer uretral, o câncer peniano; o câncer de pele, tal como o melanoma; o tumor do cérebro, tal como o glioblastoma, o neuroblastoma, o astrocitoma, o ependimoma, os gliomas do tronco cerebral, o meduloblastoma, os meningiomas, o astrocitoma, o oligodendroglioma; o câncer da cabeça e do pescoço, tal como o carcinoma nasofaríngeo, o carcinoma laríngeo; o câncer do trato respiratório, tal como o

carcinoma de pulmão (NSCLC e SCLC), o mesotelioma; a doença do olho, tal como o retinoblastoma; as doenças musculoesqueléticas, tais como o osteossarcoma, o neoplasma musculoesquelético; o carcinoma de células escamosas e o tumor fibróide.

[00175] Os cânceres ilustrativos que podem ser tratados pelos compostos desta invenção incluem, porém não estão limitados ao, câncer da bexiga, câncer de mama, câncer cervical, câncer colorretal, câncer do cólon, câncer gástrico, neuroblastoma, retinoblastoma, câncer ovariano, câncer pancreático, leucemia, linfoma, câncer da próstata e câncer de pulmão.

[00176] Os cânceres ilustrativos que podem ser tratados pelos compostos desta invenção são o câncer de cólon, o câncer colorretal, o câncer pancreático e o câncer cervical.

[00177] Os cânceres ilustrativos ainda adicionais que podem ser tratados pelos compostos da presente invenção incluem, porém não estão limitados ao, linfoma de células B (p.ex., o linfoma de Burkitt), leucemia (p.ex., a leucemia promielocítica aguda, a eritroleucemia), linfoma de células T cutâneas (CTCL) e linfoma de células T periféricas.

[00178] Os cânceres ilustrativos ainda adicionais que podem ser tratados pelos compostos da presente invenção incluem os tumores sólidos e as malignidades hematológicas.

[00179] Antecipa-se que, em virtude de sua inibição da JAK2, os compostos da invenção também serão úteis no tratamento de diversos distúrbios mieloproliferativos, os quais podem incluir a policitemia rubra, a trombocitemia essencial e a mielofibrose idiopática.

[00180] Na utilização dos compostos da invenção, eles podem ser administrados em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível. Alguém versado na técnica de preparar as formulações pode prontamente selecionar a forma e o modo adequados de administração, dependendo das características

particulares do composto selecionado, da condição a ser tratada, do estágio da condição a ser tratada e de outras circunstâncias relevantes. Nós referimos o leitor ao Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19^a edição, Mack Publishing Co. (1995) para informação adicional.

[00181] Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou na forma de uma composição farma-cêutica em combinação com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Os compostos da invenção, embora efetivos por si mesmos, são tipicamente formulados e administrados na forma de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, visto que estas formas são tipicamente mais estáveis, mais facilmente cristalizadas e têm solubilidade aumentada.

[00182] Os compostos são, entretanto, tipicamente usados na forma de composições farmacêuticas que são formuladas dependendo do modo de administração desejado. Como tal, em uma modalidade adicional, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica incluindo um composto de Fórmula (I) e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições são preparadas nos modos bastante conhecidos na técnica.

[00183] A invenção, em outras modalidades, proporciona um pacote ou kit farmacêutico compreendendo um ou mais recipientes enchidos com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas da invenção. Em tal pacote ou kit pode ser encontrado um recipiente tendo uma dosagem de unidade do(s) agente(s). Estes kits podem incluir uma composição compreendendo um agente efetivo, como concentrados (incluindo as composições liofilizadas) que possam ser diluídos adicionalmente antes do uso, ou eles podem ser proporcionados na concentração de uso, onde os frascos pequenos podem incluir uma ou mais dosagens. Convenientemente, nos kits, as dosagens individuais podem ser proporcionadas em frascos estéreis, de modo que o médico possa empregar os frascos pequenos diretamente,

onde os frascos pequenos terão a quantidade e a concentração desejadas de agente(s). Diversos materiais escritos podem estar associados com tal(is) recipiente(s), tais como instruções para uso, ou uma observação na forma prescrita por uma agência governamental que regule a fabricação, o uso ou a venda de substâncias farmacêuticas ou produtos biológicos, observação esta que reflita a aprovação pela agência da fabricação, do uso ou da venda para administração humana.

[00184] Os compostos da invenção podem ser usados ou administrados em combinação com um ou mais fármacos adicionais que sejam fármacos e/ou procedimentos anticâncer (p.ex., cirurgia, radioterapia) para o tratamento do distúrbio/doenças mencionados. Os componentes podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas. Se administrados em formulações separadas, os compostos da invenção podem ser administrados seqüencial ou simultaneamente com o(s) outro(s) fármacos.

[00185] Além de serem capazes de serem administrados em combinação com um ou mais fármacos adicionais que incluam os fármacos anticâncer, os compostos da invenção podem ser usados em uma terapia de combinação. Quando isto for feito, os compostos são tipicamente administrados em combinação um com o outro. Desse modo, um ou mais dos compostos da invenção podem ser administrados simultaneamente (como uma preparação combinada) ou sequencialmente para atingir o efeito desejado. Isto é especialmente desejável onde o perfil terapêutico de cada composto for diferente, de modo tal que o efeito combinado dos dois fármacos proporcione um resultado terapêutico aperfeiçoado.

[00186] As composições farmacêuticas desta invenção para a injeção parenteral compreendem as soluções, as dispersões, as suspensões ou as emulsões aquosas ou não aquosas, estéreis, farmaceuticamente aceitáveis, bem como os pós estéreis para a reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis

estéreis exatamente antes do uso. Os exemplos de carreadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos, adequados, incluem a água, o etanol, os polióis (tais como o glicerol, o propileno glicol, o polietileno glicol, e similares), e as misturas adequadas deles, os óleos vegetais (tais como o azeite de oliva), e os ésteres orgânicos injetáveis, tais como o oleato de etila. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, através do uso de materiais de revestimento, tais como a lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula desejado, no caso das dispersões, e pelo uso de tensoativos.

[00187] Estas composições podem também conter adjuvantes, tais como conservante, agentes molhantes, agentes emulsi-ficantes, e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada pela inclusão de diversos agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, o parabeno, o clorobutanol, o ácido fenol sórbico, e simi-lares. Pode também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como os açúcares, o cloreto de sódio, e similares. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser efetuada pela inclusão de agentes que retardem a absorção, tal como o monoestearato de alumínio e a gelatina.

[00188] Se desejado, e para uma distribuição mais efetiva, os compostos podem ser incorporados em sistemas de distribuição de liberação lenta ou alvejados, tais como as matrizes poliméricas, os lipossomos, e as microesferas.

[00189] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, pela filtração através de um filtro retentor bacteriano, ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que possam ser dissolvidas ou dispersas em água estéril, ou outro meio injetável estéril, exatamente antes do uso.

[00190] As formas de dosagens sólidas para a administração oral incluem as cápsulas, os comprimidos, as pílulas, os pós, e os grânulos. Em tais formas de

dosagens sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável, inerte, tal como o citrato de sódio ou o fosfato de dicálcio, e/ou a) cargas ou extensores, tais como os amidos, a lactose, a sacarose, a glicose, o manitol, e o ácido silícico, b) aglutinantes, tais como, por exemplo, a carboximetilcelulose, os alginatos, a gelatina, a polivinilpirrolidona, a sacarose, e a acácia, c) umectantes, tais como o glicerol, d) agentes desintegrantes, tais como o ágar-ágar, o carbonato de cálcio, o amido de batata ou de tapioca, o ácido algínico, certos silicatos, e o carbonato de sódio, e) agentes retardadores de solução, tais como a parafina, f) aceleradores da absorção, tais como os compostos de amônio quaternário, g) agentes molhantes, tais como, por exemplo, o álcool cetílico e o monoestearato de glicerol, h) absorventes, tais como o caulim e a argila bentonita, e i) lubrificantes, tais como o talco, o estearato de cálcio, o estearato de magnésio, os polietileno glicóis sólidos, o lauril sulfato de sódio, e as suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes de tamponamento.

[00191] As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas gelatinosas de recheio mole e duro, usando tais excipientes como a lactose, bem como polietileno glicóis de altos pesos moleculares e similares.

[00192] As formas de dosagens sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e coberturas externas, tais como os revestimentos entéricos e outros revestimentos bastante conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes de opacificação e podem também ser de uma composição que elas liberem o(s) ingrediente(s) ativo(s) somente, ou preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, em um modo retardado. Os exemplos das composições de incorporação que podem ser usadas incluem as substâncias poliméricas e as ceras.

[00193] Se desejado, e para uma distribuição mais efetiva, os compostos podem ser incorporados em sistemas de distribuição de liberação lenta ou alvejados, tais como as matrizes poliméricas, os lipossomos, e as microesferas.

[00194] Os compostos ativos podem também estar na forma microencapsulada, se apropriado, com um ou mais dos excipientes acima mencionados.

[00195] As formas de dosagens líquidas para a administração oral incluem as emulsões, as soluções, as suspensões, os xaropes e os elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagens líquidas podem conter os diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como, por exemplo, a água e outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como o álcool etílico, o álcool isopropílico, o carbonato de etila, o acetato de etila, o álcool benzílico, o benzoato de benzila, o propileno glicol, o 1,3-butileno glicol, a dimetil formamida, os óleos (em particular, os óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona, e gergelim), o glicerol, o álcool tetraidrofurfurílico, os polietileno glicóis e os ésteres de ácidos graxos de sorbitan, e as suas misturas.

[00196] Além dos diluentes, as composições orais podem também incluir adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes, e perfumantes.

[00197] As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão, como por exemplo, os álcoois isoestearílicos etoxilados, o polioxietileno sorbitol e os ésteres de sorbitan, a celulose microcristalina, o metaidróxido de alumínio, a bentonita, o ágar-ágar, e o tragacanto, e as suas misturas.

[00198] As composições para a administração retal ou vaginal são preferivelmente os supositórios, os quais podem ser preparados por mistura dos

compostos desta invenção com excipientes ou veículos não irritantes, adequados, tais como a manteiga de cacau, o polietileno glicol ou uma cera de supositório, os quais são sólidos na temperatura ambiente, porém líquidos na temperatura do corpo e, portanto, derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

[00199] As formas de dosagens para a administração tópica de um composto desta invenção incluem os pós, os emplastros, os sprays, os ungüentos e os inalantes. O composto ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes, tampões, ou propulsores necessários que possam ser requeridos.

[00200] A quantidade de composto administrado preferivelmente tratará ou reduzirá ou aliviará a condição. Uma quantidade terapeuticamente efetiva pode ser prontamente determinada por um diagnosticador assistente, pelo uso de técnicas convencionais e por observação dos resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade terapeuticamente efetiva, diversos fatores são para serem considerados, incluindo, porém não limitados à espécie de animal, seu tamanho, idade e saúde geral, à condição específica envolvida, à gravidade da condição, à resposta do paciente ao tratamento, ao composto particular administrado, ao modo de administração, à biodisponibilidade da preparação administrada, ao regime de dose selecionado, ao uso de outras medicações e outras circunstâncias relevantes.

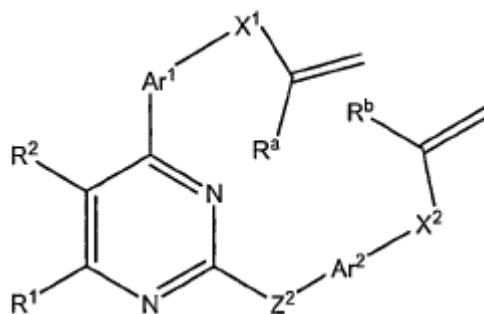
[00201] Uma dosagem preferida será uma faixa de cerca de 0,01 a 300 mg por quilograma de peso do corpo por dia. Uma dosagem mais preferida estará na faixa de 0,1 a 100 mg por quilograma de peso do corpo por dia, mais preferivelmente de 0,2 a 80 mg por quilograma de peso do corpo por dia, ainda mais preferivelmente 0,2 a 50 mg por quilograma de peso do corpo por dia. Uma dose adequada pode ser administrada em múltiplas subdoses por dia.

[00202] Conforme acima discutido, os compostos das modalidades podem ser úteis para o tratamento de doenças proliferativas. Os exemplos de tais doenças ou condições proliferativas de células incluem o câncer (incluindo quaisquer metástases), a psoríase, e os distúrbios proliferativos de células do músculo liso, tais como a reestenose. Os compostos inventivos podem ser particularmente úteis para o tratamento de tumores, tais como o câncer de mama, o câncer de cólon, o câncer de pulmão, o câncer ovariano, o câncer da próstata, o câncer da cabeça e/ou do pescoço, ou o câncer renal, gástrico, pancreático e o câncer do cérebro, bem como as malignidades hematológicas, tais como o linfoma e a leucemia. Além disso, os compostos inventivos podem ser úteis para o tratamento de uma doença proliferativa que seja refratária ao tratamento com outros fármacos anticâncer; e para o tratamento de condições hiperproliferativas, tais como as leucemias, a psoríase e a reestenose. Em outras modalidades, os compostos desta invenção podem ser usados para tratar as condições pré-câncer ou a hiperplasia, incluindo a polipose adenomatosa familiar, os pólipos adenomatosos colônicos, a displasia mielóide, a displasia endometrial, a hiperplasia endometrial com atipia, a displasia cervical, a neoplasia intra-epitelial vaginal, a hiperplasia prostática benigna, os papilomas da laringe, a ceratose actínica e solar, a ceratose seborréica e o ceratoacantoma.

SÍNTESE DOS MACROCICLOS DE PIRIMIDINA

[00203] Conforme discutido acima, a invenção proporciona um método de síntese de um composto de fórmula (I), o método incluindo as etapas de:

- (a) proporcionar um composto da fórmula



onde R^1 , R^2 , R^a , R^b , Z^2 , Ar^1 , Ar^2 , X^1 e X^2 são como definidos acima;

(b) submeter o composto à metátese de fechamento do anel;

(c) opcionalmente reagir a ligação dupla assim formada para formar um grupo cicloalquila.

[00204] Os métodos da invenção envolvem a ciclização de um composto de dieno da fórmula descrita acima, o qual pode ser produzido usando os procedimentos bastante conhecidos na técnica ou pelos detalhados abaixo. A escolha exata do método usado para produzir o dieno para a ciclização dependerá do dieno selecionado e os métodos de síntese dos dienos estão dentro da habilidade do destinatário versado. O composto pode ser reagido em sua forma livre, embora seja típico que ele seja primeiramente convertido em um sal de ácido adequado. Os sais de ácidos são bem conhecidos, conforme é discutido acima, com o sal de cloridrato e o sal de ácido trifluoracético sendo verificados ser particularmente adequados.

[00205] Assim que o dieno de uma fórmula apropriada tiver sido proporcionado, conforme acima discutido, ele é então submetido à metátese de fechamento do anel usando condições padrões. Diversos catalisadores são bastante sabidos serem adequados para a metátese de fechamento do anel, incluindo diversos catalisadores à base de rutênio. Os catalisadores à base de rutênio adequados incluem os catalisadores à base de rutênio bem conhecidos, usados nas reações de metátese de olefinas, tais como o catalisador de Grubb (primeira e segunda geração), o catalisador de Hoveyda (primeira e segunda geração) e o

catalisador de Nolan. Em cada situação, pode ser necessário preparar ajustes apropriados nas condições de reação, para permitir que o fechamento do anel ocorra. Em uma modalidade específica, o catalisador é o catalisador de Grubb de segunda geração.

[00206] Os catalisadores à base de rutênio, úteis para a etapa de ciclização por metátese, conforme discutido acima, são todos catalisadores conhecidos que podem ser obtidos por técnicas sintéticas conhecidas. Por exemplo, ver as referências a seguir quanto aos exemplos de catalisadores à base de rutênio:

Organometallics 2002, 21, 671; 1999, 18, 5416; e 1998, 17, 2758;

J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 6543; 1999, 121, 791; 1999, 121, 2674; 2002, 124, 4954; 1998, 120, 2484; 1997, 119, 3887; 1996, 118, 100; e 1996, 118, 9606

J. Org. Chem. 1998, 63, 9904; e 1999, 64, 7202;

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1998, 37, 2685; 1995, 34, 2038; 2000, 39, 3012 e 2002, 41, 4038;

Pats. U.S. Nos 5.811.515; 6.306.987 B1; e 6.608.027 B1.

[00207] A razão de dieno para catalisador pode variar amplamente, conforme seria claro para um destinatário versado na técnica. Todavia, uma razão adequada é tal que a razão seja de 100:1 a 1:1. Uma razão particularmente adequada é de 20:1 a 2:1. Uma razão mais específica é de 20:1 a 10:1.

[00208] A etapa de metátese de fechamento do anel pode ser realizada sobre uma ampla faixa de temperaturas, com a faixa de temperaturas sendo tipicamente escolhida com base no dieno que está sendo ciclizado, no tempo de reação, e no catalisador escolhido. Em uma modalidade, a reação é efetuada em uma temperatura de 20 a 200°C. Em uma outra modalidade, a temperatura é de 30 a 120°C. Em uma outra modalidade, a temperatura está na faixa de 30 a 50°C. Em uma modalidade específica, a temperatura é 40°C.

[00209] A etapa de fechamento do anel pode ser realizada na presença de qualquer solvente não interferente adequado, que não interfira com a reação. Um destinatário versado na área pode prontamente selecionar os solventes adequados que não interferem com a reação, entretanto, os exemplos de solventes adequados incluem os alcanos, tais como o n-pentano, o n-hexano ou o n-heptano, os hidrocarbonetos aromáticos, tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno, os hidrocarbonetos clorados, tais como o diclorometano, o triclorometano, o tetraclorometano ou o dicloroetano, os solventes de éteres, tais como o tetraidrofurano, o 2-metil-tetraidrofurano, o 3-metil-tetraidrofurano, o éter ciclo-pentil metílico, o éter metil terc-butilico, o éter dimetílico, o éter dietílico ou o dioxano e o álcool metílico. Um exemplo de um solvente específico é o diclorometano.

[00210] A etapa de metátese de fechamento do anel pode ser efetuada sobre uma ampla faixa de diluições do dieno no solvente, com a razão de dieno para diluente tipicamente estando na faixa de 1:4000 em peso a 1:25 em peso. Em uma outra modalidade, a razão é de 1:200 em peso a 1:50 em peso.

[00211] A etapa de cicloalquilação pode ser efetuada usando qualquer agente de cicloalquilação bastante conhecido na técnica. Um exemplo de um agente de cicloalquilação adequado é um agente de ciclopropanação. Os exemplos de agentes de ciclopropanação são bastante conhecidos na técnica e incluem o diazometano e os carbenos. O uso destes agentes é bastante conhecido e está dentro do escopo de um destinatário versado ser capaz de realizar as reações deste tipo.

[00212] As reações de cicloalquilação são tipicamente efetuadas em um solvente não interferente, tal como a acetonitrila, as misturas de acetato de etila/hexano, o acetato de etila, o tetraidrofurano, o éter, o tolueno, a acetona, o tetracloreto de carbono, e o diclorometano ou as suas misturas. Será apreciado por aqueles versados na técnica que uma faixa de solventes seria, na realidade, adequada para uso na condução da reação da invenção. Em qualquer caso

específico, um solvente ótimo pode ser identificado por ensaio e experimento, usando os solventes acima mencionados e outros.

[00213] Os agentes das diversas modalidades podem ser preparados usando as rotas de reação e os esquemas de síntese como descritos abaixo, empregando as práticas disponíveis na técnica, usando materiais de partida que estão prontamente disponíveis. A preparação dos compostos particulares das modalidades é descrita em detalhe nos exemplos a seguir, porém o técnico reconhecerá que as reações químicas descritas podem ser prontamente adaptadas para preparar os diversos outros agentes das diversas modalidades. Por exemplo, a síntese dos compostos não exemplificados pode ser efetuada com êxito por modificações aparentes para aqueles versados na técnica, p.ex., protegendo apropriadamente os grupos interferentes, alterando para outros reagentes adequados conhecidos na técnica, ou fazendo modificações de rotina das condições de reação. Uma lista de grupos protetores adequados na síntese orgânica pode ser encontrada em T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª, John Wiley & Sons, 1991. Alternativamente, as outras reações divulgadas neste documento ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para preparar os outros compostos das diversas modalidades.

[00214] Os reagentes úteis para sintetizar os compostos podem ser obtidos ou preparados de acordo com as práticas conhecidas na técnica.

[00215] Nos exemplos descritos abaixo, a não ser que de outro modo indicado, todas as temperaturas na descrição que se segue são em graus Celsius e todas as partes e porcentagens são em peso, a não ser que indicado de outro modo.

[00216] Os diversos materiais de partida e os outros reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company ou Lancaster Synthesis Ltd., e usados sem purificação adicional, a não ser que de outro modo indicado. O tetraidrofurano (THF) e a N,N-dimetil-formamida (DMF) foram

adquiridos da Aldrich em frascos SureSeal e usados conforme recebidos. Todos os solventes foram purificados por utilização de métodos padrões na técnica, a não ser que de outro modo indicado.

[00217] As reações apresentadas abaixo foram efetuadas sob uma pressão positiva de nitrogênio, argônio ou com um tubo de secagem, na temperatura ambiente (a não ser que de outro modo estabelecido), em solventes anidros, e os frascos de reação foram adaptados com septos de borracha para a introdução dos substratos e dos reagentes via seringa. Os artigos de vidro foram secados em forno e/ou secados por calor. A cromatografia de camada fina analítica foi efetuada sobre placas de sílica gel 60 F 254 apoiadas em vidro (E Merck (0,25 mm)) e eluída com as razões apropriadas de solventes (v/v). As reações foram testadas por TLC e terminadas conforme julgadas pelo consumo de material de partida.

[00218] As placas de TLC foram visualizadas através de absorção por UV ou com um reagente de spray de p-anisaldeído ou um reagente de ácido fosfomolibdico (Aldrich Chemical, 20% em peso em etanol), que foi ativado com calor, ou por coloração em uma câmara de iodo. As preparações foram tipicamente feitas duplicando-se o volume de reação com o solvente de reação ou o solvente de extração e então se lavando com as soluções aquosas indicadas usando 25% em volume do volume de extração (a não ser que de outro modo indicado). As soluções de produto foram secadas sobre sulfato de sódio anidro, antes da filtração, e a evaporação dos solventes foi feita sob pressão reduzida, sobre um evaporador rotativo, e registrada como solventes removidos em vácuo. A cromatografia em coluna flash [Still e col., J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] foi conduzida usando sílica gel flash grau Merck E (47-61 mm) e uma razão de sílica gel:material bruto de cerca de 20:1 a 50:1, a não ser que de outro modo estabelecido. A hidrogenólise foi feita na pressão indicada ou na pressão ambiente.

[00219] Os espectros de RMN ^1H foram registrados em um instrumento Bruker operando a 400 MHz, e os espectros de RMN- ^{13}C foram registrados operando a 100 MHz. Os espectros de RMN são obtidos como soluções de CDCl_3 (registradas em ppm), usando clorofórmio como o padrão de referência (7,27 ppm e 77,00 ppm) ou o CD_3OD (3,4 e 4,8 ppm e 49,3 ppm), ou um padrão de tetrametilsilano interno (0,00 ppm), quando apropriado. Os outros solventes da RMN foram usados conforme necessitados. Quando as multiplicidades dos picos forem registradas, as abreviações a seguir são usadas: s = singlete, d = dublete, t = triplete, m = multiplete, br = ampliado, dd = dublete de dubletes, dt = dublete de tripletes. As constantes de acoplamento, quando dadas, são registradas em Hertz.

[00220] Os espectros de massa foram obtidos usando LC/MS em ESI ou APCI. Todos os pontos de fusão não estão corrigidos.

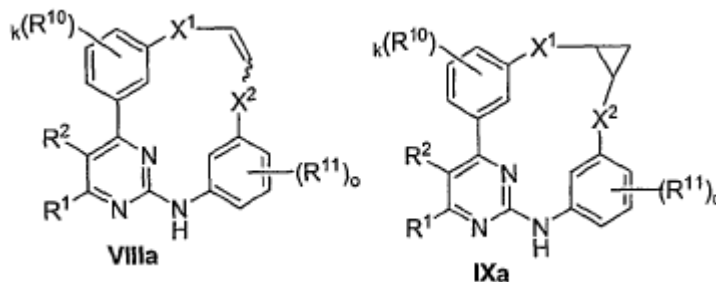
[00221] Todos os produtos finais tinham mais do que 90% de pureza (por HPLC em comprimentos de ondas de 220 nm e 254 nm).

[00222] Os exemplos a seguir são pretendidos para ilustrar as modalidades divulgadas e não são para serem interpretados como sendo limitações para elas. Podem ser preparados compostos adicionais, diferentes daqueles descritos abaixo, usando o esquema de reação descrito a seguir ou as variações ou as modificações apropriadas dele.

ESQUEMA SINTÉTICO GERAL

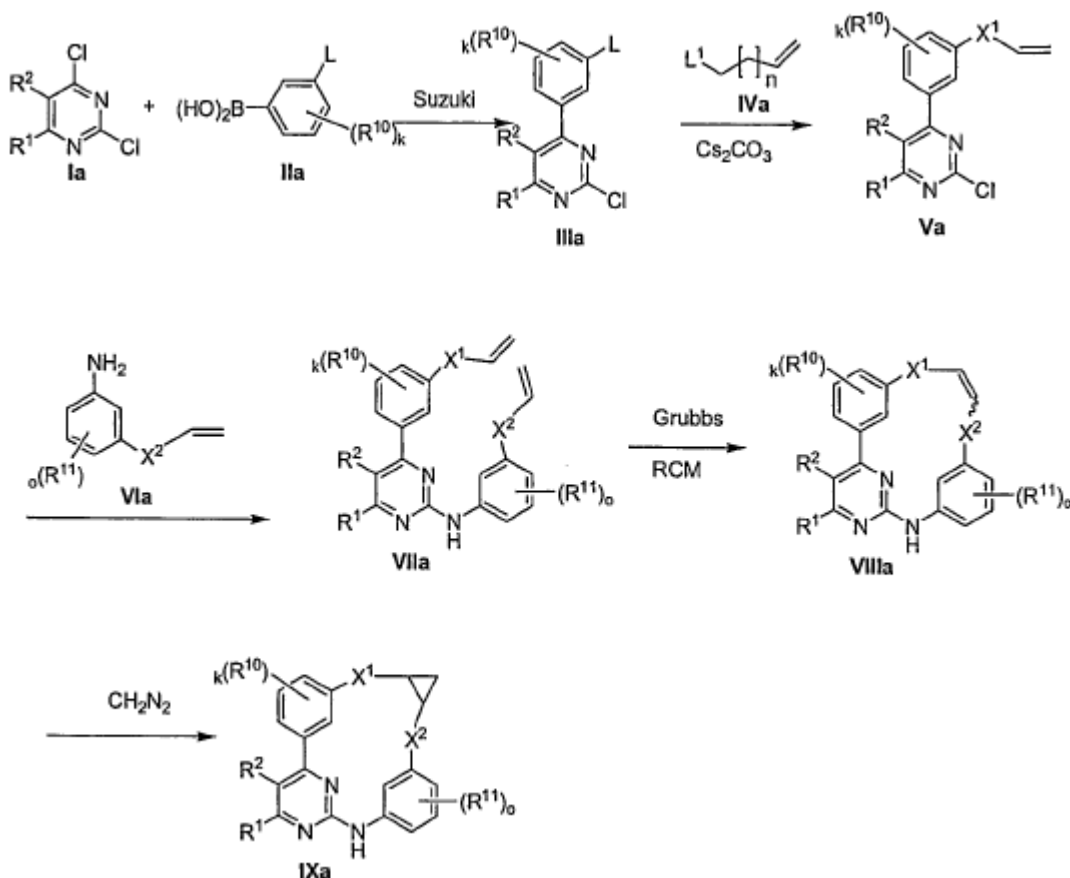
[00223] O esquema 1 é um esquema sintético geral que resume os procedimentos para a manufatura dos compostos da invenção de fórmula geral (VIIIa) e (IXa), sendo compostos da invenção onde X^1 e X^2 são grupos heteroalquila contendo pelo menos um átomo de oxigênio na cadeia, normal, e Ar^1 e Ar^2 são fenileno. Este procedimento geral pode ser modificado para produzir outros compostos da invenção com diferentes valores para X^1 , X^2 , Ar^1 e Ar^2 , por modificação apropriada dos reagentes e dos materiais de partida usados. Um

destinatário versado prontamente seria capaz de fazer estas alterações. Os compostos de fórmula (VIIIa) podem ser reagidos com reagentes apropriados, para produzir os análogos de ciclopipila associados de fórmula (IXa).



[00224] Conforme pode ser visto no esquema 1, uma 2,4-dicloropirimidina apropriadamente substituída (Ia) é tratada sob condições de acoplamento de Suzuki com um ácido borônico adequadamente funcionalizado do tipo (IIa), para proporcionar compostos de biarila do tipo (IIIa), os quais, no tratamento com brometos de alila (IV), na presença de uma base, tal como o Cs_2CO_3 , fornecem compostos de alila do tipo (Va). Tanto o composto de fórmula (IIIa) quanto o composto de fórmula (IVa) são funcionalizados com grupos L e L^1 apropriados, respectivamente, para produzir o grupo X^1 desejado após a reação. A variação da identidade dos grupos L e L^1 facilmente permite a entrada na ampla faixa de diferentes grupos X^1 contemplados pela presente invenção. A substituição com uma anilina apropriadamente funcionalizada (VIa), sob condições padrões, proporciona os alquenos terminais (VIIa), um intermediário-chave pronto para a metátese de fechamento do anel (RCM). Mais uma vez a seleção da anilina apropriadamente substituída (VIa) permite a entrada em uma ampla faixa de grupos X^2 possíveis, contemplados pela presente invenção. O emprego da RCM com catalisador de Grubb de 2ª geração fornece (VIIIa) como uma mistura de isômeros trans e cis, os quais podem ser separados por cromatografia. Os compostos do tipo (IXa) podem ser obtidos por ciclopropanação, sob condições padrões.

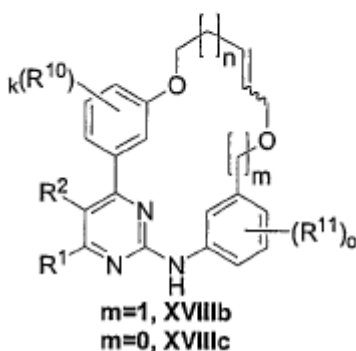
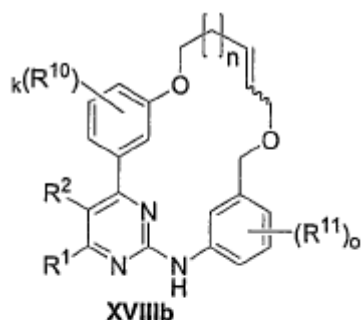
Esquema 1



[00225] Por variação das identidades dos materiais de partida, diversas combinações diferentes de X^1 e X^2 podem ser contempladas e produzidas, conforme podem diversas formas diferencialmente substituídas de Ar^1 e Ar^2 . No esquema mostrado, tanto Ar^1 quanto Ar^2 são representados como porções de fenila, entretanto outras arilas podem ser acessadas por emprego de química análoga, como representado no Esquema 1. Os procedimentos sintéticos para a síntese de diversos análogos dos compostos de fórmula VIIIa são detalhados abaixo.

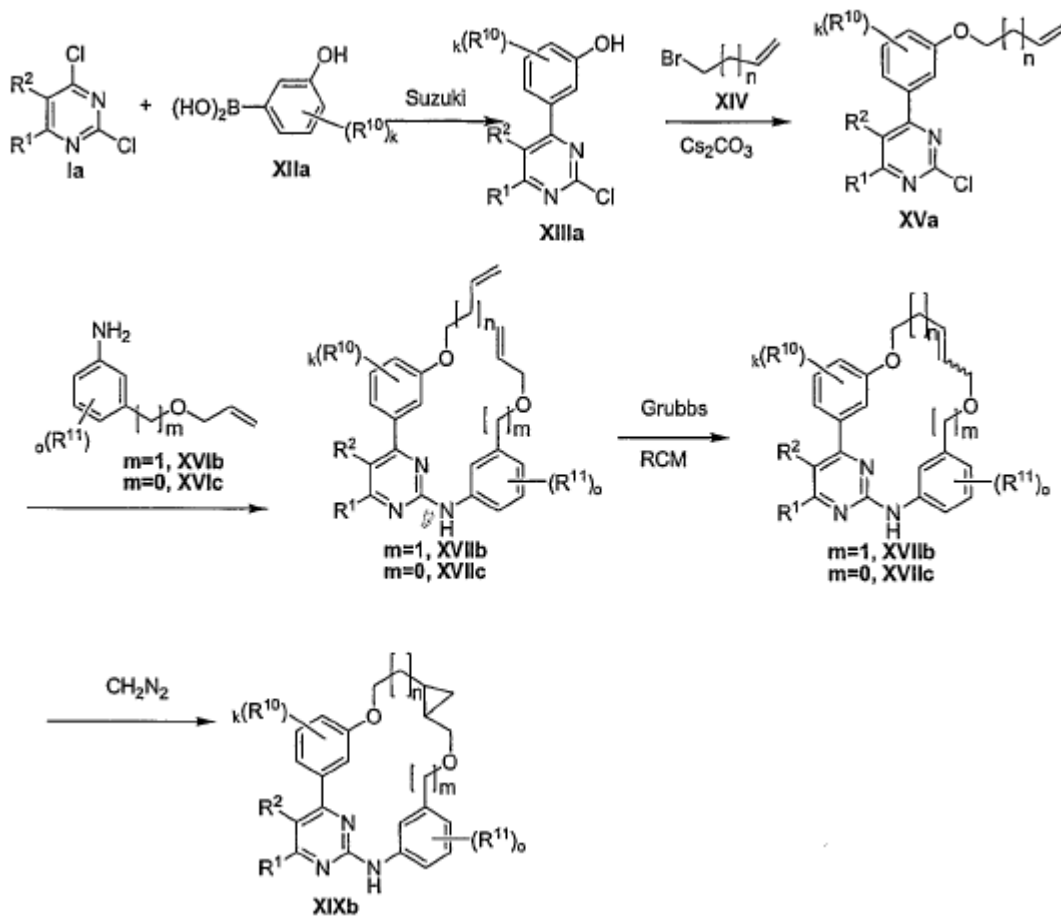
SÍNTESE DE XVIIIb E XVIIIc

[00226] O esquema 2 ilustra o procedimento usado para preparar os compostos de fórmulas (XVIIIb e XVIIIc), que podem ser preparados por procedimentos análogos, por exemplo, através da escolha de materiais de partida apropriados.

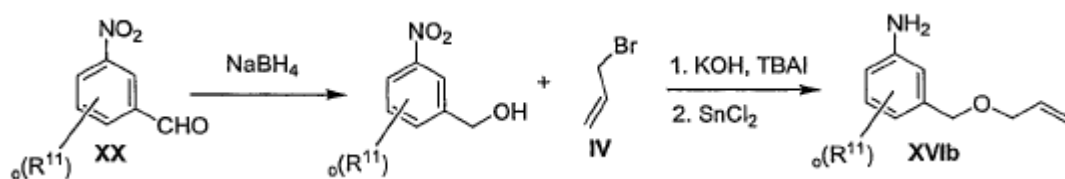


[00227] Mais uma vez o acoplamento da 2,4-dicloropirímidina (Ia) comercialmente disponível, sob condições de acoplamento de Suzuki, com os ácidos borônicos do tipo (XIIa) proporciona os compostos de biarila do tipo (XIIIa), os quais, no tratamento com brometos de alquênica (XIV), na presença de uma base, tal como o Cs_2CO_3 , fornecem os éteres insaturados do tipo (XVa). A substituição com anilina (XVIb ou XVIc), sob condições padrões, proporciona os alquenos terminais (XVIIb ou XVIIc), um intermediário-chave, pronto para a metátese de fechamento do anel (RCM). O emprego da RCM com catalisador de Grubb de 2ª geração fornece (XVIIIb ou XVIIIc). Os compostos do tipo (XIXb) são obtidos por ciclopropanação, sob condições padrões.

Esquema 2

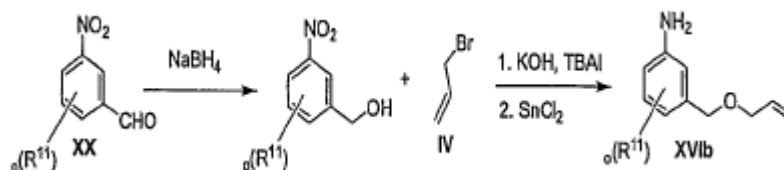


Síntese do intermediário XVIIb



[00228] A anilina (**XVIIb**) é obtida a partir do nitro-aldeído (**XX**), por alquilação do álcool correspondente (preparado por redução do aldeído (**XX**) com o boridreto de sódio) com o brometo de alila (**IVa1**), seguida por redução da função nitro com o SnCl_2 .

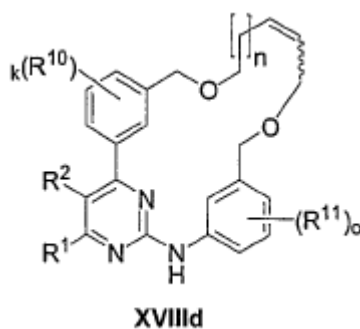
Síntese do intermediário XVIIc



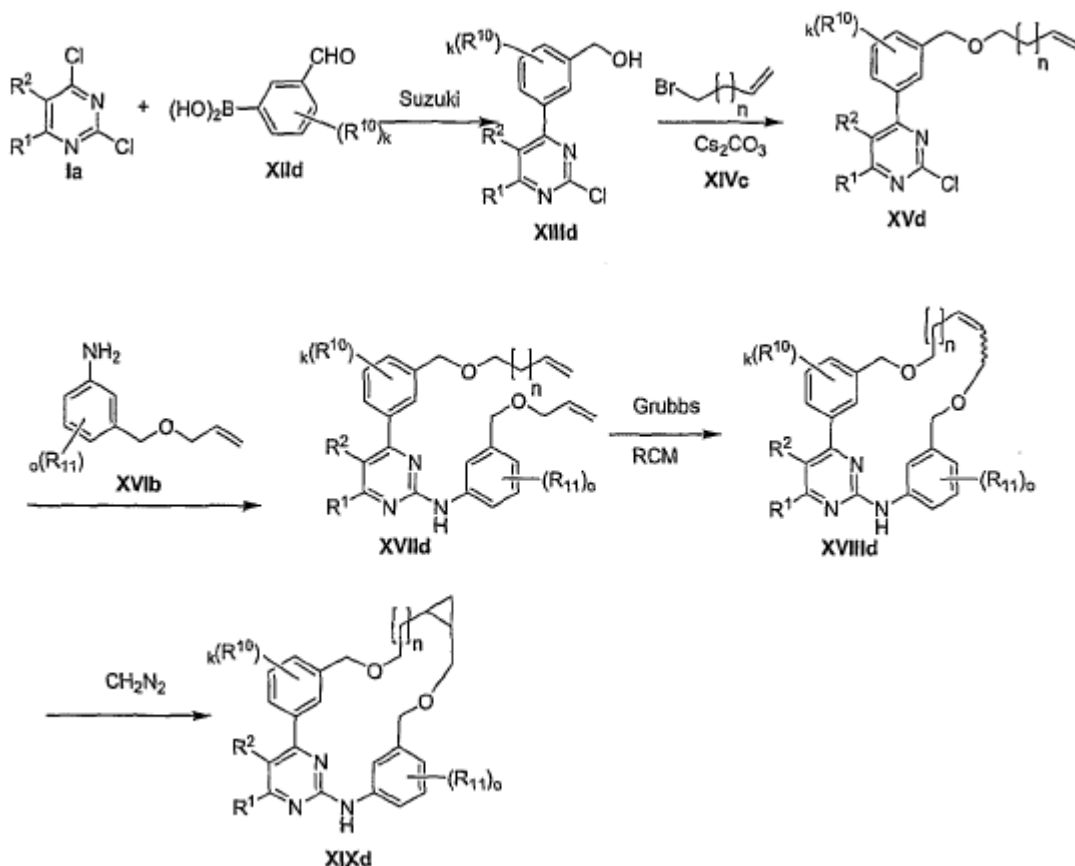
[00229] A anilina (XVIc) é obtida a partir de um 3-nitrofenol, por alquilação com o brometo de alila (Iva1), seguida por redução com SnCl_2 .

SÍNTESE DE XVIIIId

[00230] O esquema 3 ilustra o procedimento usado para preparar os compostos de fórmula (XVIIIId), que podem ser preparados por procedimentos análogos, por exemplo, através da escolha dos materiais de partida apropriados.



Esquema 3

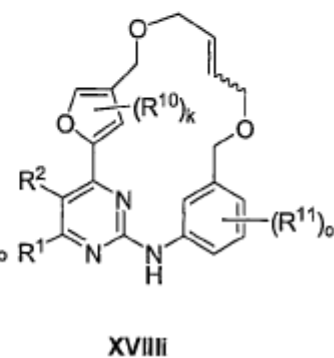
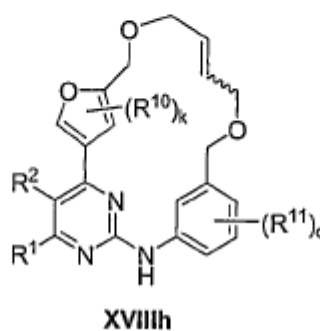
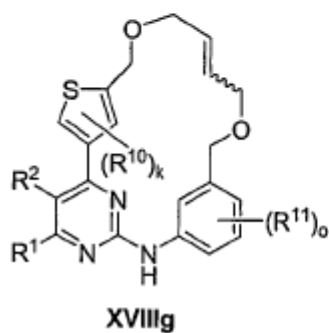
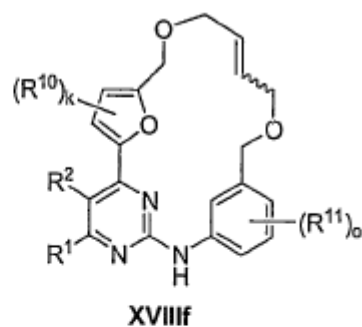
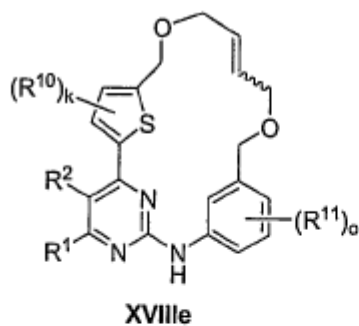


[00231] O acoplamento da 2,4-dicloropirimidina (Ia) comercialmente disponível, sob condições de acoplamento de Suzuki, com os ácidos borônicos do tipo (XIId) proporciona os compostos de biarila do tipo (XIIIc), os quais, no tratamento com brometos de alila (XIVc), na presença de uma base, tal como o Cs_2CO_3 , fornecem os éteres de alila do tipo (XVd). A substituição com anilina (XVIb), sob condições padrões, proporciona os alquenos terminais (XVIIIId), um intermediário-chave, pronto para a metátese de fechamento do anel (RCM). O emprego da RCM com catalisador de Grubb de 2ª geração fornece (XVIIIId). Os compostos do tipo (XIXb) são obtidos por ciclopropanação, sob condições padrões.

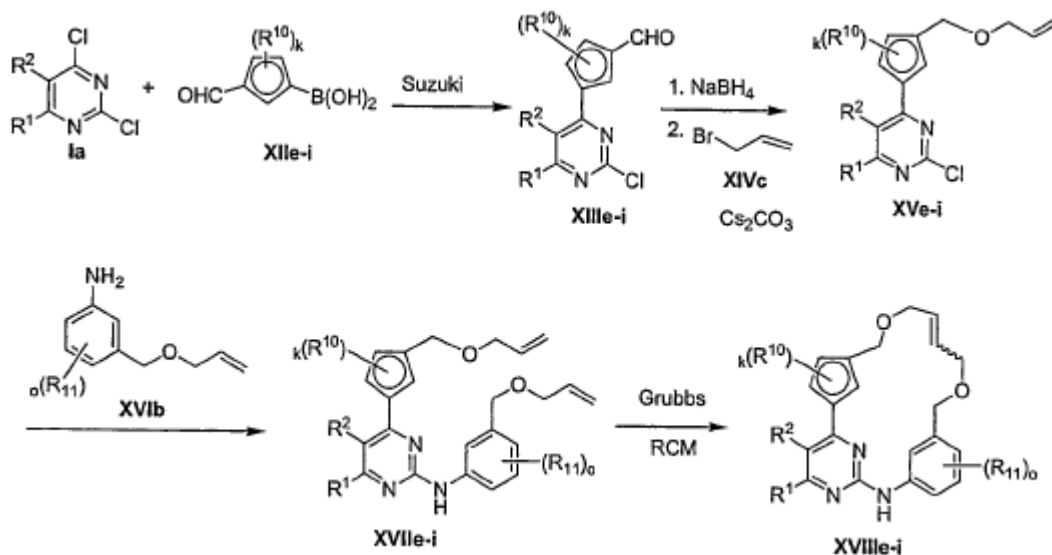
Síntese de XVIIIe-i

[00232] Os macrociclos que contêm um anel heterocíclico de cinco elementos ligado ao sistema de pirimidina podem ser preparados por um

procedimento análogo àquele descrito para XVIIIId, iniciando-se a partir de ácidos borônicos alternativos. As estruturas XVIIIe-I abaixo são representativas dos compostos desta classe.



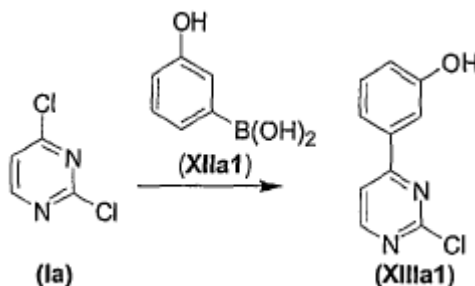
Esquema 4



[00233] O esquema 4 ilustra a preparação dos compostos do tipo XVIIIe, XVIIIf, XVIIIg e XVIIIh. O acoplamento da 2,4-dicloropirimidina (Ia) comercialmente disponível, sob condições de acoplamento de Suzuki, com os ácidos borônicos do tipo (XIIe-i) proporciona os compostos de biarila do tipo (XIIIe-i), os quais, no tratamento com brometos de alila (XIVc), na presença de uma base, tal como o Cs₂CO₃, fornecem os éteres de alila do tipo (XVe-h). A reação da anilina (XVIb) sob condições padrões, seguida por metátese de fechamento do anel (RCM) empregando o catalisador de Grubb de 2^a geração então fornece os produtos desejados (XVIIIe-i).

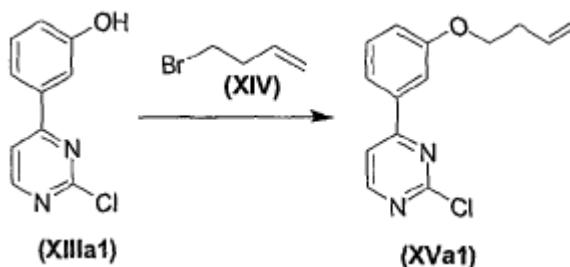
Procedimento representativo para a síntese dos compostos do tipo (XVIIIb)

3-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-fenol (XIIIa1)



[00234] A uma solução degaseificada de (Ia) (1,0 g, 6,71 mmols) e (XIIa1) (1,1 g, 8,05 mmols) em 1,2 dimetóxi etano (10 mL) foi adicionado, sequencialmente, o Na_2CO_3 aquoso (1,06 g, 10,06 mmols) e a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,387 g, 0,335 mmol). A mistura resultante foi agitada a 80-85 °C por 4 h, esfriada para 0°C e finalizada com NH_4Cl saturado. O produto foi extraído com CH_2Cl_2 três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna (EtOAc/Hexano) para fornecer 0,450 g de (XIIIa1). LC-MS (ESI modo positivo) m/z 207 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,74 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H).

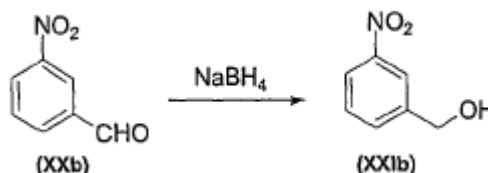
4-(3-But-3-enilóxi-fenil)-2-cloro-pirimidina (XVa1)



[00235] A uma mistura de (XIIIa1) (2,0 g, 9,68 mmols) e (XIV) em DMF seca (10 mL), na temperatura ambiente, foi adicionado o carbonato de cério (14,19 g, 43,55 mmols) e a mistura resultante foi agitada a 40°C por 6 h. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e finalizada com H_2O . O produto foi extraído com CH_2Cl_2 três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O , seguida por salmoura, secados sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo, o qual foi purificado por coluna (EtOAc/Hexano) para obter 1,61 g de (XVa1). LC-MS (ESI modo positivo) m/z 261 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO } d_6$): δ 8,82 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,48 (t, 1H),

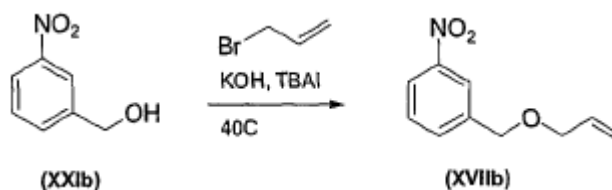
7,18 (dd, 1H), 5,86-5,98 (m, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 2,49-2,56 (m, 2H).

(3-Nitro-fenil)-metanol (XXIb)



[00236] A uma solução de (XXb) (5 g, 33,1 mmols) em MeOH (25 mL), na temperatura ambiente, foi adicionado o NaBH₄ (1,25 g, 33,1 mmols) e a mistura resultante foi agitada por 30 min. A mistura de reação foi finalizada com água. O produto foi extraído com CH₂Cl₂ três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, seguida por salmoura, secados sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida para fornecer, sem purificação, 5 g do composto (XXIb). LC-MS (ESI modo positivo) m/z 154 ([M+H]⁺); RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,27 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,07 (s, 1H).

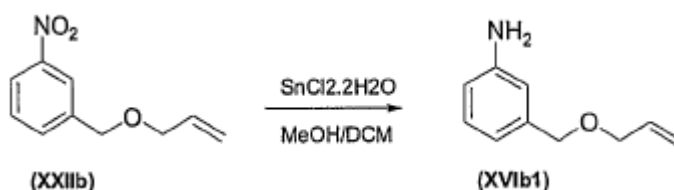
1-Aliloximetil-3-nitro-benzeno (XXIIb)



[00237] A uma mistura de (XXIb) (5 g, 32,6 mmols) e brometo de alila (11,3 ml, 130,4 mmols), na temperatura ambiente, foi adicionado o KOH (3,65 g, 65,2 mmols) e o TBAI (602 mg, 1,63 mmols) e a mistura resultante foi agitada a 40°C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada e finalizada com H₂O. O produto foi extraído com CH₂Cl₂ três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, seguida por salmoura, secados sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo, o qual foi purificado por coluna

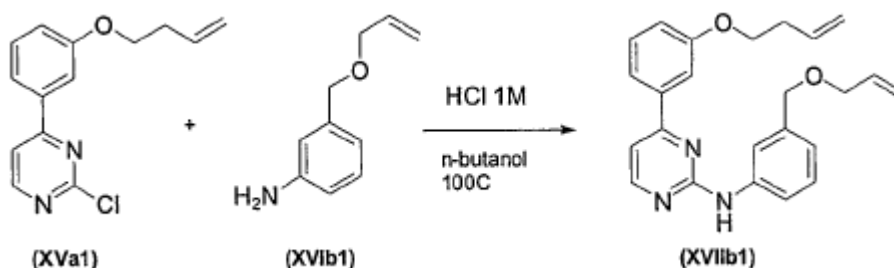
(EtOAc/Hexano: 9/1) para obter 6,3 g de (XXIIb). LC-MS (ESI modo positivo) m/z 194 ($[M+H]^+$); RMN 1H ($CDCl_3$): δ 8,27 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 6,01 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,13 (dt, 2H).

3-Aliloximeitl-fenilamina (XVIb1)



[00238] A uma solução de (XXIIb) (10 g, 51,75 mmols) em MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1, 150 mL), na temperatura ambiente, foi adicionado o $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (46,7 g, 207 mmols) e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e finalizada com Na_2CO_3 saturado. O produto foi extraído com CH_2Cl_2 três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O , seguida por salmoura, secados sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo, o qual foi purificado por coluna (EtOAc/Hexano: 5/1), para obter 6,80 g de (XVIb1) em rendimento de 80%. LC-MS (ESI modo positivo) m/z 164 ($[M+H]^+$); RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,17 (t, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,95-6,06 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,38 (s, 2H).

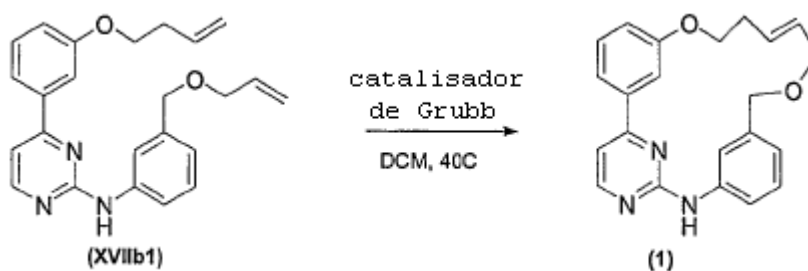
(3-Aliloximetil-fenil)-[4-(3-but-3-enilóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIb1)



[00239] A uma mistura de (XVa1) (100 mg, 0,38 mmol) e (XVIb1) (93,9 mg, 0,57 mmol), em *n*-butanol (15 mL), na temperatura ambiente, foi adicionado o HCl a 1N (1,0 mL) e a mistura resultante foi agitada a 100°C durante a noite. A mistura de

reação foi esfriada para 0°C e finalizada com H₂O. O produto foi extraído com CH₂Cl₂ três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ saturado, seguido por salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida, para fornecer um óleo, o qual foi purificado por coluna (EtOAc/Hexano) para obter 70 mg de (XVIIIb1) em 47%. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,38 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 5,80-5,94 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,50 (m, 2H).

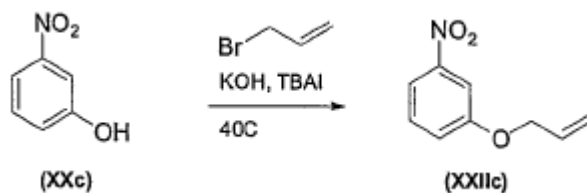
Exemplo de Macrociclo 1 (Composto 1)



[00240] A uma solução degaseificada de (XVIIIb1) (20 mg, 0,05 mmol) e TFA (14 mg, 0,125 mmol) em CH₂Cl₂ (200 mL), na temperatura ambiente, foi adicionado o catalisador de Grubb de 2^a geração (7 mg, 0,005 mmol). A mistura resultante foi agitada a 50°C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo, o qual foi purificado por HPLC preparativa para obter 9 mg de (1). LC-MS (ESI modo positivo) m/z 360 ([M+H]⁺); RMN ¹H (CDCl₃): δ 11,75 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H, CH), 7,10-7,20 (m, 3H), 5,61-5,73 (m, 2H, J_{trans} = 16,0 Hz), 4,51 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 2,48 (q, 2H).

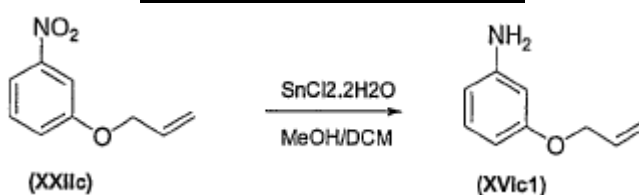
Procedimento representativo para a síntese dos compostos tipo (XVIIIc)

1-Alilóxi-3-nitro-benzeno (XXIIc)



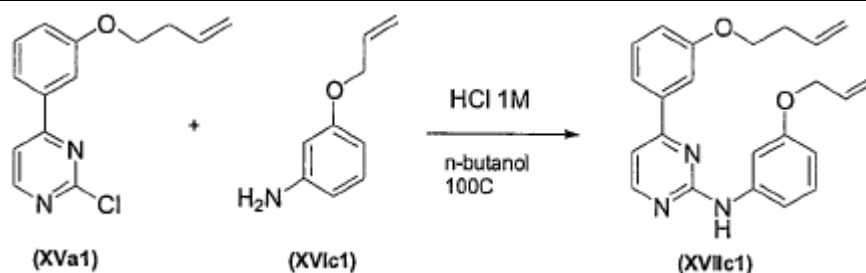
[00241] O composto (XXIc) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 180 ($[M+H]^+$).

3-Alilóxi-fenilamina (XVIc1)



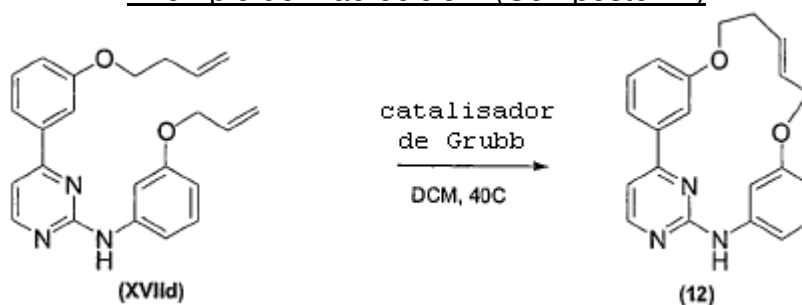
[00242] O composto (XVIc1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 150 ($[M+H]^+$).

(3-Alilóxi-fenil)-[4-(3-but-3-enilóxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIc1)



[00243] O composto (XVIIc1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 374 ($[M+H]^+$).

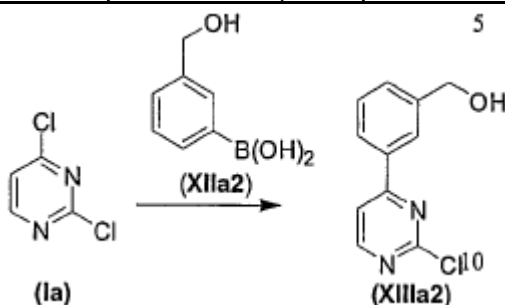
Exemplo de Macrociclo 2 (Composto 12)



[00244] O composto (12) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (1). Pureza por HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (ESI modo positivo) m/z 346 ($[M+H]^+$); RMN 1H ($CDCl_3$): δ 11,30 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H, CH=, $J_{trans} = 11$ Hz), 5,87-5,93 (m, 1H, CH=, $J_{trans} = 11$ Hz), 4,78 (d, 2H), 4,29 (t, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H).

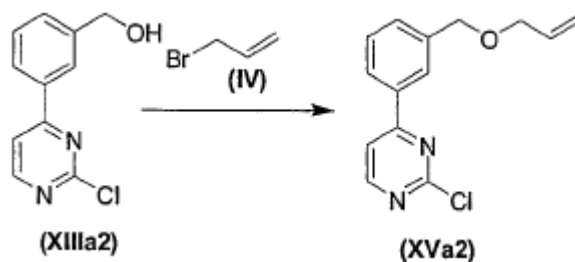
Procedimento representativo para a síntese dos compostos tipo (XVIIIId)

[3-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-fenil]-metanol (XIIIa2)



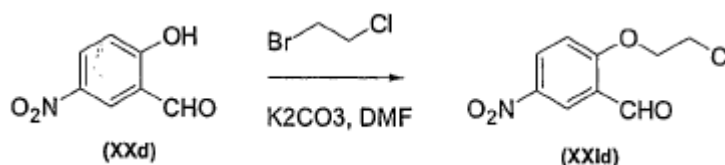
[00245] O composto (XIIIa2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XIIIa1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 221 ($[M+H]^+$).

4-(3-Aliloximetil-fenil)-2-cloro-pirimidina (XVa2)



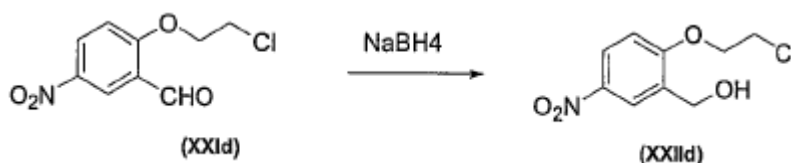
[00246] O composto (XVa2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVa1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 271 ($[M+H]^+$).

2-(2-Cloro-etóxi)-5-nitro-benzaldeído (XXId)



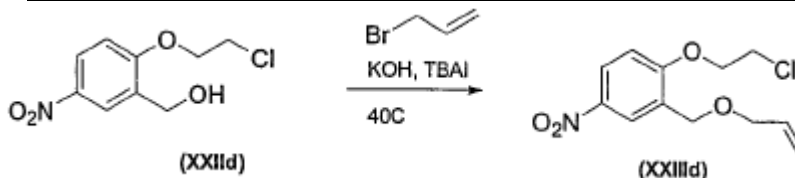
[00247] A uma mistura de (XXd) (1,0 g, 5,98 mmols) e bromocloroetano (996 μ L, 11,96 mmols) em DMF seca (15 mL), na temperatura ambiente, foi adicionado o carbonato de potássio (1,64 g, 11,96 mmols) e a mistura resultante foi agitada a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e finalizada com H₂O. O produto foi extraído com CH₂Cl₂ três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, seguida por salmoura, secados sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida, para fornecer 1,29 g de um sólido amarelo (XXId) em rendimento de 94%. LC-MS (ESI modo positivo) m/z 229 ($[M+H]^+$); RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,56 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 3,99 (t, 2H).

[2-(2-Cloro-etóxi)-5-nitro-fenil]-metanol (XXIId)



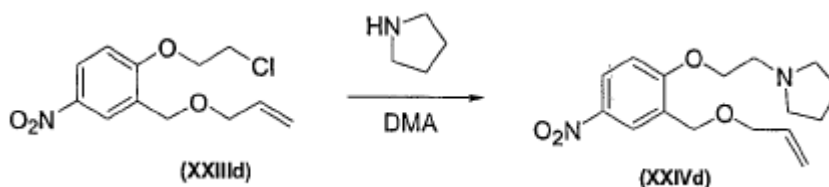
[00248] O composto (XXIId) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 232 ($[M+H]^+$).

2-Aliloximetil-1-(2-cloro-etóxi)-4-nitro-benzeno (XXIIId)



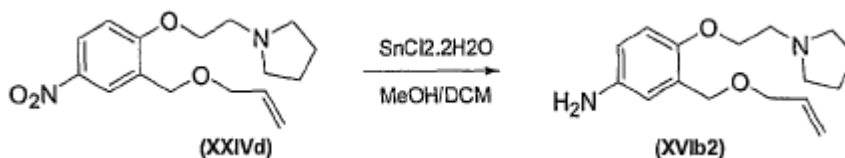
[00249] O composto (XXIIId) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 272 ($[M+H]^+$).

1-[2-(2-Aliloximetil-4-nitro-fenóxi)-etil]-pirrolidina (XXIVd)



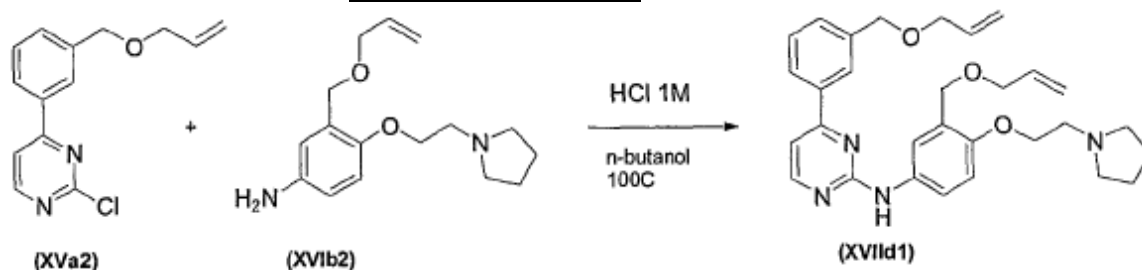
[00250] A uma solução de (XXIIId) (1 g, 3,68 mmols) em DMA (10 mL) foi adicionada a pirrolidina (0,61 mL, 7,36 mmols) e a mistura resultante foi agitada durante a noite, a 60°C. A mistura de reação foi finalizada com água. O produto foi extraído com CH_2Cl_2 três vezes e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O , seguida por salmoura, secados sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida para fornecer, sem purificação, 750 mg do composto (XXIVd) com rendimento de 70%. LC-MS (ESI modo positivo) m/z 307 ($[M+H]^+$).

3-Aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenilamina (XVIb2)



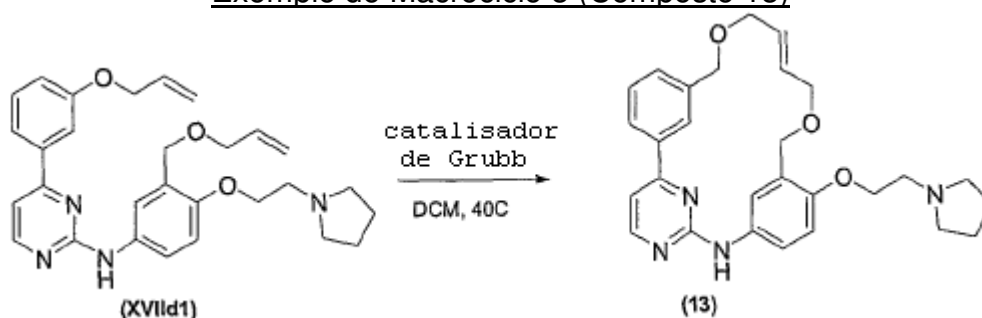
[00251] O composto (XVIb2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 277 ($[M+H]^+$).

[4-(3-Aliloximetil-fenil)-pirimidin-2-il]-[3-aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amina (XVIIId1)



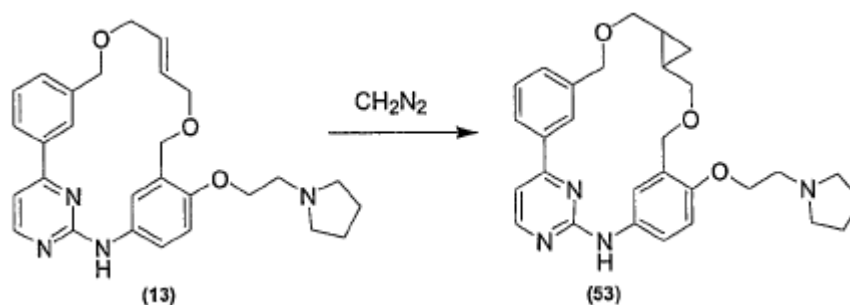
[00252] O composto (XVIIId1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 501.

Exemplo de Macrociclo 3 (Composto 13)



[00253] O composto (13) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (1). Pureza por HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (ESI modo positivo) m/z 473 ($[M+H]^+$); RMN ^1H (MeOD- d_4): δ 8,79 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,98-5,75 (m, 2H, 2x=CH), 4,67 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H).

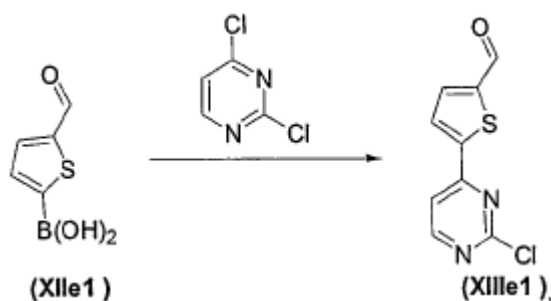
Exemplo de Macrociclo 4 (composto 53)



[00254] A uma solução de (13) (0,02 g) em mistura de CH_2Cl_2 (2 mL) dioxano (1 mL), a 0°C , foram adicionados 5 mols % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Então, a solução etérea recentemente preparada de CH_2N_2 foi adicionada lentamente. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 3 h. A mistura de reação foi então concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo, o qual foi purificado por HPLC preparativa para obter 0,005 g de (53). (CDCl_3): δ 8,78 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,74 (br s, 1H), 4,14-4,19 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,74 (br s, 4H), 2,66-2,71 (m, 1H), 1,81-1,86 (m, 4H), 1,04-1,15 (m, 2H), 0,28-0,33 (m, 1H), 0,15-0,20 (m, 1H).

Procedimento representativo para a síntese dos compostos tipo (XVIIIe)

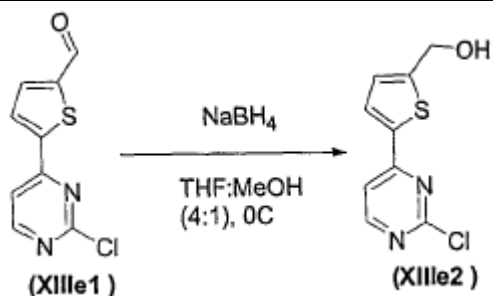
5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-tiofeno-2-carbaldeído (XIIIe1)



[00255] A 2,4 dicloropirimidina foi adicionada a uma solução de 1,4 dioxano e a reação evacuada e purgada com N_2 . Então, o catalisador de dppf ([1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio (II) foi adicionado e o sistema foi evacuado e purgado com N_2 novamente. Então, o (XIIe1) e uma solução saturada de

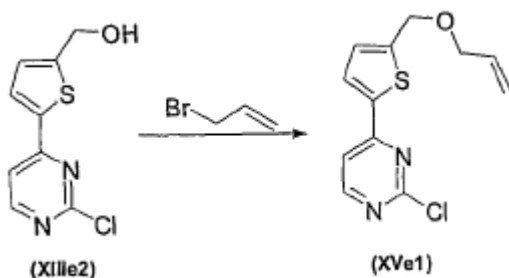
bicarbonato foram adicionados, seqüen-cialmente, e a solução agitada a 85°C sob N₂, por 1 h. A solução foi esfriada e filtrada através de celite e lavada com DCM três vezes. A camada de DCM foi extraída com água. A camada de água foi extraída com DCM e todas as camadas de DCM foram secadas sobre Na₂SO₄ e removidas em vácuo. O bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com 40% de acetato de etila em hexano, para produzir um sólido amarelo claro (XIIIe1) (50%). LC-MS (ESI modo positivo) m/z 225 ([M+H]⁺); RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,64 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,57 (d, 1H).

[5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-metanol (XIIIe2)



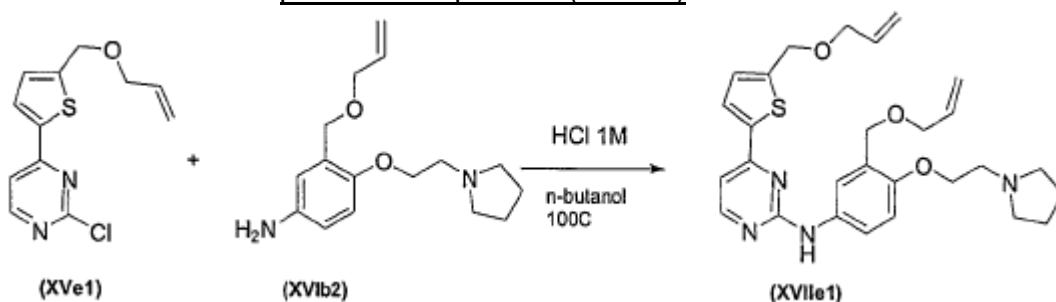
[00256] O composto (XIIIe2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb) com um rendimento de 90%. LC-MS (ESI modo positivo) m/z 227 ([M+H]⁺); RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,62 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,68 (bs, 1H).

4-(5-Aliloximetil-tiofen-2-il)-2-cloro-pirimidina (XVe1)



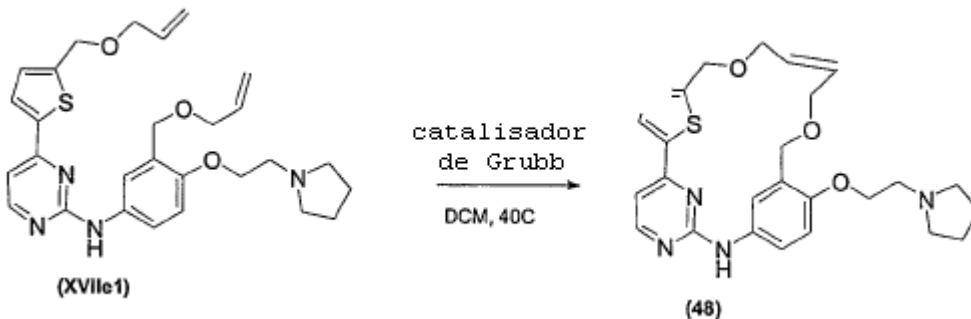
[00257] O composto (XVe1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb) com um rendimento de 80%. LC-MS (ESI modo positivo) m/z 267 ($[M+H]^+$)

[3-Aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-4-(5-aliloximetil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIe1)



[00258] O composto (XVIIe1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 507.

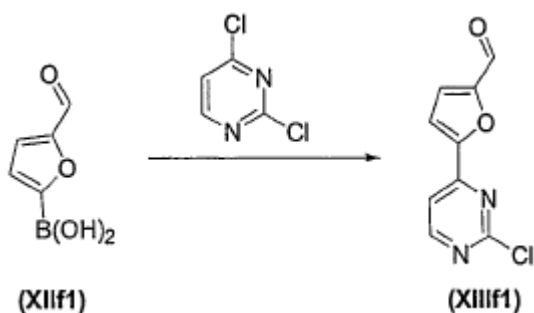
Exemplo de Macrociclo 5 (Composto 48)



[00259] O composto (48) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (1). Pureza por HPLC a 254 nm: 100%; LC-MS (ESI modo positivo) m/z 479 ($[M+H]^+$); RMN 1H (MeOD- d_4): δ 8,66 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,08 (dt, 1H, CH, $J = 4,4$ Hz, $J_{trans} = 15,6$ Hz), 5,98 (dt, 1H, CH, $J = 4,6$ Hz, $J_{trans} = 15,6$ Hz), 4,61 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,18 (d, 4H), 3,81 (br s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 6H).

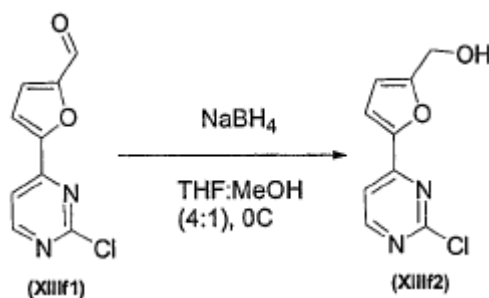
Procedimento representativo para a síntese dos compostos tipo (XVIIIIf)

5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-carbaldeído (XIIIIf1)



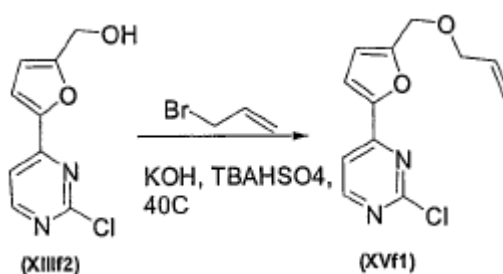
[00260] O composto (XIIIIf1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XIIIe1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 209 ($[M+H]^+$).

5-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-il]-metanol (XIIIIf2)



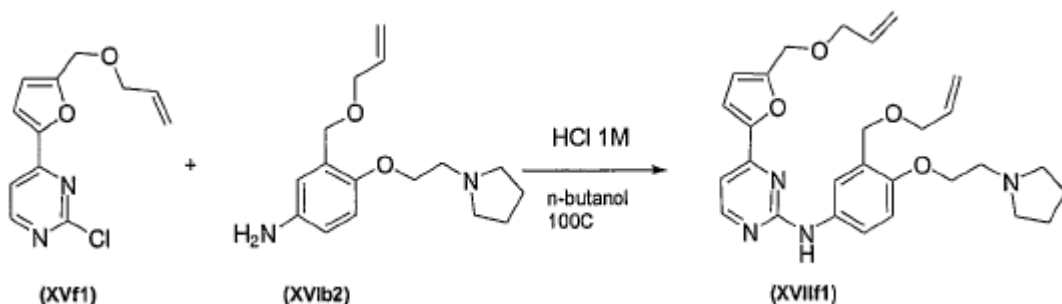
[00261] O composto (XIIIIf2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 211 ($[M+H]^+$).

4-(5-Aliloximetil-furan-2-il)-2-cloro-pirimidina (XVf1)



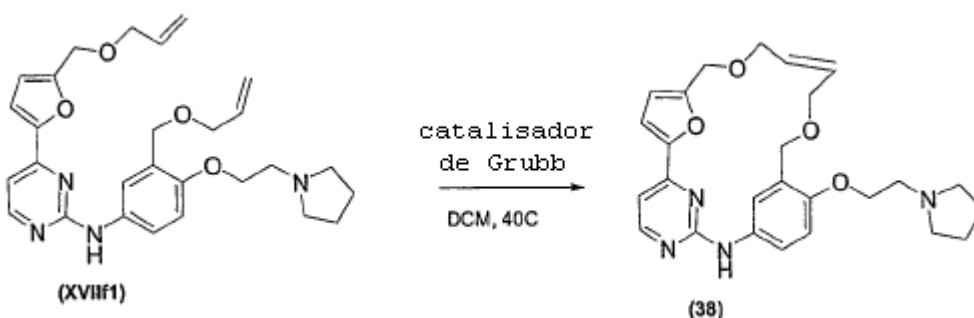
[00262] O composto (XVf1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 251 ($[M+H]^+$).

[4-(5-Aliloximetil-furan-2-il)-pirimidin-2-il]-[3-aliloxi-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amina (XVIIIf1)



[00263] O composto (XVIIIf1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 491.

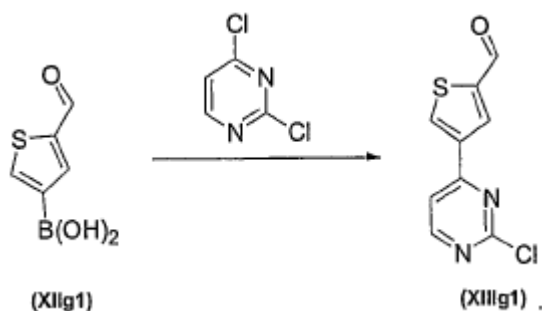
Exemplo de Macrociclo 6 (Composto 38)



[00264] O composto (38) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (1). Pureza por HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (ESI modo positivo) m/z 463 ($[M+H]^+$); RMN ^1H (MeOD- d_4): δ 8,90 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,04 (dt, 1H, CH, $J = 5,2$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,8$ Hz), 5,96 (dt, 1H, CH, $J = 5,0$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,8$ Hz), 4,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,21-1,98 (m, 4H).

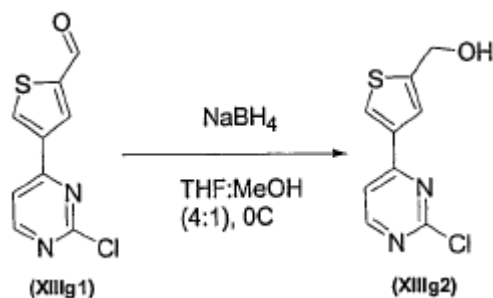
Procedimento representativo para a síntese dos compostos tipo (XVIIIlg1)

4-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-tiofeno-2-carbaldeído (XIIIlg1)



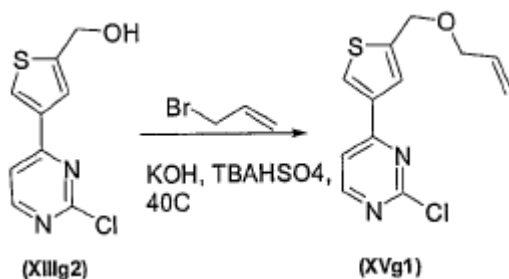
[00265] O composto (XIIIg1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XIIIe1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 225 ($[M+H]^+$)

4-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-tiofen-2-il]-metanol (XIIIg2)



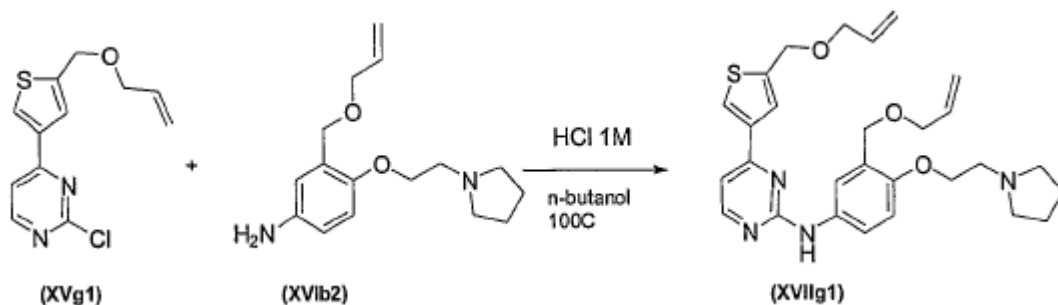
[00266] O composto (XIIIg2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 227 ($[M+H]^+$)

4-(5-Aliloximetil-tiofen-3-il)-2-cloro-pirimidina (XVg1)



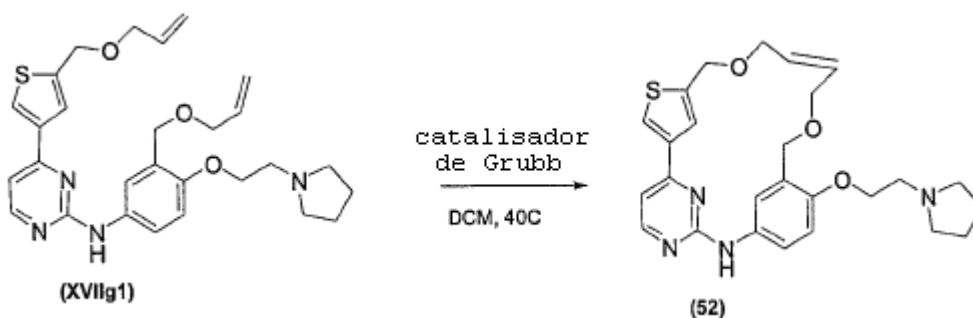
[00267] O composto (XVIg1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 267 ($[M+H]^+$)

[3-Aliloximetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-[4-(5-aliloximetil-tiofen-3-il)-pirimidin-2-il]-amina (XVIIg1)



[00268] O composto (XVIIg1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 507.

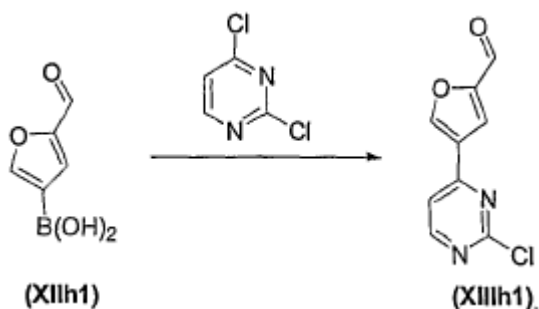
Exemplo de Macrociclo 7 (Composto 52)



[00269] O composto (52) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (1). Pureza por HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (ESI modo positivo) m/z 479 ($[M+H]^+$); RMN ^1H (MeOH- d_4): δ 9,03 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 6,38 (dt, 1H, CH, $J = 5,7$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,7$ Hz), 6,31 (dt, 1H, CH, $J = 5,4$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,7$ Hz), 5,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,86 (t, 2H), 4,65 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,29 (br s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,84-3,83 (m, 2H), 2,80-2,48 (m, 4H).

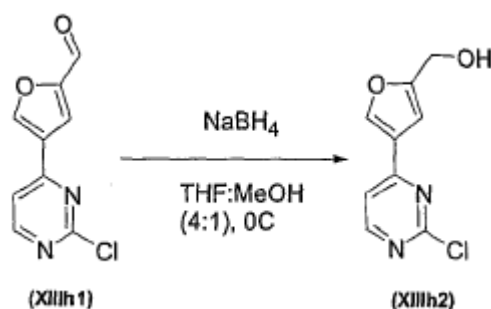
Procedimento representativo para a síntese dos compostos tipo (XVIIIh1)

4-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-carbaldeído (XIIIh1)



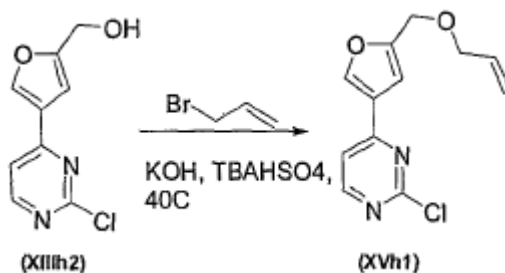
[00270] O composto (XIIIh1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XIIIe1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 209 ($[M+H]^+$)

4-(2-Cloro-pirimidin-4-il)-furan-2-il]-metanol (XIIIh2)



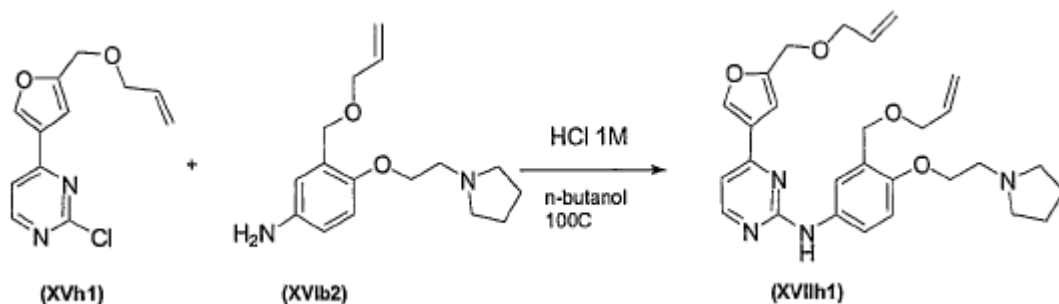
[00271] O composto (XIIIh2) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 211 ($[M+H]^+$)

4-(5-Aliloximetil-furan-3-il)-2-cloro-pirimidina (XVh1)



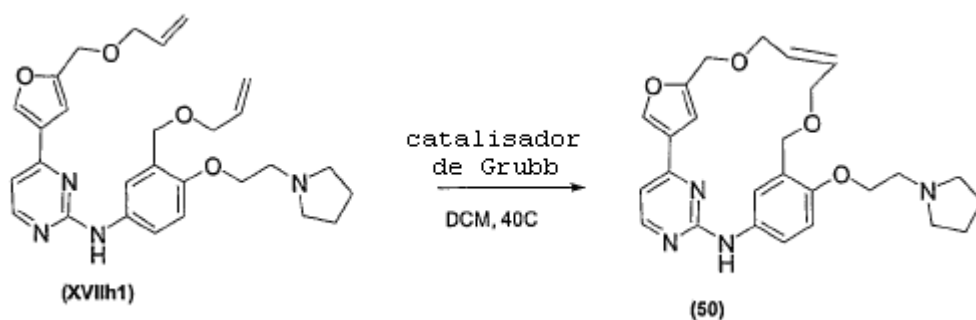
[00272] O composto (XVh1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XXIIb); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 251 ($[M+H]^+$)

4-(5-Aliloximetil-furan-3-il)-pirimidin-2-il]-[3-aliloxi-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-amina (XVIIh1)



[00273] O composto (XVIIh1) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (XVIIb1); LC-MS (ESI modo positivo) m/z 491.

Exemplo de Macrociclo 8 (Composto 50)

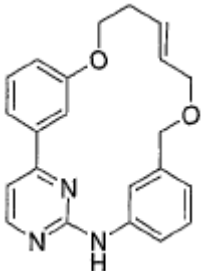
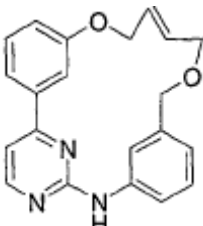
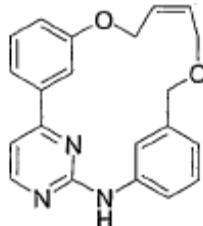
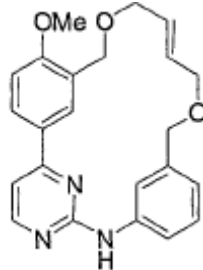
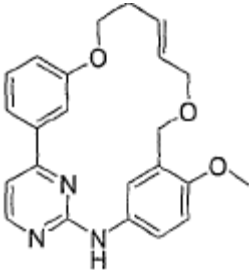


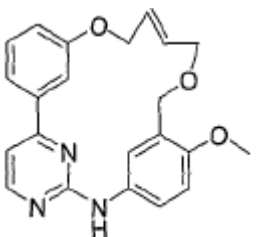
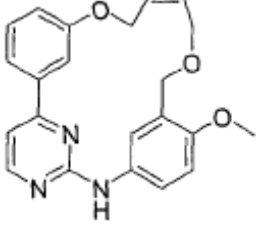
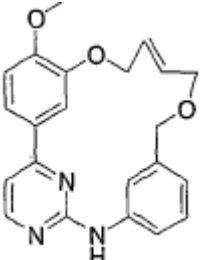
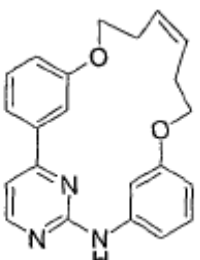
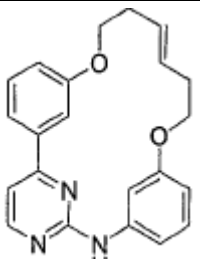
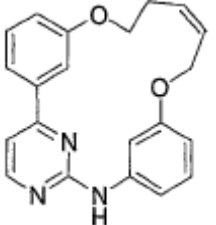
[00274] O composto (50) foi obtido usando o mesmo procedimento descrito para o composto (1). Pureza por HPLC a 254 nm: 99%; LC-MS (ESI modo positivo) m/z 463 ($[M+H]^+$); RMN ^1H (MeOD- d_4): δ 8,56 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,29 (br s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 5,99 (dt, 1H, CH, $J = 6,0$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,6$ Hz), 5,84 (dt, 1H, CH, $J = 5,8$ Hz, $J_{\text{trans}} = 15,6$ Hz), 4,66 (s, 2H₂), 4,57 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,35-3,34 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 4H).

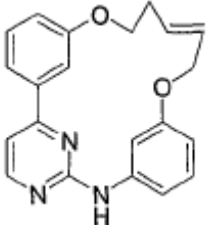
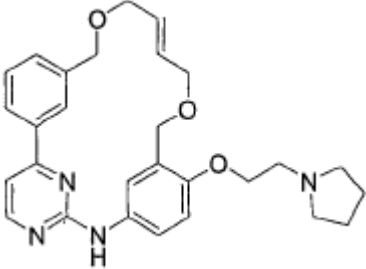
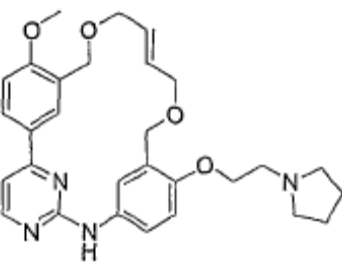
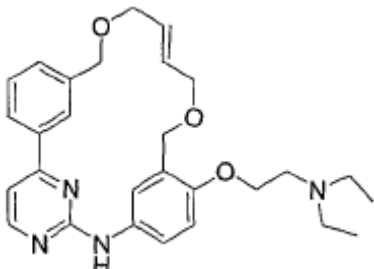
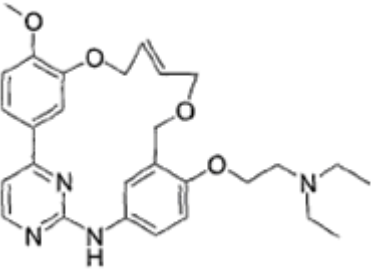
[00275] Os compostos resumidos na Tabela 1 foram sintetizados segundo os procedimentos resumidos acima.

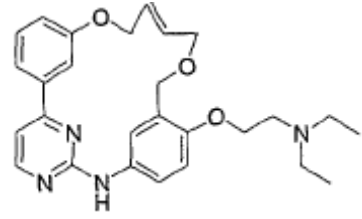
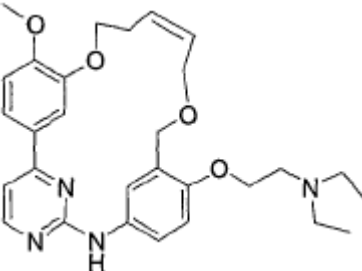
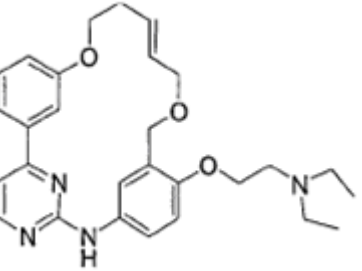
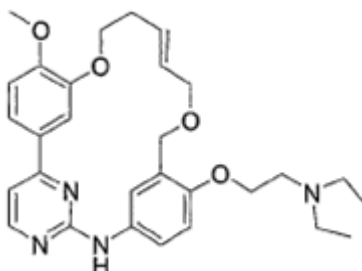
Tabela 1

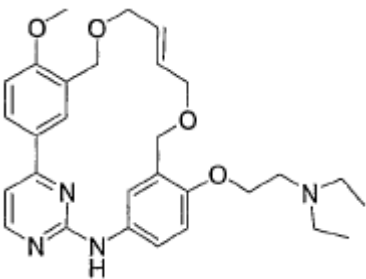
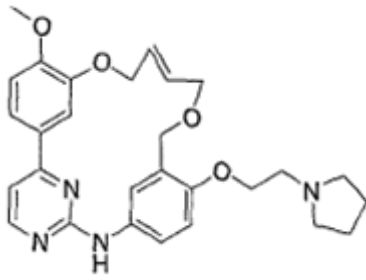
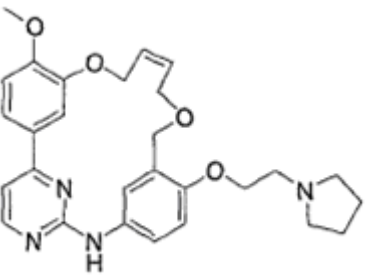
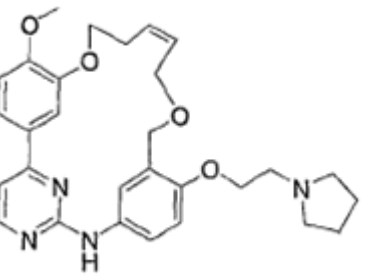
Nº	Estrutura	RMN ^1H (400 MHz)	m/z $[MH]^+$
----	-----------	----------------------------	----------------

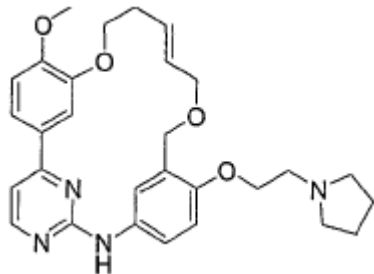
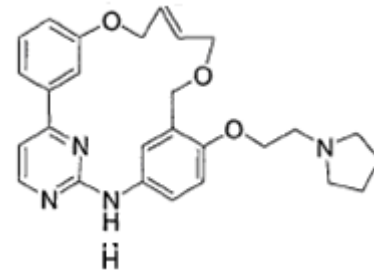
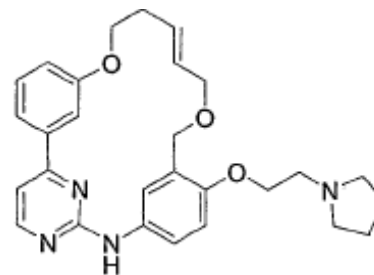
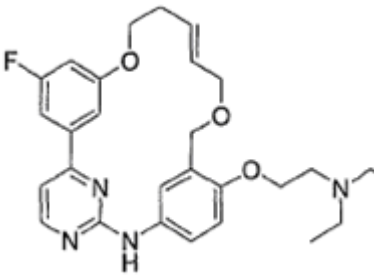
1		(CDCl ₃) δ 11,75 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 5,61-5,73 (m, 2H, $J_{trans} = 16,0$ Hz), 4,51 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 2,48 (q, 2H).	360
2		(CDCl ₃) δ 11,81 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, CH), 6,02 (dt, 1H, CH=, $J_{trans} = 16,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 5,78 (dt, 1H, CH=, $J_{trans} = 16,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 4,61 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,05 (d, 2H).	346
3		(CDCl ₃) δ 11,82 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94-7,99 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,78-5,84 (m, 1H, CH=, $J_{cis} = 11,0$ Hz), 5,66-5,72 (m, 1H, CH=, $J_{cis} = 11,0$ Hz), 4,89 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,15 (d, 2H).	346
4		(CDCl ₃) δ 8,54-8,56 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 5,89-5,93 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,95 (s, 3H).	390
5		Mistura de cis e trans	390

6		(CDCl ₃) δ 11,76 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,07-6,14 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,82-5,88 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,67 (d, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,14 (dd, 2H), 3,86 (s, 3H).	376
7		(CDCl ₃) δ 11,75 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,25-7,26 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, CH, J = 8,7 Hz), 5,79-5,93 (m, 2H), 5,03 (dd, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,28 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H).	376
8		Mistura de cis e trans	376
9		(DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,53-5,65 (m, 2H), 2XCH=, J _{cis} = 8,8 Hz), 4,07 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,45-2,50 (m, 4H).	360
10		(DMSO-d ₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,60-5,68 (m, 2H, 2XCH=), 4,12 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,56-2,61 (m, 4H).	360
11		(CDCl ₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,20-8,29 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,97-6,00 (m, 2H), 4,71 (m, 2H), 4,27 (t, 2H),	346

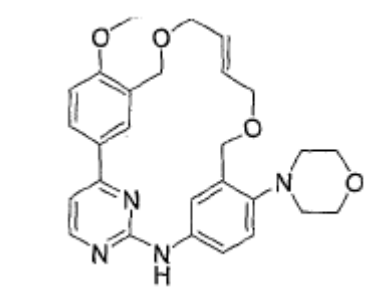
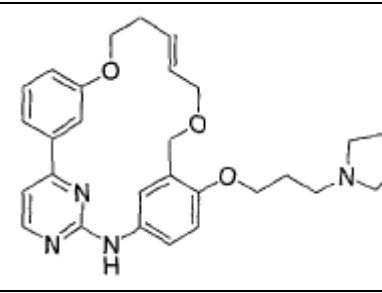
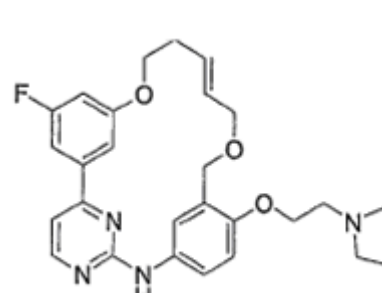
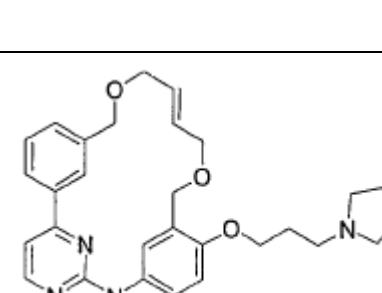
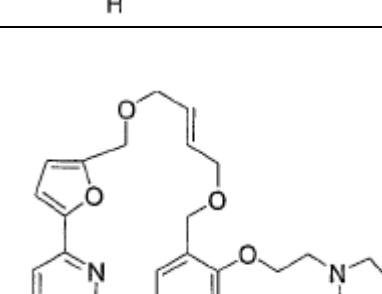
		2,45-2,50 (m, 2H).	
12		(CDCl ₃) δ 11,30 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02-6,08 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 11 Hz), 5,87-5,93 (m, 1H, CH=, J _{trans} = 11 Hz), 4,78 (d, 2H), 4,29 (t, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H).	346
13		(MeOD-d ₄) δ 8,79 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 5,98-5,75 (m, 2H, 2x=CH), 4,67 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H).	473
14		(MeOD-d ₄) δ 8,50-8,48 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,98-5,86 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H).	503
15		(MeOH-d ₄) δ 8,49 (s, 1H), 7,98-7,97 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,14-7,11 (m, 1H), 5,83-5,76 (m, 1H, =CH), 5,42-5,34 (m, 1H, =CH), 4,29-4,27 (m, 1H, CH ₂), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,25-2,97 (m, 4H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 4H).	475
16		Mistura de cis e trans	491

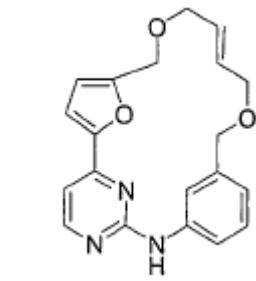
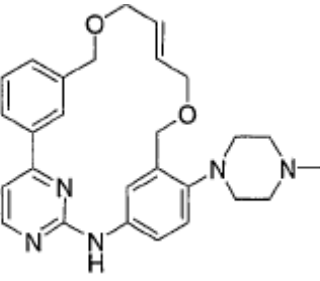
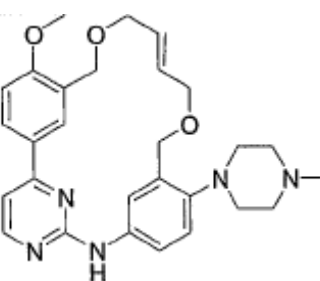
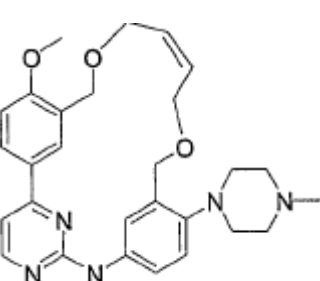
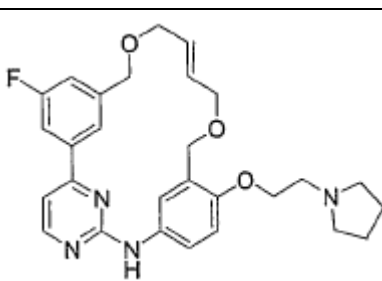
17		Mistura de cis e trans	461
18		(CDCl ₃) δ 12,11 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,94 (dt, 1H, CH, J = 7,6 Hz, J = 10,8 Hz), 5,82 (dt, J = 6,7 Hz, J = 10,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42 (br s, 2H), 4,23-4,09 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (br s, 2H), 3,36 (t, 4H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,41 (t, 6H).	505
19		(CDCl ₃) δ 12,01 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,28-8,15 (m, 1H), 7,96-7,84 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,81 (dt, 1H, J = 6,0 Hz, J _{trans} = 15,4 Hz), 5,69 (dt, 1H, J = 6,6 Hz, J _{trans} = 15,4 Hz), 4,99 (s, 2H), 4,39 (brs, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,60 (br s, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,61-2,44 (m, 2H), 1,41 (t, 6H).	475
20		(CDCl ₃) δ 12,01 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,93 (dt, 1H, CH, J = 6,3 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,73 (dt, 1H, CH, J = 5,6 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,37 (br s, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (br s, 2H), 3,37-3,26 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 2H), 1,41 (t, 6H).	505

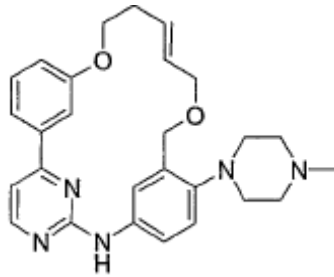
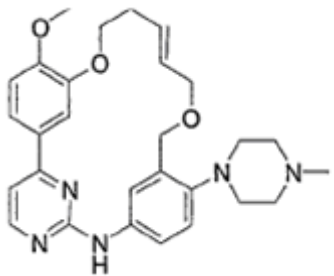
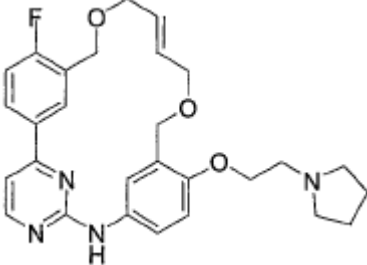
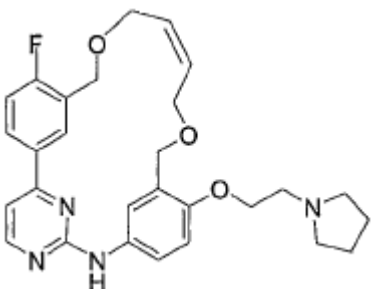
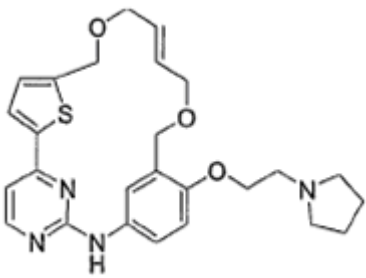
21		(DMSO-d ₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,77-5,83 (m, 1H, -CH, J _{trans} = 14,4 Hz) m 5,51-5,59 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 14,4 Hz), 4,52 (d, 4H), 4,30 (t, 2H), 4,08 (d, 4H), 4,03 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (q, 2H), 3,24-3,35 (m, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,28 (t, 6H).	506
22		(CDCl ₃) δ 11,92 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,08 (dt, 1H, CH, J = 5,6 Hz, J _{trans} = 15,7 Hz), 5,83-5,74 (m, 1H, CH), 4,7 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,23-2,85 (m, 3H), 2,13 (br s, 5H).	489
23		(CDCl ₃) δ 8,20 (br s, 1H), 8,04 (dd, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 5,99 (dt, 1H, CH, J = 5,3 Hz, J _{cis} = 11,1 Hz), 5,79 (dt, 1H, CH, J = 4,7 Hz, J _{cis} = 11,2 Hz), 5,83-5,74 (m, 1H, CH), 4,92 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,13 (br s, 5H).	489
24		(CDCl ₃) δ 11,95 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,94 (dt, 1H, J = 7,7 Hz, J _{cis} = 10,8 Hz), 5,86 (dt, 1H, CH, J = 6,9 Hz, J _{cis} = 10,8 Hz), 4,55 (s, 2H), 4,45 (br s, 2H), 4,26-4,13 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (br s, 2H), 3,09-2,91 (m, 3H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,21-2,06 (br s, 5H)	503

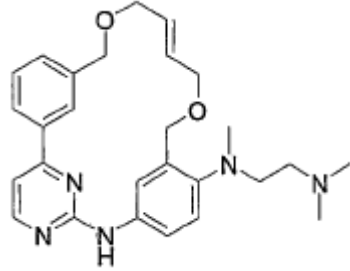
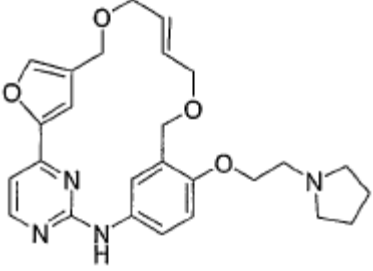
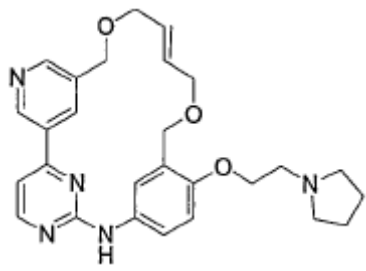
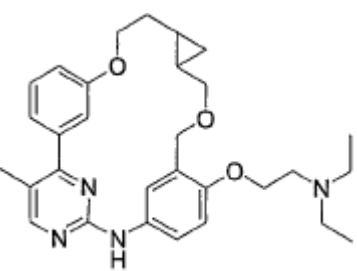
25		(CDCl ₃) δ 8,31 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,95 (dt, 1H, CH, J = 6,3 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,73 (dt, 1H, CH, J = 5,3 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,58 (s, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,65 (br s, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 3H), 2,14 (br s, 5H).	503
26		(CDCl ₃) δ 8,24-8,14 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,61-7,92 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,06 (dt, 1H, CH, J = 5,3 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 5,90-5,71 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 4,15 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,13 (br s, 4H).	459
27		(CDCl ₃) δ 8,67 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01-7,88 (m, 1H), 7,56-7,40 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,95-6,83 (m, 1H), 5,82 (dt, 1H, CH, J = 6,0 Hz, J _{trans} = 15,5 Hz), 5,76-5,67 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 4,40-4,39 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,91 (br s, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,63-2,49 (m, 2H), 2,13 (br s, 4H).	473
28		(DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 15,3 Hz), 5,57-5,64 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 15,3 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,26-4,31 (m, 4H), 4,0 (d, 2H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 2,43-2,45 (m, 2H), 1,28 (t, 6H).	493

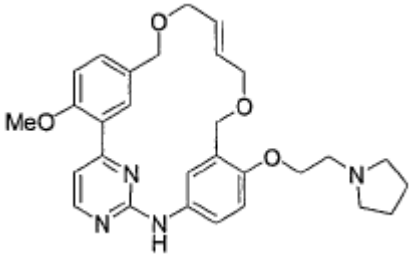
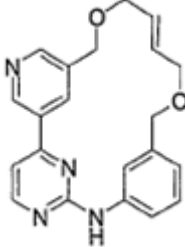
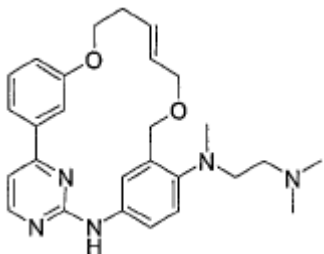
29		(DMSO-d ₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H, =CH, J_{trans} = 15,3 Hz), 5,73-5,81 (m, 1H, =CH, J_{trans} = 15,3 Hz), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,80-3,99 (m, 6H), 3,25-3,29 (m, 4H), 2,59-2,61 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,28 (t, 6H).	489
30		(CDCl ₃) δ 11,97 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,54-7,45 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,83 (dt, 1H, CH, J = 6,0 Hz, J_{trans} = 15,4 Hz), 5,69 (dt, 1H, CH, J = 6,7 Hz, J_{trans} = 15,4 Hz), 4,72 (s, 2H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,01-3,99 (m, 4H), 3,26-3,22 (m, 4H), 2,56-2,52 (m, 2H).	445
31		(CDCl ₃) δ 11,47 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,09 (br t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,89 (d, 1H, CH, J = 5,2 Hz, J_{cis} = 11,4 Hz), 5,73 (dt, 1H, CH, J = 4,4 Hz, J_{cis} = 11,4 Hz), 5,02-5,01 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,21-4,20 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 4H), 3,00-2,98 (m, 4H).	431
32		(CDCl ₃) δ 8,33-8,28 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,94-5,82 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,11 (d, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,34-2,22 (m, 4H).	502
33		(CDCl ₃) δ 11,56 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,91-5,69 (m, 2H, 2xC=CH), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,89-	445

		3,82 (m, 4H), 2,30-2,96 (m, 4H).	
348		(CDCl ₃) δ 11,69 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,98-5,85 (m, 2H, 2xC=CH), 4,67 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93-3,86 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).	475
35		(MeOD-d ₄) δ 8,69 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,89-6,99 (m, 3H), 5,60-5,85 (m, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,83 (m, 2H).	487
36		(DMSO-d ₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 15,4 Hz), 5,56-5,65 (m, 1H, =CH, J _{trans} = 15,4 Hz), 4,46 (s, 2H), 4,27 (t, 4H), 4,0 (d, 2H), 3,56-3,69 (m, 6H), 2,15-3,21 (m, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H).	491
37		(CDCl ₃) δ 8,39 (m, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 5,60-5,95 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,10 (m, 4H).	487
38		(MeOD-d ₄) δ 8,90 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,04 (dt, 1H, CH, J = 5,2 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 5,96 (dt, 1H, CH, J = 5,0 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,14 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 3,81 (br s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,21-1,98 (m, 4H).	463

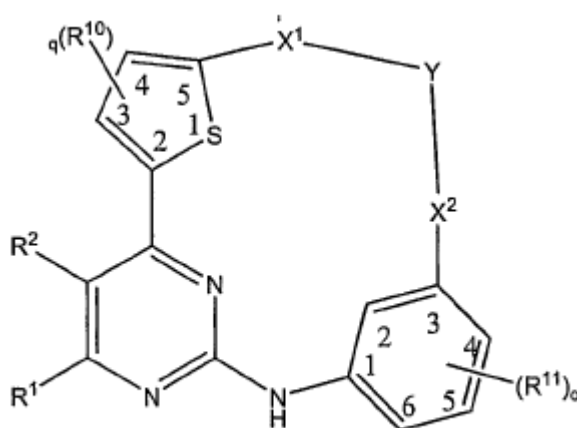
39		(CDCl ₃) δ 10,91 (s, 1H), 8,67-8,66 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,00 (dt, 1H, CH, J = 5,6 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 5,89 (dt, 1H, CH, J = 5,5 Hz, J _{trans} = 15,8 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,08 (d, 2H).	350
40		(CDCl ₃) δ 10,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,29-8,24 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 5,90-5,69 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,37-3,25 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).	458
41		(CDCl ₃) δ 11,83 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,96-5,86 (m, 2H), 4,61 (s, 4H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,11-4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).	488
42		(CDCl ₃) δ 10,92 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,18-7,11 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 5,72-5,64 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,26-4,25 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).	488
43		(MeOD-d ₄) δ 8,72 (d, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 5,82-5,90 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,08-2,24 (m, 4H).	491

44		(MeOD-d ₄) δ 8,95 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,89 (dt, 1H, CH, J = 6,1 Hz, J _{trans} = 15,5 Hz), 5,71 (dt, 1H, CH, J = 6,7 Hz, J _{trans} = 15,5 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,13 (d, 2H), 3,60-3,57 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,54-2,48 (m, 2H).	458
45		Mistura de cis e trans	488
46		(MeOD-d ₄) δ 8,45 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,90-5,92 (m, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,08-2,25 (m, 4H).	491
47		(MeOD-d ₄) δ 8,45 (m, 1H), 8,40 (m, 4H), 8,22 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,78 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,08-2,24 (m, 4H).	491
48		(MeOD-d ₄) δ 8,66 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,08 (dt, 1H, CH, J = 4,4 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 5,98 (dt, 1H, CH, J = 4,6 Hz, J _{trans} = 15,6 Hz), 4,61 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,18 (d, 4H), 3,81 (br s, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 6H).	479

		1,86 (m, 4H), 1,04-1,15 (m, 2H), 0,28-0,33 (m, 1H), 0,15-0,20 (m, 1H).	
54		(MeOD-d ₄) δ 8,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,00-5,78 (m, 2H, $J_{\text{trans}} = 15,6$ Hz), 4,67 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,06 (d, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,76 (s, 3H).	460
55		(MeOD-d ₄) δ 8,51 (bs, 1H), 8,34 (bd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,07 (dt, 1H, $J_{\text{trans}} = 15,6$ Hz, $J = 5,4$ Hz), 5,92 (dt, 1H, $J_{\text{trans}} = 15,7$ Hz, $J = 5,0$ Hz), 4,63 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,79 (bs, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 4H).	463
56		(MeOD-d ₄) δ 9,26 (bs, 1H), 8,90-8,87 (m, 2H), 8,61-8,58 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,96 (dt, 1H, $J_{\text{trans}} = 15,7$ Hz, $J = 5,3$ Hz), 5,88 (dt, 1H, $J_{\text{trans}} = 15,7$ Hz, $J = 5,6$ Hz), 4,77 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,15 (q, 4H), 3,81 (bs, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,23-1,99 (m, 5H).	474
57		(CDCl ₃) δ 8,27 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,11-7,08 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,52 (q, 2H), 4,40-4,38 (br, m, 2H), 4,33-4,23 (m, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 4,78 (dd, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,33-3,28 (br, m, 4H), 3,03 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (t, 6H), 1,22-1,12 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 1H), 0,86-0,77 (m, 1H), 0,51-0,42 (m, 2H).	503

58		(MeOD-d ₄) δ 8,61 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,90 (dt, 1H, $J_{trans} = 15,6$ Hz, $J = 5,6$ Hz), 5,79 (dt, 1H, $J_{trans} = 15,8$ Hz, $J = 5,9$ Hz), 4,61 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,11 (d, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).	503
59		(DMSO-d ₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,90-5,81 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,09-4,05 (m, 4H).	361
60		(MeOD-d ₄) δ 9,06 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57-7,32 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 2H), 5,97 (dt, $J_{trans} = 15,4$ Hz, $J = 6,1$ Hz), 5,77 (dt, $J_{trans} = 15,4$ Hz, $J = 6,1$ Hz), 4,63 (s, 2H), 4,50-4,00 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,55-2,50 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H).	460

Conforme estabelecido anteriormente em uma modalidade da invenção, os compostos são da fórmula (III):



Fórmula (III)

[00276] Seguindo procedimentos análogos aos descritos acima e fazendo modificações apropriadas nos materiais de partida, os compostos listados na Tabela 2 podem também ser preparados.

Tabela 2

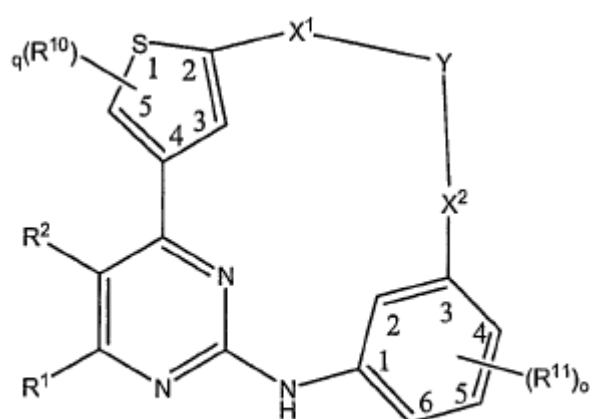
Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
III-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
III-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
III-3	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
III-4	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
III-5	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
III-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
III-7	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
III-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
III-9	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-11	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-14	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-16	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-17	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-18	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-19	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-20	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-22	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-23	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
III-24	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
III-25	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
III-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	morfolin-4-il
III-27	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
III-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-29	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il

Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
III-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
III-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
III-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-33	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
III-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
III-35	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-36	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-38	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
III-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
III-40	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
III-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
III-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
III-43	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
III-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A Em cada um dos compostos listados, a geometria em torno da ligação dupla pode ser cis ou trans

^B A posição de R¹⁰ e R¹¹ pode variar, dependendo da posição do substituinte correspondente no material de partida relevante

Em uma outra modalidade da invenção, os compostos são da fórmula (IV):



Fórmula (IV)

[00277] Seguindo procedimentos análogos aos descritos acima e fazendo modificações apropriadas nos materiais de partida, os compostos listados na Tabela 3 podem também ser preparados.

Tabela 3

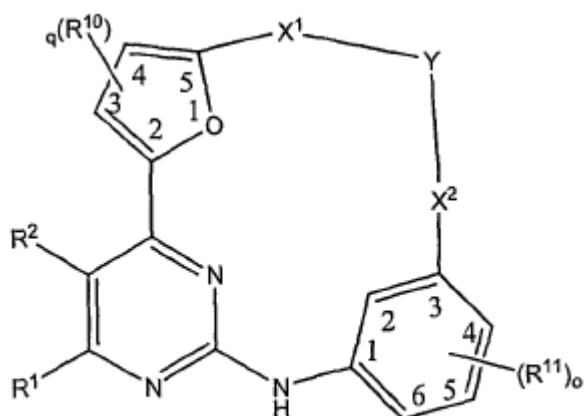
Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
IV-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
IV-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
IV-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
IV-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
IV-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
IV-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
IV-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
IV-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
IV-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
IV-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
IV-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
IV-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
IV-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	morfolin-4-il
IV-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
IV-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il

Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
IV-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
IV-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
IV-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
IV-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
IV-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
IV-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
IV-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
IV-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
IV-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
IV-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
IV-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A Em cada um dos compostos listados, a geometria em torno da ligação dupla pode ser cis ou trans

^B A posição de R¹⁰ e R¹¹ pode variar, dependendo da posição do substituinte correspondente no material de partida relevante

Em uma outra modalidade da invenção, os compostos são da fórmula (V):



Fórmula (V)

[00278] Seguindo procedimentos análogos aos descritos acima e fazendo modificações apropriadas nos materiais de partida, os compostos listados na Tabela 4 podem também ser preparados.

Tabela 4

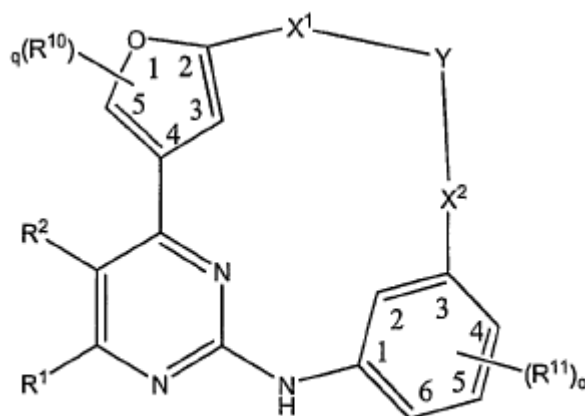
Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
V-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
V-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
V-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
V-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
V-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
V-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
V-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
V-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
V-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
V-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
V-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
V-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
V-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	morfolin-4-il
V-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
V-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il

Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
V-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
V-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
V-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
V-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
V-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
V-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
V-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
V-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
V-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
V-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
V-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A Em cada um dos compostos listados, a geometria em torno da ligação dupla pode ser cis ou trans

^B A posição de R¹⁰ e R¹¹ pode variar, dependendo da posição do substituinte correspondente no material de partida relevante

Em uma outra modalidade da invenção, os compostos são da fórmula (VI):



Fórmula (VI)

[00279] Seguindo procedimentos análogos aos descritos acima e fazendo modificações apropriadas nos materiais de partida, os compostos listados na Tabela 5 podem também ser preparados.

Tabela 5

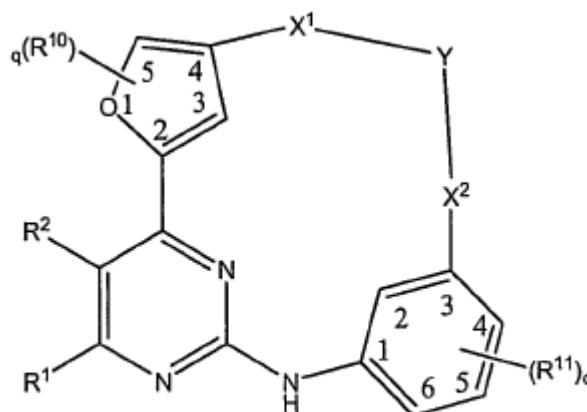
Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
VI-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VI-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VI-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VI-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VI-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VI-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VI-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VI-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VI-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VI-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
VI-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
VI-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
VI-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	morfolin-4-il
VI-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VI-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il

Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
VI-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
VI-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
VI-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
VI-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
VI-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VI-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VI-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VI-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
VI-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VI-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VI-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A Em cada um dos compostos listados, a geometria em torno da ligação dupla pode ser cis ou trans

^B A posição de R¹⁰ e R¹¹ pode variar, dependendo da posição do substituinte correspondente no material de partida relevante

[00280] Em uma outra modalidade da invenção, os compostos são da fórmula (VII):



Fórmula (VII)

[00281] Seguindo procedimentos análogos aos descritos acima e fazendo modificações apropriadas nos materiais de partida, os compostos listados na Tabela 6 podem também ser preparados.

Tabela 6

Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
VII-1	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VII-2	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VII-3	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	H
VII-4	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VII-5	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VII-6	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₃
VII-7	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	H
VII-8	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VII-9	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ O-	-CH=CH-	H	H
VII-10	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-11	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-12	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-13	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-14	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-15	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-16	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-17	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-18	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-19	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-20	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-21	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-22	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-23	H	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-24	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
VII-25	H	H	-OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
VII-26	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	morfolin-4-il
VII-27	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	morfolin-4-il
VII-28	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(Et) ₂
VII-29	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il

Nº	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Y ^A	R ^{10B}	R ^{11B}
VII-30	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-31	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
VII-32	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
VII-33	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-34	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	4-meti-piperazin-1-il
VII-35	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	4-meti-piperazin-1-il
VII-36	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	F	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-37	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-38	H	CH ₃	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-39	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VII-40	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-OCH ₂ CH ₂ -pirolidin-1-il
VII-41	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	-OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Et ₂
VII-42	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃
VII-43	H	H	-OCH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VII-44	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -SO ₂ Et
VII-46	H	H	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH ₂ OCH ₂ -	-CH=CH-	H	-OCH ₂ CH ₂ -OCH ₃

^A Em cada um dos compostos listados, a geometria em torno da ligação dupla pode ser cis ou trans

^B A posição de R¹⁰ e R¹¹ pode variar, dependendo da posição do substituinte correspondente no material de partida relevante

TESTE BIOLÓGICO

1. Ensaio da atividade da quinase *in vitro*

[00282] As enzimas recombinantes (CDK2/Ciclina A, FLT3, JAK2 e JAK2 V617F) foram adquiridas da Invitrogen (Nº do Cat. PV3267, 3182, 4210 e 4347, respectivamente). Todos os ensaios foram realizados em placas de microtítulo brancas, com 384 poços, usando o sistema de ensaio PKLight da Cambrex (East Rutherford, Nova Jérsei). Esta plataforma de ensaio é essencialmente um ensaio luminométrico para a detecção de ATP na reação usando uma reação de acoplamento com luciferase. Para o ensaio de CDK2/Ciclina A, a mistura de reação consistia nos seguintes componentes em 25 µL de tampão de ensaio (Hepes a 50 mM pH 7,5, MgCl₂ a 10 mM, MnCl₂ a 5 mM, BGP a 5 mM, DTT a 1 mM, ortovanadato de sódio a 0,1 mM), 1,4 µg/mL de complexo de CDK2/Ciclina A, 0,5 µM de substrato de RbING (Invitrogen, Nº do Cat. PV2939) e 0,5 µM de ATP. Os

compostos foram testados em 8 concentrações preparadas a partir de diluição em série quádrupla, começando em 10 μ M. A reação foi incubada na temperatura ambiente por 2 h. 13 μ L de reagente de detecção de ATP PKLight foram adicionados e a reação foi incubada por 10 min. Os sinais de luminescência foram detectados em uma leitora de placas de múltiplas marcas (Victor² V 1420, Perkin-Elmer). Os outros ensaios de quinases foram idênticos, exceto pelas seguintes diferenças nos reagentes. Para os ensaios de FLT3, a reação continha 2,0 μ g/mL de enzima FLT3, 5 μ M de substrato de poli(Glu,Tyr) (Sigma, Nº do Cat. P0275) e 4 μ M de ATP. Para os ensaios de JAK2, a reação continha 0,6 μ g/mL de enzima JAK2, 2 μ M de substrato de poli(Glu,Ala,Tyr) (Sigma, Nº do Cat. P3899) e 0,2 μ M de ATP. Para os ensaios do mutante de JAK2 V617F, a reação continha 8,0 μ g/mL de enzima mutante JAK2, 2 μ M de substrato de poli(Glu,Ala,Tyr) (Sigma, Nº do Cat. P3899) e 0,2 μ M de ATP. O software analítico, Prism 4.0 (GraphPad Software Pte Lte) foi usado para gerar os valores de IC₅₀ a partir dos dados. A IC₅₀ é definida como a concentração de composto requerida para 50% de inibição da atividade da enzima quinase. Os dados de IC₅₀ são mostrados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7

Dados de IC₅₀ do ensaio da atividade da quinase *in vitro*

Nº do Composto	CDK2	FLT3	JAK2	Mutante de JAK2 V617F
6	+++	+++	+++	NT
7	+	+++	+	NT
13	++	+++	+++	+++
14	+	+++	+++	+++
15	++	+++	+++	+++
19	+	+++	+++	+++
20	+	+++	+++	+++
29	+	+++	+++	+++
32	++	+++	+++	NT

Nº do Composto	CDK2	FLT3	JAK2	Mutante de JAK2 V617F
33	+	+++	+++	NT
36	++	+++	+++	NT
38	+	+++	+++	NT
40	+	+++	+++	NT
46	++	+++	+++	NT
48	+	+++	+++	NT
50	+	+++	+++	NT
52	+	+++	+++	NT
53	++	+++	+++	NT
55	+	+++	+++	NT
56	++	+++	+++	NT

NT = não testado

$IC_{50} \leq 1 \mu M$

+++

$1 \mu M < IC_{50} \leq 5 \mu M$

++

$IC_{50} > 5 \mu M$

+

2. Linhagens celulares

As linhagens celulares usadas nos estudos são resumidas na Tabela 8 abaixo:

Tabela 8

Características das linhagens celulares humanas usadas

Linhagens celulares	Origem do tumor	Fornecedor	Meio de cultura básico	Densidade da semeadura (por poço)
HCT 116	Cólon	ATCC	Meio de McCoy	3.000
Colo205	Cólon	ATCC	RPMI 1640	5.000
HL60	AML	ATCC	RPMI 1640	8.000
MC4-11	AML	ATCC	MEM de Iscove	6.000
HEL	Eritroleucemia	ATCC	RPMI 1640	6.000
DU145	Próstata	ATCC	RPMI 6140	1.000

U266	Mieloma	DSMZ	RPMI 6140	10.000
Karpas	Linfoma de células B	DSMZ	RPMI 1640	10.000

3. Ensaio de proliferação à base de células para a determinação dos valores de GI₅₀

[00283] A eficácia biológica da invenção foi demonstrada pelo ensaio a seguir. As linhagens celulares de câncer humanas HL60 (linhagem celular de leucemia mielóide aguda), Colo205 (linhagem celular de adenocarcinoma do cólon), HEL92.1.7 (linhagem celular de eritroleucemia) e MV4-11 (linhagem celular de leucemia mielóide aguda) foram obtidas da ATCC. Elas foram cultivadas nos meios de acordo com as instruções de trabalho da ATCC. As células Colo205 foram semeadas em placa de 96 poços a 5000 células por poço. As células HEL92.1.7 e MV4-11 foram semeadas em 6000 células por poço, enquanto que as células HL60 foram semeadas a 8000 células por poço em placa de 96 poços. As placas foram incubadas a 37°C, 5% de CO₂, por 24 h. As células foram tratadas com os compostos em diversas concentrações, por 96 h. O crescimento das células foi então monitorado usando o Ensaio de Proliferação de Células em Uma Solução Aquosa Celltiter96 da Promega (Madison Wisconsin). As curvas de resposta à dose foram plotadas para determinar os valores de GI₅₀ para os compostos, usando XL-fit (ID Business Solution, Emeryville, CA). GI₅₀ é definida como a concentração de composto requerida para 50% de inibição do crescimento da célula. Os compostos desta invenção inibiram a proliferação das células, conforme mostrado na Tabela 9 abaixo. Os dados indicaram que os compostos desta invenção são ativos na inibição do crescimento das células de tumor.

Tabela 9 - Dados de GI₅₀ do ensaio de proliferação à base de células

	HL60	Colo205	HEL92.1.7	MV4-11
6	++	++	NT	NT

	HL60	Colo205	HEL92.1.7	MV4-11
7	+++	+	+	+
13	+++	++	++	+++
14	+++	++	+++	+++
15	+++	++	++	+++
19	+++	+++	+++	+++
20	++	+	+	+++
29	+++	NT	++	+++
32	+++	NT	++	+++
33	++	NT	++	+++
36	+++	NT	++	+++
38	+++	NT	++	+++
40	+++	NT	+++	+++
46	+++	NT	++	+++
48	+++	+++	+++	+++
50	+++	NT	++	+++
52	+++	NT	+++	+++
53	+++	NT	++	+++
55	++	NT	++	+++
56	+++	NT	++	+++

NT = não testado

$GI_{50} \leq 1 \mu M$ +++

$1 \mu M < GI_{50} \leq 5 \mu M$ ++

$GI_{50} > 5 \mu M$ +

Efeito antineoplásico (ou antitumor) *in vivo*

[00284] A eficácia dos compostos da invenção pode então ser determinada usando estudos de xenoenxertos em animais *in vivo*. O modelo de xenoenxerto em animal é um dos modelos de câncer *in vivo* mais comumente usados.

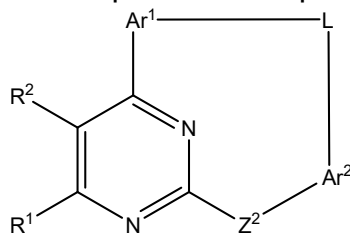
[00285] Nestes estudos, camundongos nus atímicos fêmeas (Harlan), 12-14 semanas de idade, seriam implantados subcutaneamente na costela com 5×10^6 células de células de leucemia mielomonocítica bifenotípicas B humanas MV4-11 em Matrigel (BD Biosciences, em 1:1). Quando o tumor atingir o tamanho de 100

mm³, os camundongos nus com xenoenxertos seriam selecionados aos pares para diversos grupos de tratamento. Os inibidores das quinases selecionados seriam dissolvidos em veículos apropriados e administrados aos camundongos nus com xenoenxertos de modo intraperitoneal ou oral, diariamente, por 21 dias. O volume de dosagem será 0,01 ml/g de peso do corpo. O volume de tumor será calculado de dois em dois dias ou duas vezes por semana após a injeção, usando a fórmula: Volume (mm³) = (w² x l)/2, onde w = largura e l = comprimento em mm de um tumor MV4-11. Os compostos desta invenção que são testados mostrariam redução significativa no volume do tumor em relação aos controles tratados com veículo somente. O resultado, portanto, indicará que os compostos desta invenção são eficazes no tratamento de uma doença proliferativa, tal como o câncer.

[00286] Os detalhes das modalidades específicas descritas nesta invenção não são para serem interpretados como limitações. Diversos equivalentes e modificações podem ser feitos, sem sair da essência e do escopo desta invenção, e entende-se que tais modalidades equivalentes sejam parte desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de fórmula I:



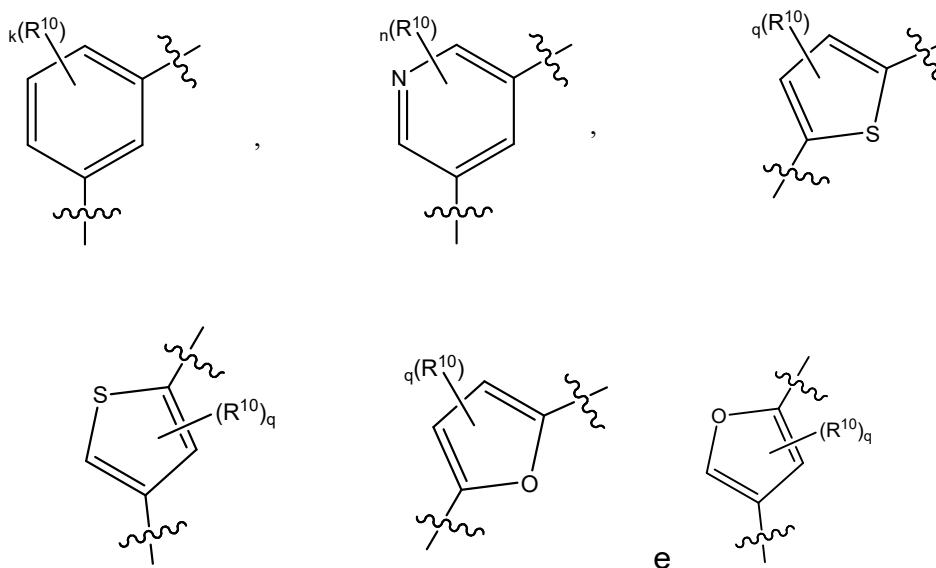
Fórmula (I)

em que:

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: H, e metila;

Z^2 é -N(H)-;

Ar^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em:



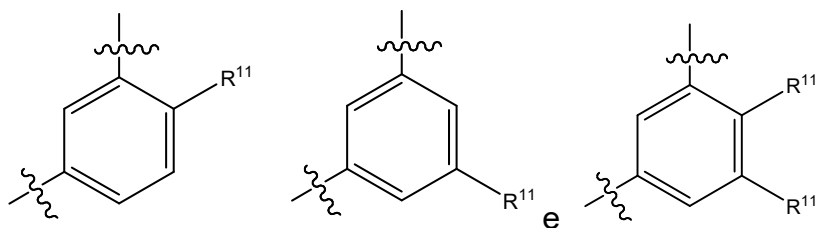
em que R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, hidroxila e C_1 - C_6 alcoxila;

k é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2, 3, e 4;

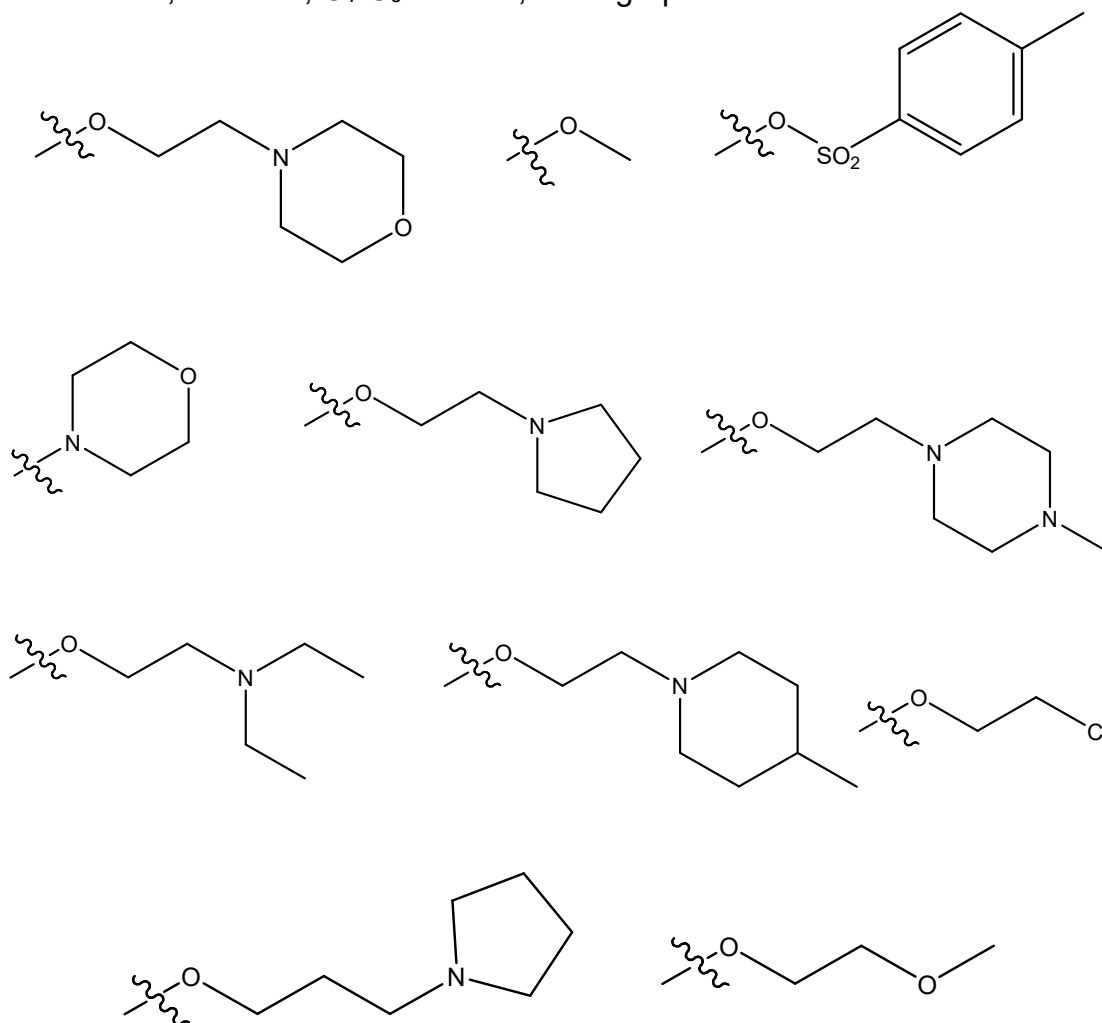
n é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, 2, e 3, e

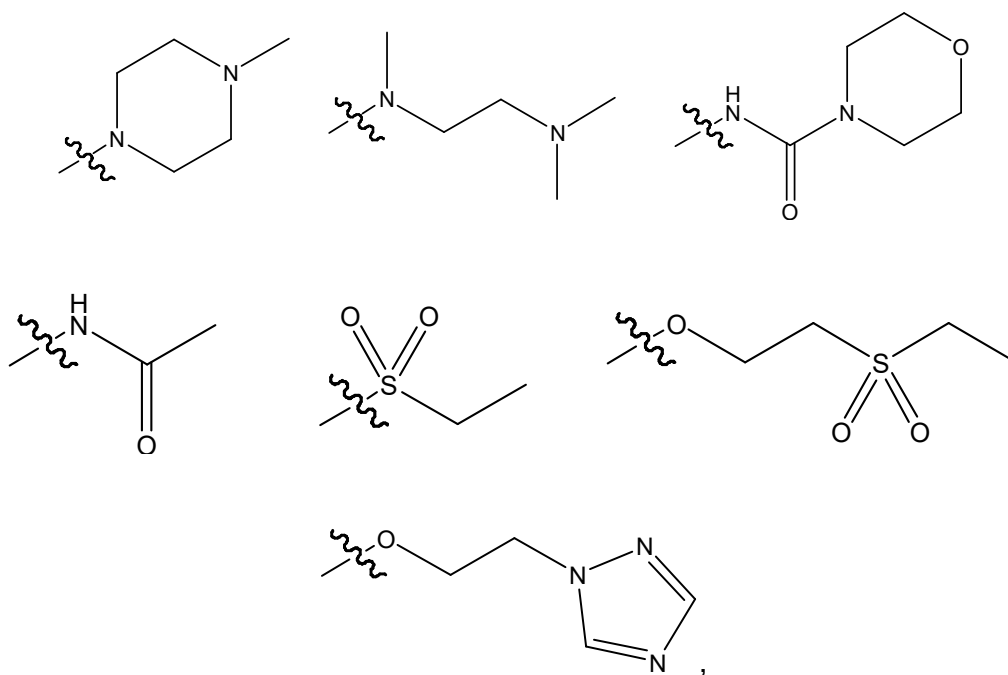
q é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 0, 1, e 2;

Ar² é um grupo selecionado a partir do grupo que consiste em:

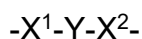


em que cada R¹¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em: H, hidroxila, C₁-C₆ alcóxila, e um grupo da fórmula:





L é um grupo de fórmula:



em que X^1 está ligado ao Ar^1 e X^2 está ligado ao Ar^2 , e em que X^1 , X^2 e Y são selecionados de modo tal que o grupo L tenha entre 5 e 15 átomos na cadeia normal,

X^1 e X^2 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em:

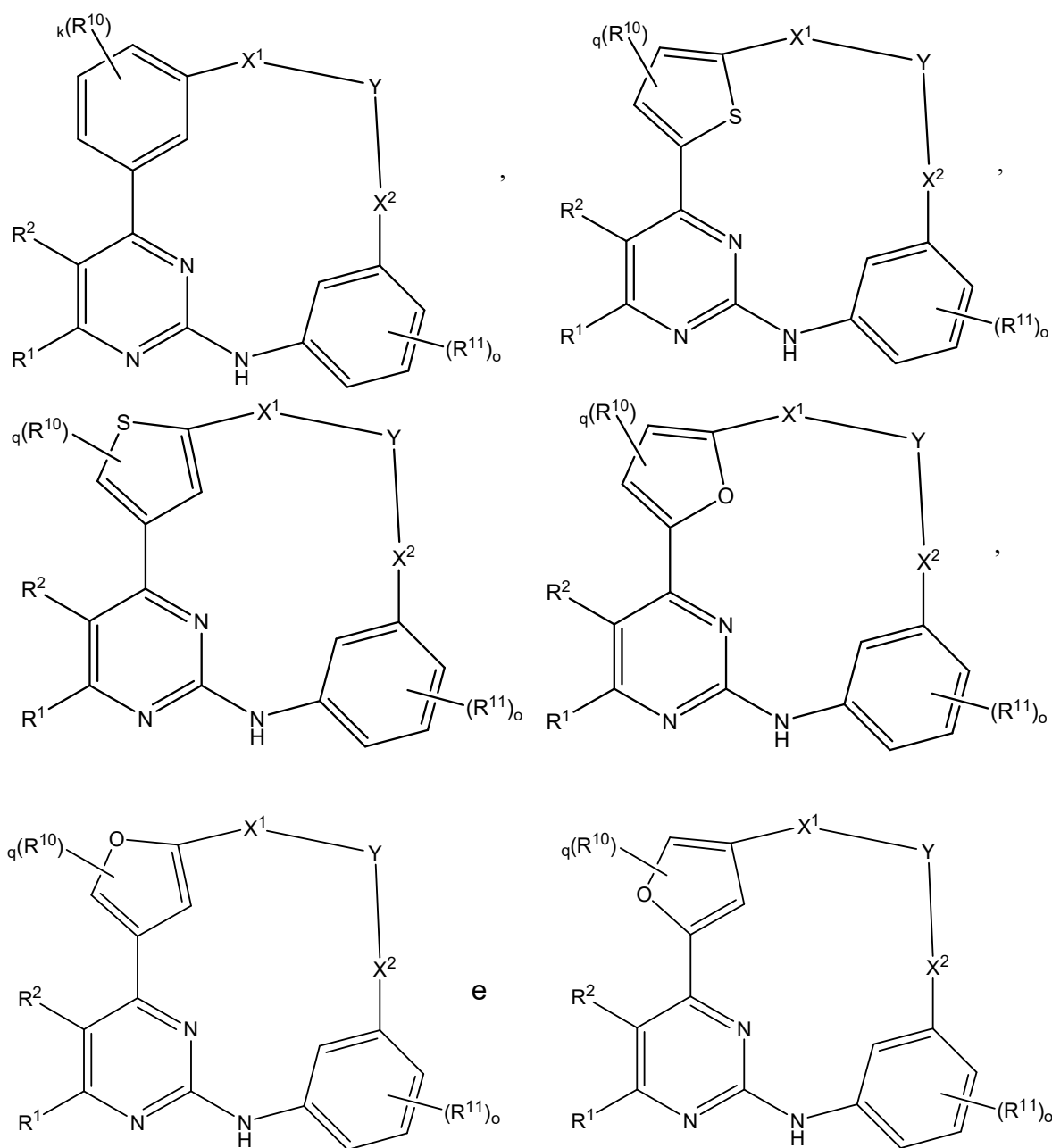
- (a) -Oalquila C_{1-5} -,
- (b) -alquila $C_{1-5}O$ -, e
- (c) -alquila C_{1-5} Oalquila C_{1-5} -,

Y é um grupo de fórmula $-CR^a=CR^b-$,

em que R^a e R^b são, cada um, H,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:



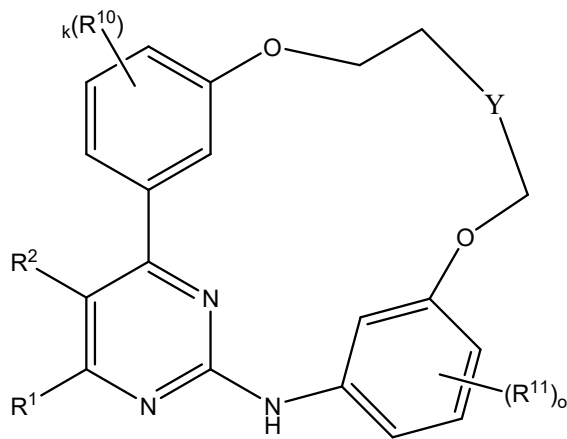
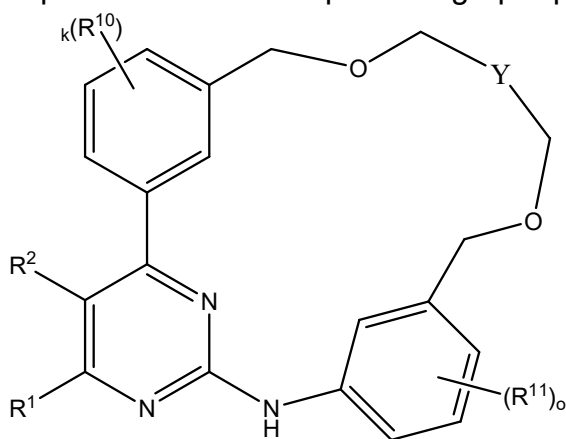
- (a) $-OCH_2-$,
- (b) $-CH_2O-$,
- (c) $-OCH_2CH_2-$,

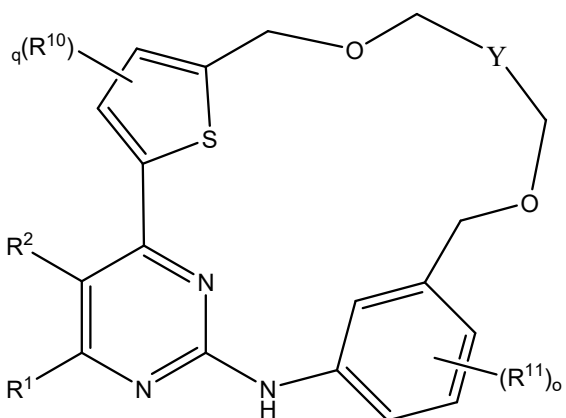
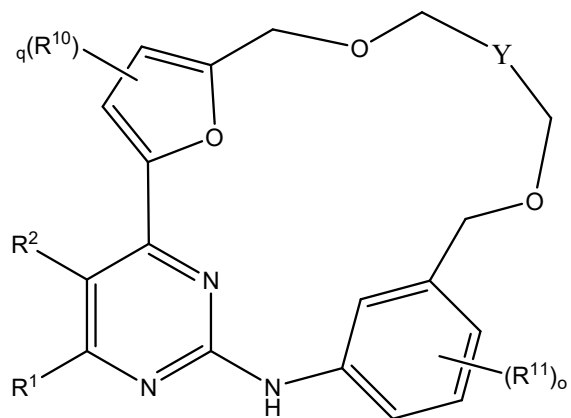
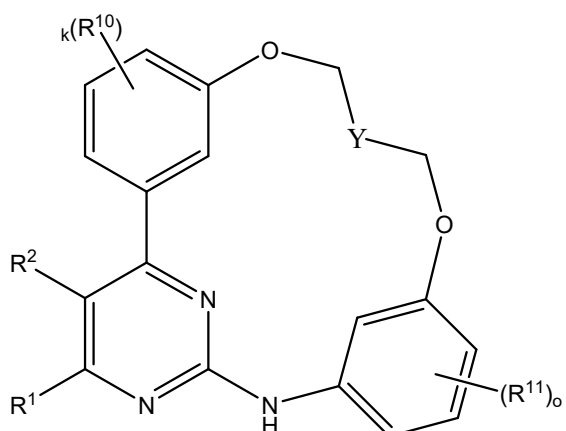
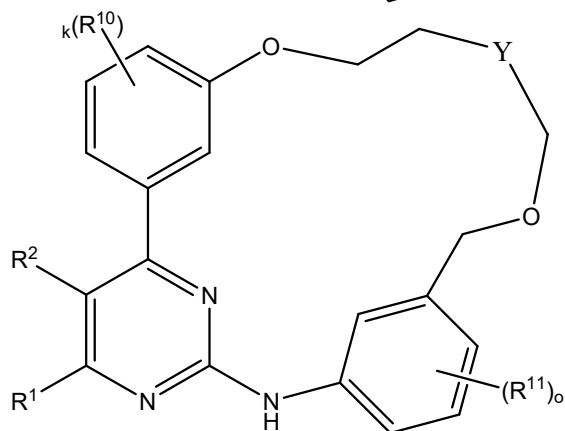
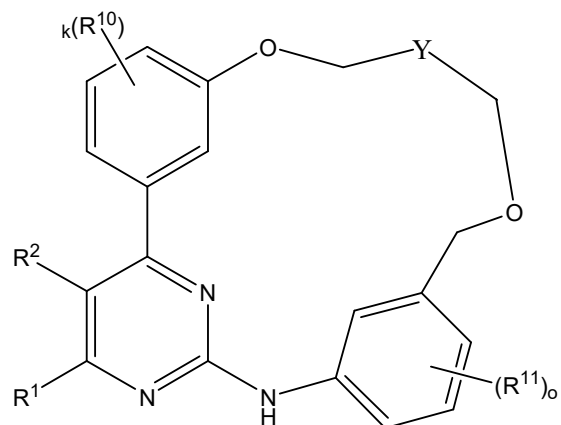
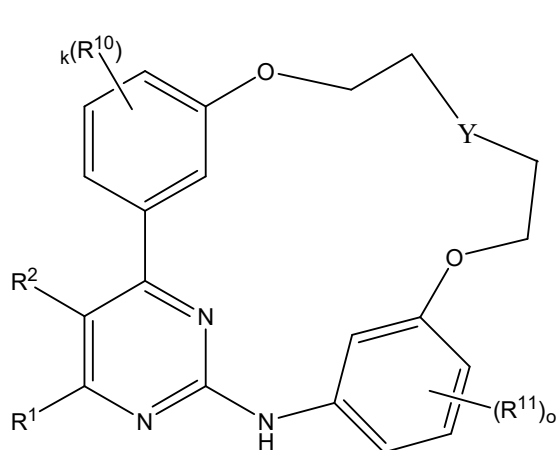
- (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e
- (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

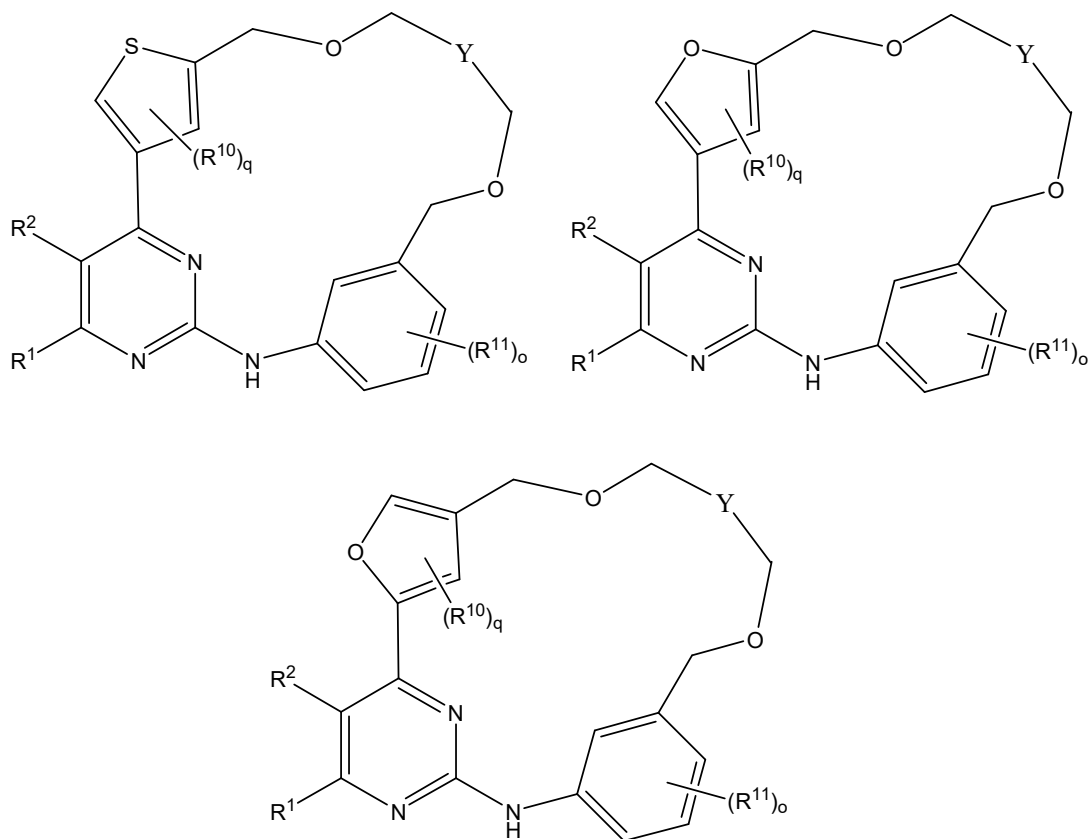
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em:

- (a) $-\text{OCH}_2-$,
- (b) $-\text{CH}_2\text{O}-$,
- (c) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
- (d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- (e) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e
- (f) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:







em que R^1 , R^2 , R^{10} , R^{11} , k , Y , q e o são como definidos acima;

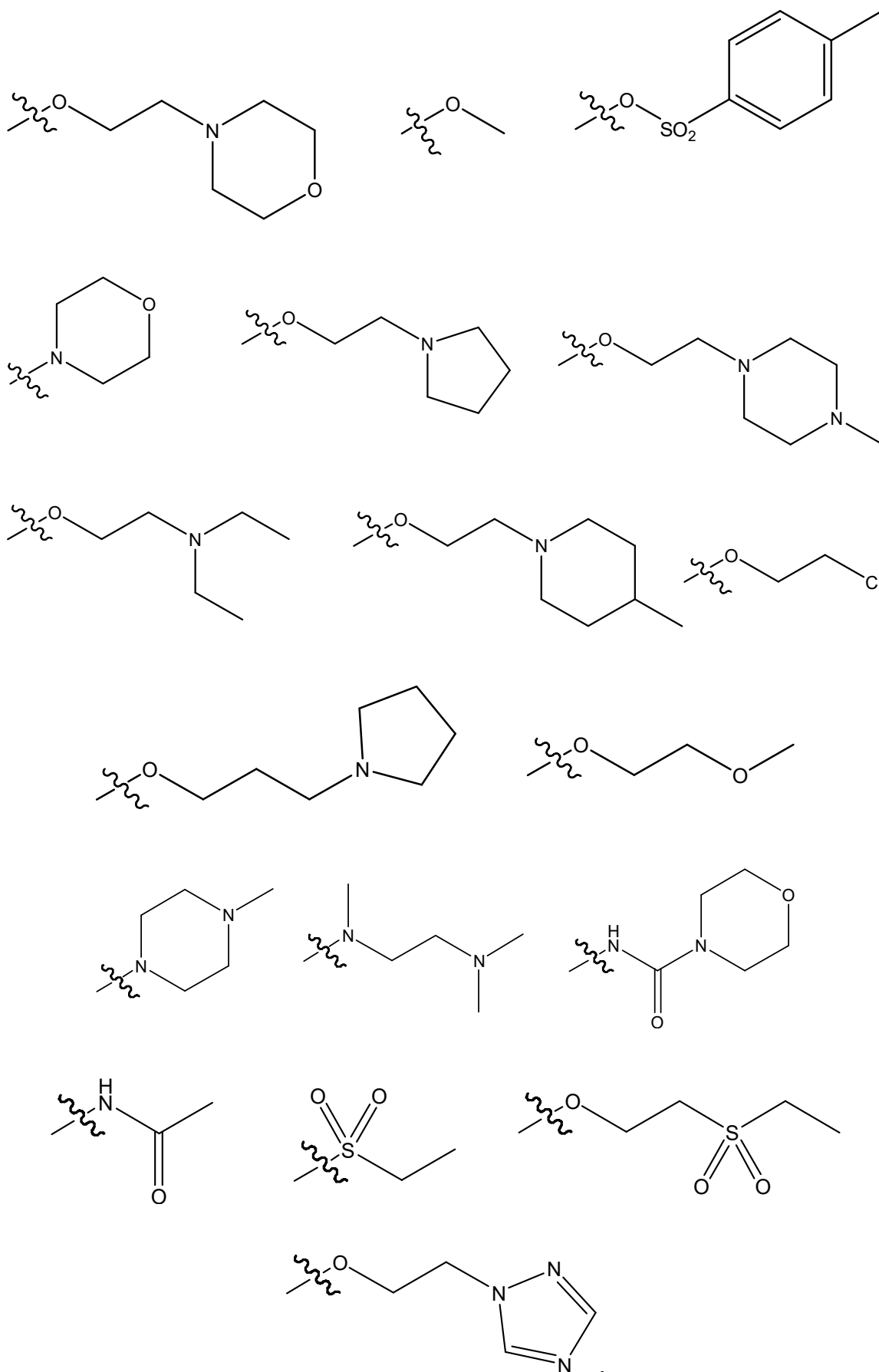
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 e R^2 são H.

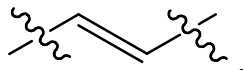
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em H, hidroxila, metóxi, e flúor.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em H, hidroxila, metóxi, flúor, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, fenila, e 2-morfolino-etóxi, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

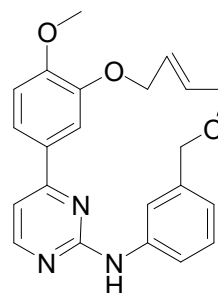
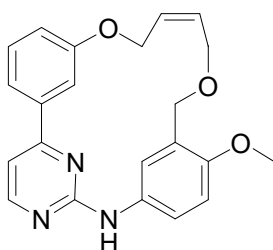
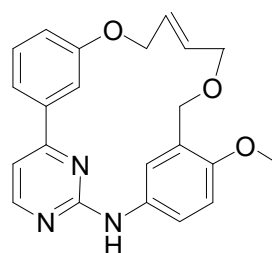
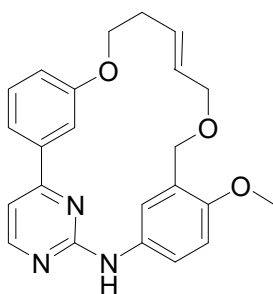
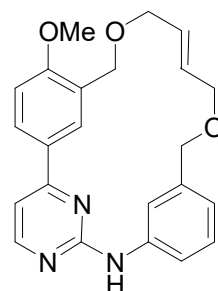
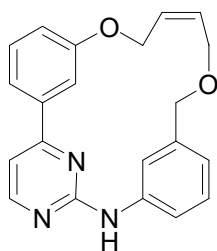
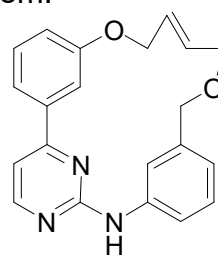
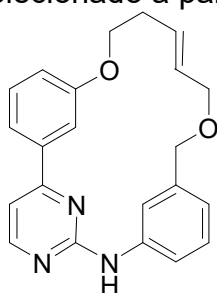
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada R^{11} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em:

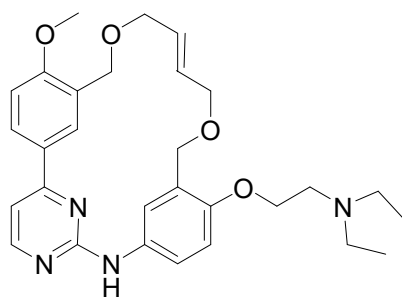
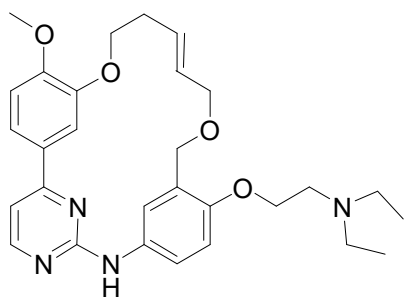
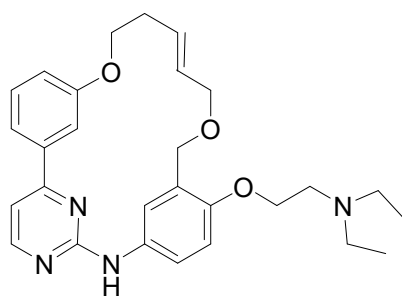
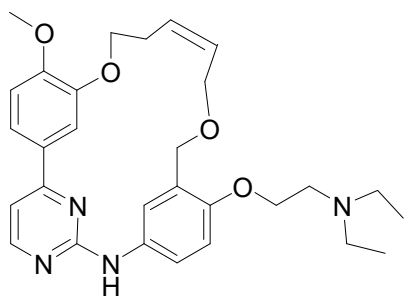
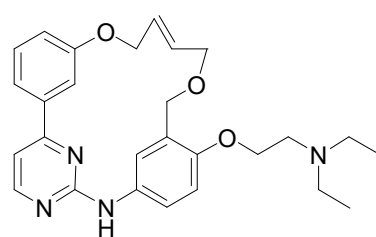
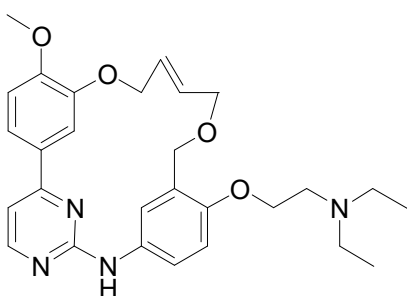
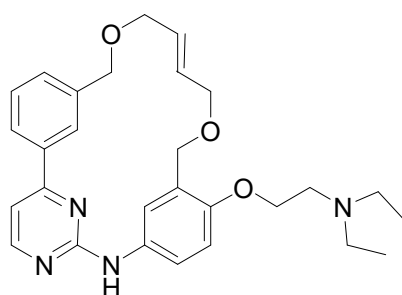
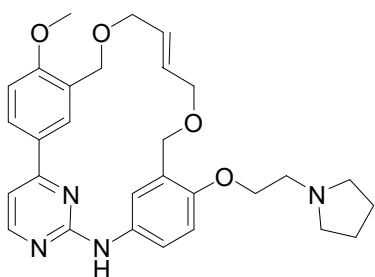
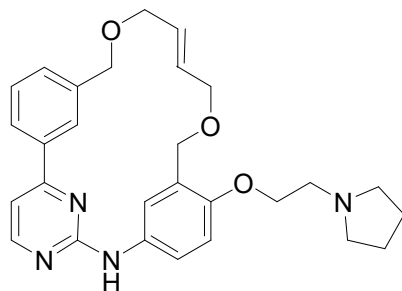
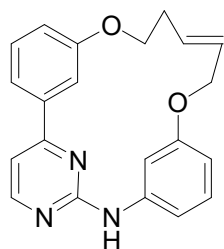


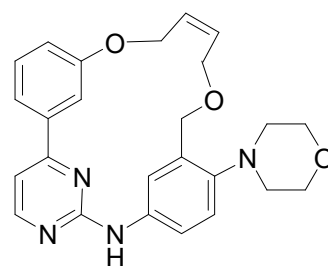
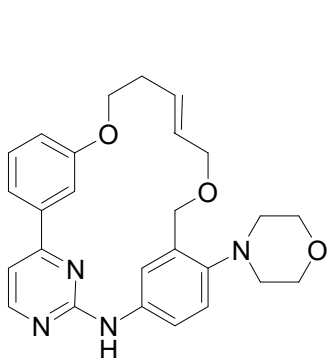
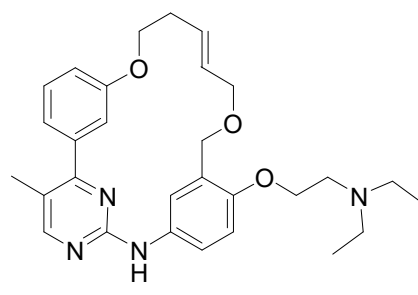
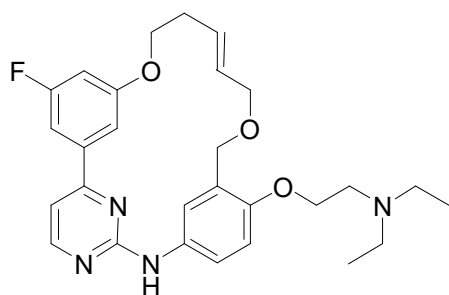
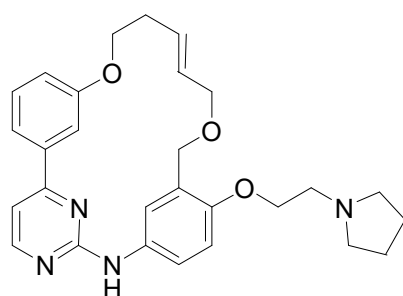
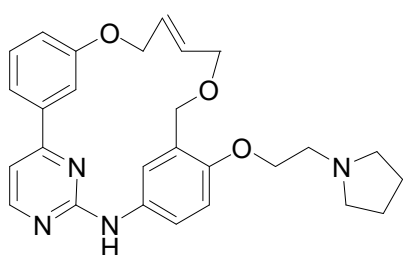
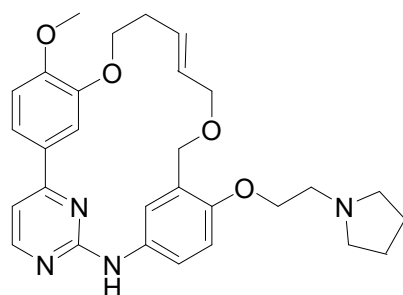
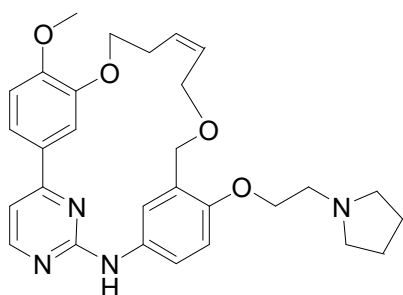
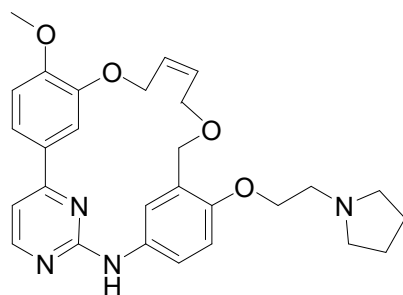
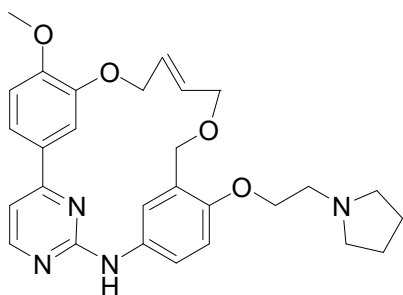
10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é um grupo da fórmula:

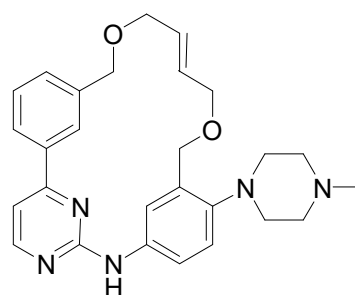
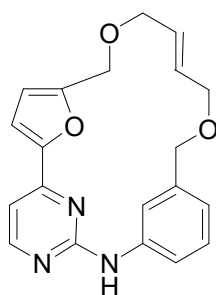
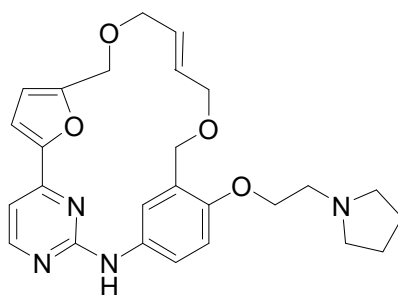
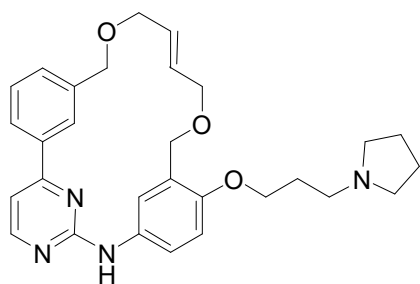
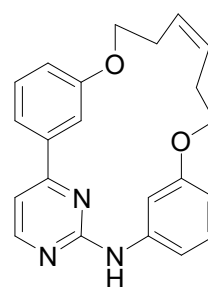
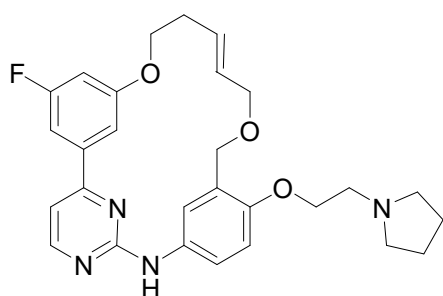
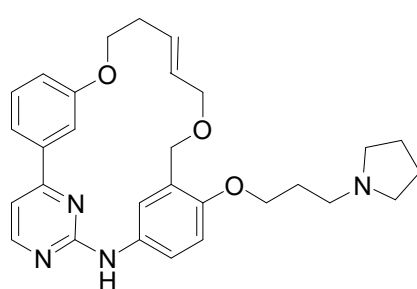
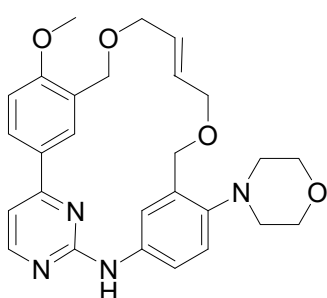
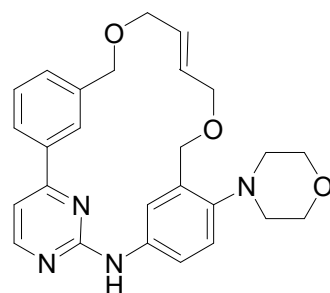
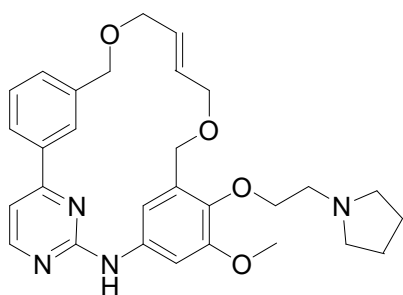


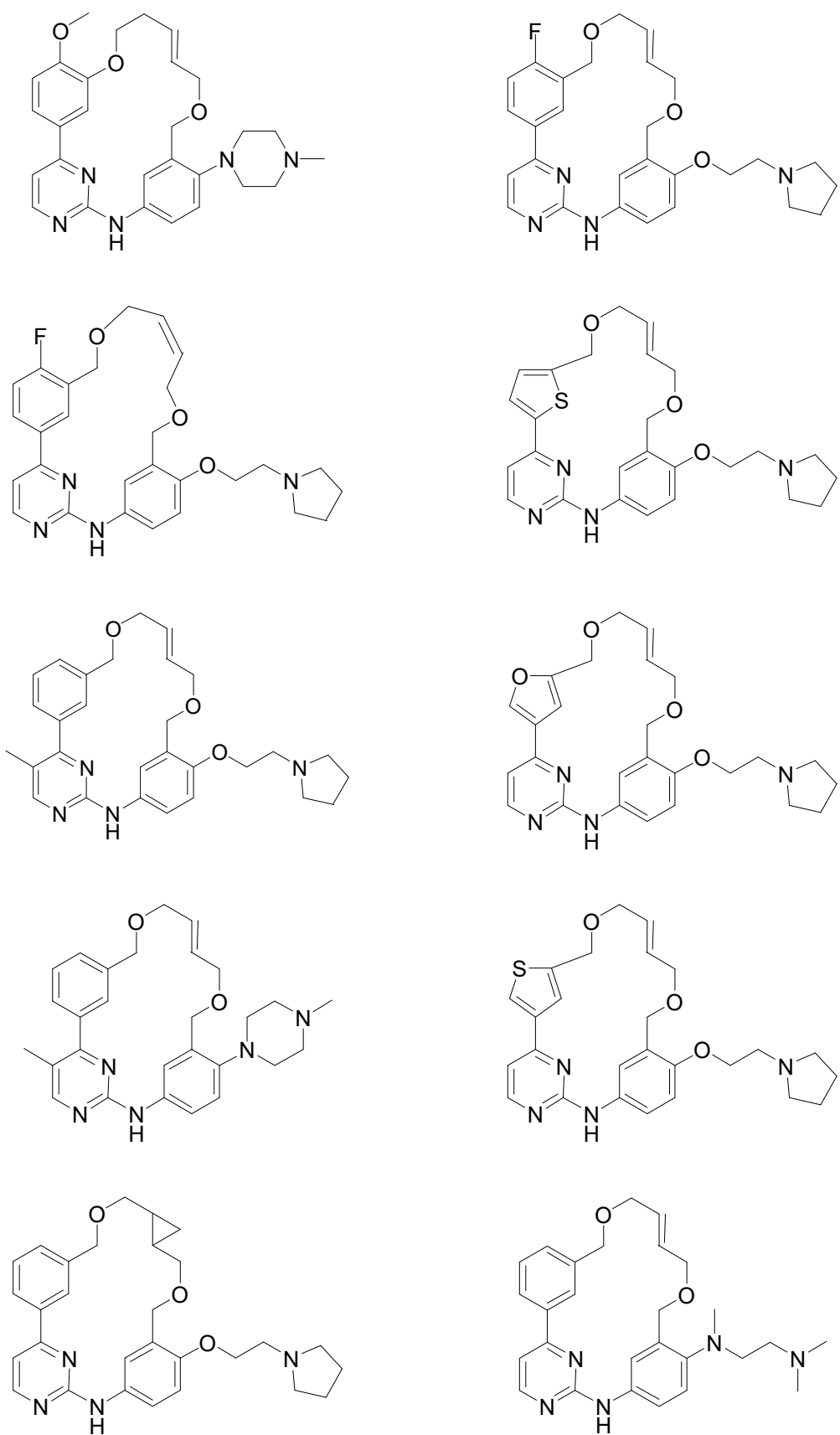
11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

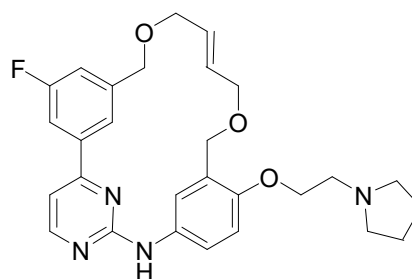
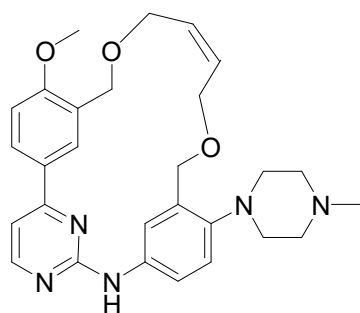
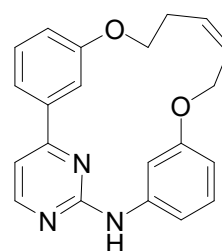
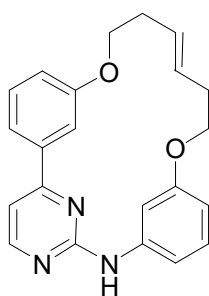
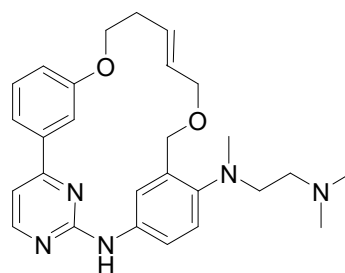
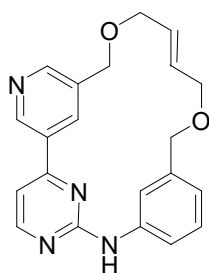
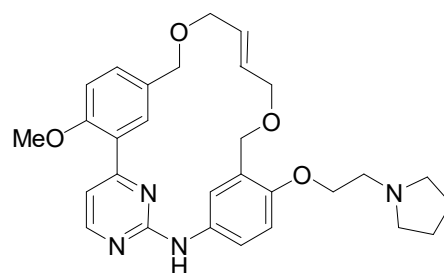
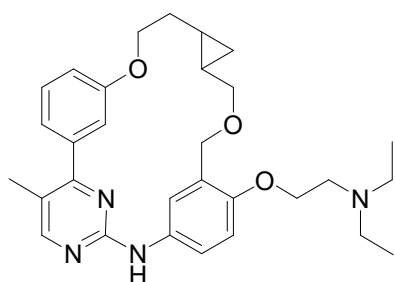
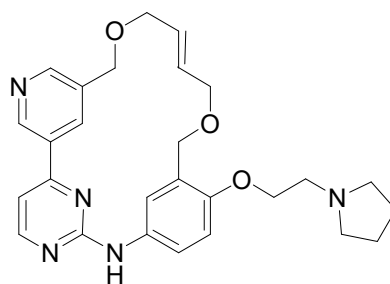
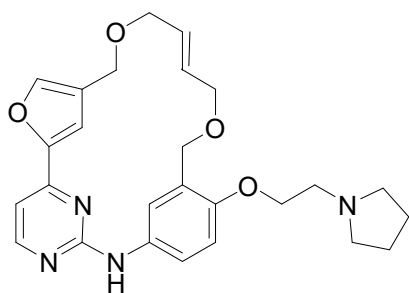


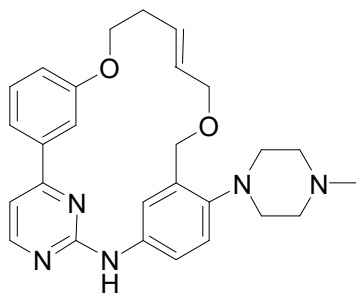












ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

12. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que inclui um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, e um diluente, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

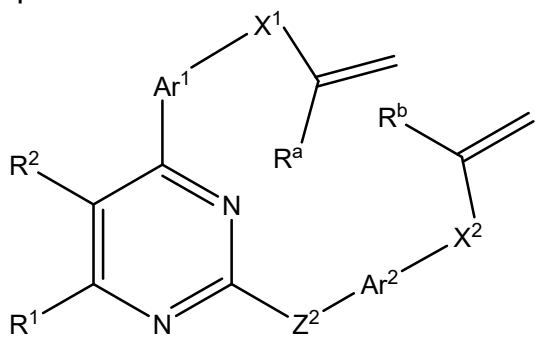
13. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratar uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em câncer da próstata, retinoblastoma, neoplasma maligno da mama, tumor maligno do cólon, hiperplasia endometrial, osteossarcoma, carcinoma de célula escamosa, câncer de pulmão de célula não-pequena, melanoma, carcinoma de célula do fígado, neoplasma maligno do pâncreas, leucemia mielóide, carcinoma cervical, tumor fibróide, adenocarcinoma do cólon, leucemia de células T, glioma, glioblastoma, oligodendroglioma, linfoma, câncer ovariano, reestenose, astrocitoma, neoplasmas da bexiga, neoplasmas musculoesqueléticos, Doença de Alzheimer, mielofibrose idiopática crônica, policitemia rubra, trombocitemia essencial, leucemia mielóide crônica, metaplasia mielóide, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia linfocítica aguda, leucemia eritoblástica aguda, doença de Hodgkin, linfoma de células B, leucemia de células T aguda, carcinoma de mama, câncer ovariano, carcinoma do cólon, câncer da próstata, melanoma, síndromes mielodisplásicas, quelóides, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia, trombose, hipertrofia cardíaca, hipertensão pulmonar, degeneração retinal, leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicas, leucocitose, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de células B aguda,

leucemia mielóide crônica, leucemia de células T aguda, distúrbios mieloproliferativos, e leucemia mielomonocítica crônica.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição é selecionada a partir do grupo que consiste em leucemia mielóide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, síndromes mielodisplásicas, leucocitose, leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia de células B aguda, leucemia mielóide crônica, leucemia de células T aguda, distúrbios mieloproliferativos, e leucemia mielomonocítica crônica.

15. Método de síntese de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método inclui as etapas de:

(a) fornecer um composto da fórmula



em que R¹, R², R^a, R^b, Z², Ar¹, Ar², X¹ e X² são como definidos na reivindicação 1;

(b) submeter o composto à metátese de fechamento do anel pelo tratamento do sal de ácido trifluoracético (TFA) ou de ácido clorídrico (HCl) do composto com 5-10 % mol de catalisador de 2^a geração de Grubbs em diclorometano a 40 °C;

(c) opcionalmente reagir a ligação dupla então formada para formar um grupo cicloalquila, em que a etapa (c) inclui tratar o produto da metátese com uma solução etérea recentemente preparada de diazometano (CH₂N₂) em diclorometano/dioxano a 0 °C.