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

(21) **PI0620440-6 A2**

* B R P I 0 6 2 0 4 4 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 20/12/2006
(43) Data da Publicação: 29/06/2010
(RPI 2060)

(51) Int.Cl.:
C07D 471/04

(54) Título: **COMPOSTOS ANTIVIRAIS**

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2006 US 11/613.810, 21/12/2005 US 60/52.473

(73) Titular(es): Abbott Laboratories

(72) Inventor(es): Akhteruzzaman Molla, Allan C. Krueger, Brian E. Green, Christopher E. Motter, Clarence J. Maring, Curt S. Cooper, Dachun Liu, Dale J. Kempf, Darold Madigan, David A. Betebenner, David A. Degoey, David D. Anderson, David J. Grampovnik, Hongmei Mo, Jason P. Shanley, John K. Pratt, Keith F. McDaniel, Liangjun Lu, Michael D. Tufano, Nobuhiko Iwasaki, Pamela L. Donner, Robert J. Carrick, Rolf Wagner, Rong Zhang, Sherie VI. Masse, Tami J. Pilot-Matias, Todd W. Rockway, Weping He

(74) Procurador(es): ALEXANDRE FERREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT US2006049079 de 20/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/076034de 05/07/2007

(57) Resumo: São propostos compostos efetivos na inibição da replicação do vírus da Hepatite C ("HCV") ou de outros vírus. Esta invenção é também voltada a composições compreendendo tais compostos, à co-formulação ou à co-administração de tais compostos com outros agentes antivirais ou terapêuticos, processos e intermediários para as sínteses de tais compostos, e métodos de uso de tais compostos para o tratamento de infecção por HCV ou de outras infecções virais.

"COMPOSTOS ANTIVIRAIS"

Este pedido reivindica o benefício do pedido provisório US. N° 60/752.473, depositado em 21 de dezembro de 2005, e incorpora a título de referência o seu conteúdo integral.

CAMPO

A presente invenção se refere a compostos efetivos na inibição da replicação do vírus da Hepatite C ("HCV"). A presente invenção também se refere a métodos de se produzir tais compostos, composições compreendendo tais compostos, intermediários para a sínteses de tais compostos e métodos de uso de tais compostos/composições para o tratamento de infecção por HCV ou condições/sintomas associados com ela. Além disso, a presente invenção se refere ao uso de tais compostos para a fabricação de medicamentos para o tratamento de infecção por HCV.

FUNDAMENTOS

HCV, um patógeno humano é um vírus de RNA que pertence ao gênero de Hepacivírus na família de Flaviviridae. Conforme é característico com todos os demais membros da família de Flaviviridae, HCV possui vírions com invólucro que contêm um genoma de RNA de filamento positivo que codifica todos as proteínas específicas a vírus conhecidos em uma única matriz de leitura aberta ininterrupta. A matriz de leitura aberta compreende aproximadamente 9500 nucleotídeos que codificam uma única poliproteína grande tendo aproximadamente 3000 aminoácidos. A poliproteína compreende uma proteína de núcleo, proteínas E1 e E2 de invólucro, uma

proteína P7 ligada a membrana e as proteínas NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B não estruturais. Uma protease celular cliva a proteína viral na junção NS2-NS3 permitindo que uma protease viral (protease de NS3) medeie clivagens subseqüentes. A proteína NS3 também apresenta atividades de nucleosídeo trifosfatase e RNA helicase. NS2 e NS4A podem, também, estar envolvidas em atividade proteolítica NS5A é uma fosfoproteína envolvida em replicação. NS5B é uma RNA polimerase dependente de RNA. A patente U.S. N° 2004/02657923 publicada em 30 de dezembro de 2004 menciona que a inibição das proteínas não estruturas mencionadas acima pode inibir a replicação de HCV.

A infecção por HCV é associada com a patologia hepática progressiva, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular. A doença hepática de estágio final associada com HCV é a indicação mais freqüente para transplante de fígado entre adultos. A hepatite C crônica pode ser tratada com uma injeção semanal de peginterferon-alfa em combinação com ribavarina diária. Peginterferon-alfa é interferon-alfa ligada a polietileno glicol para uma eliminação lenta da droga do corpo. Isto resulta em uma adesão melhorada e uma atividade antiviral clinicamente superior quando comparada com tratamentos de injeções diárias de interferon-alfa. Limitações substanciais à eficácia e tolerabilidade permanecem uma vez que muitos usuários sofrem efeitos colaterais e a eliminação viral do corpo é freqüentemente inadequada.

Foram feitas tentativas de se projetar drogas que inibem especificamente funções do vírus da hepatite C. A

patente U.S. No. 6.323.180 concedida a Boehringer Ingelheim menciona compostos tripeptídeos como inibidores de serina protease de HCV propostos para o tratamento de infecção por HCV.

Uma outra abordagem consiste em ISIS-124803 (Isis Pharmaceuticals), um inibidor anti-sentido complementar a uma seqüência conservada do RNA do vírus da hepatite C. Esta molécula se liga ao RNA viral e inibe a expressão de proteínas necessárias para a replicação.

A inibição da tradução de HCV, por um RNA de levedura que se liga a polipeptídeos celulares e impede a sua iteração com o sítio de entrada de ribossomo interno viral (IRES) é descrita em Das et al, J. VIROLOGY, 72(7):5638-5647 (1998).

Foram propostos compostos heterocíclicos bicíclicos fundidos para diversos usos relacionados com a biologia. Exemplos de tais compostos heterocíclicos incluem compostos naftiridina, piridopirimidina, pirimidopirimidina, pirazolo-pirimidina e tiazolo/tienopirimidina.

Os compostos bicíclicos fundidos do tipo da naftiridina foram investigados para usos de tratamento de doenças. WO 93/13097 concedida a Boots, publicada em 8 de julho de 1993, mencionada compostos [1,8]naftiridina, tais como cloridrato de 4-(4-metóxi-anilino)-6-etóxi-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxilato de etila, proposto para uso como agentes anti-reumáticos. WO 95/00511 concedida a Boots, publicada em 5 de janeiro de 1995, por exemplo, menciona 4-aminopiridinas fundidas em anel, tais como 3- etóxi-5-(2-

etóxi-5-piridilamino)-2-metil-1,8-naftiridina, proposta para uso como agentes anti-reumáticos. Zeneca em WO 98/13350, publicado em 2 de abril de 1998, menciona compostos de [1,8]naftiridina tais como cloridrato de 2-acetamido-5-(2-flúor-5-hidróxi-4-metilanilino)-1,8-naftiridina, propostos como agentes anti-angiogênicos. Neurogen em WO 2004/055004, publicado em 1° de julho de 2004, menciona compostos de naftiridina como moduladores de receptor de capsaicina, sendo os compostos específicos ácido 5-(4-trifluormetil-fenilamino)-2-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-[1,6]naftiridino-7-carboxílico e ácido 2-metoximetil-4-(4-trifluormetil-fenilamino)-7-(3-trifluormetil-piridin-2-il)-[1,8]naftiridino-3-carboxílico.

Os compostos bicíclicos fundidos do tipo piridopirimidina foram objeto de investigação para diversos usos em tratamentos de doenças. em WO 98/05661 concedida a Pfizer, publicada em 8 de julho de 1993, por exemplo, menciona compostos de piridopirimidina substituídos, tais como [8-(1-etil-propil)-2-metil-5,6,7,8-tetraidro-pirido(2,3-d)pirimidin-4-il)-(2,4,6-trimetil-fenil)-amina, como antagonistas do fator liberador de corticotrofina (hromônio) CKF (CRH) propostos para o tratamento da doença de Alzheimer e obesidade. WO 98/23613 concedida a Pfizer, publicada em 4 de junho de 1998, menciona compostos de pirimidina bicíclicos fundido incluindo compostos de piridopirimidinil-aminofenila, tais como (3-etinil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il-amina, proposta para o tratamento de doenças hiperproliferativas tais como câncer.

A patente U.S. N° 6.169.091 concedida a Glaxo Wellcome em 2 de janeiro de 2001, menciona compostos hetero-aromáticos bicíclicos, tais como 4-(4-benziloxianilino) pirido[253-d]-pirimidinas como inibidores de tirosina quinase propostos para o tratamento de fibrose, inflamação, doenças do sistema nervoso e câncer WO 01/32632 concedida a Eli Lilly, publicada em 10 de maio de 2001, menciona compostos de pirimidina 4-substituídos, incluindo cloridrato de 2-trifluormetil-4-[2-(2-(2-clorofenil)etilamino]pirido-[2,3-d]pirimidina como antagonistas de mGluRl propostos para o tratamento de distúrbios neurológicos associados com disfunção de glutamato tais como convulsões, enxaqueca, psicose, ansiedade e dor. A patente WO 01/57040 concedida a Abbott Laboratories publicada em 9 de agosto de 2001, menciona compostos de 4-aminopirido[2,3-d]pirimidina 6,7-di-substituídas, tais como as 4-amino-6-(4- metilfenil)-7-(4-bromofenil)pirido[2,3-d]pirimidina, como inibidores de adenosina quinase propostos para o tratamento de dor e de inflamação. WO 2004/055004 concedida a Neurogen, publicada em primeiro de julho de 2004, menciona compostos de pirido-pirmidinil-aminofenila, tais como o ácido 2-metil-2-{4-[2-metil-7-(3-metil-piridin-2-il)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ila-mino]-fenil}-propiônico, como moduladores de receptor de capsaicina. A patente U.S. N° 6.395.733 concedida a Pfizer em 28 de maio de 2002, menciona compostos de pirimidina heterocíclica fundida em anel, tais como 3-cloro-fenil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il-amina, proposta para o tratamento de doença hiperproliferativa, tal como câncer.

Compostos bicíclicos fundidos do tipo de pirimidopirimidina foram investigados tanto para um controle de pragas como para o tratamento de doenças. A patente U.S. No. 5.350.749, concedida a Dow Elanco em 27 de setembro de 1994, por exemplo, menciona compostos de pirimido[2,3-d] pirimidina 4-substituído propostos para uso como fungicidas, inseticidas e acaricidas. WO 95/19774 concedida a Warner-Lambert, publicada em 27 de julho de 1995, menciona compostos de pirimidopirimidina, tais como 4-benzilamino-7-metilaminopirimido[4,5-d]pirimidina, como inibidores de tirosina quinase propostos para o tratamento de câncer, restenose vascular e psoríase.

Compostos bicíclicos fundidos do tipo de tienopirimidina foram objeto de investigação para diversos usos para tratamento de doenças. Warner-Lambert em WO 95/19774, publicada em 27 de julho de 1995, menciona compostos heterocíclicos fundidos de pirimidina, incluindo 4-(3-bromoanilino)tieno[2,3-d]pirimidina, como inibidores de tirosina quinase propostos para o tratamento de câncer, restenose vascular e psoríase. A patente U.S. N° 6.169.091 concedida a Glaxo Wellcome em 2 de janeiro de 2001, menciona compostos bicíclicos heteroaromáticos, tais como cloridrato de 5-metil-4-(4-fenoxianilino)tieno[2,3-d]pirimidina como inibidores de tirosina quinase, propostos para o tratamento de fibrose, inflamação, doenças do sistema nervoso e câncer. WO 01/32632 concedida a Eli Lilly, publicada em 10 de maio de 2001, menciona compostos de pirimidina 4-substituídos, tais como cloridrato de 6-metil-4-[2,6-diclorobenziltio)etilami-

no]tieno[2,3-d]pirimidina, como antagonistas de mGluR1 propostos para o tratamento de distúrbios neurológicos associados com a disfunção de glutamato tais como convulsões, enxaqueca, psicose, ansiedade e dor.

WO 2004/014852 concedida a Bristol-Myers Squibb, publicada em 19 de fevereiro de 2004, menciona iminotiazolidinonas, incluindo derivados bicíclicos fundidos de 2-(4-aminofenil)-5H-tiazolo[2,3-d]quinazolin-3-ona, como inibidores da proteína NS5A propostos para prevenir a replicação do HCV.

WO 2004/014313 concedida a Bristol-Myers Squibb, publicada em 19 de fevereiro de 2004, menciona terapias de combinação para o tratamento de doenças virais incluindo compostos de iminotiazolidinona anti-HCV inibidores da proteína NS5A em combinação com outros agentes capazes de interferir na função de HCV.

SUMÁRIO

A presente invenção apresenta compostos que têm as Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), tautômeros destes compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros. estes compostos, tautômeros ou sais podem ser usados, quer individualmente ou em combinação com outras drogas ou agentes para inibir a replicação de HCV ou de outros vírus. Estes compostos, tautômeros ou sais podem t ser usados, quer individualmente ou em combinação com outras drogas ou agentes para danificar funções de HCV ou de outros vírus.

A presente invenção também apresenta composições que compreendem os compostos tautômeros ou sais da presente invenção. Uma composição da presente invenção pode incluir um ou mais compostos, tautômeros ou sais da presente invenção. Uma composição da presente invenção pode também incluir um ou mais outros agentes antivirais ou terapêuticos.

Além disso, a presente invenção propõe métodos de uso dos compostos, tautômeros ou sais da presente invenção, ou composições que compreendem os mesmos, para a inibição da replicação de HCV ou de outros vírus. estes métodos compreender colocar-se HCV ou um outro vírus ou células infectadas com HCV ou com o outro vírus, em contato com uma quantidade efetiva de um composto, tautômero ou sal da presente invenção, inibindo deste modo a replicação de HCV ou de tal outro vírus.

A presente invenção ainda propõe métodos de se usar os compostos, tautômeros ou sais da presente invenção, ou composições compreendendo os mesmos para inibir a proliferação ou a transmissão de HCV ou de outros vírus. estes métodos compreendem colocar-se HCV ou um outro vírus ou colocar células infectadas com HCV ou com um outro vírus, em contato com uma quantidade efetiva de um composto, tautômero ou sal da presente invenção, inibindo deste modo a proliferação ou transmissão de HCV ou de tal outro vírus.

Além disso a presente invenção propõe métodos de se usar os compostos, tautômeros ou sais da presente invenção, ou composições compreendendo os mesmos, para o tratamento de HCV ou de outras infecções virais. Estes

métodos compreendem a administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de uma quantidade efetiva de um composto, tautômero ou sal da presente invenção, reduzindo deste modo o nível sangüíneo ou tecidual de HCV ou de outros vírus no paciente.

A presente invenção também propõe o uso dos compostos, tautômeros ou sais da presente invenção para a fabricação de medicamentos para o tratamento de HCV ou de outras infecções virais.

Além disso, a presente invenção propõe processos de se produzir os compostos, tautômeros ou sais da presente invenção, e intermediários empregados nestes processos.

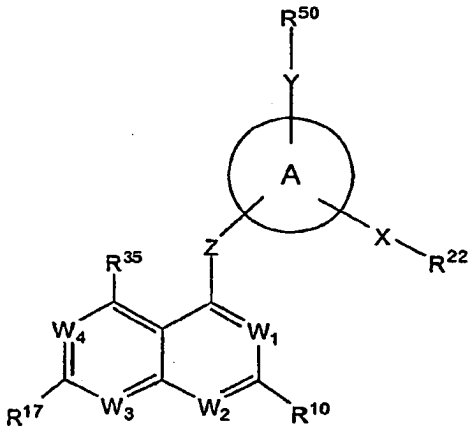
Outras características, objetivos e vantagens da presente invenção serão aparentes com a leitura da descrição detalhada que segue. Deve ficar subentendido, no entanto, que a descrição detalhada, embora indique as modalidades preferidas da invenção, são dadas a título de ilustração somente, e não de limitação. diversas alterações e modificações incidem no âmbito da invenção e se tornarão evidentes aos versados na técnica com a leitura da descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A descrição que segue é de natureza exemplar e não se destina a limitar a presente descrição, aplicação ou usos.

Compostos

A presente invenção propõe compostos que têm a Fórmula I, seus tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros



I

em que:

cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

Z é uma ligação, $-CR^{41}R^{41'}-$ ou $-NR^{41}-$, sendo cada um de R^{41} e $R^{41'}$ independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila e alquinila;

A é um carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, sendo R^{18} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

cada um de R^{10}, R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila,

alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}-$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila);

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-L_S-O-$, $-L_S-S-$, $-L_S-C(O)-$, $-L_S-N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)-$, $-L_S-C(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)O-$, $-L_S-OC(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'})$ $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, $-L_S-S(O)-$, $-L_S-SO_2-$, $-L_S-C(O)O-$ e $-L_S-OC(O)-$;

R^{22} é carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{26} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$. $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}); ou então R^{22} é alquila, alquenila ou alquinila, sendo opcionalmente substituído com um ou mais R^{2S}; ou então R^{22} é hidrogênio;

Y é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)$,

$-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})N(R^{15''})-$, $-S-$, $-C(S)=$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(S)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(S)-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $-C(S)N(R^{15})O-$, e $-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$, sendo R^{15} e $R^{15'}$ independentemente selecionados a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila e alquinila;

R^{50} é $-L^1-A^1$, sendo A^1 selecionado do grupo que consiste em carbociclila, heterociclila, alquila, alquenila e alquinila, e L^1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno, sendo A^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})-$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_SR_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}), e sendo L^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e sendo R^{38} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alcóxi, tioalcóxi, alquil-carbonila, alcóxi-carbonila, alquil-carbonilóxi, alquilamino, alcóxi-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$,

$-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila, heterociclil-alquila, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, alcóxi-alcóxi-alquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonilalquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carboniloxi, alquil-carboniloxi-alquila, alquilamino, alquilamino-alquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonilamino-alquila;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno, alquinileno, -S-, -O-, $-C(O)-$, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, $-O-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-C(O)O-$ e $-OC(O)-$;

cada um de R^{10}, R^{15}, R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído

a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfate e azido; e

cada uma das frações carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonil-alquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carboniloxi, alquil-carboniloxi-alquila, alquilamino, alquilaminoalquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonil-aminoalquila.

Em uma modalidade, a presente invenção propõe compostos que têm a Fórmula I, seus tautômeros, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou tautômeros, em que:

cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

Z é uma ligação, $-CR^{41}R^{41'}-$ ou $-NR^{41}-$, sendo R^{41} e $R^{41'}$ independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6;

A é um carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, sendo R^{18}

independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$ e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

cada um de R^{10}, R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, carbociclila C_3-C_6, heterociclila M_3-M_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O\ R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-L_S-O-$, $-L_S-S-$, $-L_S-C(O)-$, $-L_S-N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)-$, $-L_S-C(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)O-$, $-L_S-OC(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)-$ $-L_S-S(O)-$, $-L_S-SO_2-$, $-L_S-C(O)O-$ e $-L_S-OC(O)-$;

R^{22} é carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{26} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano,

amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S-R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}); ou R^{22} é alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}; ou então R^{22} é hidrogênio;

Y é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$ $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})-$ $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})O-$ $-N(R^{15})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})N(R^{15'})$, -S- $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-C(S)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(S)-$, $-N(R^{15})S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $-C(S)N(R^{15})O-$, e $-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$, sendo cada R^{15} e $R^{15'}$ independentemente selecionados a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, sendo A^1 selecionado do grupo que consiste em carbociclila, heterociclila, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6 e sendo L^1 selecionado do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6, sendo A^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6,

alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S''}$ $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-$ $N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18})e sendo L^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e sendo R^{38} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_{S'}$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-

alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino alquila C_1-C_6;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, - C(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N($R_{S'}$)-, -C(=NR_S)N($R_{S'}$)-, - N($R_{S'}$)C(=NR_S)-, -S(O)-, $-SO_2-$ -O-SO_2- $-SO_2-O-$, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{10}, R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido; e

cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e em - L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituída a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-

C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_{1-6})-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6.

Em um exemplo desta modalidade, W_1, W_2 e W_3 são N, W_4 é $C(R^{33})$, e Z é $-NR^{41}-$.

Em um outro exemplo desta modalidade, A é um carbociclila C_5-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, A é um heterociclila M_5-M_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}. Em um outro exemplo desta modalidade, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, em que A^1 é um carbociclila C_4-C_6 ou heterociclila M_4-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

Em um outro exemplo desta modalidade, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), em que A^1 é um carbociclila C_4-C_6 ou heterociclila M_4-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

Em um outro exemplo desta modalidade, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6,

alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$) ou alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, em que A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) que tem de 6 a 14 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

Em um outro exemplo desta modalidade, X é -O- ou -S-, e R^{22} é carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, cada um de R^{10}, R^{33}, R^{35}, R^{41} e $R^{41'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência de hidrogênio, halogênio ou alquila C_{1-6}, e R^{17} é alquila C_1-C_6.

Em um outro exemplo desta modalidade, R^{10} é hidrogênio e R^{17} é alquila C_1-C_6.

Em um outro exemplo deste modalidade, W_1, W_2 e W_3 são N, W_4 é $C(R^{33})$, e Z é $-NR^{41}-$, em que:

cada um de R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

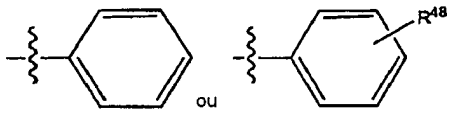
R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{10} é hidrogênio;

R^{17} é alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

A é um carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é 

, em que R^{48} é hidróxi, amino, alquilamino C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)

-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, e R^{22} (R^{48} ou o anel fenila em R^{22}, por exemplo) é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

Em um outro exemplo desta modalidade, W_1, W_2 e W_3 são N, W_4 é $C(R^{33})$, e Z é $-NR^{41}-$, em que:

cada um de R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

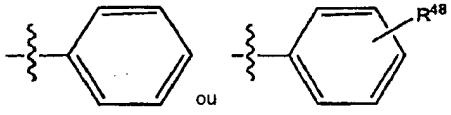
R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{10} é hidrogênio;

R^{17} é alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

A é carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é  , em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)carbonilóxi, e R^{22} (R^{48} ou o anel fenila em R^{22}, por exemplo) é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é -C(O)O- ou -OC(O)-; e

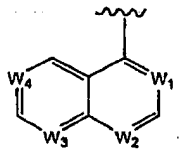
R^{50} é $-L^1-A^1$ em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é hidrogênio; ou

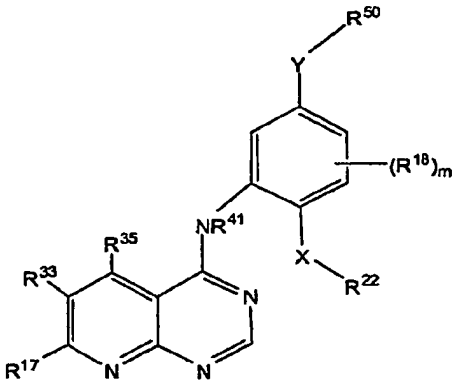
L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}



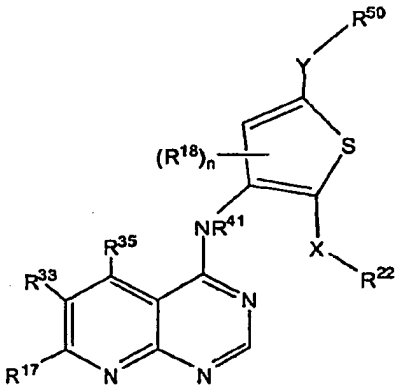
O(s) membro(s) de anel na fração pode(m) ser substituído(s) com S ou outros heteroátomos.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe compostos que têm uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d), tautômeros

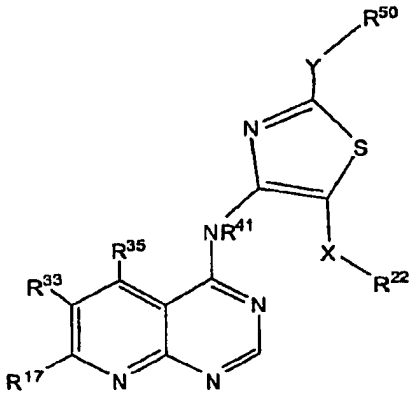
destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros,



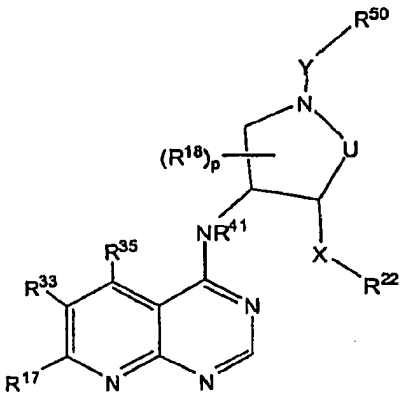
I(a)



I(b)



I(c)



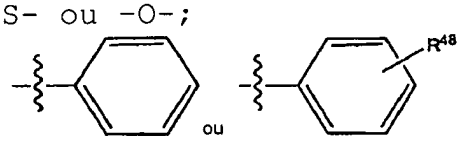
I(d)

em que

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é  , em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi e R^{22} (R^{48} ou o

anel fenila em R^{22}, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou um heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

L^1 é uma ligação (isto é, R50 é-A^1), e A^1 é um anel bicíclico um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

R^{26} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-$

$C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S'}-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S-R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi (C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, amino-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$ $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$,

$-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, $-O-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-C(O)O-$ e $-OC(O)-$;

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido;

cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

m é 0, 1, 2, ou 3;

n é 0 ou 1;

p é 0, 1, 2, ou 3; e

U é $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$ e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos que têm uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d), tautômeros destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros, em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} (indol ou imidazol, por exemplo), e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)$ em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} heterociclila M_4-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{38}, m, n, p e U são conforme definido na modalidade imediatamente acima; e

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido.

Em um exemplo desta modalidade, L^1 é alquileno C_1-C_6 e é substituído com pelo menos um fosfato, e A^1 é hidrogênio.

Em um outro exemplo desta modalidade, L^1 é alquileno C_1-C_6 e substituído com pelo menos um fosfato, A^1 é hidrogênio, X é -S- ou -O-, R^{22} é  , R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, R^{17} é alquila C_1-C_6 (metila, isopropila ou butila, por exemplo), e R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio. Em muitos casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é hidrogênio. Em muitos outros casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_2-C_6($-CH_3$ ou $-CH_3-CH_2=CH_2$, por exemplo). Em alguns casos ainda, R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26}. Exemplos não limitantes de R^{26} adequado incluem -C(O)-O-alquila C_1-C_6, $-SO_2$-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} (-C(O)-alquileno(C_1-C_6)-fenila, por

exemplo) ou -C(O)-alquileno(C_1-C_6)- heterociclila M_3-M_{18}, em que o carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} podem ainda ser opcionalmente substituídos com uma ou mais frações, tais como halogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, L^1 é alquileno C_1-C_6 e é substituído com pelo menos um R^{38}, e A^1 é hidrogênio. Exemplos não limitantes de R^{38} adequado incluem halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, amino, carbociclil(C_5-C_6)-O- ou heterociclil(M_5-M_6)-O-.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe compostos que tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d), tautômeros destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros, em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é  e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi;

Y é -C(O)N(R^{15})- ou -N(R^{15})C(O)-, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é -L^1-A^1, em que L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um

carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{38}, m, n, p e U são conforme definido na modalidade imediatamente acima; e

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{25}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido.

Em um exemplo desta modalidade, X é -O-.

Em um outro exemplo desta modalidade, X é -S-.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, R^{17} é alquila C_1-C_6 (metila, isopropila ou butila, por exemplo), e R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio.

Em um outro exemplo desta modalidade, A^1 é carbociclila C_5-C_6 (fenila, por exemplo) ou heterociclila M_5-M_6 (piridinila ou tiofuranila, por exemplo), e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30} (-F, -Br, $-CH_3$, ou $-CF_3$, por exemplo).

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, R^{48} é amino e é substituído com pelo menos um R^{26}. Exemplos não limitantes R^{26} adequados incluem -C(O)-O-alquila C_1-C_6, $-SO_2$-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} (-C(O)-alquileno(C_1-C_6)-fenila, por exemplo) ou -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18} em que o carbociclila

C_3-C_{18} e o heterociclila M_3-M_{18} podem ainda ser substituídos com pelo menos um fosfato e opcionalmente substituídos com um ou mais outras frações, tais como halogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, L^1 é alquileno C_1-C_6 ($-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)-$ ou $-CH_2-CH(CH_3)-$, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38} (fosfato, halogênio, hidróxi, $-CO_2$-alquila C_1-C_6 ou $-CO_2-O$-alquila C_1-C_6, por exemplo), X é -S-, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, R^{17} é alquila C_1-C_6 (metila, isopropila ou butila, por exemplo), R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio, e A^1 é carbociclila C_5-C_6 (fenila, por exemplo) ou heterociclila M_5-M_6 (piridinila ou tiofuranila, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30} (-F, -Br, $-CH_3$, ou $-CF_3$, por exemplo). Em muitos casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é hidrogênio. Em muitos outros casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_2-C_6 ($-CH_3$ ou $-CH_3-CH_2=CH_2$, por exemplo). Em alguns casos ainda, R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26}. Exemplos não limitantes de R^{26} adequado incluem $-C(O)-O$-alquila C_1-C_6, $-SO_2$-alquila C_1-C_6, $-C(O)-$alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} ($-C(O)-$alquileno C_1-C_6-fenila, por exemplo) ou $-C(O)-$alquileno(C_1-C_6)- heterociclila M_3-M_{18}, em que o carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} podem ainda ser substituídos com pelo menos um fosfato e ser opcionalmente substituídos com uma ou mais outras

frações, tais como halogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6.

Em um outro exemplo ainda desta modalidade, L^1 é alquileno C_1-C_6 (-CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -CH_2-CH_2-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_2CH_3)$-, -$C(CH_3)(CH_2CH_3)$- -$C(CH_2CH_3)(CH_2CH_3)$- ou -CH_2-$CH(CH_3)$-, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38} (fosfato, halogênio, hidróxi, -CO_2-alquila C_1-C_6 ou -CO_2-O-alquila C_1-C_6, por exemplo), X é -O-, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, R^{17} é alquila C_1-C_6 (metila, isopropila ou butila, por exemplo), R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio, e A^1 é carbociclila C_5-C_6 (fenila, por exemplo) ou heterociclila M_5-M_6 (piridinila ou tiofuranila, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30} (- F, -Br, -CH_3, ou -CF_3, por exemplo). Em muitos casos, Y é -$C(O)N(R^{15})$- e R^{15} é hidrogênio. Em muitos outros casos, Y é -$C(O)N(R^{15})$- e R^{15} é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_2-C_6 (-CH_3 ou -CH_3-CH_2=CH_2, por exemplo). Em alguns casos ainda, R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26}. Exemplos não limitantes de R^{26} adequado incluem -C(O)-O-alquila C_1-C_6; -SO_2-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} (-C(O)-alquileno(C_1-C_6)-fenila, por exemplo) ou -C(O)- alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18}, em que o carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} podem ainda ser substituídos com pelo menos um fosfato e opcionalmente substituído com uma ou mais outras frações, tais como halogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6.

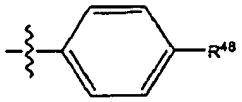
Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos que têm uma fórmula selecionada do grupo

que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d), tautômeros destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros, em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é  e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi;

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-A^1$, em que A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18}, R^{26}, R^{30}, m, n, p e U são conforme definido na modalidade imediatamente acima; e

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido.

In um exemplo desta modalidade, A^1 é um anel bicíclico tendo de 9 a 11 átomos no anel (2,3-diidro-1H-

indenila, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30} (hidroxialquila C_1-C_6, por exemplo), X é -S-, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, R^{17} é alquila C_1-C_6 (metila, isopropila ou butila, por exemplo), e R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio. Em muitos casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é hidrogênio. Em muitos outros casos, Y é $-C(O)N(R^{15})$ e R^{15} é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_2-C_6 ($-CH_3$ ou $-CH_3-CH_2=CH_2$, por exemplo). Em alguns casos ainda, R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26}. Exemplos não limitantes de R^{26} adequado incluem -C(O)-O-alquila C_1-C_6, $-SO_2$-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} (-C(O)-alquileno(C_1-C_6)-fenila, por exemplo) ou -C(O)-alquileno(C_1-C_6)- heterociclila M_3-M_{18}, em que o carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} podem ainda ser substituídos com pelo menos um fosfato e opcionalmente substituídos com um ou mais outras frações, tais como halogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6.

Em um outro exemplo desta modalidade, A^1 é um anel bicíclico tendo de 9 a 11 átomos no anel (2,3-diidro-1H-indenila, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30} (hidroxialquila C_1-C_6, por exemplo), X é -O-, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, R^{17} é alquila C_1-C_6 (metila, isopropila ou butila, por exemplo), e R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio. Em muitos casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é hidrogênio. Em muitos casos, Y é $-C(O)N(R^{15})-$ e R^{15} é alquila C_1-C_6 ou alquenila C_2-C_6 ($-CH_3$ ou $-CH_3-CH_2=CH_2$, por exemplo). Em alguns casos, R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26}.

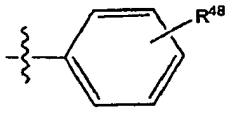
Exemplos não limitantes de R^{26} adequado incluem -C(O)-O-alquila C_1-C_6, -SO_2-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} (-C(O)-C1- C6 alquileno- fenila, por exemplo) ou -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18}, em que o carbociclila C_3-C_{18} e o heterociclila M_3-M_{18} podem ainda ser substituídos com pelo menos um fosfato e opcionalmente substituídos com uma ou mais outras frações, tais como halogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos que tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d), tautômeros destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros, em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} 

, em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi), e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}; Y é -C(O)N(R^{15})N($R^{15'}$)-, -N(R^{15})C(O)O-, -C(O)O-, -O-, -C(O)-, -OC(O)O-, -$OS(O)_2$- ou - N(R^{15})$S(O)_2$-, em que cada um de R^{15} e $R^{15'}$ é independentemente selecionado de hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6 ;

R^{50} é -L^1-A^1, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{38}, m, n, p e U são conforme definido na modalidade imediatamente acima; e

cada um de R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe compostos que têm uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b)5 I(c) e I(d), tautômeros destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros, em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é uma ligação;

R^{22} é alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

ou R^{22} é hidrogênio;

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ $-N(R^{15})C(O)-$ $-C(O)O-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)O-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ - $N(R^{15})C(O)O-$, $-OS(O)_2-$ ou $-C(O)N(R^{15})N(R^{15'})-$, em que cada um de R^{15} e $R^{15'}$ é independentemente selecionado de hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou um heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

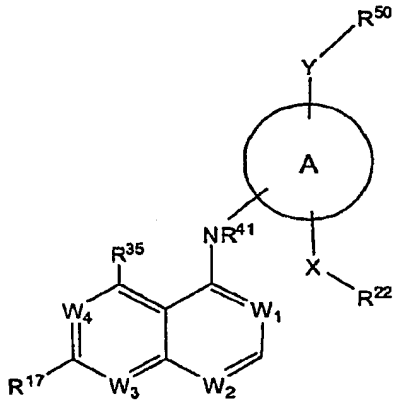
ou L^1 é uma ligação (isto é, R^{50} é $-A^1$), e A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{38}, m, n, p e U são conforme definido na modalidade imediatamente acima; e

cada um de R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos que têm uma Fórmula I(e), tautômeros seus e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros,



I(e)

em que:

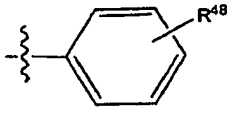
cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou C(R^{33}) (W_1, W_2 e W_3 são N, W_4 é C(R^{33}), por exemplo);

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6 ;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

A é um carbociclila C_5-C_{12} ou heterociclila M_5-M_{12} (benzoxazolila ou fenila, por exemplo), e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} (fenila ou 

, por exemplo, em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi), e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é uma ligação, -C(O)N(R^{15})- ou -N(R^{15})C(O)-, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é uma ligação, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou um heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico (um anel bicíclico fundido ou um anel bicíclico ligado por pontes, por exemplo) tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

ou L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18}, R^{26}, R^{30} e R^{38} são conforme definido na modalidade imediatamente acima; e

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido.

Em um exemplo desta modalidade, W_1, W_2, W_3 são N, W_4 é $C(R^{33})$, A é um carbociclila C_7-C_{10} ou heterociclila M_7-M_{10} (um anel bicíclico tal como benzoxazolila, por exemplo), e Y é uma ligação.

Nos exemplos e modalidades descritos no presente documento, A^1 pode ser selecionado, a título de ilustração e não de limitação, do grupo que consiste em fenila, piridinila, tiazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, pirrolila, pirazinila, ciclobutila, cicloexila, naftila, indolinila, indenila, 2,3-diidro-1H-indenila, cromanila, benzo[d][1,3]dioxolila, 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxanila, 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, 2,3-diidrobenzofurila, 4,5,6,7- tetraidrobenzofurila, norbornanila e adamantila. Igualmente a título de ilustração somente e não de limitação, cada um de R^{18}, R^{26} e R^{30} pode ser independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi,

mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_{1-6})-carbonila, alquil(C_1-C_6)carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino e alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-amino-alquila C_1-C_6, e R^{38} pode ser independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-aminoalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_5, e C3- C_5 cicloalquil(C_3-C_5)-alquila C_1-C_6.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos que têm a Fórmula I(a), I(b), I(c), I(d) ou I(e), tautômeros dos compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou tautômeros, em que:

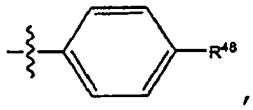
R^{17} é hidrogênio, alquila C_1-C_6 (R^{17}, por exemplo, é alquila C_1-C_6, tal como isopropila ou metila,), ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6 (R^{41} é hidrogênio, por exemplo);

A é um carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, e cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$ (W_1, W_2 e W_3 são N, W_4 é $C(R^{33})$, por exemplo);

cada um de R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6 (R^{33} e R^{35} consistem em hidrogênio, por exemplo);

X é -S- ou -O- (X é -S-, por exemplo);

R^{22} é  , em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi (R^{48} é amino, por exemplo), e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6 (R^{15} é hidrogênio, por exemplo);

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 (L^1 é $-CH_2-$ ou $-CH(CH_3)-$, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} (tal como fenila, piridinila, tiazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, pirrolila, pirazinila, ciclobutila, cicloexila ou

naftila), em que A^1 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, ou

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel (tal como naftila, indolinila, indenila, 2,3-diidro-1H-indenila, cromanila, benzo[d][1,3]dioxolila, 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxanila, 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, 2,3-diidrobenzofurila, 4,5,6,7-tetraidrobenzofurila, norbornanila ou adamantila), em que A^1 é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

cada um de R^{18}, R^{26} e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi$_{(C1-C6)}$-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil((C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi(C_1-

C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxialquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-aminoalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, alcóxi (C_1-C_6)-carbonilaminoalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_5, e cicloalquil(C_3-C_5)-alquila C_1-C_6;

m é 0, 1, 2, ou 3;

n é 0 ou 1;

p é 0, 1, 2, ou 3; e

U é $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$ e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos que têm a Fórmula I(a), I(b), I(c), I(d) ou I(e), tautômeros destes compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos ou dos tautômeros, em que:

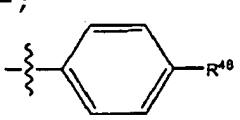
R^{17} é alquila C_1-C_6 (isopropila, por exemplo) ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{33} e R^{35} consistem em hidrogênio;

R^{41} é hidrogênio;

W_1, W_2 e W_3 são N e W_4 é C(H), e A é um carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18},

X é -S-;

R^{22} é 

, em que R^{48} é amino, e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 ($-CH_2-$ ou $-CH(CH_3)-$, por exemplo) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} (tais como fenila, piridinila, tiazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, pirrolila, pirazinila, ciclobutila, cicloexila ou naftila) e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, ou

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel (tal como naftila, indolinila, indenila, 2,3-diidro-1H-indenila, cromanila, benzo[d][1,3]dioxolila, 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxanila, 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila, 1,2,3,4- tetraidronaftila, 2,3-diidrobenzofurila, 4,5,6,7-tetraidrobenzoturila, norbornanila ou adamantila), e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

cada um de R^{18}, R^{26} e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino,

alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_{1-6})-carbonilamino e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-aminoalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilaminoalquila C_1-C_6, cicloalquil(C_3-C_5), e cicloalquil(C_3-C_5)-alquila C_1-C_6;

m é 0, 1, 2, ou 3;

n é 0 ou 1;

p é 0, 1, 2, ou 3; e

U é $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$ e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}.

Como exemplos não limitantes das modalidades descritas, os compostos, seus tautômeros, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros, são caracterizados pelo menos por uma das características abaixo, ou qualquer combinação apropriada sua:

(a) W_1, W_2, W_3, são N, W_4 é $C(R^{33})$, e Z é $-NR^{41}-$;

(b) A é um carbociclila C_5-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

(c) A é um heterociclila M_5-M_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

(d) Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é a carbociclila C_4-C_6 ou heterociclila M_4-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

(e) Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, L^1 é uma ligação ou alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um anel bicíclico que tem de 6 a 14 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

(f) X é -O- ou -S-, e R^{22} é carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

(g) cada um de R^{10}, R^{33}, R^{35}, R^{41} e R^{41} é independentemente selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6, e R^{17} é alquila C_1-C_6;

(h) R^{10} é hidrogênio e R^{17} é alquila C_1-C_6;

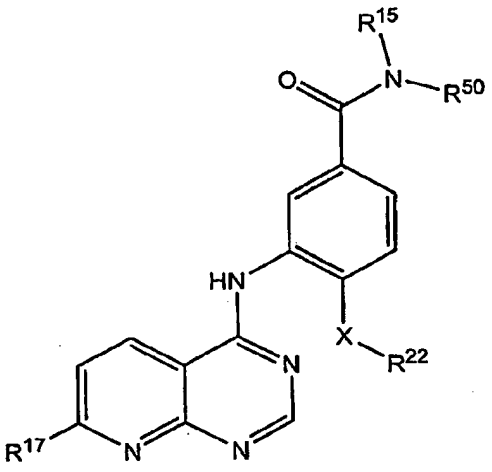
(i) A^1 é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridinila, tiazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, pirrolila, pirazinila, ciclobutila, cicloexila, naftila, indolinila, indenila, 2,3-diidro-1H-indenila, cromanila, benzo[d][1,3]dioxolila, 2,3- diidrobenzo[b][1,4] dioxanila, 3,4-diidro-2H-benzo[b] [1,4]dioxepinila, 1,2,3,4-tetraidronaftila, 2,3-diidrobenzofurila, 4,5,6,7-tetraidrobenzofurila, norbornanila e adamantila;

(j) R^{18}, R^{26} e R^{30} cada um de é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxialquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

(k) R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, hidroxialquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcoxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilalquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxialquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-aminoalquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, alcóxi (C_1-C_6)-carbonilaminoalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_5, e cicloalquil(C_3-C_5)-alquila C_1-C_6; e/ou

(l) os compostos têm uma fórmula selecionada das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d) ou I(e).

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos de piridopirimidinil-aminofenil amida, os tautômeros dos compostos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros, em que os compostos correspondem em estrutura à Fórmula I(f):

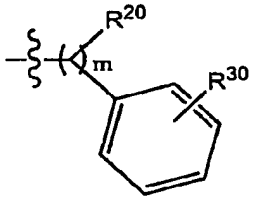


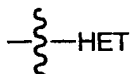
I(f)

em que:

X é selecionado do grupo que consiste em O e S;

R^{50} é selecionado do grupo que consiste em



e  , em que HET é um heterociclo opcionalmente substituído com R^{30}.

R^{30} é um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi, alcóxi-iminoalquila, ciano, alquilamino, haloalquil-cicloalquila, e aminocarbonila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

m é um número inteiro selecionado do grupo que consiste em zero e um;

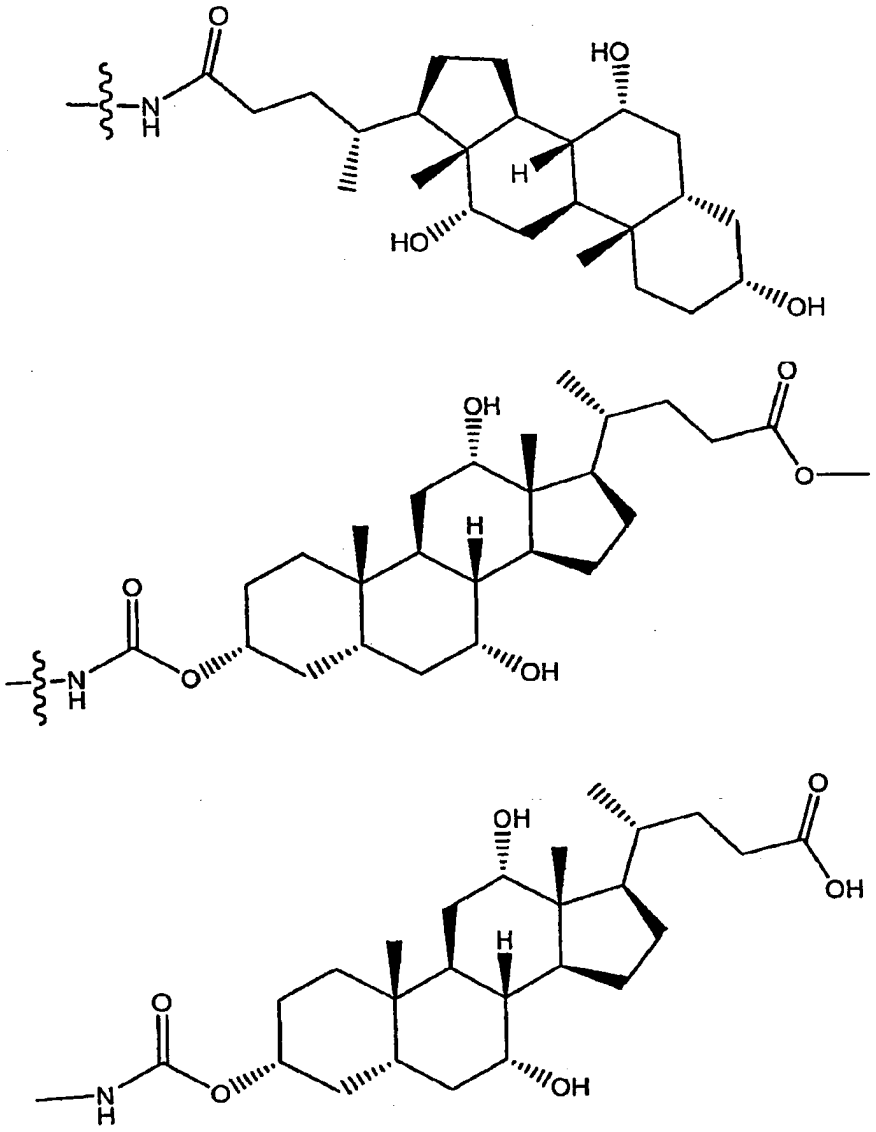
ou R^{50} e R^{15}, tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterociclo monocíclico de 5-12 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N_3 e S; em que o heterociclo é opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila; ou então R^{15} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

R^{22} é selecionado do grupo que consiste em arila e heterociclo; em que R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{26};

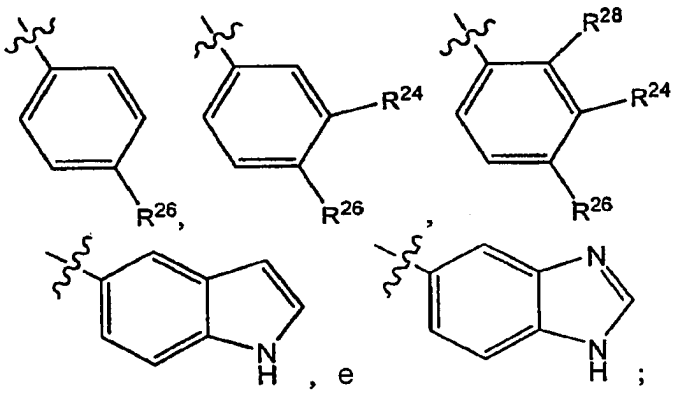
R^{26} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, heteroarila, alcóxi-carbonilamino, amino, alquila, heterociclo-carbonilamino, alquil-heteroarilamino, amino-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino, halogênio, alquilcarbonilamino, aminoalquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, haloalcoxicarbonilamino, alquil-heteroarilamino, alquilamino, alquilamino-carbonila, alquilamino-alcóxi-carbonila, morfolino-alcóxi-carbonilamino, alquil-heteroaril-alcoxicarbonilamino, alquilamino-alcóxi-carbonilamino, alquilamino-hidróxi-alcóxi-carbonilamino, dialquilamino, monoalquilamino, alcóxi-carbonilamino-imino, amino-imino, [2-(alquil-heteroarilamino)-4-(halo-heteroaril-amino-

carbonila)]-(ariltio)arilureído, heteroaril-carbonilamino, arilalquilamino-carbonilamino, cicloalquilamino-carbonilamino, heteroarilalquilamino-carbonilamino, alcoxialquilamino-carbonilamino, arilalcóxi-carbonilamino, heteroarilalcóxi-carbonilamino, heterocicloalcóxi-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino-propilamino, aril-carbonilamino, alcoxialquil-carbonilamino, alcoxiarilalquil-carbonilamino, hidroxialquilarilalquil-carbonilamino,



azido, alquilaminoalquila, morfolino—carbonilamino, alquilamino--carbonilamino, arilalquilamino-carbonilamino, e cicloalquilalquilamino.

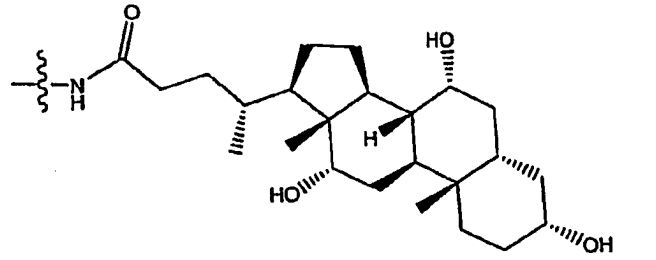
Em um exemplo desta modalidade, R^{22} é selecionado do grupo que consiste em

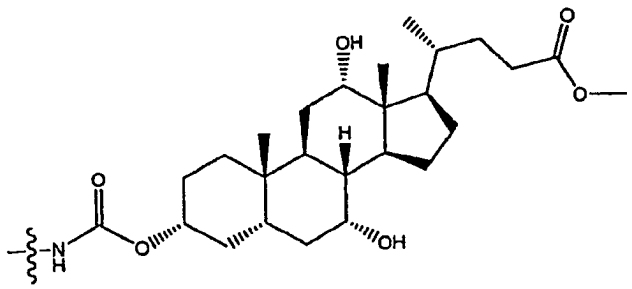


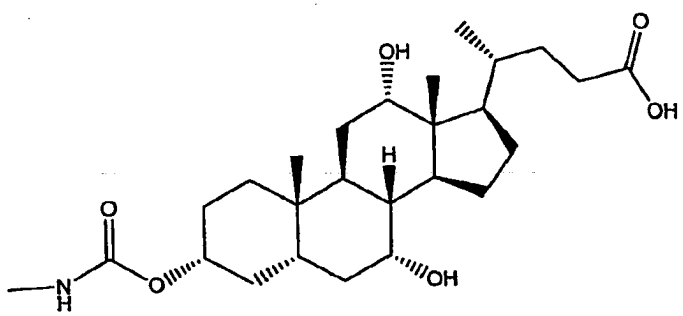
R^{24} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, heteroarila, alcóxi-carbonilamino, amino, alquila, heterociclo-carbonilamino, alquileteroarilamino, amino-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino, e halogênio;

R^{26} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, heteroarila, alcóxi-carbonilamino, amino, alquila, heterociclo-carbonilamino, alquileteroarilamino, amino-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino, halogênio, alquil-carbonilamino, aminoalquil-carbonilamino, alquil-sulfonilamino, haloalcóxi-carbonilamino, alquileteroarilamino, alquilamino, alquilamino-carbonila, alquilaminoalcoxicarbonila, morfolinoalcóxi-carbonilamino, alquil-heteroarilalcóxi-carbonilamino, alquilaminoalcóxi-carbonilamino, alquilamino-hidroxialcóxi-carbonilamino, dialquilamino, monoalquilamino, alcóxi-carbonilaminoimino, aminoimino, [2-

(alquil-heteroarilamino)-4-(haloeteroarilamino-carbonila)]-(ariltio)arilureido, heteroaril-carbonilamino, arilalquilamino-carbonilamino, cicloalquilamino-carbonilamino, heteroarilalquilamino-carbonilamino, alcoxialquilamino-carbonilamino, arilalcóxi-carbonilamino, heteroarilalcóxi-carbonilamino, heterocicloalcóxi-carbonilamino, alcoxicarbonilamino-propilamino, aril-carbonilamino, alcoxialquil-carboilamino, alcoxiarilalquil-carbonilamino, hidroxialquilarilalquil-carbonilamino,







azido, alquilaminoalquila, morfolino-carbonilamino, alquilamino-carbonilamino, arilalquilamino-carbonilamino, e cicloalquil-alquilamino;

R^{28} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, e alquila.

Em um outro exemplo desta modalidade, HET é selecionado do grupo que consiste em piridinila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, e morfolinila; ou R^{50} tomado em conjunto com R^{15} forma morfolinila opcionalmente substituído com um ou mais metila;

R^{15} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, e isopropila;

R^{17} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, isopropila, e t-butila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e metila;

R^{22} é conforme descrito acima no tocante à Fórmula I(f);

R^{24} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, 1H-indolila, t-butóxi-carbonilamino, amino, pirrolidinil-carbonilamino, isopropilpirido[2,3-d]pirimidinilamino, amino-carbonilamino, flúor, e metila;

R^{26} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amino, hidróxi, t-butóxi-carbonilamino, propil-carbonilamino, pirrolidinil-carbonilamino, aminoetil-carboni-lamino, metilsulfanilamino, tricloroetóxi-carbonilamino, isopropilpirido[2,3-d]pirimidinilamino, N,N-dimetilamino-carbonila, metóxi, N,N-dimetilamino-etoxicarbonila, morfoli-niletóxi-carbonilamino, 1-metilpirrolidinil-etoxicarbonila-mino, 1-metil-piperidinil-metóxi-carbonilamino, N,N-dime-tilaminopropóxi-

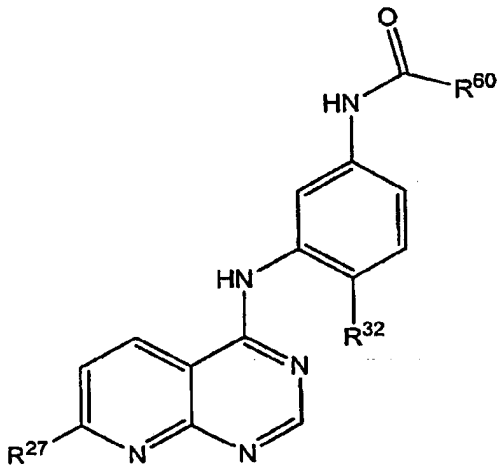
carbonilamino, tricloroetóxi-carbonilamino, N,N-dimetilamino-2-hidroxipropóxi-carbonilamino, aminopropó-xi-carbonilamino, propilamino, N-metil-N-propilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dimetilamino, pirrolila, bis-t-butóxi-carbonilaminoimino, diaminoimino, [2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-bromopiridin-2-ilami-nocarbonil)-fenilsulfanil]fenilamino-carbonilamino, piperi-dinil-carbonilamino, fenilmetilamino-carbonilamino, pentila-mino-carbonilamino, feniletilamino-carbonilamino, tienil-metilamino-carbonilamino, furanilmetilamino-carbonilamino, metoxietilamino-carbonilamino, fenilmetóxi-carbonilamino, tienilmetóxi-carbonilamino, butóxi-carbonilamino, tetraidro-furanilmetóxi-caronbilamino, metoxietóxi-2-etóxi-carboni-lamino, fenilcarbonilamino, etoximetil-carbonilamino, dime-toxifenilmetil-carbonilamino, hidroximetilfenilmetil-carbo-nilamino, azido, metilsulfanilamino, N,N-dipropilamino, 7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino, morfolinil-carbo-nilamino, metilamino-carbonilamino, N,N-dimetilamino-carbo-nilamino, etilamino-carbonilamino, piperidinil-carbonila-mino, ciclopentilamino-carbonilamino, ciclopropilamino-carbonilamino, N-butil-N-metilamino-carbonilamino, pentila-mino-carbonilamino, etoxietilamino-carbonilamino, N-fenil-metil-N-metilamino-carbonilamino, N,N-diisopropilamino-carbonilamino, N,N-dietilamino, 2,2-dimetilpropilamino, ciclopropilmetilamino, piperidinila, e piperidinilcar-bonilamino;

R^{28} é selecionado do grupo que consiste em hidro-gênio, cloro, e metila;

R^{30} é um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, bromo, flúor, metila, hidróxi, metóxi, metóxi-iminoetila, ciano, trifluormetila, N,N-dimetilamino, trifluormetil-ciclohexila, e aminocarbonila.

Um exemplo não limitante dos compostos dentro da Fórmula I(f) é 4-(4-amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe compostos de amida reversa de pirido-pirimidinil-aminofenilas, tautômeros dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros, em que os compostos desta modalidade correspondem à estrutura da Fórmula I(g):



I(g)

em que:

R^{27} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

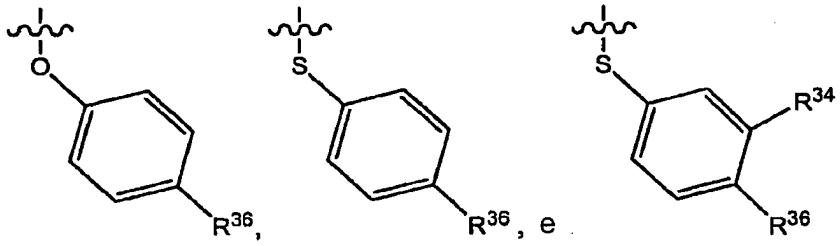
R^{32} é selecionado do grupo que consiste em arilsulfanila e ariloxi; em que R^{32} é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{36};

R^{36} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, amino, dialquilamino, haloalcóxi-carbonilamino, alquila, e arilalcóxi;

R^{60} é selecionado do grupo que consiste em arila e heterociclo; em que R^{60} é opcionalmente substituído com R^{40};

R^{40} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, dialquilamino, monoalquilamino, hidróxi, alquil-carbonilamino, e alquila.

Em um subconjunto desta modalidade dentro da Fórmula I(g), R^{32} é selecionado do grupo que consiste em



R^{34} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e hidróxi;

R^{36} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, amino, dialquilamino, haloalcóxi-carbonilamino, alquila, e arilalcóxi.

Em um outro subconjunto da modalidade dentro da Fórmula I(g), R^{27} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, e isopropila;

R^{32} é conforme descrito acima no tocante à Fórmula I(g);

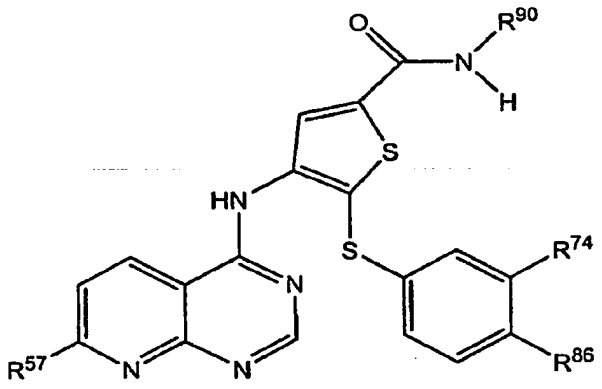
R^{34} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e hidróxi;

R^{36} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, amino, N,N-dimetilamino, dicloroetóxi-carbonilamino, t-butila, metila, e fenilmetóxi;

R^{40} é um ou mais substituintes selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, trifluormetila, bromo, cloro, flúor, metóxi, trifluormetóxi, N,N-dimetilamino, hidróxi, metilcarbonilamino, e metila;

R^{60} é selecionado do grupo que consiste em fenila, furanila, pirazinila, piridinila, tienila, e pirrolila.

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe compostos de piridopirimidinil-amino heteroarila, tautômeros seus, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos tautômeros, em que os compostos desta modalidade correspondem em estrutura à Fórmula I(h):



I(h)

em que:

R^{57} é selecionado do grupo que consiste em alquila e hidroxialquila;

R^{74} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e hidróxi;

R^{86} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, haloalcóxi-carbonilamino, e amino;

R^{90} é selecionado do grupo que consiste em haloarila e arila.

Em uma família de subconjunto desta modalidade dentro da Fórmula I(h), R^{57} é selecionado do grupo que consiste em metila, isopropila, e hidroximetiletila;

R^{74} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e hidróxi;

R^{86} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, amino, e tricloroetóxi-carbonilamino;

R^{90} é selecionado do grupo que consiste em fenila e bromofenila.

Sais dos Compostos da Presente Invenção

Os compostos da presente invenção ou seus tautômeros podem ser usados na forma de sais. Dependendo do composto específico, um sal do composto pode ser vantajoso devido a uma ou mais das propriedades físicas do sal, tais como uma maior estabilidade farmacêutica em temperaturas e umidades diferentes, ou uma solubilidade desejável em água ou óleo.

Nos casos em que um sal é destinado a ser administrado a um paciente, o sal é, de preferência, farmaceuticamente aceitável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, sais habitualmente usados para

formar sais de metais alcalinos e/ou para formar sais de adição de ácidos livres ou de gases livres. Em geral, estes sais tipicamente podem ser preparados por meios convencionais com um composto da presente invenção por reação, por exemplo, do ácido ou base apropriado com o composto.

Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou orgânico. Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Os ácidos orgânicos adequados geralmente incluem, por exemplo, classes de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfônicos de ácidos orgânicos. Exemplos específicos de ácidos orgânicos adequados incluem acetato, trifluoracetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, de ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, de ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxi-benzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metano-sulfonato, etano-sulfonato, benzeno-sulfonato, pantotenato, tolueno-sulfonato, 2-hidroxietano-sulfonato, sufanilato, cicloexilamino-sulfonato, do ácido algênico, do ácido b-hidróxi-butírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato,

hexanoato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, e undecanoato.

Sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem, por exemplo, sais metálicos e sais orgânicos. Os sais metálicos preferidos incluem, sem limitação, sais de metais alcalinos (grupo Ia), sais de metais alcalino terrosos (grupo IIa) e outros sais metálicos fisiológicos aceitáveis. Tais sais podem ser preparados a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Exemplos não limitantes de sais orgânicos preferidos podem ser preparados a partir de sais de aminas terciárias e de aminas quaternárias, tais como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), e procaína. Grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternarizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (C_1-C_6) (cloretos, brometos, e iodetos de metila, etila, propila e butila, por exemplo), sulfatos de dialquila (sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila, por exemplo), haletos de cadeias longas (cloretos, brometos, e iodetos de decila, laurila, miristila, e estearila), haletos de aralquila (brometos de benzila e de fenetila, por exemplo), e outros.

Solvatos, Prodrogas, e Isômeros

Os compostos da presente invenção, seus tautômeros e seus sais, podem também existir na forma de solvatos com água, hidratos, por exemplo, ou com solventes orgânicos tais

como metanol, etanol ou acetonitrila para formar, respectivamente, um metanolato, etanolato ou acetonitrilato. Os compostos da presente invenção podem existir em cada forma de solvato ou de misturas suas.

Em um aspecto, os compostos, tautômeros ou sais da presente invenção podem se encontrar na forma de prodrogas. Alguns são ésteres alifáticos ou aromáticos derivados de grupos ácidos em compostos da presente invenção. Outros são ésteres alifáticos ou aromáticos de grupos hidroxila ou amino em compostos da presente invenção. As prodrogas de fosfato de grupos hidroxila nos compostos da presente invenção são as prodrogas preferidas.

Os compostos da presente invenção podem compreender átomos de carbono assimetricamente substituídos conhecidos como centros quirais. Estes centros quirais são designados como "R" ou "S" dependendo da configuração de substituintes ao redor do átomo de carbono quiral. Os termos "R" e "S" usados no presente documento são configurações conforme definidas em Nomenclature of Organic Chemistry, Section E: Stereochemistry, Recommendations 1974, PURE APPL. CHEM., 45:11-30 (1976). Os compostos da presente invenção podem existir, sem limitação, em forma de estereoisômeros individuais (enantiômeros individuais ou diastereoisômeros individuais, por exemplo), misturas de estereoisômeros (qualquer mistura de enantiômeros ou diastereoisômeros, por exemplo), ou de misturas racêmicas. Todos tais estereoisômeros individuais, misturas e racematos incidem no âmbito da presente invenção. Os compostos identificados no

presente documento como sendo estereoisômeros individuais se destinam a descrever compostos que estão presentes em uma forma que é substancialmente isentas de outros estereoisômeros (de outros enantiômeros ou diastereoisômeros, por exemplo). "Substancialmente isento" significa que pelo menos 80% do composto em uma composição consistem no estereoisômero desejado; de preferência pelo menos 90% do composto em uma composição consiste no estereoisômero desejado; sendo mais preferível que pelo menos 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% do composto em uma composição consista no estereoisômero desejado. Nos casos em que a característica estereoquímica do(s) carbono(s) quiral(ais) presente(s) em uma estrutura química não é especificada, a estrutura química se destina a abranger os compostos que contêm tanto um como o outro de cada centro quiral presente na estrutura química.

Os estereoisômeros individuais dos compostos da presente invenção podem ser preparados usando-se muitos métodos conhecidos na técnica. estes métodos incluem, sem limitação, síntese estereoespecífica, separação cromatográfica de diastereoisômeros, resolução cromatográfica de enantiômeros, conversão de enantiômeros em uma mistura enantiomérica em diastereoisômeros, separando-se em seguida cromatograficamente os diastereoisômeros e regenerando-se enantiômeros individuais, e resolvendo-se enzimaticamente.

A síntese estereoespecífica tipicamente envolve o uso de materiais adequados oticamente puros (enantiomericamente puros) ou substancialmente oticamente puros e reações

sintéticas que não causam a racemização nem a inversão da estereoquímica nos centros quirais. Misturas de estereoisômeros de compostos, incluindo misturas racêmicas, resultando de uma reação sintética podem ser separadas por técnicas cromatográficas, por exemplo, conforme pode ser observado pelos versados na técnica. A resolução cromatográfica dos enantiômeros pode ser efetuada sobre resinas de cromatografia quiral, muitas das quais são disponíveis no comércio. Em um exemplo não limitante, um racemato é colocado em solução e carregado na coluna que contém uma fase quiral estacionária. Os enantiômeros podem então ser separados por HPLC.

A resolução de enantiômeros pode também ser efetuada por conversão dos enantiômeros em uma mistura de diastereoisômeros por reação com auxiliares quirais. Os diastereoisômeros resultantes podem ser separados por cromatografia de coluna ou cristalização/recristalização. Esta técnica é útil quando os compostos a serem separados contêm um grupo carboxila, amino ou hidroxila que formará um sal ou ligação covalente com o auxiliar quiral. Exemplos não limitantes de auxiliares quirais adequados incluem aminoácidos quiralmente puros, ácidos carboxílicos orgânicos ou ácidos organo-sulfônicos. Uma vez separados os diastereoisômeros por cromatografia, os enantiômeros individuais podem ser regenerados. Freqüentemente o auxiliar quiral pode ser recuperado e usado novamente.

Enzimas, tais como esterases, fosfatases ou lipases podem ser úteis para a resolução de derivados de

enantiômeros em uma mistura enantiomérica. um derivado de éster de um grupo carboxila, por exemplo, nos compostos a serem separados pode ser tratado com uma enzima que hidrolisa seletivamente somente um dos enantiômeros na mistura. O ácido resultante enantiomericamente puro pode então ser separado do éster que não se hidrolisou.

Alternativamente, sais de enantiômeros em uma mistura podem ser preparados usando-se qualquer método conhecido na técnica, incluindo o tratamento do ácido carboxílico com uma base oticamente pura adequada tal como alcalóides ou fenetil amina, precipitando-se então ou cristalizando-se/re-cristalizando-se os sais enantiomericamente puros. Métodos adequados para a resolução/separação de uma mistura de estereoisômeros, incluindo misturas racêmicas, podem ser encontrados em ENANTIÔMEROS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, Nova York, NY).

Um composto da presente invenção pode possuir uma ou mais ligações carbono-carbono duplas insaturadas. Todos os isômeros de ligação dupla, tais como os isômeros cis (Z) e trans (E), e misturas suas se destinam a incidir no âmbito de um composto citado a não ser que seja especificado em contrário. Além disso, nos casos em que um composto existe em diversas formas tautoméricas, um composto citado não é limitado a qualquer um tautômero específico, mas se destina a abranger todas as formas tautomérica.

Determinados compostos da invenção podem existir em diferentes formas conformacionais estáveis que podem ser

separáveis. A assimetria torsional devida a rotações restritas ao redor de uma única ligação assimétrica, por exemplo, devido ao impedimento estérico ou à tensão do anel pode permitir a separação de diferentes conformadores. Os compostos da presente invenção incluem tal isômero conformacional destes compostos e suas misturas.

Determinados compostos da presente invenção podem também existir na forma de íons duplos, e a invenção inclui cada tal forma dupla destes compostos e suas misturas

Definições

Os compostos da presente invenção são descritos em linhas gerais no presente documento, empregando-se a nomenclatura padrão. Para um composto citado que tenha centro(s) assimétrico(s), deve ficar subentendido que todos os estereoisômeros do composto e suas misturas são abrangidos pela presente invenção a não ser que seja especificados em contrário. Exemplos não limitantes de estereoisômeros incluem enantiômeros, diastereoisômeros e cis-trans isômeros. Nos casos em que um composto existe em diversas formas tautoméricas, o composto se destina a abranger todas as formas tautoméricas. determinados compostos são descritos no presente documento, usando-se fórmulas gerais que incluem variáveis (R^{17}, A^1, L^1, X, Y ou Z). A não ser que seja especificado em contrário, cada variável no interior de tal fórmula é definida independentemente de qualquer outra variável e qualquer variável que ocorre mais de uma vez em uma fórmula é definida independentemente a cada ocorrência. Se os substituintes são descritos como sendo "independen-

temente selecionados" de um grupo, cada substituinte é selecionado independentemente um do outro. Cada substituinte pode ser, portanto, idêntico ou diferente do(s) outro(s) substituinte(s)

O número de átomos de carbono em um substituinte hidrocarbonila pode ser indicado pelo sufixo "C_x-C_y", em que x é o número mínimo e y é o número máximo de átomos de carbono no substituinte. Assim, "alquila C_1-C_6" se refere a um substituinte alquila contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Ilustrando ainda mais, cicloalquila C_3-C_6 significa um anel hidrocarbonila saturado contendo de 3 a 6 átomos de carbono no anel. Um sufixo ligado a um substituinte de componentes múltiplos somente se aplica ao primeiro componente que segue imediatamente o sufixo. Para fins de ilustração, o termo "alquilarila" contém dois componentes: alquila e arila. Assim, por exemplo, alquil(C_1-C_6)-arila se refere a um grupo alquila C_1-C_6 apenso à fração molecular genitora através de um grupo arila. De modo análogo, alquil-arila C_6-C_{10} se refere a um grupo alquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo arila C_6-C_{10}. De modo análogo, o prefixo "halo" em haloalcóxi-alquila indica que o componente alcóxi é substituído com um ou mais radicais halogênio ao passo que o prefixo "halo" em alcóxi-halo-alquila indica que o componente alquila é substituído com um ou mais radicais halogênio.

Quando se usam palavras para descrever um elemento de ligação entre dois outros elementos de uma estrutura química ilustrada, o componente descrito mais à esquerda do

elemento de ligação é o componente que está ligado ao elemento à esquerda na estrutura ilustrada. Para fins de ilustração, se a estrutura química for X-L-Y e L é descrito como metil aril etila, então a substância química será X-metil-aril-etil-Y.

Se um elemento de ligação em uma estrutura ilustrada for uma ligação, então o elemento à esquerda na estrutura ilustrada está ligado diretamente ao elemento à direita na estrutura ilustrada. Se uma estrutura química for ilustrada como X-L-Y e L for selecionado como uma ligação, então a estrutura química será X-Y. Como um outro exemplo, se uma fração química for ilustrada como -L-X e L for selecionado como uma ligação, então a fração química será -X. Como um outro exemplo ainda, se uma estrutura química for ilustrada como sendo $X-L_1-L_2-Y$, $X-L_1-L_2-L_3-Y$ ou $X-L_1-L_2-...-L_N-Y$, e L_1, L_2, L_3,... L_N forem selecionados como ligações, então a estrutura química será X-Y.

Quando uma fórmula química é usada para descrever um substituinte, um traço à direita (ou à esquerda) da fórmula indica a porção do substituinte que tem a(s) valência(s) livre(s)

Se um substituinte for descrito com sendo "substituído", um radical diferente de hidrogênio se encontra no lugar de um ou mais radicais hidrogênio em um carbono, nitrogênio ou oxigênio do substituinte. Assim, um substituinte alquila substituído, por exemplo, é um substituinte alquila em que pelo menos um radical distinto de hidrogênio se encontra no lugar de um radical(ais)

hidrogênio no substituinte alquila. Para fins de ilustração, monofluoralquila é um substituinte alquila com um radical flúor e diflúor-alquila é alquila substituído com dois radicais flúor. Deve se reconhecer que se houver duas ou mais substituições em um substituinte, cada dois radicais diferentes de hidrogênio podem ser idênticos ou diferentes a não ser que seja declarado em contrário.

Um substituinte é "substituível" se ele compreende pelo menos um átomo de carbono, nitrogênio ou oxigênio que se liga a um ou mais átomos de hidrogênio.

Se um substituinte é descrito como sendo "opcionalmente substituído", o substituinte pode ser ou substituído ou não. Se um substituinte for descrito como sendo opcionalmente substituído com até um número específico de radicais diferentes de hidrogênio, aquele substituinte pode ou ser substituído ou não, ou substituído com até aquele número específico de radicais diferentes de hidrogênio ou até o número máximo de posições substituíveis no substituinte, aquele que for inferior. Assim, por exemplo, se um substituinte for descrito como um heteroarila opcionalmente substituído com até três radicais diferentes de hidrogênio, então qualquer heteroarila com menos de três posições substituíveis será opcionalmente substituído por até somente tal número de radicais diferentes de hidrogênio que o heteroarila tiver de posições substituíveis. Para fins de ilustração tetrazolila (que tem somente uma posição substituível) será opcionalmente substituído com até um radical diferente de hidrogênio. Para ilustrar mais ainda,

se um nitrogênio de amino for descrito como sendo opcionalmente substituído com até dois radicais diferentes de hidrogênio, então um nitrogênio de amino primária será opcionalmente substituído com até dois radicais diferentes de hidrogênio, ao passo que um nitrogênio de amino secundário será opcionalmente substituído com até somente um radical diferente de hidrogênio.

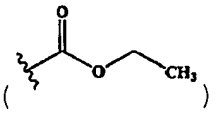
O termo "alquenila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbonila de cadeia reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações duplas e tipicamente de 2 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Cada ligação carbono-carbono dupla pode ter uma geometria cis ou trans no interior da fração alquenila, em relação aos grupos substituídos nos carbonos da ligação dupla. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem etenila (vinila), 2-propenila, 3-propenila, 1,4-pentadienila, 1,4-butadienila, 1-butenila, 2-butenila, e 3-butenila.

O termo "alquenileno" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo hidrocarbonila insaturado divalente que pode ser linear ou ramificado e que tem pelo menos uma ligação carbono-carbono dupla. Um grupo alquenileno tipicamente contém 2 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos não limitantes de grupos alquenileno incluem -C(H)=C(H)-,

$-C(H)=C(H)-CH_2-$, $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$ $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$ $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$, e $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$.

O termo "alcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alquila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi (isto é, -O-alquila). Exemplos não limitantes de tal substituinte incluem metóxi ($-O-CH_3$), etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, iso-butóxi, sec-butóxi, e terc-butóxi.

O termo "alcoxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos não limitantes de alcoxialquila incluem terc-butoximetila, 2-etoxietila, 2-metoxietila, e metoximetila.

O termo "alcóxi-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, -C(O)-O-alquila). Exemplos representativos de alcóxi-carbonila incluem, mas sem limitação, metóxi-carbonila, etóxi-carbonila (), e terc-butoxicarbonila.

O termo "alcóxi-carbonilamino" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a $N(R_AR_B)-$, em que R_A é alquil-O-C(O)-, e R_B é alquil-O-C(O)- ou hidrogênio. R_A e R_B podem ser idênticos ou diferentes.

O termo "alcóxi-carbonilaminoalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a $N(R_AR_B)$-alquileno-, em que R_A é alquil-O-C(O)-, e R_B é alquil-O-

C(O)- ou hidrogênio. R_A e R_B podem ser idênticos ou diferentes.

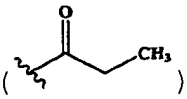
O termo "alcóxi-carbonilalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alcóxi-carbonila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de alcóxi-carbonilalquila incluem, mas sem limitação, 2-metóxi-2-oxoetila, 2-etóxi-2-oxoetila, 3-metóxi-3-oxopropila, 3-etóxi-3-oxopropila, 4-etóxi-2-(etoxicarbonila)-4-oxobutila, 5-metóxi-5-oxopentila, e 6-metóxi-6-oxoexila.

O termo "alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbonila de cadeia reta ou ramificada tipicamente contendo de 1 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 1 a 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, pentila, iso-amila, hexila, e octila.

O termo "alquilamino" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a $-NR_AR_B$, em que R_A é alquila, e R_B é hidrogênio ou alquila. R_A e R_B podem ser idênticos ou diferentes. Alquil(C_1-C_6)-amino, por exemplo se refere a $-NR_AR_B$, em que R_A é alquila C_1-C_6, e R_B é hidrogênio ou alquila C_1-C_6.

O termo "alquilaminoalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a $N(R_AR_B)$-alquileno-, em que R_A é alquila, e R_B é hidrogênio ou

alquila. R_A e R_B podem ser idênticos ou diferentes. Portanto, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6 se refere a N(R_AR_B)-alquileno C_1-C_6-, em que R_A é alquila C_1-C_6, e R_B é hidrogênio ou alquila C_1-C_6.

O termo "alquil-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, -C(O)-alquila). Exemplos representativos de alquil-carbonila incluem, mas sem limitação, acetila, etilcarbonila,  , 1-oxopropila, 2,2-dimetil-1-oxopropila, 1-oxobutila, e 1-oxopentila.

O termo "alquil-carbonil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alquil-carbonila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de alquil-carbonil-alquila incluem, mas sem limitação, 2-oxopropila, 3,3-dimetil-2-oxopropila, 3-oxobutila, e 3-oxopentila.

O termo "alquil-carboniloxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alquil-carbonila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi. Exemplos representativos de alquil-carboniloxi incluem, mas sem limitação, acetiloxi, etil-carboniloxi, e terc-butil-carboniloxi.

O termo "alquil-carboniloxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alquil-carboniloxi apenso à fração molecular genitora através de uma fração alquileno. Exemplos representativos de alquil-carboniloxi-alquila incluem, mas sem limitação, 2-

(acetilóxi)etila, 3-(acetilóxi)propila, e 3-(propioniloxi) propila.

Os termos "alquileno" ou "alquenila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) indica um grupo divalente derivado de uma cadeia carbonila reta ou ramificada saturada tipicamente contendo de 1 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 1 a 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquileno incluem, mas sem limitação, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, e $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

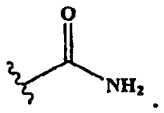
O termo "alquinila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte hidrocarbonila de cadeira reta ou ramificada contendo uma ou mais ligações triplas e tipicamente de 2 a 20 átomos de carbono, mais tipicamente de 2 a 8 átomos de carbono, e ainda mais tipicamente de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos não limitantes de tais substituintes incluem etinila, 1-propinila, 2-propinila, 3-propinila, decinila, 1-butinila, 2-butinila, e 3-butinila.

O termo "alquinileno" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo hidrocarbonila insaturado divalente que pode ser linear ou ramificado e que tem pelo menos uma ligação carbono-carbono tripla. Grupos alquinileno incluem, a título de exemplo, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, e $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

O termo "amino" (isolado ou em combinação com outro(s) termo(s)) significa $-NH_2$. O termo "amino mono-

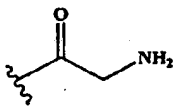
substituído" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte amino em que um dos radicais hidrogênio é substituído por um substituinte diferente de hidrogênio. O termo "amino di-substituído" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte amino em que os dois átomos de hidrogênio são substituídos por substituintes diferentes de hidrogênio, que podem ser idênticos ou diferentes.

O termo "aminocarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa $-C(O)-NH_2$, que também pode ser representado como:

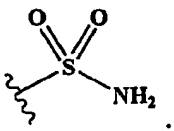


O termo "aminoalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa -alquileno-NH_2.

O termo "aminoalquil-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa $-C(O)-$alquileno-NH_2. "Aminometilcarbonila", por exemplo, pode ser representado como:



O termo "amino-sulfonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa $-S(O)_2-NH_2$, que também pode ser representado como:



O termo "arila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um carbociclila aromático contendo de 6 a 14 átomos de carbono no anel. Exemplos não limitantes of arilas incluem fenila, naftalenila, antracenila, e indenila. Um grupo arila pode ser conectado à fração molecular genitora através de qualquer átomo de carbono substituível do grupo.

O termo "arilalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de arilalquila substituído/não substituído incluem, mas sem limitação, benzila, 4-(benziloxi)benzila, 4-metoxibenzila, 4-hidroxibenzila, 3-(1,3-benzodioxol-5-ila)-2-metilpropila, 3-(fenóxi)benzila, 3-(1,3-benzodioxol-5-ila)propila, 2-feniletila, 3-fenilpropila, 2-naftilmetila, 3,5-di-terc-buril-2- hidroxibenzila, 3-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, 4-(dimetilamino)benzila, 4-[3-(dimetilamino)propóxi]benzila, (6-metóxi-2-naftila)metila, e 2-naft-2-iletila.

O termo "arilalquil-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arilalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, arilalquil- C(O)-). Exemplos representativos de arilalquil-carbonila incluem, mas sem limitação, 2-naftilacetila e fenilacetila.

O termo "arilalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arilalquila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi

(isto é, arilalquil-O-). Exemplos representativos de arilalcóxi incluem, mas sem limitação, 2-feniletóxi, 3-naft-2-ilpropóxi, e 5-fenilpentilóxi.

O termo "arilalcóxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arilalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de arilalcóxi-alquila incluem, mas sem limitação, benziloxi-metila, 2-(benziloxi)etila, e (2-feniletóxi)metila.

O termo "arilalcóxi-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arilalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila. Exemplos representativos de arilalcóxi-carbonila incluem, mas sem limitação, benziloxi-carbonila, e naft-2-ilmetóxi-carbonila.

O termo "aril-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila. Exemplos representativos de aril-carbonila incluem, mas sem limitação, benzoíla e naftoíla.

O termo "ariloxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi. Exemplos representativos de ariloxi substituído/não substituído incluem, mas sem limitação, fenóxi, naftilóxi, 3-bromofenóxi, 4-clorofenóxi, 4-metilfenóxi, e 3,5-dimetoxi-fenóxi.

O termo "arilóxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arilóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de arilóxi-alquila incluem, mas sem limitação, 2-fenoxietila, 3-naft-2-iloxipropila, e fenoximetila.

O termo "arilóxi-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arilóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila.

O termo "ariltio" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo arila apenso à fração molecular genitora através de um átomo de enxofre (isto é, aril-S-). Exemplos representativos de ariltio incluem, mas sem limitação, feniltio, naftalen-1-iltio, e naftalen-2-iltio.

O termo "ariltioalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a aril-S- alquileno-. Exemplos representativos de ariltioalquila incluem, mas sem limitação, (feniltio)metila, 2-(feniltio)etila, e 3-(feniltio)propila.

O termo "ariltioalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo ariltioalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo óxi.

O termo "ariltioalcóxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo

ariltioalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno.

Os termos "carbociclo" ou "carbocíclico" ou "carbociclila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se referem a um sistema de anel saturado ("cicloalquila", por exemplo), parcialmente saturado ("cicloalquenila" ou "cicloalquinila", por exemplo) ou completamente insaturado ("arila", por exemplo) contendo zero heteroátomos no anel e tipicamente de 3 a 18 átomos no anel. "Átomos no anel" ou "membros no anel" são os átomos ligados entre si para formar o anel ou anéis de um substituinte cíclico. Um carbociclila pode constituir, sem limitação, um único anel, ou dois ou mais anéis fundidos ou ligados por pontes ou anéis espiro. Um carbociclila pode conter de 3 a 14 membros no anel (isto é, carbociclila C_3-C_{14}, tal como cicloalquila C_3-C_{14}), de 3 a 10 membros no anel (isto é, carbociclila C_3-C_{10}, tal como cicloalquila C_3-C_{10}), de 3 a 8 membros no anel (isto é, carbociclila C_3-C_8, tal como cicloalquila C_3-C_8), de 3 a 6 membros no anel (isto é, carbociclila C_3-C_6, tal como cicloalquila C_3-C_6), de 4 a 10 membros no anel (isto é, carbociclila C_4-C_{10}, tal como cicloalquila C_4-C_{10} e cicloalquenila C_4-C_{10}), de 4 a 8 membros no anel (isto é, carbociclila C_4-C_8, tal como cicloalquila C_4-C_8 e cicloalquenila C_4-C_8), ou de 5 a 7 membros no anel (isto é, carbociclila C_5-C_7, tal como cicloalquila C_5-C_7, cicloalquenila C_5-C_7 e fenila). Um carbociclila substituído pode ter uma geometria cis ou trans. Exemplos representativos de grupos carbociclila incluem, mas sem limitação,

ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclopentenila, ciclopentadienila, cicloexadienila, adamantila, decaidro-naftalenila, octaidro-indenila, cicloexenila, fenil, naftila, fluorenila, indanila, 1,2,3,4-tetraidro-naftila, indenila, isoindenila, biciclodecanila, antracenila, fenantreno, benzonaftenila (também conhecido com "fenalenila"), decalinila, e norpinanila. Um grupo carbociclila pode estar ligado à fração molecular genitora através de um átomo de carbono substituível do grupo.

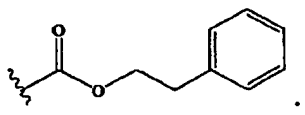
O termo "carbociclilalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Carbociclil(C_3-C_{10})-alquila C_1-C_6, por exemplo, se refere a um grupo carbociclila C_3-C_{10} apenso à fração molecular genitora através de alquileno C_1-C_6. De modo análogo, carbociclil(C_5-C_7)alquila C_1-C_6 se refere a um grupo carbociclila C_5-C_7 apenso à fração molecular genitora através de alquileno C_1-C_6.

O termo "carbociclil-alcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclilalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo óxi (isto é, carbociclil-alquileno-O-). Carbociclil(C_3-C_{10})-alcóxi C_1-C_6, por exemplo, se refere a um grupo carbociclil(C_3-C_{10})-alquila C_1-C_6 apenso à fração molecular genitora através de um grupo óxi. De modo análogo, a grupo carbociclil(C_5-C_7)-alcóxi C_1-C_6 se refere a um grupo

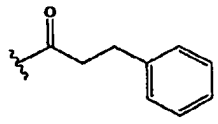
carbociclil(C_3-C_7)-alquila C_1-C_6 apenso à fração molecular genitora através de um grupo óxi.

O termo "carbociclil-alcoxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclilalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, carbociclil- alquileno-O-alquileno-). Carbociclil(C_3-C_{10})alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, por exemplo, se refere a um grupo carbociclil(C_3-C_{10})-alcóxi C_1-C_6 apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno C_1-C_6.

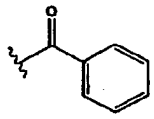
O termo "carbociclil-alcóxi-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclilalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, -C(O)-O-alquileno-carbociclila). Carbociclil(C_3-C_{10})-alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, por exemplo, se refere a um grupo carbociclil(C_3-C_{10})-alcóxi C_1-C_6 apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila. Como um exemplo não limitante, "feniletoxicarbonila" pode ser representado como:



O termo "carbociclil-alquilcarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclil-alquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, - C(O)-alquileno-carbociclila). "Feniletilcarbonila", por exemplo, pode ser representado como:



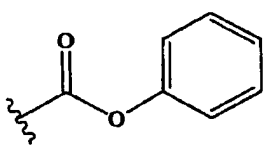
O termo "carbociclil-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, carbociclil-C(O)-). "Fenilcarbonila", por exemplo, pode ser ilustrado como:



O termo "carbocicliloxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi (isto é, carbociclil-O-).

O termo "carbocicliloxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbocicliloxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, carbociclil-O-alquileno-).

O termo "carbocicliloxi-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbocicliloxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, -C(O)-O-carbociclila). "Feniloxi-carbonila", por exemplo, pode ser descrito como



O termo "carbocicliltio" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclila

apenso à fração molecular genitora através de um átomo de enxofre (isto é, carbociclil-S-).

O termo "carbociclil-tioalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil -alquileno-S-.

O termo "carbociclil-tioalcóxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-alquileno-S-alquileno-.

O termo "carbociclil-tioalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbocicliltio apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, carbociclil-S-alquileno-).

O termo "carbociclil-carbociclila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclila apenso à fração molecular genitora através de um outro grupo carbociclila (isto é, carbociclil- carbociclila-). Carbociclil(C_3-C_{10})-carbociclila C_5-C_7, por exemplo, se refere a um grupo carbociclila C_3-C_{10} apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbociclila C_5-C_7 (isto é, carbociclil(C_3-C_{10})-carbociclila (C_5-C_7)-).

O termo "carbociclil-carbociclil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclil-carbociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno.

O termo "carbociclil-alcóxi-carbociclil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-alquileno-O-carbociclil-alquileno-. Carbociclil(C_3-C_{10})-alcóxi(C_1-C_6)-carbociclil(C_5-C_7)-alquila

C_3-C_4, por exemplo, se refere a carbociclil(C_3-C_{10})-alquileno (C_1-C_6)-O-carbociclil(C_5-C_7)-alquileno(C_3-C_4)-.

O termo "(carbociclilalquila)carbociclilalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil- alquileno- carbociclil- alquileno-. Carbociclil(C_3-C_{10})-alquil(C_1-C_6)-carbociclil(C_5-C_7)-alquila (C_3-C_4), por exemplo, se refere a carbociclil(C_3-C_{10})-alquileno(C_1-C_6)-carbociclil(C_5-C_7)-alquileno(C_3-C_4)-.

O termo "carbociclil-alcóxi-heterocicloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-alquileno-O-heterociclil-alquileno-.

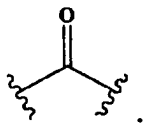
O termo "carbociclil-carbonilheterocicloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-C(O)-heterociclil-alquileno-.

O termo "carbociclil-hetero-cicloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-heterociclil-alquileno-.

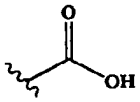
O termo "carbociclil-carbonil-carbociclil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-C(O)-carbociclil-alquileno-. Carbociclil (C_3-C_{10})-carbonil-carbociclil(C_4-C_8)-alquila C_1-C_6, por exemplo, se refere a carbociclil(C_3-C_{10})-C(O)-carbociclil(C_4-C_8)-alquileno(C_1-C_6)-.

O termo "(carbociclilalquil)heterocicloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a carbociclil-alquileno-heterociclila-alquileno.

O termo "carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a -C(O)-, que também pode ser representado como:



O termo "carbóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa -C(O)-OH, que também pode ser representado como:



O termo "carboxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de carboxialquila incluem, mas sem limitação, carboximetila, 2-carboxietila, e 3-carboxipropila.

O termo "amino cíclico" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa uma fração heterociclila compreendendo pelo menos um átomo de nitrogênio no anel, com os demais átomos no anel sendo carbono e opcionalmente nitrogênio ou enxofre. Exemplos não limitantes de tais frações incluem piperidinila, piperazinila, e grupos tiazina.

O termo "cicloalquenila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um substituinte carbociclila parcialmente insaturado não aromático tendo

zero heteroátomos no membro de anel e tipicamente de 4 a 18 membros de carbono no anel. Exemplos representativos de grupos cicloalquenila incluem, mas sem limitação, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, e octaidro-naftalenila.

O termo "cicloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo carbociclila saturado contendo zero heteroátomos membros no anel e tipicamente de 3 a 18 membros de carbono no anel. Exemplos não limitantes of cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, decalinila e norpinanila.

O termo "cicloalquil-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo cicloalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila.

O termo "ciano" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa -CN, que pode também ser representado como 

.

O termo "dialquilamino" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a $-NR_AR_B$. em que R_A e R_B são independentemente selecionados de grupos alquila.

O termo "dialquilamino-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo dialquilamino apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, $N(R_AR_B)-C(O)-$, em que R_A e R_B são independentemente selecionados de grupos alquila).

O termo "formila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo -C(O)H.

O termo "halogênio" ou "halo" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um radical flúor (que pode ser representado como -F), radical cloro (que pode ser representado como -Cl), radical bromo (que pode ser representado como -Br), ou radical iodo (que pode ser representado como -I).

O prefixo "halo" indica que o substituinte ao qual o prefixo está ligado é substituído com um ou mais radicais halogênio independentemente selecionados. "Haloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)), por exemplo, significa um substituinte alquila em que pelo menos um radical hidrogênio é substituído com um radical halogênio. Exemplos não limitantes of haloalquilas incluem clorometila, 1-bromoetila, fluormetila, difluormetila, trifluormetila, e 1,1,1-trifluoretila.

Ilustrando-se ainda mais, "haloalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte alcóxi em que pelo menos um radical hidrogênio é substituído por um radical halogênio. Exemplos não limitantes of substituintes haloalcóxi incluem clorometóxi, 1-bromoetóxi, fluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi (também conhecido como "perfluormetilóxi"), e 1,1,1-trifluoretóxi.

Deve-se reconhecer que se um substituinte for substituído por mais de um radical halogênio, esses radicais

halogênio poderão ser idênticos ou diferentes (a não ser que seja declarado em contrário).

O prefixo "perhalo" indica que cada radical hidrogênio no substituinte ao qual o prefixo está ligado é substituído com radicais halogênio independentemente selecionados, isto é, cada radical hidrogênio no substituinte é substituído com um radical halogênio. Se todos os radicais halogênio forem idênticos o prefixo tipicamente identificará o radical halogênio. Portanto, o termo "perfluor", por exemplo, significa que todo radical hidrogênio no substituinte ao qual o prefixo está ligado é substituído com um radical flúor. Para fins de ilustração, o termo "perfluoralquila" significa um substituinte alquila em que um radical flúor se encontra no lugar de cada radical hidrogênio. Exemplos não limitantes de substituintes perfluoralquila incluem trifluormetila ($-CF_3$), perfluorisopropila, perfluorbutila, perfluordecila, e perfluordodecila. Para ilustrar melhor, o termo "perfluoralcóxi" significa um substituinte alcóxi em que cada radical hidrogênio é substituído com um radical fluor. Exemplos não limitantes de substituintes perfluoralcóxi incluem trifluormetóxi ($-O-CF_3$), perfluorisopropóxi, perfluorbutóxi, perfluordecóxi, e perfluordodecóxi.

Os termos "heterociclo" ou "heterocíclico" ou "heterociclila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se referem a um sistema de anel saturado ("heterocicloalquila", por exemplo), parcialmente insaturado ("heterocicloalquenila" ou "heterocicloalquinila", por

exemplo) ou completamente insaturado ("heteroarila", por exemplo) tipicamente contendo de 3 a 18 átomos no anel, em que pelo menos um dos átomos no anel é um heteroátomo (isto é, nitrogênio, oxigênio ou enxofre), com os demais átomos no anel sendo independentemente selecionados do grupo que consiste em carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre. Um grupo heterociclila pode estar ligado à fração molecular genitora por meio de qualquer átomo de carbono ou nitrogênio substituível no grupo, desde que resulte em uma molécula estável.

Um heterociclila pode consistir, sem limitação, em um único anel, que tipicamente contém de 3 a 14 átomos no anel (isto é, heterociclila M_3-M_{14}), de 3 a 8 átomos no anel (isto é, heterociclila M_3-M_8), de 3 a 6 átomos no anel (isto é, heterociclila M_3-M_6), ou de 5 a 6 átomos no anel (isto é, heterociclila M_5-M_6). Exemplos não limitantes de heterociclilas de um único anel incluem furanila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, pirrolila, isopirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, imidazolila, isoimidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazolila, pirazolinila, pirazolidinila, triazolila, tetrazolila, ditiolila, oxatiolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, tiazolinila, isotiazolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tiodiazolila, oxatiazolila, oxadiazolila (incluindo 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila (também conhecido como "azoximila"), 1,2,5-oxadiazolila (também conhecido como "furazanila"), e 1,3,4-oxadiazolila), oxatriazolila (incluindo 1,2,3,4-oxatriazolila e 1,2,3,5-oxatriazolila),

dioxazolila (incluindo 1,2,3 -dioxazolila, 1,2,4-dioxazolila, 1,3,2-dioxazolila, e 1,3,4-dioxazolila), oxatiolanila, piranila (incluindo 1,2-piranila e 1,4-piranila), diidropiranila, piridinila, piperidinila, diazinila (incluindo piridazinila (também conhecido como "1,2-diazinila"), pirimidinila (também conhecido como "1,3-diazinila"), e pirazinila (também conhecido como "1,4-diazinila")), piperazinila, triazinila (incluindo s-triazinila (também conhecido como "1,3,5-triazinila"), as-triazinila (também conhecido como 1,2,4-triazinila), e v-triazinila (também conhecido como "1,2,3-triazinila, oxazinila (incluindo 1,2,3-oxazinila, 1,3,2-oxazinila, 1,3,6-oxazinila (também conhecido como "pentoxazolila"), 1,2,6-oxazinila, e 1,4-oxazinila), isoxazinila (incluindo o-isoxazinila e p-isoxazinila), oxazolidinila, isoxazolidinila, oxatiazinila (incluindo 1,2,5-oxatiazinila ou 1,2,6-oxatiazinila), oxadiazinila (incluindo 1,4,2-oxadiazinila e 1,3,5,2-oxadiazinila), morfolinila, azepinila, oxepinila, tiepinila, e diazepinila.

Um heterociclila pode também incluir, sem limitação, dois ou mais anéis fundidos entre si, tal como, por exemplo, naftiridinila (incluindo [1,8]naftiridinila, e [1,6]naftiridinila), tiazolpirimidinila, tienopirimidinila, pirimidopirimidinila, piridopirimidinila, pirazolopirimidinila, indolizinila, pirindinila, piranopirrolila, 4H-quinolizinila, purinila, piridopiridinila (incluindo pirido[3,4-b]piridinila, pirido[3,2-b]piridinila, e pirido [4,3-b]piridinila), piridopirimidina, e pteridinila. Outros

exemplos não limitantes de heterociclilas de anéis fundidos incluem heterociclilas benzo-fundidos, tais como indolila, isoindolila, indoleninila (também conhecido como "pseudo-indolila"), isoindazolila (também conhecido como "benzpirazolila"), benzazinila (incluindo quinolinila (também conhecido como "1-benzazinila") e isoquinolinila (também conhecido como "2-benzazinila")), ftalazinila, quinoxalinila, benzodiazinila (incluindo cinolinila (também conhecido como "1,2-benzodiazinila") e quinazolinila (também conhecido como "1,3-benzodiazinila")), benzopiranila (incluindo "cromenila" e "isocromenila"), benzotiopiranila (também conhecido como "tiocromenila"), benzoxazolila, indoxazinila (também conhecido como "benzisoxazolila"), antranilila, benzodioxolila, benzodioxanila, benzoxadiazolila, benzofuranila (também conhecido como "cumaronila"), isobenzofuranila, benzotienila (também conhecido como "benzotiofenila", "tionaftenila", e "benzotiofuranila"), isobenzotienila (também conhecido como "isobenzotiofenila", "isotionaftenila", e "isobenzotiofuranila"), benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzimidazolila, benzotriazolila, benzoxazinila (incluindo 1,3,2-benzoxazinila, 1,4,2-benzoxazinila, 2,3,1-benzoxazinila, e 3,1,4-benzoxazinila), benzisoxazinila (incluindo 1,2-benzisoxazinila e 1,4-benzisoxazinila), tetraidroisoquinolinila, carbazolila, xantenila, e acridinila.

O termo heterociclila "de dois anéis fundidos" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um heterociclila saturado, parcialmente saturado ou aromático contendo dois anéis fundidos. Exemplos não

limitantes of heterociclilas de dois anéis fundidos incluem naftiridinila (incluindo [1,8]naftiridinila, e [1,6] naftiridinila), tiazolpirimidinila, tienopirimidinila, pirimidopirimidinila, piridopirimidinila, pirazolopirimidinila, indolizinila, pirindinila, piranopirrolila, 4H-quinolizinila, purinila, piridopiridinila, pteridinila, indolila, isoindolila, indoleninila, isoindazolila, benzazinila, ftalazinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzodiazinila, benzopiranila, benzotiopiranila, benzoxazolila, indoxazinila, antranilila, benzodioxolila, benzodioxanila, benzoxadiazolila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotienila, isobenzotienila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzoimidazolila, benzotriazolila, benzoxazinila, benzoisoxazinila, e tetraidroisoquinolinila.

Um heterociclila pode compreender um ou mais átomos de enxofre como membros no anel; e em alguns casos, o(s) de enxofre é (são oxidado(s) em SO ou em SO_2. O(s) heteroátomo(s) de nitrogênio em um heterociclila podem ser quaternarizados ou não e podem ser oxidados ou não em N-óxido. Além disso, o(s) heteroátomo(s) podem ser ou não protegidos.

Conforme usado no presente documento, o número de átomos no anel em uma fração heterociclila pode ser identificado pelo sufixo "M_x-M_y", em que x é o mínimo e y é o número máximo de átomos no anel na fração heterociclila.

O termo "heterociclo-alcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo

heterocicloalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo óxi.

O termo "heterociclo-alcoxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heterociclo-alcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heterociclil-alquileno-O-alquileno-).

O termo "heterociclo-alcoxicarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heterociclo-alcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, heterociclil-alquileno-O-C(O)-).

O termo "heterocicloalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um heterociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (heterociclo-alquila C_1-C_6, por exemplo).

O termo "heterociclo-alquilcarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heterocicloalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, -C(O)-alquileno-heterociclila).

O termo "heterociclo-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um heterociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, -C(O)-heterociclila).

Os termos "heterociclilóxi" ou "(heterociclo)óxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se

refere a um grupo heterociclila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi.

O termo "(heterociclo)oxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heterocicliloxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heterociclil-O-alquileno-).

O termo "(heterociclo)oxicarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo (heterociclo)óxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, heterociclil-O-C(O)-P).

O termo "heterociclotio" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um heterociclila apenso à fração molecular genitora através de -S-.

O termo "heterociclo-tioalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclil-alquileno-S-.

O termo "heterociclo-tioalcóxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclil- alquileno-S-alquileno-.

O termo "heterociclotioalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heterociclotio apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heterociclil-S-alquileno-).

O termo "heterociclo-carbociclila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um heterociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbociclila (isto é, heterociclo-carbociclil-).

O termo "heterociclo-carbociclil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heterociclo-carbociclila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heterociclil-carbociclil-alquileno-).

O termo "(heterociclo)alcóxi-carbociclilalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-alquileno-O-carbociclil-alquileno-.

O termo "(heterociclo)carbonil-carbociclil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-C(O)-carbociclil-alquileno-.

O termo "(heterociclo)heterociclo-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-heterociclo-alquileno-.

O termo "(heterociclo)alcóxi-heterociclo-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-alquileno-O-heterociclo-alquileno-.

O termo "(heterociclo)carbonil-heterociclo-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-C(O)-heterociclo-alquileno-.

O termo "(heterocicloalquila)carbociclil-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-alquileno-carbociclil-alquileno-.

O termo "(heterocicloalquila)heterociclo-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heterociclo-alquileno-heterociclo-alquileno-. Portanto, por exemplo, (heterociclo(M_3-M_{10})alquil(C_1-C_6)-

heterociclo(M_5-M_6)-alquila C_1-C_3 significa M3-Mio heterociclo (M_3-M_{10})-alquileno(C_1-C_6)-heterociclo(M_5-M_6)-alquileno C_1-C_3-

O termo "heteroarila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um aromático heterociclila tipicamente contendo de 5 a 18 átomos no anel. Um heteroarila pode consistir em um único anel ou em dois ou mais anéis fundidos. Exemplos não limitantes de heteroarilas de cinco membros incluem imidazolila; furanila; tiofenila (ou tienila ou tiofuranila); pirazolila; oxazolila; isoxazolila; tiazolila; 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, e 1,3,4-oxadiazolila; e isotiazolila. Exemplos não limitantes de heteroarilas de seis membros incluem piridinila; pirazinila; pirimidinila; piridazinila; e 1,3,5-, 1,2,4-, e 1,2,3-triazinila. Exemplos não limitantes de heteroarilas de anéis fundidos de 6/5 membros incluem benzotiofuranila, isobenzotiofuranila, benzisoxazolila, benzoxazolila, purinila, e antranililа. Exemplos não limitantes de heteroarilas de anéis fundidos de 6/6-membros incluem quinolinila; isoquinolinila; e benzoxazinila (inclusive cinolinila e quinazolinila).

O termo "heteroarilalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um heteroarilalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo óxi (isto é, heteroaril-alquileno-O-). Exemplos representativos de heteroarilalcóxi incluem, mas sem limitação, 2-piridin-3-iletóxi, 1,3-tiazol-5-ilmetóxi, 3-quinolin-3-ilpropóxi, e 5-piridin-4-ilpentilóxi.

O termo "heteroaril-alcoxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarilalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heteroaril-alquileno- O-alquileno-). Exemplos representativos de heteroaril-alcoxi-alquila incluem, mas sem limitação, (2-piridin-3-iletóxi) metila, (3-quinolin-3-ilpropóxi)metila, (1,3-tiazol-5-ilmetóxi)metila, e 2-(5-piridin-4-ilpentilóxi)etila.

O termo "heteroarilalcoxicarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarilalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, heteroaril- alquileno-O-C(O)-). Exemplos representativos de heteroaril-alcóxi-carbonila incluem, mas sem limitação, (2-piridin-3-iletóxi)carbonila, (3-quinolin-3-ilpropóxi)carbonila, 2-(1,3-tiazol-5-ilmetóxi) carbonila, e (5-piridin-4-ilpentilóxi)carbonila.

O termo "heteroarilalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarila apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno. Exemplos representativos de heteroarilalquila incluem, mas sem limitação, 3-quinolinilmetila, 3-piridinilmetila, 4-piridinilmetila, 1H-imidazol-4-ilmetila, 1H-pirrol-2-ilmetila, piridin-3-ilmetila, e 2-pirimidin-2-ilpropila.

O termo "heteroaril-alquilcarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarilalquila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, heteroaril- alquileno-C(O)-).

O termo "heteroaril-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarila apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila. Exemplos representativos de heteroaril-carbonila incluem, mas sem limitação, piridin-3-ilcarbonila, (1,3-tiazol-5-ila)carbonila, e quinolin-3-ilcarbonila.

O termo "heteroariloxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarila apenso à fração molecular genitora através de uma fração óxi. Exemplos representativos de heteroariloxi incluem, mas sem limitação, piridin-3-iloxi, e quinolin-3-iloxi.

O termo "heteroariloxi-alquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroariloxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heteroarila-O-alquileno-).

O termo "heteroariloxi-carbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroariloxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo carbonila (isto é, heteroaril-O-C(O)-).

O termo "heteroariltio" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroarila apenso à fração molecular genitora através de -S-.

O termo "heteroariltioalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heteroaril-alquileno-S-.

O termo "heteroariltioalcoxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a heteroaril-alquileno-S-alquileno-.

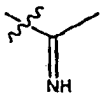
O termo "heteroariltioalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo heteroariltio apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, heteroarila-S-alquileno-).

O termo "hidrogênio" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um radical hidrogênio, e pode ser representado como -H.

O termo "hidróxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a -OH.

O termo "hidroxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um substituinte alquila em que um ou mais radicais hidrogênio são substituídos com -OH. Exemplos representativos de hidroxialquila incluem, mas sem limitação, hidroximetila, 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, e 2-etil-4-hidroxieptila.

O termo "ceto" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um radical oxo, e pode ser representado como =O.

O termo "iminoalquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um radical da fórmula 

, em que o H pode ser opcionalmente substituído com alquila ou hidróxi, sendo, neste caso, o substituinte alquiliminoalquila ou hidroxiiminoalquila respectivamente.

O termo "nitro" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa $-NO_2$.

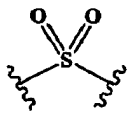
O termo "oxo" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a uma fração =O (isto é, 

).

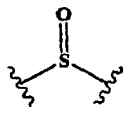
O termo "óxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa -O-.

O termo "propargila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa o radical monovalente representado como: $-CH_2$ $-CH{\equiv}CH$.

O termo "sulfonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa $-S(O)_2-$, que pode também ser representado como:



O termo "sulfinila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa -S(O)-, que pode também ser representado como:



O termo "tio" ou "tia" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa -S-.

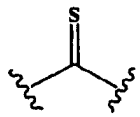
O termo "tiol," "mercapto" ou "sulfidrila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um substituinte sulfidrila, (isto é, -SH). Portanto, por exemplo, tiolalquila significa um substituinte alquila em que um ou mais radicais hidrogênio são substituídos com -SH, ao passo que alquiltio significa alquil-S-.

O termo "tioalcóxi" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo alquila apenso à fração molecular genitora através de -S-. Exemplos represen-

tativos de tioalcóxi incluem, mas sem limitação, metiltio, etiltio, e butiltio.

O termo "tioalcoxialquila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) se refere a um grupo tioalcóxi apenso à fração molecular genitora através de um grupo alquileno (isto é, alquil-S-alquileno-).

O termo "tiocarbonila" (isolado ou em combinação com um outro(s) termo(s)) significa um grupo carbonila em que o átomo de oxigênio foi substituído com um átomo de enxofre. Tal substituinte pode ser representado por -C(S)-, e também pode ser representado como:



O termo "farmaceuticamente aceitável" é usado como um adjetivo para significar que o substantivo modificado é adequado para ser usado como um produto farmacêutico ou como parte de um produto farmacêutico.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" se refere à quantidade total de cada substância ativa que é suficiente para apresentar um benefício significativo para o paciente, tal como uma redução na carga viral, por exemplo.

O termo "prodroga" se refere a derivados dos compostos da presente invenção que têm grupos química ou metabolicamente cliváveis e que se tornam, por solvólise ou em condições fisiológicas, os compostos da presente invenção que são farmaceuticamente ativos em *vivo*. Uma prodroga de um composto pode ser forma de um modo convencional por reação

de um grupo funcional do composto (tal como um grupo amino, hidróxi ou carbóxi). A forma derivada de prodroga freqüentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade tecidual ou uma liberação retardada em um organismo de mamífero (veja Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). As prodrogas incluem derivados de ácidos bem conhecidos dos versados na técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados fazendo-se reagir o composto genitor ácido com um álcool adequado ou amidas preparadas por reação do composto ácido genitor com uma amina adequada. Exemplos de prodrogas incluem, sem limitação, acetato, formiato, benzoato e outros derivados acilados de grupos funcionais álcool ou amina dentro dos compostos da invenção.

O termo "solvato" se refere à associação física de um composto da presente invenção com uma ou mais moléculas de solventes, quer orgânico, quer inorgânico. Esta associação física freqüentemente inclui ligação hidrogênio. Em determinados casos, o solvato será capaz de isolamento, quando uma ou mais das moléculas de solvente, por exemplo, são incorporadas na estrutura cristalina do sólido cristalino. "Solvato" abrange tanto solvatos com fase de solução como solvatos isoláveis. Solvatos exemplares incluem, sem limitação, hidratos, etanolatos e metanolatos.

O termo "quiral" se refere a moléculas que não tem um plano de simetria e, portanto, não podem ser sobrepostas uma à outra como no espelho. Uma molécula quiral pode existir em duas formas, uma da direita e uma da esquerda.

O termo "estereoisômero" se refere a isômeros que têm os seus átomos conectados na mesma ordem, mas têm as disposições tridimensionais diferentes. O termo estéreo-isômero inclui, por exemplo, enantiômeros e diastereoisô-meros.

O termo "isômero cis-trans" se refere a estéreo-isômeros que diferem em sua estereoquímica ao redor de uma ligação dupla ou anel. Os isômeros cis-trans são também denominados isômeros geométricos.

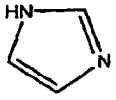
O termo "enantiômero" se refere a estereoisômeros de uma substância quiral que tem uma relação mútua como um reflexo no espelho.

O termo "diastereoisômero" se refere a estéreo-isômeros que não são enantiômeros, ou imagens como no espelho um do outro.

O termo "mistura racêmica" se refere a uma mistura consistindo em partes iguais em enantiômeros (+) e (-) de uma substância quiral. Embora moléculas individuais sejam quirais, as misturas racêmicas são oticamente inativas.

O termo "tautômero" se refere a isômeros que são interconversíveis. Enóis e cetonas são tautômeros, por exemplo, pois eles são interconversíveis por tratamento ou com ácido ou com base.

O termo "isômero por posição" se refere a qualquer um de dois ou mais isômeros constitucionais que diferem na posição de um substituinte ou grupo específico. Os grupos funcionais podem ser ligados em posição estruturalmente não equivalentes sobre uma estrutura carbônica. [1,3]Imidazol,

por exemplo, representado como:  , e [1,4]imidazol, representado como  , são isômeros por posição.

O termo "grupo protetor de N" ou "com N protegido" se refere àqueles grupos capaz de produzir um grupo amino contra reações indesejáveis. Os grupos protetores de N habitualmente usados são descritos em Greene e Wuts, PROTECTING GROUPS em CHEMICAL SYNTHESIS (3a. ed., John Wiley & Sons, NY (1999), que é integralmente incorporado ao presente documento a título de referência. Exemplos não limitantes of grupos protetores de N incluem grupos acila tais como formila, acetila, propionila, pivaloíla, t-butilacetila, 2-cloroacetila, 2-bromoacetila, trifluoracetila, tricloroacetila, ftalila, o-nitrofenóxi-acetila, benzoíla, 4-clorobenzoíla, 4-bromobenzoíla, ou 4-nitrobenzoíla; grupos sulfonila tais como benzeno-sulfonila ou p-tolueno-sulfonila; grupos sulfenila tais como fenilsulfenila (fenil-S-) ou trifenilmetilsulfenila (tritil-S-); grupos sulfinila tais como p-metilfenilsulfenila (p-metilfenil-S(O)-) ou t-butilsulfinila (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tais como benziloxi-carbonila, p-clorobenziloxi-carbonila, p-metoxibenziloxi-carbonila, p-nitrobenziloxi-carbonila, 2-nitrobenziloxi-carbonila, p-bromobenziloxi-carbonila, 3,4-dimetoxibenziloxi-carbonila, 3,5-dimetoxibenziloxi-carbonila, 2,4-dimetoxibenziloxi-carbonila, 4-metoxibenziloxi-carbonila, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxi-carbonila, 3,4,5-trimetoxibenziloxi-carbonila, 1-(p-bifenilila)-1-metiletoxicarbonila, dimetil-3,5-dimetoxibenziloxi

-carbonila, benzidriloxi-carbonila, t- butiloxicarbonila, diisopropil-metoxicarbonila, isopropiloxi-carbonila, etoxi-carbonila, metoxicarbonila, aliloxicarbonila, 2,2,2-tricloro-etóxi-carbonila, fenoxicarbonila, 4-nitro-fenoxicarbonila, fluorenil-9-metoxicarbonila, ciclopentiloxi-carbonila, adamantiloxi-carbonila, cicloexiloxi-carbonila, ou feniltiocarbonila; grupos alquila tais como benzila, p-metoxibenzila, trifenilmetila, ou benziloxi-metila; p-metoxifenil; e grupos silila tais como trimetilsilila. Os grupos protetores de N incluem formila, acetila, benzoíla, pivaloíla, t-butilacetila, fenilsulfonila, benzila, t-butiloxicarbonila (Boc) e benziloxi-carbonila (Cbz).

As abreviaturas abaixo são usadas nos Métodos Sintéticos Gerais e nos Exemplos descritos abaixo:

AcOH = ácido acético

atm = atmosferas

Boc = N-t-butoxicarbonila (grupo protetor)

CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

CH_2Cl_2 = cloreto de metileno (diclorometano)

CuI = iodeto cuproso [iodeto de cobre (I)]

DCE = 1,2-dicloroetano

DEAD = azodicarboxilato de dietila

DMA = N-N-dimetilacetamida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EDCI = cloridrato de (N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida

EMME = éster dietílico do ácido 2-etoximetileno-malônico

Et_3N = trietilamina

Éter = éter dietílico

EtI = iodeto de etila

EtOAc = acetato de etila

EtOH = etanol

Fe = ferro

$Fe(AcAc)_3$ = Acetilacetonato de ferro (III)

Cloreto de Fmoc = cloroformiato de 9-fluorenilmetila

HOBt = N-Hidroxibenzotriazol

Base de Hunig = N,N-diisopropiletilamina

IPA = álcool isopropílico

K_2CO_3 = carbonato de potássio

KOH = hidróxido de potássio

LDA = diisopropilamina lítica

MeOH = metanol

MsCl = cloreto de metano-sulfonila

NaH = hidreto de sódio

NH_2OH-HCl = cloridrato de hidroxilamina

NMP = 1-metil-2-pirrolidinona

$MgSO_4$ = sulfato de magnésio

Na_2SO_4 = sulfato de sódio sulfate

NH3 = amônia

NH_4Cl = cloreto de amônio

NH4OH = hidróxido de amônio

PG = grupo protetor tal como Boc- ou Troc-

$POCl_3$ = óxi-cloreto fosforoso

R-MgCl = Reagente de Grignard

R-I = iodeto de alquila ou iodeto de alquila substituído

$SnCl_2$ = Cloreto estanoso (cloreto de estanho (II)

TFA = ácido tirfluoracético

THF = tetraidrofurano

TLC = cromatografia de camada delgada

Anidrido tríflico = anidrido trifluormetano-sulfônico

Troc = 2,2,2-tricloro-etoxicarbonila- (grupo protetor)

Métodos Sintéticos Gerais e Exemplos

Os métodos sintéticos e esquemas abaixo ilustram os métodos gerais pelos quais os compostos da presente invenção podem ser preparados. Os materiais de partida podem ser obtidos de fontes comerciais ou preparados usando-se métodos conhecidos dos versados na técnica. A título de exemplo, vias sintéticas similares às mostradas abaixo podem ser usadas, juntamente com métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética ou suas variações, conforme será observado pelos versados na técnica.

A presente invenção se destina a abranger compostos preparados tanto por processos sintéticos como processos metabólicos. Os processos metabólicos incluem os que ocorrem no corpo humano ou de animal (*in vivo*) ou aqueles que ocorrem em *vitro*.

Se um substituinte descrito no presente não for compatível com os métodos sintéticos desta invenção, o substituinte pode ser protegido com um grupo protetor adequado que é estável nas condições de reação usadas nestes métodos. O grupo protetor pode ser removido até um ponto adequado na seqüência de reação para produzir um intermediário desejado ou o composto alvo. Os grupos protetores adequados e métodos para a proteção ou desproteção de substituintes são conhecidos na técnica, podendo os exemplos ser encontrados em Greene e Wuts, supra.

Preparação de Compostos de [1,8]Naftiridina 7-substituídos-4-substituídos

É apresentado nos Esquemas 1, 2, 3 e 4 abaixo um método representativo para preparação destes compostos do tipo [1,8]naftiridina.

Os compostos de [1,8]naftiridina 7-substituídos são geralmente sintetizados (Esquema 4) acoplando-se um composto 4-cloro-[1,8]naftiridina 7 substituído 8 com um composto acoplador tal como 10, 11, e 12 (Esquema 3). Outros compostos de [1,8]naftiridina 4-substituídos podem ser preparados de um modo análogo utilizando-se os compostos acopladores adequados.

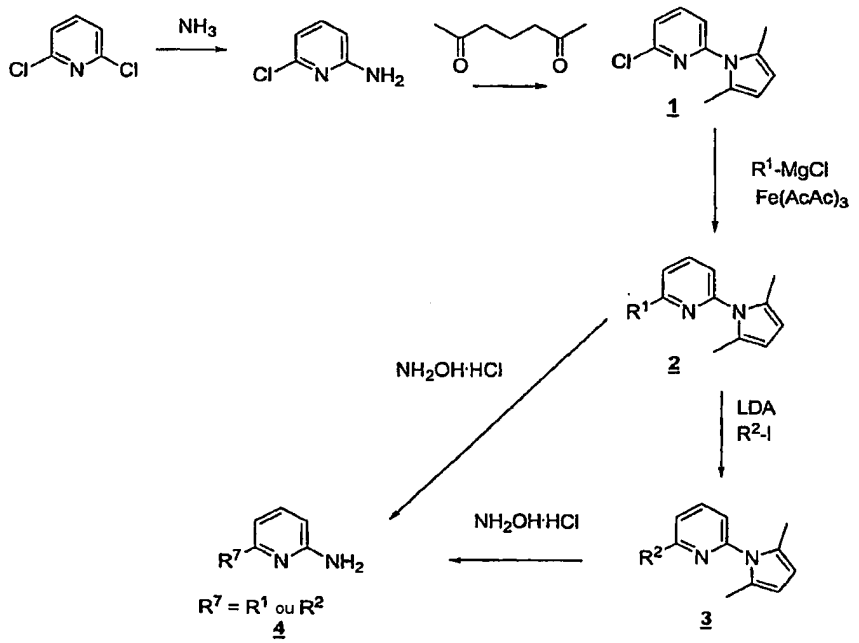
Preparação de 2-aminopiridinas 6-substituídos

Em uma preparação típica descrita no Esquema 1, uma solução de 2,6-dicloropiridina é tratada com hidróxido de amônio em um reator metálico lacrado a aproximadamente 180°C durante aproximadamente 40 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, o produto é filtrado,

resultando na 6-cloro-2-aminopiridina. Tratou-se uma solução deste produto e hexano-2,5-diona em benzeno com ácido acético, aqueceu-se em condições de refluxo com remoção azeotrópica de água durante aproximadamente 20 horas. Resfriou-se esta mistura de reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com éter dietílico, lavou-se com ácido clorídrico diluído e água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se 6-cloro-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il-piridina 1. O composto é tratado com o reagente de Grignard (R-MgX) em tetraidrofuran anidro (THF) e acrescentou-se 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio e acrescentou-se acetilacetonato de ferro (III) [$Fe(AcAc)_3$], sendo a mistura agitada à temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. Durante a reação acrescentaram-se duas cargas do reagente de Grignard e catalisador de ferro. Extinguiu-se a reação vertendo-se sobre ácido acético a 5 % e extraindo-se com éter. Secou-se a fase etérea sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina 6-substituído 2. O composto 2 pode ser diretamente convertido em uma 2-aminopiridina 6-substituída 4 ou pode ainda ser mais funcionalizada fazendo-a reagir com iodeto de alquila ou com um iodeto de alquila substituído na presença de diisopropilamida lítica (LDA). Neste caso acrescentou-se uma solução do composto 2 em tetraidrofurano anidro gota a gota durante aproximadamente 30 minutos a uma solução agitada de diisopropilamida lítica em tetraidrofurano anidro

a -30°C. Acrescentou-se então iodeto de alquila ou um iodeto de alquila substituído (R-I) em tetraidrofurano gota a gota durante aproximadamente 30 minutos, aquecendo-se então até as temperatura ambiente. Depois de duas horas, a mistura de reação é extinta vertendo-se em uma solução de cloreto de sódio saturada e extraindo-se com éter. Secou-se a solução de éter sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se 2-(2,5-dimetil-pirrol-1-ila)piridina 6-substituída 3. Aqueceu-se uma solução ou do composto 2 ou 3 e cloreto de hidroxilamina em etanol e água a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 16 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente e extraiu-se com cloreto de metileno, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se a aminopiridina 6-substituído 4 usada no Esquema 2. O 6-substituinte no Esquema 1 é R^7 que já foi descrito acima.

Esquema 1: Método de Preparação de 2-Aminopiridinas 6-substituídas

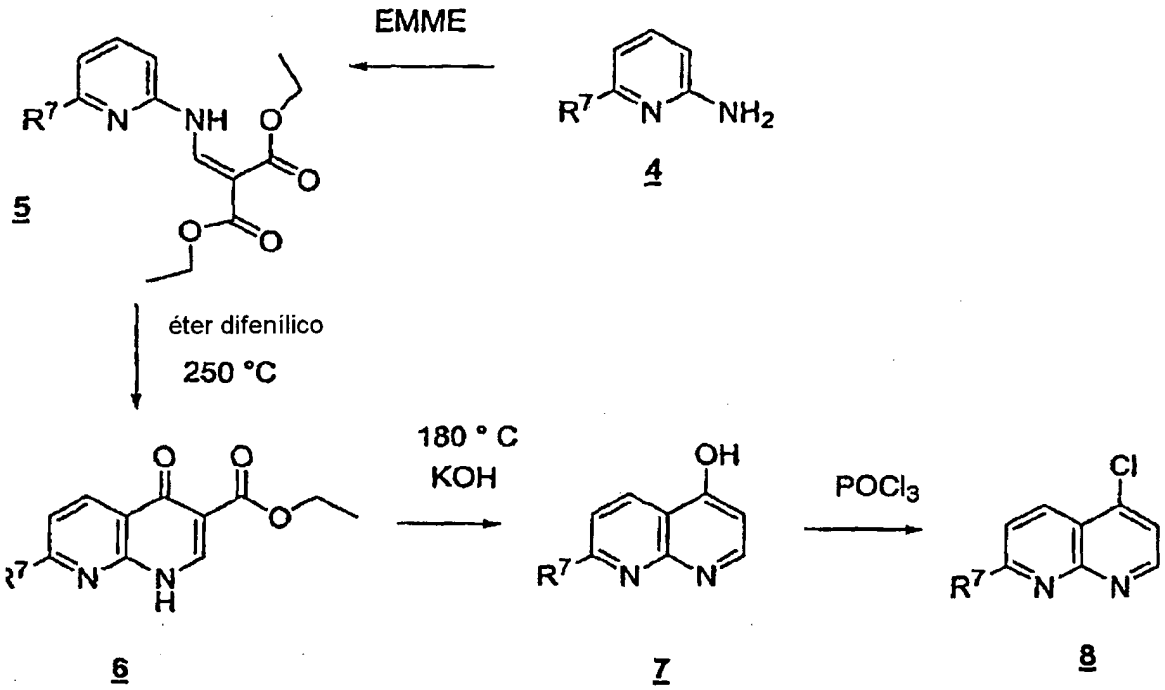


Preparação de 4-Cloro-[1,8]naftiridinas 7-substituídas

Uma preparação típica descrita no Esquema 2 consiste na mistura de uma 2-aminopiridina 6-substituído 4 e éster dietílico do ácido 2-etoximetileno-malônico (EMME) e aquecendo-se a aproximadamente 100°C com agitação durante aproximadamente 2,5 horas. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com hexano, filtrou-se o sólido resultante e secou-se a vácuo, obtendo-se o éster do ácido amino metileno malônico 5. Dissolveu-se então o composto 5 em éter difenílico e aqueceu-se a solução resultante até 250°C durante aproximadamente 30 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente e de se diluir com hexano, filtrou-se e secou-se a vácuo, obtendo-se o éster etílico do ácido 4-oxo-1,4-diidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico 7-substituído substituído "E". Aqueceu-se uma solução do composto 6 e hidróxido de potássio (KOH) em um reator metálico lacrado a 180°C durante aproximadamente 16 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente e ajustou-se o pH para 6 com ácido clorídrico. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se obtendo-se [1,8]naftiridin-4-ol 7-substituído 7. Misturou-se uma mistura do composto 7 com oxicloreto fosforoso ($POCl_3$) e aqueceu-se a aproximadamente 50°C com agitação durante 6 horas, resfriou-se, extinguiu-se vertendo-se sobre gelo. Resfriou-se, ajustou-se então o pH para 10 com hidróxido de amônio concentrado e extraiu-se com cloreto de metileno, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se 4-cloro-[1,8]naftiridina

7-substituída 8. Os substituintes para o composto 8 são mostrados no Esquema 2 como R^7 que já foi descrito antes.

Esquema 2: Método para a preparação de 4-cloro-[1,8]naftiridinas substituídas.



Preparação de Agentes Acopladores de Aminofenila (10, 11 e 12)

É possível uma ampla variedade de agentes acopladores de aminofenila. Os agentes no Esquema 3 são exemplares desta variedade.

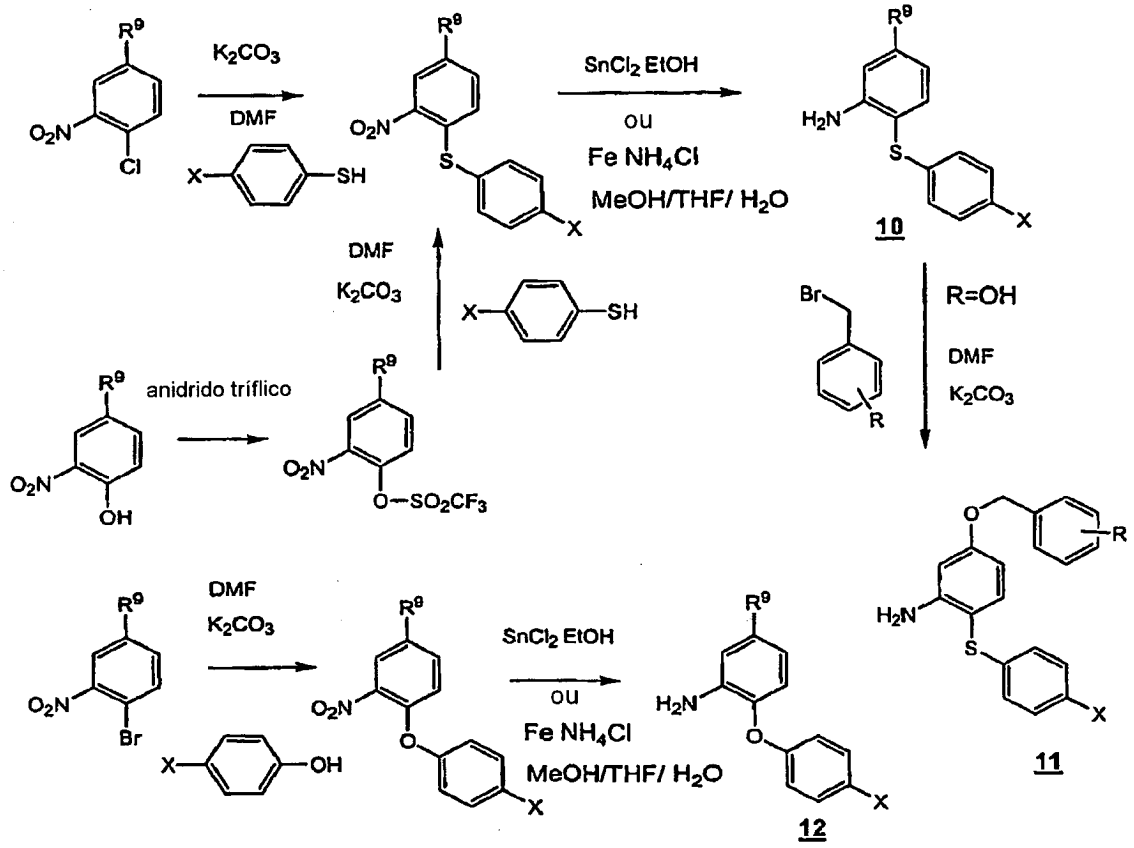
Em uma preparação típica, um composto 2-cloro-nitrobenzeno substituído em dimetilformamida (DMF) é tratado com um tiofenolato de sódio a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 2 horas, é resfriado e diluído com cloreto de metileno, lavado com água, secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado a vácuo, obtendo-se o composto 2-fenilsulfanil-nitrobenzeno substituído. Este composto de nitrobenzeno é então reduzido com cloreto estanoso ($SnCl_2$)

ou ferro (Fe) em etanol. O pH da mistura de reação é ajustado para 12 com hidróxido de sódio a 1N, extraído com acetato de etila, secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado a vácuo, obtendo-se o composto 2-fenilsulfanil-aminobenzeno substituído 10.

De modo análogo, dissolveu-se o composto 2-hidróxi-nitrobenzeno substituído correspondente em dimetil-formamida, fez-se reagir com uma solução de fenóxido de sódio, agitou-se e aqueceu-se até 100°C durante aproximadamente 5 dias. Resfriou-se a mistura de reação e diluiu-se com cloreto de metileno, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto 2-fenóxi-nitrobenzeno substituído. Este composto de nitrobenzeno foi então reduzido com cloreto estanoso ($SnCl_2$) e ferro (Fe) em etanol. Ajustou-se o pH da mistura de reação para 12 com hidróxido de sódio a 1N, extraiu-se com acetato de etila, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto 2-fenóxi-aminobenzeno substituído 12.

De modo análogo, qualquer composto 10 em R^9 é hidróxi ou hidroxila protegido, pode ainda ser modificado por alquilação do grupo hidróxi usando-se um brometo de benzila substituído para se obter um composto fenóxi-2-substituído-fenilsulfanil-aminobenzeno 5-substituído correspondente 11.

Esquema 3: Preparação de Agentes Acopladores de Aminofenila

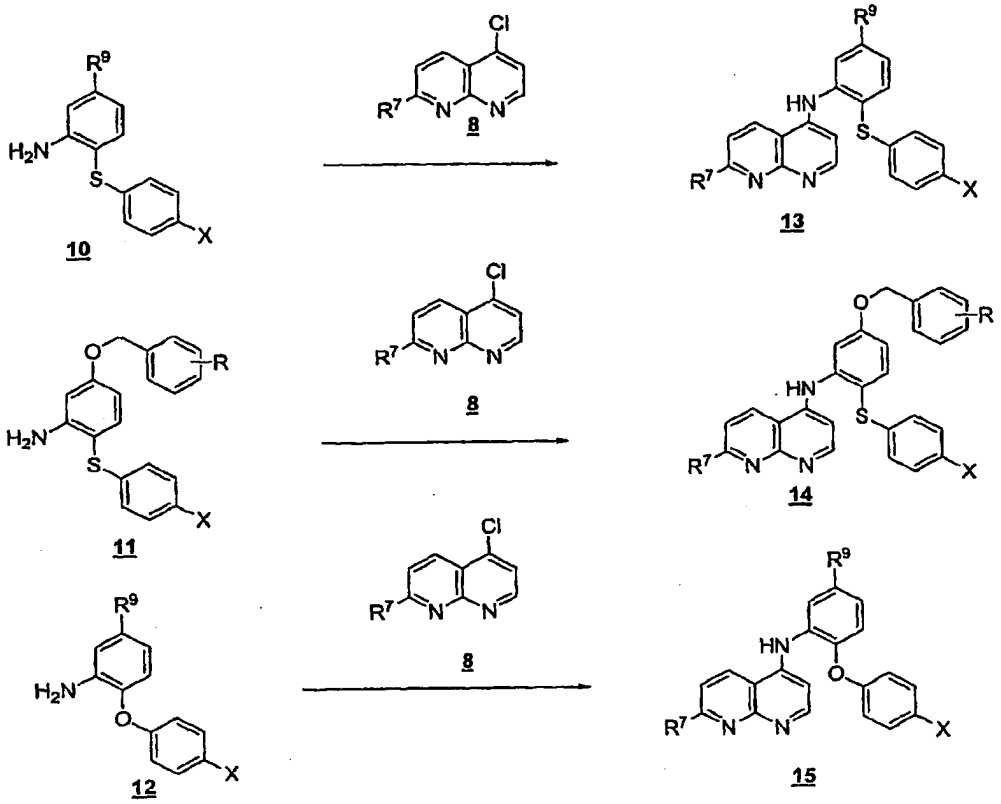


R^9 é definido acima;
X é OH, NH_2, NHR, halo, alquila, ou alcóxi
R é alquila, alcóxi, bromo, flúor, cloro, ou ciano

Preparação de 4-aminofenil-[1,8]naftiridinas 7-substituídas

Conforme mostrado no Esquema 4, o agente acoplador (composto 10, 11, 12 ou semelhantes) adequado para a síntese da 4-aminofenil-[1,8]naftiridina 7-substituída desejada é dissolvido em etanol e faz-se reagir com composto 8 em etanol a 80°C durante aproximadamente 7 horas. Concentra-se a mistura de reação a vácuo e recristaliza-se a partir de tetraidrofurano com algumas gotas de metanol. A filtração resultou na 4-aminofenil-[1,8]naftiridina 7-substituída desejada 13, 14 ou 15

Esquema 4: Acoplamento de 4-Cloro-[1,8]naftiridinas Substituídas com Agentes de Aminofenila Substituída



R^9 é definido acima;
X é definido acima;
R é definido acima

Preparação de Compostos de pirido[2,3-d]pirimidina 7-substituídos-4-aminofenil-substituídos

Uma preparação típica de compostos de pirido[2,3-d]pirimidina 7-substituídos-4-aminofenil-substituídos (Esquema 8) envolve a reação de acoplamento de um agente de acoplamento de aminofenila substituída (descrito nos Esquemas 3, 5, e 6) com um composto de 2-amidino-3-ciano-piridina 6-substituído 9 (Esquema 7).

Preparação de Agentes Acopladores de Amida

Conforme descrito no Esquema 3, é possível uma ampla variedade de agentes acopladores de aminofenila. No

Esquema 5, são descritos os compostos de aminofenil com substituição amida na posição 3-fenila.

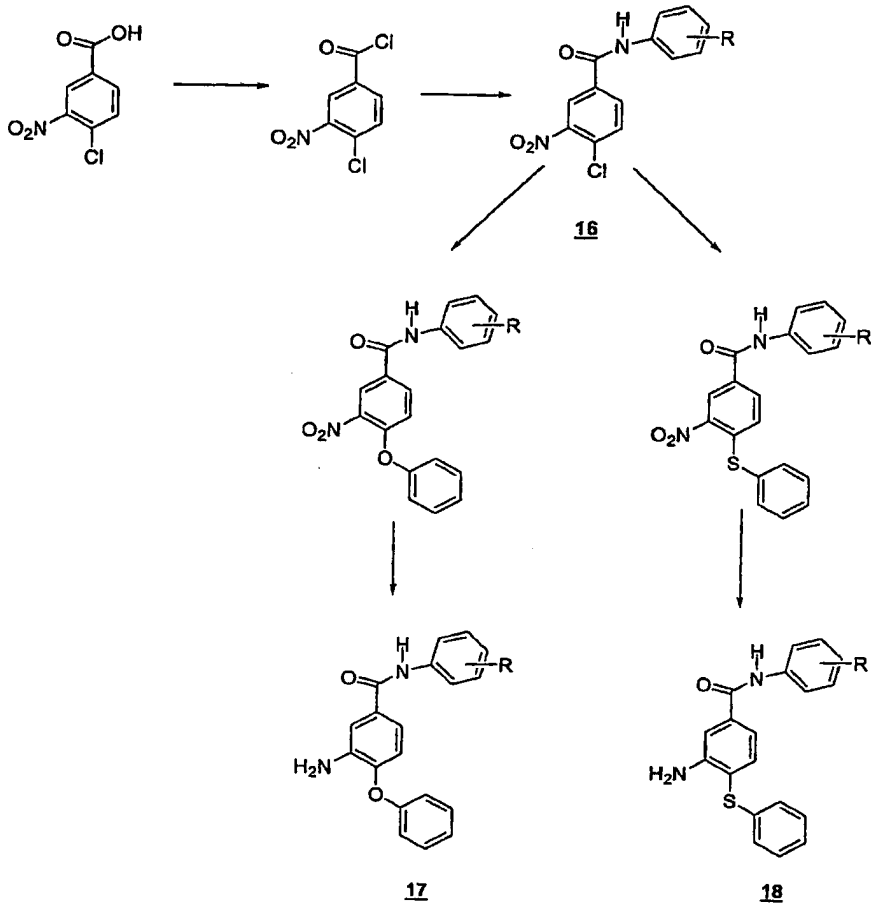
Tratou-se uma anilina substituída em cloreto de metileno com cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla e N,N-diisopropilamina e agitou-se à temperatura ambiente durante aproximadamente 17 horas. Removeu-se o solvente a vácuo, dissolveu-se o resíduo em etila acetato, lavou-se com água e salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se a fenil-4-cloro-3-nitrobenzamida N-substituída 16.

O composto 16 pode ainda ser modificado pelo deslocamento do grupo 4-cloro para produzir fenóxibenzamidas 3-amino-4-substituídas 17 e as fenilsulfanilbenzamidas 3-amino-4-substituídas 18.

Os compostos 17 podem tipicamente ser preparados fazendo-se reagir a benzamida 16 em N,N-dimetilformamida anidra com 4-(N-t-butoxicarbonila)aminofenol (N-Boc-4-hidroxianilina) e carbonato de potássio à temperatura ambiente, aquecendo-se então a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, removeu-se o solvente a vácuo, absorveu-se o resíduo em acetato de etila, lavou-se com água e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo para produzir o composto 4-N-t-butoxicarbonilamino substituído 17. O grupo protetor Boc pode ser removido por uma série de métodos para produzir compostos da estrutura 17.

De um modo análogo, pode-se fazer o composto 16 reagir com 4-aminotiofenol e acetato de sódio anidro em etanol anidro aquecendo-se com refluxo durante aproximadamente 19 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, remove-se o etanol a vácuo, absorve-se o resíduo em água e extrai-se com acetato de etila. Os extratos orgânicos são lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. A trituração do sólido com acetato de etila-cloreto de metileno resultou no composto 18.

Esquema 5: Preparação de Agentes Acopladores de Amida



O anel amido fenila, o anel fenilóxi e o anel fenil-sulfanila podem ser substituídos conforme descrito acima. Alguns exemplos exigirão o uso de grupos protetores, removendo-se em seguida o grupo protetor no momento apro-priado.
R é conforme definido acima.

Preparação de Agentes Acopladores de Amida Reversos

A preparação de agentes de amida reversos para o acoplamento é preparada no Esquema 6. Em uma preparação típica, faz-se reagir 4-flúor-3-nitroanilina com um cloreto de benzoíla substituído, base de Hunig (N,N-diisopropil-etilamina) em tetraidrofurano com agitação à temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Acrescentou-se água à solução e o sólido resultante (composto 19) é coletado por filtração e secado em uma estufa a vácuo.

Aqueceu-se uma solução do composto 19, 4-hidróxi-tiofenol e carbonato de potássio em N,N-dimetil formamida a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a mistura é vertida sobre gelo/água, extraída com acetato de etila, os extratos são secados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se um intermediário 4-hidróxi -fenilsulfanil. Aqueceu-se uma solução deste intermediário, pó de ferro e cloreto de amônio em tetraidrofurano e água até refluxo durante aproximadamente 3 horas. Resfriou-se a mistura resultante e diluiu-se com metanol, e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado e extraiu-se com cloreto de metileno. Os extratos de cloreto de metileno são secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a vácuo para se obter o análogo 4-hidróxi do composto 23.

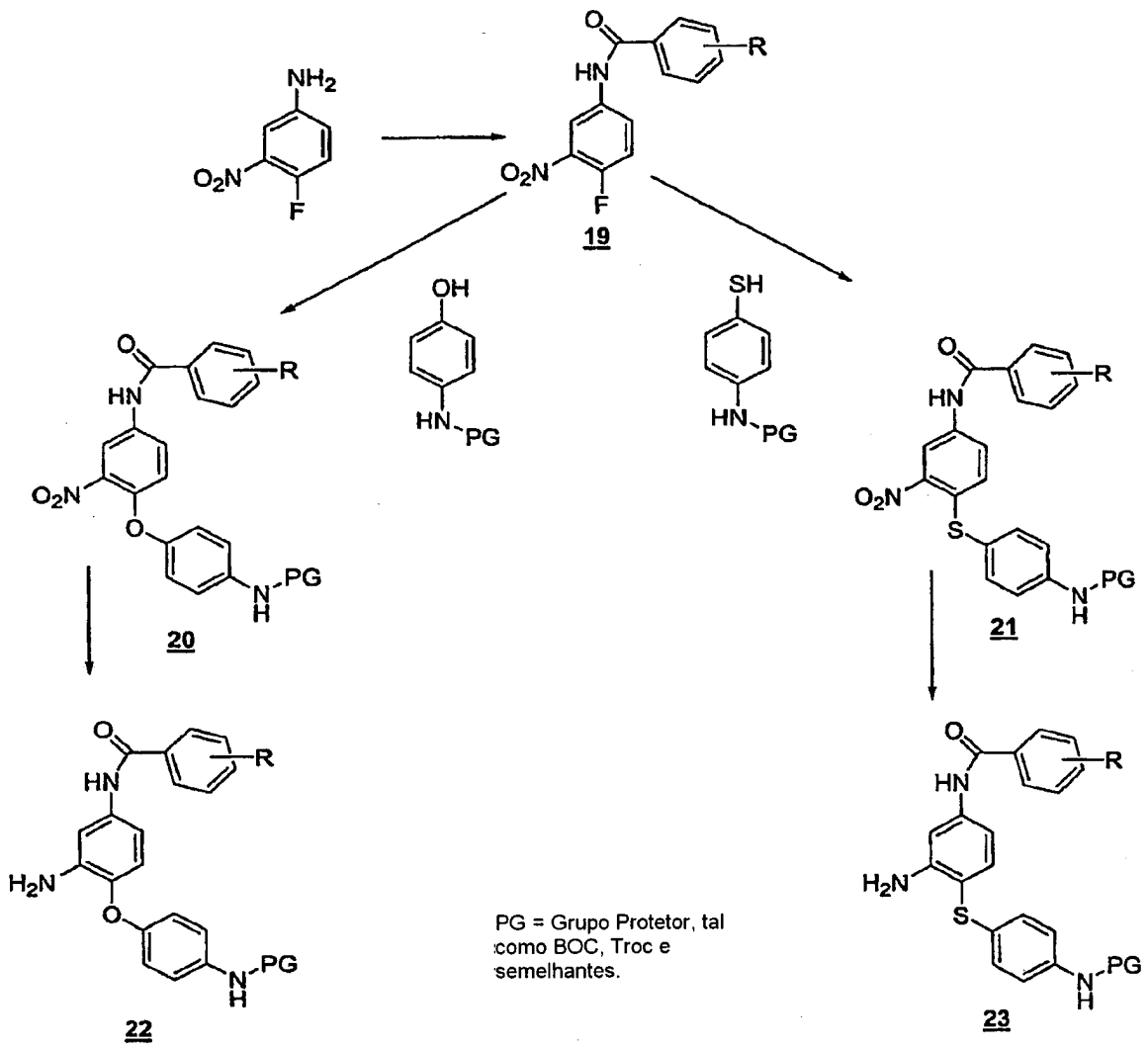
De modo análogo pode-se fazer um composto 19 reagir com 4-aminotiofenol e carbonato de césio em N,N-dimetil formamida a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 4 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura

ambiente, verte-se a mistura em gelo/água e acidificou-se até um pH 5 com ácido clorídrico a 1N. Extraiu-se a solução com acetato de etila, secaram-se os extratos sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se a 4-aminofenil sulfanil-3-nitroanilida correspondente.Fez-se então reagir uma solução desta anilida em cloreto de metileno com cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila e piridina durante aproximadamente 16 horas. Lavou-se então a solução com água, em seguida com salmoura e em seguida secaram-se os extrato sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo. Triturou-se o resíduo com hexano e acetato de etila, obtendo-se o composto amino protegido com Troc correspondente 22. Este composto amino protegido com Troc é então dissolvido em etanol. E tetraidrofurano e fez-se o mesmo reagir com pó de ferro e cloreto de amônio com refluxo durante aproximadamente 6 horas. A mistura resultante é então resfriada, diluída com etanol e filtrada. Concentram-se os filtrados a vácuo, obtendo-se o composto amino protegido com Troc 23.

De modo análogo, pode se fazer uma solução do composto 19 em N,N-dimetil formamida anidra reagir com 4-t-butóxi-carbonilamino-fenol (N-BOC-4-hidroxianilina) e carbonato de potássio à temperatura ambiente, aquecendo-se então a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, removeu-se o solvente a vácuo e absorveu-se o resíduo em acetato de etila, lavou-se com água e salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o

composto protegido de N-BOC 20. Dissolveu-se então o composto 20 em etanol, tetraidrofurano e água e fez-se reagir com pó de ferro e cloreto de amônio, aquecendo-se a mistura a aproximadamente 90°C durante aproximadamente 2 horas. Depois de se ter resfriado a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com acetato de etila, filtrou-se e lavou-se o filtrado com água e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo, obtendo-se o composto do agente acoplador 22.

Esquema 6: Preparação de Agentes reversos acopladores de Amida



R é conforme definido acima

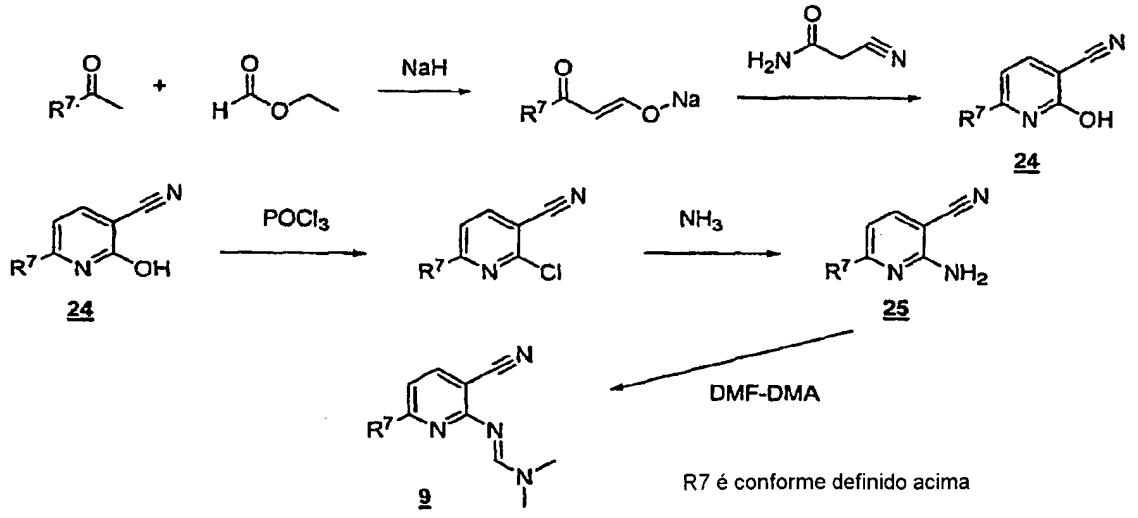
Preparação do Agente Acoplador de N,N-Dimetil formamidina

A preparação de pirido[2,3-d]pirimidinas 7-substituídas-4-aminofenil-substituídas pode ser efetuada acoplando-se um composto N,N-dimetil formamidina 9 com uma variedade de agentes acopladores, alguns dos quais são descritos nos Esquemas 3, 5 e 6.

A preparação dos compostos de N,N-dimetil formamidina 9 pode ser efetuada conforme descrito no Esquema 7. Uma alquil metil cetona substituída e formiato de etila são acrescentados a uma solução de hidreto de sódio (ou metal sódio) em éter dietílico a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 horas. Depois da adição, deixa-se que a reação se agite à temperatura ambiente de um dia para o outro. Acrescentou-se éter dietílico adicional e o precipitado se isolou rapidamente por filtração a vácuo, secou-se em um dessecador a vácuo. Este material se dissolveu em água com 2-cianacetamida. Acrescentou-se uma solução de acetato de piperidina e aqueceu-se a solução resultante com refluxo durante aproximadamente 2 horas. Resfriou-se a mistura à temperatura ambiente e ajustou-se o pH para 4 com ácido acético glacial. O sólido resultante é isolado por filtração a vácuo, enxaguado com água e secado e identificado como sendo 2-oxo-1,2-diidropiridino-3-carbonitrila 6-substituída 24. O composto 24 ou pode ser convertido no 2-cloro-piridina com oxicloreto fosforoso (conforme mostrado no Esquema 7) ou em 2-bromopiridina. A 2-bromopiridina é preparada tomando-se uma solução em tolueno do composto 24 e fazendo a reagir com brometo de tetrabutil

amônio e pentóxido fosforoso com refluxo durante aproximadamente 5 horas. Resfriou-se a mistura de reação, acrescentou-se água e agitou-se a mistura durante aproximadamente 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura de reação com tolueno, separou-se a fase orgânica, lavou-se com salmoura e secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se 2-bromopiridina. Faz-se reagir uma solução em etanol ou de 2-cloropiridina ou a 2-bromopiridina e amônia líquida em um recipiente a alta pressão lacrado a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 20 horas. Concentrou-se a mistura de reação a vácuo e lavou-se o resíduo com água e secou-se para se obter 2-amino-nicotinonitrila 6-substituído 25. Dissolveu-se o composto 25 e dimetil acetal de N,N-dimetiformamida em tolueno e aqueceu-se com refluxo durante aproximadamente 3 horas. A solução resultante é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo, obtendo-se 3-ciano-piridin-2-il-N,N-dimetilformamidina 6-substituído 9.

Esquema 7: Preparação de Agentes de Acoplamento de N,N-Dimetil Formamidina

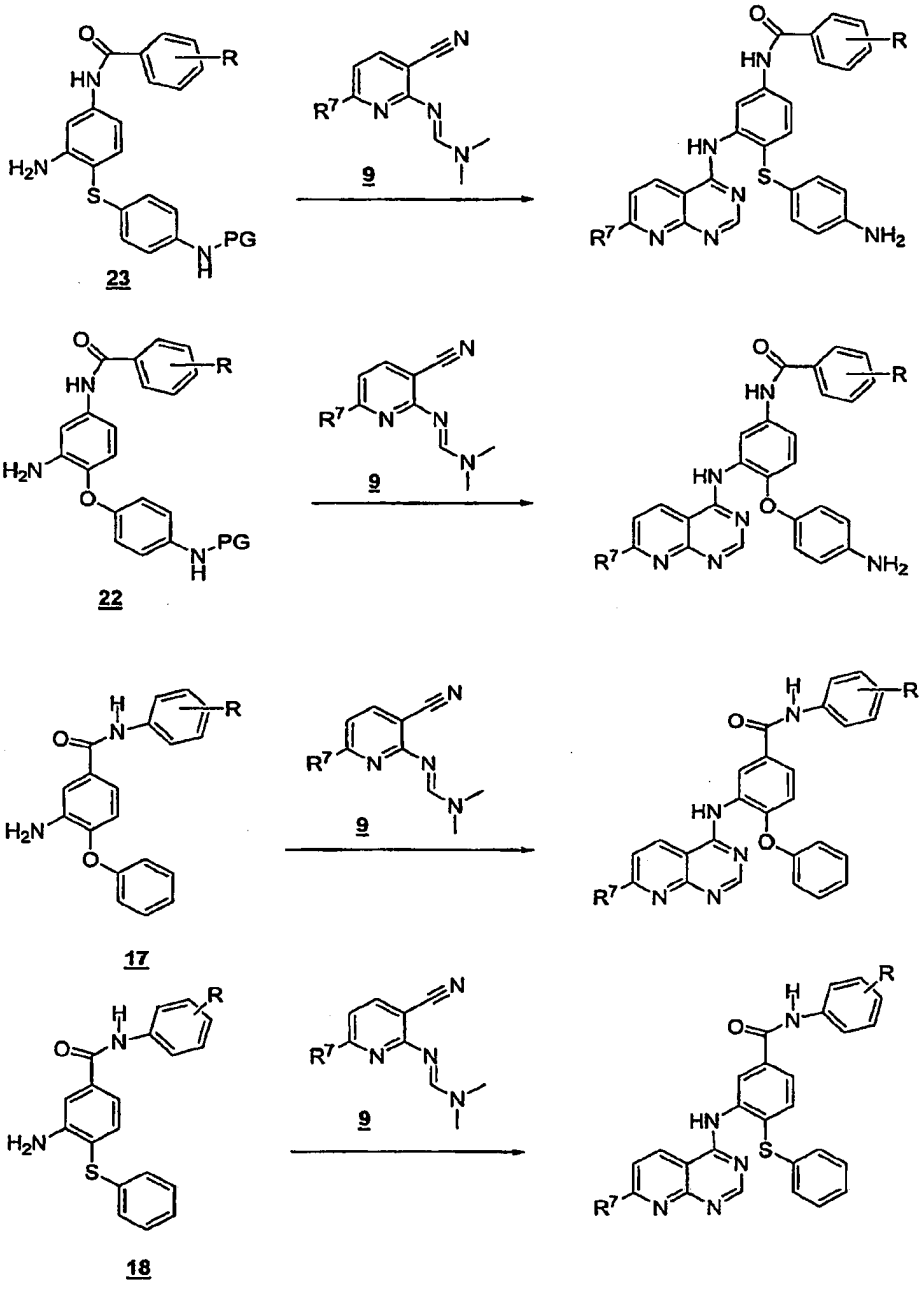


Preparação de pirido[2,3-d]pirimidinas 7-substituídas-4-aminofenil-substituídas

Conforme descrito acima, a preparação de pirido [2,3-d]pirimidinas 7-substituídas-4-aminofenil-substituídas pode ser produzida acoplando-se 3-ciano-piridin-2-il-N,N-dimetilformamidina 6-substituída 9 conforme mostrado no esquema 7 com uma variedade de agentes acopladores, alguns dos quais são descritos nos esquemas 3, 5 e 6. Esta reação de acoplamento é descrita no Esquema 8.

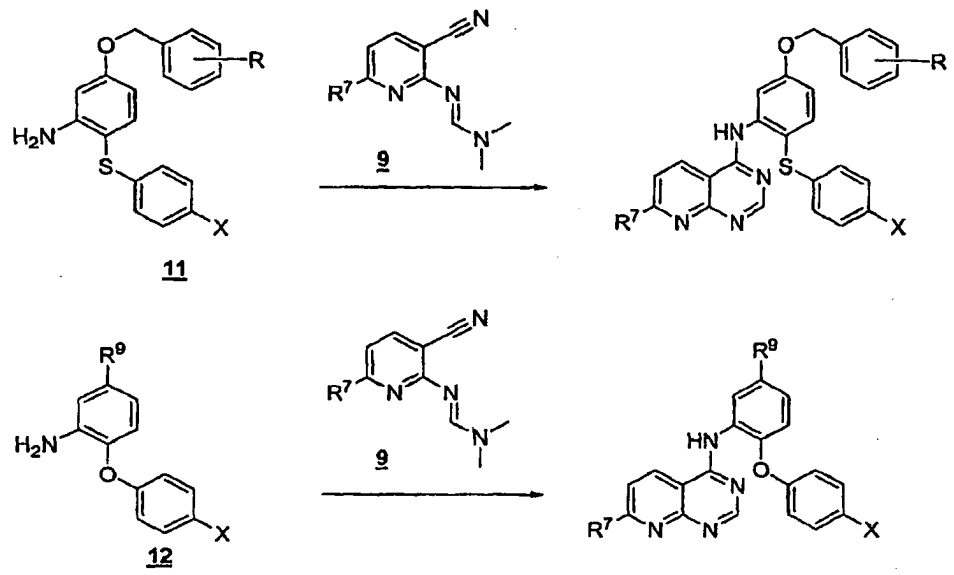
Em uma preparação típica, dissolveu-se o composto 9 e um agente acoplador de aminofenila análogo aos descritos nos esquemas 3, 5 e 6 em ácido acético a aproximadamente 130°C durante aproximadamente 15 minutos. Resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase reversa. Neste ponto qualquer grupo protetor funcional tal como Boc, Troc ou outro grupo pode ser removido por métodos conhecidos, obtendo-se os produtos finais.

Esquema 8: Pirido[2,3-d]pirimidinas 7-substituídas-4-aminofenil-substituídas



O anel amido fenila, o anel feniléxi e o anel fenil-sulfanil podem ser substituído conforme descrito acima. Alguns exemplos exigirão o uso de grupos protetores seguidos por remoção do grupo protetor no momento adequado.

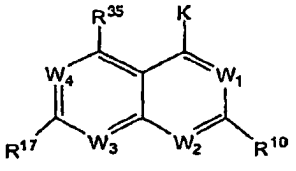
Esquema 8: (continuação



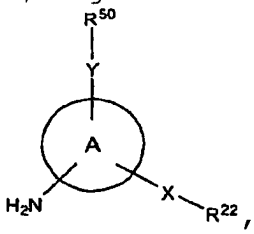
R^7, R^9, X e R são conforme definido acima

Preparação de Compostos das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d) e I(e)

A síntese de compostos das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d) ou I(e) geralmente envolve a reação de



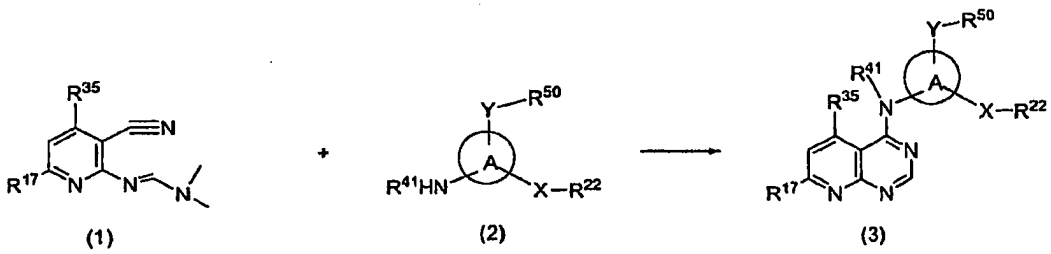
com



, em que W_1, W_2, W3, W_4, A, X, Y, R^{10}, R^{17}, R^{22}, R^{35}, e R^{50} têm os mesmos significados apresentados nas modalidades acima ou exemplos, e K é Cl ou um outro halogênio. A síntese de compostos das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d) ou I(e) conforme descrito nas modalidades acima ou nos exemplos é também exemplificada nos Esquemas 9-12.

Os compostos representativos das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d) ou I(e) em que W_4 é CH, W_1, W_2 e W_3 são N, e Z é NR^{41} podem ser preparados usando-se o procedimento conforme descrito no Esquema 9.

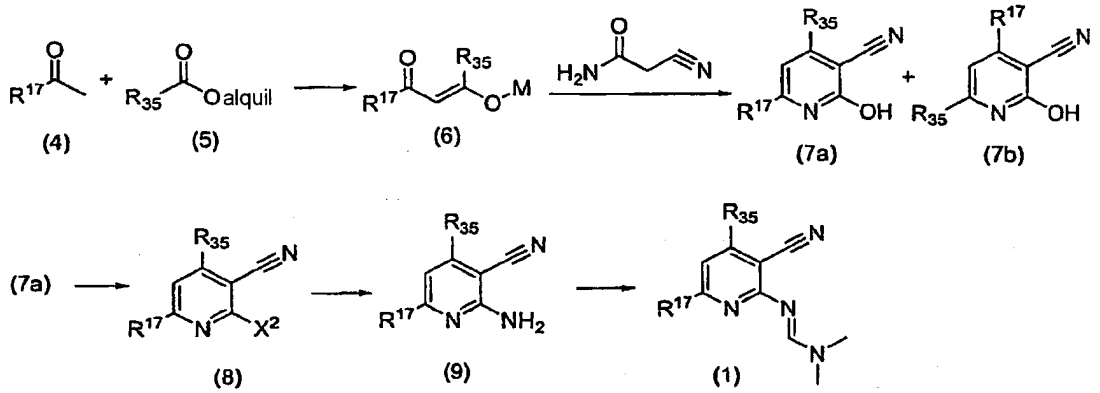
Esquema 9



As aminas da fórmula (2) em que R^{41} é hidrogênio, podem ser tratadas com compostos de N,N-dimetil formamidina da fórmula (1) na presença de um ácido tal como, sem limitação, ácido acético, a temperatura elevada (de aproximadamente 80°C a aproximadamente 150°C, por exemplo), produzindo assim compostos da fórmula 93). O ácido acético pode funcionar como um solvente. Outros solventes adequados podem também ser usados na reação.

A N-alquilação de compostos da fórmula (2) em que R^{41} é hidrogênio proporciona a fórmula (2) e (3) em que R^{41} é alquila. Este processo pode ser facilitado com um reagente de alquilação da fórmula $R^{41}X^1$, em que X^1 é halogênio, tosilato, triflato ou mesilato, ma presença de uma base tal como, sem limitação, uma base orgânica tal como trietilamina ou diisopropilamina, ou uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, césio ou potássio, em um solvente adequado e a uma temperatura que varia de aproximadamente ambiente a aproximadamente 100°C.

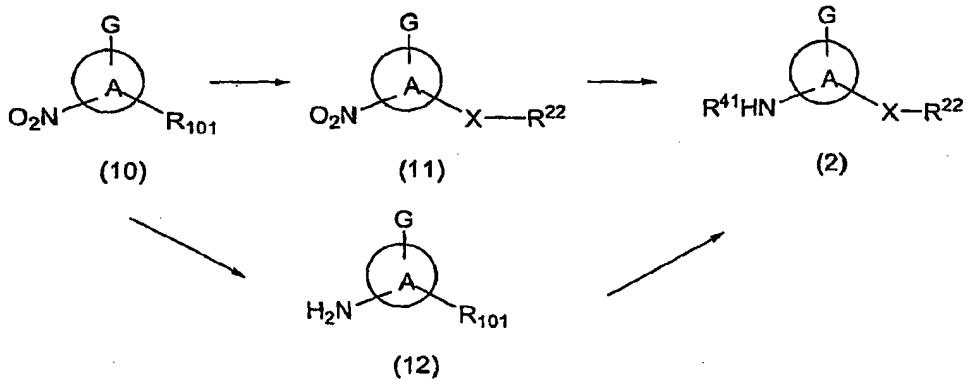
Esquema 10



A preparação dos compostos de N,N-dimetil formamidina da fórmula (1) pode ser efetuada conforme descrito no Esquema 10. Cetonas da fórmula (4) e ésteres da fórmula (5) na presença de uma base tal como, sem limitação, hidreto de sódio ou potássio (ou sódio metálico) a aproximadamente 0 °C em um solvente adequado, tal como, sem limitação, éter dietílico, provêm um sal da fórmula (6) em que M é potássio ou sódio. O tratamento da fórmula (6) com 2-ciano acetamida na presença de acetato de piperidina, a uma temperatura aproximadamente de refluxo resulta nas nitrilas da fórmula (7a) e (7b). Os regioisômeros (7a) e (7b) podem ser separados neste ponto ou mais tarde na via sintética, usando técnicas de purificação conhecidas dos versados na técnica. Os compostos da fórmula (7a) podem ou ser convertidos nos compostos da fórmula (8) em que X^2 é Cl por tratamento com oxicloreto fosforoso ou em compostos da fórmula (8) em que X^2 é Br por tratamento com brometo de tetrabutil amônio e pentóxido fosforoso em um solvente adequado, com refluxo. Faz-se reagir uma solução dos compostos da fórmula (8) em

que X^2 é Cl ou Br, e amônia líquida se faz reagir em um recipiente a alta pressão lacrado a uma temperatura elevada de aproximadamente 130 °C, por exemplo, para se obter compostos da fórmula (9). Os compostos da fórmula (9) e acetal dimetílico de N,N-dimetil formamida em um solvente tal como, sem limitação, tolueno, com refluxo resultam nos compostos de N,N-dimetil formamidina da fórmula (1).

Esquema 11



Os compostos da fórmula (2) em que R^{41} é hidrogênio e X é O ou X, podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (10) de acordo com o Esquema 11, em que R_{101} é um grupo abandonador tal como, sem limitação, halogênio, triflato ou mesilato (os últimos dois podem ser preparados a partir do álcool correspondente usando-se metodologias conhecidas dos versados na técnica), por meio de uma síntese de duas etapas, mais exatamente, a redução do grupo nitro, seguida por deslocamento de R_{101} ou deslocamento de R_{101} seguido pela redução do grupo nitro.

O deslocamento de R_{101} com R^{22} XH, em que X é O ou S, pode ser facilitado na presença de uma base adequada, tal como, sem limitação, carbonato ou bicarbonato de potássio,

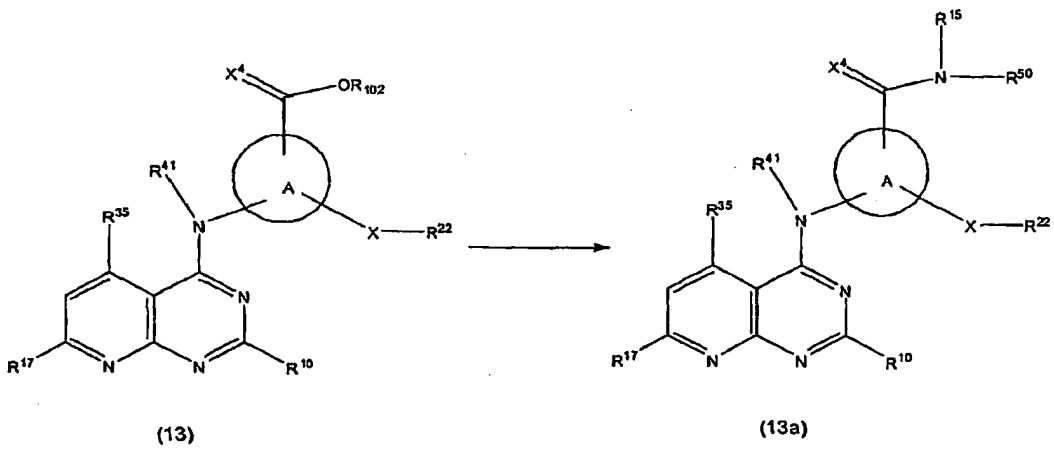
césio ou sódio ou hidreto de sódio ou potássio, e opcionalmente na presença de 18-coroa-6, a temperaturas elevadas. A reação pode geralmente ser conduzida em um solvente tal como, sem limitação, N,N-dimetil formamida ou dimetil sulfóxido a uma temperatura da ambiente e até aproximadamente 180°C. A reação pode geralmente ser conduzida em um solvente tal como, sem limitação, N,N-dimetil formamida ou dimetil sulfóxido, a uma temperatura da ambiente e até aproximadamente 180°C. A reação pode também ser conduzida em forno de microondas. Observe-se que os compostos da fórmula (11) podem também ser obtidos da reação da fórmula (10) em que R_{101} é -X-H- com compostos da fórmula R^{22} X^3 em que X^3 é um grupo abandonador tal como, sem limitação, halogênio, triflato ou mesilato, usando-se as condições de reação já citadas. as reações de deslocamento podem também ser efetuadas na presença de um catalisador tal como, sem limitação, cobre metálico, CuI ou acetato de paládio, opcionalmente na presença de um ligante tal como, sem limitação, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bisnaftila ou tri-*terc*-butil fosfina e opcionalmente na presença de uma base tal como, sem limitação, piridina, trietilamina, *terc*-butóxido de sódio, carbonato de césio ou hidreto de sódio. A reação é geralmente conduzida a uma temperatura da ambiente e até aproximadamente 180°C, em um solvente tal como, sem limitação, tolueno, ou N,N-dimetil formamida.

A redução do grupo nitro pode ser efetuada por tratamento do composto nitro com um agente redutor tal como,

sem limitação, pó de ferro/cloreto de amônio ou cloreto de estanho (II) em um solvente adequado.

Deve-se observar que os compostos da fórmula (10) podem também ser convertidos nos compostos da fórmula 92) reduzindo-se primeiro a funcionalidade nitro, conduzindo-se em seguida a reação de deslocamento, usando as condições de reação conforme descrito acima.

Esquema 12



O Esquema 12 ilustra a preparação de compostos da Fórmula I em que W_4 é CH, W_1, W_2 e W_3 são N, Z é NR41 e Y é $C(O)N(R^{15})$ ou $C(S)N(R^{15})$.

Ácidos da fórmula (13) em que X^4 é oxigênio e R_{102} é hidrogênio, obtidos da hidrólise ou da hidrogenação dos ésteres alquílicos ou benzílicos correspondentes podem ser transformados nos compostos da fórmula (13a). Isto pode ser obtido acoplando-se com uma amina adequada. As condições de reação de acoplamento padrão são conhecidas dos versados na técnica. Uma de tais condições consiste em primeiro se converter o ácido em um éster ativado, tratando-se o ácido, por exemplo, com N-hidroxil succinamida, cloridrato de N-(3-

dimetilamino-propil)-N'-etil-carbodiimida ou TBTU e uma base tal como, sem limitação, N-metil morfolina ou diisopropil etilamina em um solvente tal como, sem limitação, diclorometano ou dimetil sulfóxido e sem isolamento, seguindo-se de tratamento do éster ativado com aminas da fórmula $N(H)(R^{w})R^{3})$ ou da fórmula $NR^{15}R^{50}H$. Tais procedimentos podem também ser conduzidos em compostos da fórmula (2) antes de se fazer os mesmos reagir com compostos da fórmula (1) no Esquema 9.

A conversão de compostos das fórmulas (13) ou (13a) em que X^4 é O nas fórmulas (13) ou (13a) em que X^4 é S pode ser obtida por tratamento com reagente de Lawesson.

As condições de reação ótimas e os tempos de reação ótimos para cada etapa individual podem variar dependendo dos reagentes específicos empregados e dos substituintes presentes nos reagentes usados. A não ser que seja especificado em contrário, os solventes, as temperaturas e demais condições de reação podem ser facilmente selecionados pelos versados na técnica. As reações podem ser conduzidas na maneira convencional, eliminando-se o solvente, por exemplo, do resíduo e purificando-se em seguida de acordo com as metodologias geralmente conhecidas na técnica, tal como, sem limitação, por cristalização, destilação, extração, trituração e cromatografia.

Deve ficar subentendido que as modalidades e esquemas descritos acima e os exemplos que seguem são dados a título de ilustração somente e não de limitação. Diversas alterações e modificações dentro do âmbito da presente

invenção se tornarão aparentes aos versados na técnica a partir da presente descrição.

Exemplo 1

N-(4-Flúor-3-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com 4-flúor-3-metilanilina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por 4-flúor-3-metilanilina, para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (61 mg, 68%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10,21 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, J = 8,82 Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,47 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 554,2 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) m/z 552,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 2

N-(4-Flúor-3-metil-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 1 de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 1 para se obter um resíduo que foi purificado por trituração a partir do metanol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (9,6 mg, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,20 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,84 (s,

1H), 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71-7,87 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,17, 2,39 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 3,19-3,27 (m, J = 0,74 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI^+) m/z 540,2 $(M+H)^+$, (ESI) m/z 538,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 3

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com 3-(trifluormetil)anilina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por 3-(trifluormetil)anilina, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (73 mg, 77%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,54 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,92-7,1 1 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H); MS (ESI^+) m/z 590,3 $(M+H)^+$, (ESI) m/z 588,1 $(M-H)^-$.

Exemplo 4

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 3 de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 3 para se obter um

resíduo que foi purificado por trituração a partir do metanol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (16,7 mg, 28%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,48 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,97 (s, 1H)1 8,88 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, J = 6,80, 2,39 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,90-6,99 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 1,34 (d5 J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI^-) m/z 576,2 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 574,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 5

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-N-(4-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com 4-(trifluormetil)anilina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por 4-(trifluormetil)anilina para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois de trituração do produto de reação a partir do metanol (62 mg, 65%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,86 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,92 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,58-7,78 (m, 3H), 7,36-7,50 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 1H), 6,86-7,14 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H); MS (ESI^+) m/z 590,6 (M+H), (ESI^-) m/z 588,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 6

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 5 de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 5, obtendo-se um resíduo que foi purificado por trituração a partir de metanol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (7,7 mg, 16%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,15 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,93-8,10 (m, 5H), 7,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,82-6,90 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,99 Hz, 6H), [acrescentou-se uma gota de TFA ao tubo de RMN para aumentar a resolução, portanto não houve nenhum pico de NH ou OH]; MS (ESI$^+$) m/z 576,2 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) m/z 574,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 7

N-(3-Dimetilamino-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (53 mg, 58%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10,33 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,09-7,19 (m, 3H), 6,94-7,05 (m, 3H), 6,41-6,53 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18-3,30 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 565,3 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) m/z 563,3 $(M-H)^-$.

Exemplo 8

3-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrila

Exemplo 8A

Sal sódico de 4-metil-3-oxo-pentanal

Um frasco de 100 mL secado por chama equipado com um funil de adição de 25 mL foi purgado com gás nitrogênio e carregado com éter dietílico anidro (40 mL), acrescentando-se em seguida lascas de prata (1,65 g, 0,0725 mol). Resfriou-se a mistura de reação à temperatura de banho de gelo/água e acrescentou-se uma solução de metil isopropil cetona (6,244 g, 0,0725 mol) e formiato de etila (5,481 g, 0,0725 mol) em éter dietílico anidro (5 mL) lentamente gota a gota durante 1,5 hora, a 0°C. Depois de completada a adição, removeu-se o banho de resfriamento e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Acrescentou-se então éter adicional (10 mL) para se decompor o precipitado resultante, e isolou-se o sólido rapidamente por filtração a vácuo. Enxaguou-se o sólido com pequenas quantidades de éter, secando-se então em um dessecador a vácuo durante uma hora para se obter o produto título em forma de um sólido esbranquiçado (5,35 g, 54% rendimento). Este material foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo 8B

6-Isopropil-2-oxo-1,2-diidro-piridino-3-carbonitrila

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8A (5,35 g, 0,0393 mol) e 2-ciano-acetamida (3,47 g, 0,0413

mol) em água (35 mL) à temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mistura acrescentou-se 2,5 mL de uma solução de estoque de acetato de piperidina (preparada a partir de 9,8 mL de piperidina, 6 mL de ácido acético e 10 mL de água), e aqueceu-se a solução com refluxo durante 2 horas. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente e levou-se o pH para 4 com a adição de ácido acético glacial. Isolou-se o sólido resultante amarelo claro por filtração a vácuo, enxaguou-se com água (2 x 30 mL), e secou-se a vácuo para se obter o produto título (4,36 g, 68%).

Exemplo 8C

2-Bromo-6-isopropil-nicotino-nitrila

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 8B (4,35 g, 0,0269 mol), brometo de tetrabutilamônio (10,4 g, 0,0323 mol) e pentóxido de fósforo (8,01 g, 1,05 mol) em tolueno (80 mL) com refluxo durante 5 horas. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente, acrescentou-se água (80 mL), e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura de reação com tolueno (20 mL) e separou-se a fase orgânica. Lavou-se a fase aquosa com tolueno (50 mL) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (50 mL), secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtraram-se, e concentraram-se a vácuo para se obter o produto título em forma de um óleo amarelo (5,64 g, 93%).

Exemplo 8D

2-Amino-6-isopropil-nicotinonitrila

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 8C (21 g, 0,093 mol) e amônia líquida (250 mL) em 500 mL de etanol em um recipiente lacrado à alta pressão a 130°C durante 20 horas. Concentrou-se a mistura de reação a vácuo e triturou-se o resíduo até se formar um pó fino que se lavou então com água (2 x 50 mL) e secou-se em um forno de vácuo durante 24 horas, obtendo-se o composto título em forma de um sólido bege (14 g, 93%).

Exemplo 8E

N'-(3-Ciano-6-isopropil-piridin-2-il-N-N-dimetil-formamidina

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 8D (7,1 g, 0,044 mol) e dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (6,44 mL, 0,0484 mol) em tolueno (100 mL) com refluxo durante 3 horas. Resfriou-se a solução resultante até a temperatura ambiente e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (9,5 g, 100%) em forma de um óleo marrom espesso que se solidificou depois de repousar. Embora por RMN este material pareça ser puro, ele contém pequenas quantidades de impurezas extremamente coloridas. Ele pode ser cromatografado sobre gel de sílica (gradiente de acetato de etila/hexano), obtendo-se um óleo ligeiramente amarelo que se solidifica depois de repousar (aproximadamente 70% de recuperação da cromatografia).

Exemplo 8F

3-(4-Cloro-3-nitro-fenóxi-metil)-benzonitrila

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 9C, substituindo-se 1-clorometil-4-metóxi-benzeno por 3-bromometil-benzonitrila (0,813 g, 98%).

Exemplo 8G

3-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenóxi-metil]-benzonitrila

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 9D, substituindo-se 1-cloro-4-(4-metóxi-benziloxi)-2-nitro-benzeno por 3-(4-cloro-3-nitro-fenóximetil)-benzonitrila (1,07 g, 100%).

Exemplo 8H

3-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenoximetil]-benzonitrila

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 9E, substituindo-se 4-[4-(4-metóxi-benziloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol por 3-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenóxi-metil]-benzonitrila (0,97 g, 98%).

Exemplo 8I

3-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenoximetil]-benzonitrila

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (47,4 mg, 0,219 mmol), e o produto do Exemplo 8H (76,3 mg, 0,219 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 15 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC preparatória de fase reversa sobre uma coluna Waters Symmetry CS (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula), usando-se um gradiente de acetonitrila a 10% a 100%/ácido trifluoracético a 0,1% em água durante 8 minutos (10 minutos

de tempo de teste) a uma taxa de fluxo de 40 mL/minuto, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (14 mg, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,94 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72-7,87 (m, 3H), 7,62 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,15-7,28 (m, J = 8,82 Hz, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,19-3',30 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS(ESI) m/z 520,3 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 518,3 $(M-H)^-$.

Exemplo 9

4-[4-(4-Metóxi-benziloxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Exemplo 9A

2-Amino-6-metil-nicotinonitrila

Fez-se reagir 2-cloro-6-metil-nicotinonitrila (25 g, 0,164 mol) e amônia líquida (250 mL) em 500 mL de etanol em um recipiente lacrado a alta pressão a 130°C durante 20 horas. Concentrou-se a mistura de reação a vácuo e lavou-se o resíduo com água (2 x 50 mL), secando-se então em um forno a vácuo durante 24 horas, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo claro (18 g, 82%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2,30 (s, 3H), 6,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H).

Exemplo 9B

N'-(3-Ciano-6-metil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 9A (10 g, 75,19 mmol) e dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (11 mL, 82,71 mmol) em tolueno (100 mL) com refluxo durante

6 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, concentrou-se a solução a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (13,78 g, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2,41 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H).

Exemplo 9C

1-Cloro-4-(4-metóxi-benziloxi)-2-nitro-benzeno

Agitou-se uma solução de 4-cloro-3-nitro-fenol (0,5 g, 2,88 mmol), 1-clorometil-4-metóxi-benzeno (0,496 g, 3,17 mmol), carbonato de potássio (1,19 g, 8,64 mmol) e iodeto de tetrabutilamônio (0,005 g, 0,0135 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) à temperatura ambiente durante 16 horas. Acrescentou-se então gelo/água (10 mL) à solução e coletou-se o sólido resultante por filtração e secou-se em um forno a vácuo, obtendo-se o composto título (0,812 g, 96%).

Exemplo 9D

4-[4-(4-Metóxi-benziloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 9C (0,812 g, 2,76 mmol), 4-hidroxitiofenol (0,419, 3,32 mmol) e carbonato de césio (2,16 g, 6,64 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) a 100°C durante 16 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, verteu-se a mistura em água gelada (20 mL) e acidificou-se a solução resultante com solução aquosa de ácido clorídrico a 1N. Extraiu-se a solução então com acetato de etila (3 x 10 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio,

filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (1,06 g, 100%).

Exemplo 9E

4-[2-Amino-4-(4-metóxi-benziloxi)-fenilsulfanil]-fenol

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 9D (1,06 g, 2,76 mmol), pó de ferro (0,63 g, 11,04 mmol) e cloreto de amônio (0,18 g, 3,31 mmol) em uma solução de metanol (18 mL), tetraidrofurano (18 mL), e água (6 mL) até refluxo durante 3 horas. Diluiu-se a mistura resultante com metanol (50 mL) e filtrou-se através de um chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado a vácuo até um volume de 10 mL, diluiu-se a solução com água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 50 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e, concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (0,99 g, 100%).

Exemplo 9F

4-[4-(4-Metóxi-benziloxi)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 9B (28,4 mg, 0,151 mmol), e do produto do Exemplo 9E (53,3 mg, 0,151 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e triturou-se o resíduo resultante com metanol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom claro (26,5 mg, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,09 Hz, 1H),

8,55 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 3H), 6,61-6,72 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); MS (ESI^+) m/z 497,2 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 495,3 $(M-H)^-$.

Exemplo 10

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 10A

N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma mistura de 4-bromoanilina (2,58 g 14,99 mmol) em cloreto de metileno anidro (100 mL) com cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (3,60 g, 17,99 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (3,14 mL, 17,99 mmol), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 17 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, absorveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura. Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto em forma de um sólido marrom claro (5,132 g, 14,45 mmol, 96%)

Exemplo 10B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 10A (5,132 g, 14,45 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (50 mL) com N-Boc-4-hidroxianilina (3,024 g, 14,45 mmol) e carbonato de potássio (3,994 g, 28,90 mmol) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 80° sob uma atmosfera de nitrogênio

durante 4,5 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em acetato de etila (200 mL) e lavou-se com água (4 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa, obtendo-se o produto em forma de um sólido amarelo escuro (7,38 g, 13,97 mmol, 97%).

Exemplo 10C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

A solução do produto do Exemplo 10B (7,383 g, 13,97 mmol), pó de ferro (4,80 g, 85,94 mmol) e cloreto de amônio (4,896 g, 91,53 mmol) em etanol (60 mL), tetraidrofurano (60 mL), e água (30 mL) Aqueceu-se a 80° durante 1,5 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com acetato de etila (300 mL) e lavou-se com água (4 x 100 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom claro (6,658 g, 13,36 mmol, 96%).

Exemplo 10D

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (2,89 g, 13,36 mmol) e do produto do Exemplo 10C (6,658 g,

13,36 mmol) em ácido acético (50 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 20 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (250 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a alto vácuo de um dia para o outro. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etila a 30%/cloreto de metileno e em seguida com metanol/cloreto de metileno para se obter o composto título em forma de um sólido marrom (6,48 g, 72%).

Exemplo 10E

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 10D (2,78 g, 4,152 mmol) com ácido trifluoracético (25 mL) em cloreto de metileno (25 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes a vácuo por evaporação rotativa e absorveu-se o óleo residual em acetato de etila (400 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 mL), água (2 x 100 mL), e salmoura (100 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. O sólido resultante foi triturado com metanol a 3%/cloreto de metileno e secou-se a vácuo, para se obter o composto título em forma de um sólido bege claro (1,77 g, 75%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,09-3,31 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J

= 8,82 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); MS (ESI^+) m/z 569/571 $(M+H)^+$, MS (ESI^-) m/z 567/569 $(M-H)^-$.

Exemplo 11

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 11A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-piridin-2-ilamina para se obter N-(4-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, que foi tratado em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 10B e 10C para se obter o produto título.

Exemplo 11B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 11A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 10D, substituindo-se o produto do Exemplo 10C pelo produto do Exemplo 11A, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 10E, obtendo-se o composto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/

diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (74 mg, 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz 6H), 3,13-3,30 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,83Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,95 (dd3 J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,90 (s, 1H); MS (ESI^+) m/z 570/572 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 568/570 $(M-H)^-$.

Exemplo 12

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 12A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-tiazol-2-ilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N-(5-bromo-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 10B e 10C para se obter o produto título.

Exemplo 12B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 12A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 10D, substituindo-se o produto do Exemplo 10C pelo produto

do Exemplo 12A, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 10E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (110 mg, 72%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,28 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 12,83 (s, 1H); MS (ESI$^+$) m/z 576/578 $(M+H)^+$.

Exemplo 13

4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 13A

4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 10A (1,00 g, 2,816 mmol), 4-aminotiofenol (529 mg, 4,224 mmol) e acetato de sódio anidro (1,155 g, 14,08 mmol) em etanol anidro (30 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 19 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o etanol por evaporação rotativa. O resíduo foi absorvido em água (50 mL) e extraído com acetato de etila (2 x 100 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (50 mL), secaram-se sobre sulfato de

sódio anidro, filtraram-se, e concentraram-se a vácuo. A trituração do sólido com acetato de etila a 4%/cloreto de metileno (25 mL) resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (1,091 g, 87%).

Exemplo 13B

Éster terc-butílico do ácido{4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 13A (1,091 g, 2,456 mmol) e dicarbonato de di-*terc*-butila (804 mg, 3,683 mmol) em 1,4-dioxano (16 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5,5 horas, quando se acrescentou anidrido de BOC adicional (750 mg) e deixou-se a reação refluir durante outras 15 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Triturou-se o sólido resultante com acetato de etila a 2,5%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título em forma de um sólido cor de laranja (1,198 g, 90%).

Exemplo 13C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 13B (1,198 g, 2,20 mmol), pó de ferro (756 mg, 13,53 mmol), e cloreto de amônio (771 mg, 14,41 mmol) em água (15 mL) e etanol (30 mL) a 90° durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com acetato de etila (200 mL) e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio,

filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo claro (1,08 g, 95%).

Exemplo 13D

Éster terc-butílico do ácido{4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (109 mg, 0,504 mmol) e do produto do Exemplo 13C (200 mg, 0,389 mmol) em ácido acético (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 15 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a alto vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etila a 20%/cloreto de metileno seguido por metanol a 4%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (108 mg, 40%).

Exemplo 13E

4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 13D (106 mg, 0,1546 mmol) com ácido trifluoracético (3 mL) em cloreto de metileno (3 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa e absorveu-se o óleo residual em acetato de etila (75 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), água, e salmoura. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a

vácuo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 5%/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (55 mg, 61%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,31 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); MS (ESI^+) m/z 585/587 $(M+H)^+$, MS (ESI^-) m/z 583/585 $(M-H)^-$.

Exemplo 14

4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 13C com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 13D, substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 13E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC usando-se amônio acetato para se obter o produto título (22 mg, 36%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 7,14 (br d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,46-7,61 (br m, 1H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,69-7,86 (br m, 1H), 7,73 (d, J = 9,19 Hz,

2H), 7,94 (br m, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 10,26 (br s, 1H).

Exemplo 15

Éster terc-butílico do ácido{4-[4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 15A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-tiazol-2-ilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N-(5-bromo-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 13 A, 13B e 13C para se obter o produto título.

Exemplo 15B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 15A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 13D, substituindo-se o produto do Exemplo 13C pelo produto do Exemplo 15A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (50 mg, 25%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H), 3,16-3,30 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,56 (d, J =

8,46 Hz, 2H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,64 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 12,89 (s, 1H); MS (ESI^+) m/z 692/694 $(M+H)^+$.

Exemplo 16

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 15B com ácido trifluoracético usando-se o procedimento do Exemplo 13E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (120 mg, 76%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,15-3,30 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,85 (s, 1H); MS (ESI^+) m/z 592/594 $(M+H)^+$.

Exemplo 17

(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 17A

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

Fez-se refluir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (22,0 g, 0,1 mol) e 2-amino-5-bromopiridina (17,3 g, 0,1 mol) em tolueno (250 mL) durante 4 horas, permitindo que o HCl gasoso escapasse do recipiente de

reação através de um condensador aberto resfriado com água. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (200 mL) e filtrou-se, obtendo-se o composto título (33,9 g, 95%).

Exemplo 17B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 17 A (24,2 g, 0,0678 mol), 4-amino-benzenotiol (12,7 g, 0,102 mol, 1,5 eq), e acetato de sódio tri-hidratado (46,1 g, 0,339 mol, 5,0 eq) em 500 mL de etanol com refluxo sob nitrogênio com agitação durante 2 horas. Deixou-se então a mistura de reação se resfriar até a temperatura ambiente e acrescentaram-se 200 mL de água. Agitou-se a mistura durante 30 min, filtrou-se, e secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (29,8 g, 99%).

Exemplo 17C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma mistura do produto do Exemplo 17B (68,2 g, 0,15 mol) e piridina (23,7 g, 24 mL, 0,3 mol, 2 eq) em diclorometano (1,2 L) à temperatura ambiente. A esta mistura acrescentou-se em pequenas porções cloreto de 9-fluorenil-metóxi-carbonila (42,7 g, 0,165 mol, 1,1 eq) durante 1 hora. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 3,5 horas, precipitando-se durante este tempo o produto em forma de um sólido amarelo. Filtrou-se a mistura e enxaguou-se o bolo de filtro com diclorometano e

secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (98,6 g, 98%) em forma de um sólido amarelo.

Exemplo 17D

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Carregou-se um frasco de 5 litros de fundo redondo e de três gargalos, equipado com um condensador de água, um manto de aquecimento e um agitador superior com ácido acético glacial (0,75 L) e etanol 200 (0,75 L), acrescentando-se então o produto do Exemplo 17C (40,0 g, 60 mmol) e pó de ferro (13,3 g, 240 mmol). Aqueceu-se então a mistura até refluxo durante 6 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente e diluiu-se com 1,0-1,5 L de EtOAc, agitou-se durante 10-15 minutos e diluiu-se com 1,0 L de água. Agitou-se vigorosamente a mistura de duas fases durante 5-10 minutos e deixou-se que as fases se separassem. Removeu-se a fase aquosa vermelha e descartou-se. A fase de EtOAc restante com os sólidos em suspensão foi lavada 6 X 1,0 L com água, removendo-se eventualmente toda a cor vermelha. A fase de EtOAc foi então filtrada para se coletar um sólido cor creme que foi enxaguado com 300 mL EtOAc e secou-se o mesmo até uma massa constante em um forno de vácuo (40°C, vácuo doméstico, 24 horas), obtendo-se o composto título (37 g, 97%)

Exemplo 17E

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4,[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 17D (23,9 g, 37,4 mmol) e N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (9,71 g, 44,9 mmol, 1,2 eq) em 450 mL de ácido acético glacial em um banho de óleo a 150°C durante 2 horas, resfriando-se então até a temperatura ambiente. Fez-se evaporar a mistura de reação a vácuo e dissolveu-se o resíduo em aproximadamente 70 mL de diclorometano. Purificou-se este material cromatografia sobre gel de sílica usando-se um cartucho Biotage Flash 75M, eluindo-se primeiro com acetato de etila/diclorometano a 1:4 e em seguida com diclorometano/metanol a 98:2, Triturou-se o produto resultante com diclorometano e filtrou-se, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (17,6 g, 58%).

Exemplo 17F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Carregou-se um frasco de três litros de fundo redondo e de 3 gargalos sob N_2 e equipado com um funil de adição e um agitador superior com o produto do Exemplo 17E (32,35 g, 40,0 mmol) e tetraidrofurano anidro (0,5 L). À solução amarela acrescentou-se fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 32,0 mL, 32 mmol) a uma taxa de gotejamento rápida. Depois de completada a adição, agitou-se a solução vermelha transparente durante 3 horas, dilui-se com 1,0 L de água e 400 mL de EtOAc e agitou-se vigorosamente durante 5 minutos. Deixou-se que as fases se separassem e removeu-se a fase aquosa e descartou-se. Lavou-se a fase orgânica com um

segundo litro de água e novamente removeu-se a água. Diluiu-se novamente a mistura com 1 L de água e 400 mL de EtOAc e agitou-se vigorosamente durante 5 minutos, obtendo-se uma emulsão. A emulsão foi decomposta acrescentando-se 50-100 mL de salmoura saturada e agitando-se suavemente. Lavou-se a fase orgânica com 4 X 1 L de água usando-se salmoura na medida da necessidade para quebrar as emulsões. depois da última lavagem aquosa, acrescentaram-se 400 mL de EtOAc e agitou-se a suspensão durante 1 hora e coletou-se o sólido por filtração, enxaguou-se com 400 mL de EtOAc, enxaguou-se com 500 mL de água e secou-se até uma massa constante em um forno de vácuo (60°C, vácuo doméstico, 24 horas), obtendo-se o composto título (22,6 g, 96%) em forma de um pó de cor creme.

Exemplo 18

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 18A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-3-flúor-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 4-bromo-3-flúor-fenilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N-(4-bromo-3-flúor-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 13A, 13B e 13C para se obter o produto título.

Exemplo 18B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 18A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 13D, substituindo-se o produto do Exemplo 13C pelo produto do Exemplo 18A, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-3-flúor-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 13E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC usando-se acetato de amônio para se obter o produto título (8 mg, 7%).

Exemplo 19

4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 19A

Ácido 4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico

Aqueceu-se uma solução de ácido 4-cloro-3-nitro-benzóico (2,00 g, 10,0 mmol), 4-aminotiofenol (10,0 mmol), e carbonato de césio (6,52 g, 20,0 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (10 mL) a 90°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e verteu-se em 50 mL de gelo/água e acetato de etila (100 mL). Agitou-se a mistura enquanto se ajustava o pH para 2 com ácido clorídrico concentrado. Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro,

filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. Fez-se o resíduo co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos e triturou-se o resíduo com cloreto de metileno, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo escuro (2,115 g, 73%).

Exemplo 19B

Ácido 4-[4-(9H-fluoren-9-ilmetóxi-carbonilamino)-fenil-sulfanil]-3-nitro-benzóico

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 19A (1,00 g, 3,445 mmol) em cloreto de metileno anidro (40 mL) com N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,77 mL, 7,234 mmol) gota a gota, e agitou-se a solução resultante cor de laranja à temperatura ambiente durante 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Acrescentou-se então piridina anidra (0,557 mL, 6,89 mmol), seguida por cloreto de 9-fluorenil-metóxi-carbonila sólido (1,114 g, 4,306 mmol) em três porções. Agitou-se a reação durante 30 minutos, vertendo-se então em água (75 mL) e ajustando-se o pH para 1 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N. Depois de se ter agitado durante 15 minutos à temperatura ambiente, transferiu-se a mistura para um funil separador e extraiu-se com acetato de etila (500 mL, seguido por 2 x 150 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio anidro, filtraram-se, e, concentraram-se por evaporação rotativa a vácuo. A trituração com cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (1,29 g, 73%).

Exemplo 19C

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido [4-(4-clorocarbonil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-carbâmico

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 19B (500 mg, 0,976 mmol) em cloreto de metileno anidro (10 mL) e tetraidrofurano (5 mL) com cloreto de oxalila (a 2M em cloreto de metileno, 0,976 mL, 1,951 mmol) e N,N-dimetilformamida (3 gotas), e agitou-se a solução resultante sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e secou-se o resíduo a alto vácuo para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (0,571 g).

Exemplo 19D

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19C (471 mg, 0,861 mmol) em tetraidrofurano anidro (8 mL) com 5-cloro-2-aminopiridina (125 mg, 0,972 mmol) e diisopropil-etilamina (0,232 mL, 1,332 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 18 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, absorveu-se o resíduo em acetato de etila (250 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), água (2 x 50 mL), e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (373 mg, 61%).

Exemplo 19E

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 19D (371 mg, 0,5954 mmol), cloreto de amônio (208,6 mg, 3,900 mmol), e pó de ferro (204,5 mg, 3,662 mmol) em uma mistura de água (6 mL), etanol (12 mL) e tetraidrofurano (12 mL) a 90° sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (200 mL), e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o produto em forma de um sólido esbranquiçado (321 mg, 91%).

Exemplo 19F

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (88 mg, 0,4063 mmol) e do produto do Exemplo 19E (241 mg, 0,4063 mmol) em ácido acético (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1,5 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a alto vácuo, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 2%/cloreto de metileno,

para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (168 mg, 54%).

Exemplo 19G

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19F (167 mg, 0,2185 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) com a solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (18,3 mg, 0,437 mmol) em água (2 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 60° durante 40 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL) e água (30 mL), ajustou-se o pH da fase aquosa para 6 com solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se as fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 5%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (84 mg, 71%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,15-3,30 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,77-6,89 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,92 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 542/544 $(M+H)^+$.

Exemplo 20

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-tiazol-2-il)-benzamida

Exemplo 20A

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-trifluormetil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura do produto do Exemplo 19C com 4-trifluormetil-tiazol-2-ilamina usando-se o procedimento do Exemplo 19D, substituindo-se 4-trifluormetil-tiazol-2-ilamina por 5-cloro-2-aminopiridina, reduzindo-se em seguida o grupo nitro de acordo com o procedimento do Exemplo 19E para se obter o produto título.

Exemplo 20B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-tiazol-2-il)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 20A com o produto do Exemplo 8E, usando-se o procedimento do Exemplo 19F, substituindo-se o produto do Exemplo 19E pelo produto do Exemplo 20A, obtendo-se o éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluormetil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 19G, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por trituração com metanol a 3%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (73 mg, 68%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17-3,32 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84

(d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 13,02 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 582 (M+H)+.

Exemplo 21

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 21A

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-flúor-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura do produto do Exemplo 19C com 3-flúor-fenilamina, usando-se o procedimento do Exemplo 19D, substituindo-se 5-cloro-2-aminopiridina por 3-flúor-fenilamina, reduzindo-se em seguida o grupo nitro, seguindo-se o procedimento do Exemplo 19E, para se obter o produto título.

Exemplo 21B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 21 A com o produto do Exemplo 8E, usando-se o procedimento do Exemplo 19F, substituindo-se o produto do Exemplo 19E pelo produto do Exemplo 21A, obtendo-se éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(3-flúor-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 19G, obtendo-se o composto título bruto que foi purificado por

cromatografia de coluna sobre gel de sílica, usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (9 mg, 55%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,13-3,35 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84-6,98 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,37 (q, J = 7,97 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,09, 0,74 Hz, 1H), 7,68-7,83 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 525 (M+H)+.

Exemplo 22

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 22A

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 10A (553 mg, 1,557 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (15 mL) com 4-mercaptofenol (196 mg, 1,557 mmol) e carbonato de césio (1,015 g, 3,114 mmol) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 100° sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. O resíduo foi absorvido em H_2O (30 mL) e ajustou-se o pH para 3 com uma solução aquosa de HCl a 1N. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 50 mL), e lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. Purificou-se o resíduo por trituração com cloreto de

metileno e cromatografia flash sobre gel de sílica com um gradiente de 6% a 30% de acetato de etila/cloreto de metileno, obtendo-se o produto em forma de um sólido amarelo escuro (517 mg, 75%).

Exemplo 22B

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 22A (409,9 mg, 0,9205 mmol) e pó de ferro (206 mg, 3,682 mmol) em ácido acético (7 mL) e etanol (7 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com água (30 mL), ajustando-se o pH para 6 com carbonato de sódio sólido, e extraiu-se a solução aquosa com acetato de etila (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se, e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom claro (290 mg, 0,6983 mmol, 76%).

Exemplo 22C

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (21 mg, 0,0963 mmol) e do produto do Exemplo 22B (40 mg, 0,0963 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar

com cloreto de metileno/hexanos (4x). Reconcentrou-se o resíduo a alto vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 4%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (29 mg, 0,0494 mmol, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,18-3,29 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,58-7,69 (m, 1H), 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,86-8,07 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,76-9,01 (m, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 586/588 $(M+H)^+$, MS (ESI-) m/z 584/586 $(M-H)^-$.

Exemplo 23

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 23A

3-Amino-N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-piridin-2-ilamina para se produzir N-(4-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, que foi tratado em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 23B

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 23A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 23 A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (42 mg, 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17-3,36 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,86-7,97 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,83Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H), 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 587/589 (M+H)+.

Exemplo 24

N-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 24A

3-Amino-N-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-pirimidin-2-ilamina para se produzir N-(5-bromo-pirimidin-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, que foi tratado em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 24B

N-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 24A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 24A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (34 mg, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz3 DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,07-3,50 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,99 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 588/590 (M+H)+.

Exemplo 25

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[233-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 23A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 23A, substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (41 mg, 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,77 (s, 3H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,19 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (d, J =

8,82 Hz, 1H), 10,05 (br s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,73 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 559/561 (M+H)+.

Exemplo 26

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 26A

3-Amino-N-(3-bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 3-bromo-fenilamina para se produzir N-(3-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, e que foi tratado em seqüência, usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 26B

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 26A com o produto do Exemplo 8E, usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 26A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (24 mg, 42%). MS (ESI+) m/z 586/588 $(M+H)^+$.

Exemplo 27

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 26A com o produto do Exemplo 9B, usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 26A, e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (22 mg, 47%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,89-7,01 (m, 1H), 7,22-7,38 (m, 4H), 7,49-7,64 (m, 1H), 7,67-7,89 (m, 2H), 7,92-8,03 (m, 1H), 8,04-8,17 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,70-8,91 (m, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); MS (ESI+) m/z ,558/560 (M+H)+.

Exemplo 28

N-(4-Bromofenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 28A

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 10A em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 28B

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 28A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto

do Exemplo 28A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (24 mg, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,89-7,00 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,45-7,64 (m, 3H), 7,67-7,88 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,70-8,92 (m, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558/560 (M+H)+.

Exemplo 29

4-[4-(3-Flúor-benziloxi)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Exemplo 29A

N'-(3-Ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina

Aqueceu-se uma solução de 2-amino-nicotinonitrila (5 g, 42 mmol) e de dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (6,13 mL, 46,2 mmol) em tolueno (20 mL) com refluxo durante 3 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, concentrou-se a solução a vácuo, obtendo-se o composto título (7,3 g, 100%).

Exemplo 29B

1-Cloro-4-(3-flúor-benziloxi)-2-nitro-benzeno

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 9C, substituindo-se 1-clorometil-4-metóxi-benzeno por 1-bromometil-3-flúor-benzeno (0,56 g, 100%).

Exemplo 29C

4-[4-(3-Flúor-benziloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 9D, substituindo-se 1-cloro-4-(4-metóxi-benziloxi)-2-nitro-benzeno por 1-cloro-4-(3-flúor-benziloxi)-2-nitro-benzeno (0,57 g, 77%).

Exemplo 29D

4-[2-Amino-4-(3-flúor-benziloxi)-fenilsulfanil]-fenol

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 9E, substituindo-se 4-[4-(4-metóxi-benziloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol por 4-[4-(3-flúor-benziloxi)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,501 g, 96%).

Exemplo 29E

4-[4-(3-Flúor-benziloxi)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 29A (35 mg, 0,2 mmol) e do produto do Exemplo 29D (68 mg, 0,2 mmol) em ácido acético (1 mL) gradualmente da temperatura ambiente até 130°C em um banho de óleo durante um período de 15 minutos, aquecendo-se em seguida a 130°C durante outra 1,5 hora. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna C8 de Waters Symmetry (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% em água durante 8 minutos (10 minutos de tempo de passagem) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em

forma de sal de ácido trifluoracético (28 mg, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 5,14 (s, 2H), 6,65 (m, 2H), 7,14 (m, 8H), 7,49 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,47 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI) m/z 471 (M+H)+.

Exemplo 30

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 28 A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 28A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (11 mg, 24%).^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,88-7,01 (br m, 1H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,52 (d, J-8,82 Hz, 2H), 7,61-7,87 (br m, 2H), 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,92-8,09 (br m, 1H), 8,54-8,72 (br m, 1H), 8,87-9,04 (br m, 1H), 9,03-9,19 (br m, 1H), 9,96 (br s, 1H), 10,31 (br d, J = 9,56 Hz, 2H); MS (ESI+) m/z 544/546 (M+H)+.

Exemplo 31

N-(2-Bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 31A

3-Amino-N-(2-bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 2-bromo-benzilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N-(2-bromo-benzil)-4-cloro-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 31B

N-(2-Bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 31A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 31A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (60 mg, 71%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 4,48 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,87-6,96 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,74-8,85 (m, 1H), 8,94-9,21 (m, 1H), 9,94 (s, 1H), 10,16 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 572/574 (M+H)+.

Exemplo 32

N-(2-Bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 31A com o produto do Exemplo 29 A usando-se o procedimento do Exemplo

22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 31A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (58 mg, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,48 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,87-7,02 (m, 1H), 7,13-7,44 (m, 5H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,64-7,84 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,82-9,20 (m, 3H), 9,94 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558/560 (M+H)+.

Exemplo 33

N-(4-Bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 33A

3-Amino-N-(4-bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 4-bromo-benzilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N-(4-bromo-benzil)-4-cloro-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B, obtendo-se o produto título.

Exemplo 33B

N-(4-Bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 33A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo

22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 33 A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (40 mg, 40%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3H), 4,41 (d, 6,22 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,3O Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,65-7,80 (m, 1H), 7,81-7,98 (m, 1H), 8,49-8,63 (m, 1H), 8,69-8,84 (m, 1H), 8,93-9,07 (m, 1H), 9,83-9,97 (m, 1H), 10,11 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 572/574 (M+H)+.

Exemplo 34

N-(4-Bromo-benzil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 33A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 33A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (26 mg, 26%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,41 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,76-6,96 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,58-7,80 (m, 2H), 7,82-7,97 (m, 1H),

8,52-8,69 (m, 1H), 8,86-9,18 (m, 3H), 9,94 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558/560 (M+H)+.

Exemplo 35

N-Benzil-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 35A

3-Amino-N-benzil-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de 4-cloro-3-nitrobenzoíla cloreto de com benzilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N-benzil-4-cloro-3-nitrobenzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 35B

N-Benzil-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-y]amino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 35A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 35A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (50 mg, 54%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3H), 4,45 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,78-6,96 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,15-7,40 (m, 7 H), 7,55 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,88 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H),

9,01 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 10,14 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H)+, (ESI-) m/z 492 (M-H)-.

Exemplo 36

N-Benzil-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 35A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 35A, e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (39 mg, 55%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,45 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,82-6,93 (m, 1H), 7,16-7,44 (m, 7H), 7,56-7,81 (m, 2H), 7,90 (br S, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,79-9,22 (br m, 3H), 9,94 (br s, 1H), 10,28 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)+.

Exemplo 37

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 37A

Ácido 4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-benzóico

Aqueceu-se uma solução de hidroquinona (3,00 g, 0,0272 mol) e de hidróxido de potássio (2,293 g, 0,0409 mol) em dimetilsulfóxido anidro (20 mL) a 120° durante 30 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Acrescentou-se uma solução de ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (5,49 g, 0,0272 mol) em

dimetilsulfóxido (25 mL) gota a gota durante um período de 30 minutos a 120°, deixando-se então a reação se agitar durante outras 2 horas à mesma temperatura. Resfriou-se então a reação em um banho de gelo e verteu-se em 100 mL de gelo-água. Acidificou-se a mistura com HCl concentrado até um pH 3 e extraiu-se com éter etílico (3 x 100 mL). Lavaram-se os extratos etéreos combinados com água (3 x 150 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio anidro, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com um gradiente de 2% a 3% de metanol/cloreto de metileno contendo 0,5% de ácido acético resultou no produto em forma de um sólido cor de laranja depois de co-evaporação com cloreto de metileno/hexanos (2,432 g, 32%).

Exemplo 37B

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma mistura do produto do Exemplo 37A (200 mg, 0,7267 mmol) e 4-bromoanilina (193,3 mg, 1,090 mmol) em tolueno anidro (6 mL) a 50° sob uma atmosfera de nitrogênio com tricloreto de fósforo (0,052 mL, 0,5814 mmol), aquecendo-se então com refluxo durante 2 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e acrescentou-se água (30 mL). Extraiu-se a mistura com acetato de etila (3 x 25 mL), lavando-se então os extratos orgânicos combinados com salmoura, secando-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrando-se, e concentrando-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etila a 10%/cloreto de

metileno resultou no produto em forma de um sólido laranja claro (124 mg, 40%).

Exemplo 37C

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-benzamida

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 37B (116,6 mg, 0,2717 mmol) e de pó de ferro (60,7 mg, 1,087 mmol) em ácido acético (2 mL) e etanol (2 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se então a reação até a temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com água (20 mL), ajustou-se o pH para 6 com carbonato de sódio sólido, extraindo-se então a fase aquosa com acetato de etila (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se, e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido bege (100 mg, 92%).

Exemplo 37D

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (15,4 mg, 0,0714 mmol) e do produto do Exemplo 37C (28,5 mg, 0,0714 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e co-evaporou-se com cloreto de metileno/hexanos (4x). Depois de se ter secado a alto vácuo, purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 5%/cloreto de metileno,

obtendo-se o produto título (24 mg, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,14-3,29 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,83-6,98 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz3 2H), 7,87 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 570/572 $(M+H)^+$, MS (ESI-) m/z 568/570 $(M-H)^-$.

Exemplo 38

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 37C com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 37D, substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (42 mg, 49%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,66 (s, 3H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 8,27 Hz, 3H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 542/544 (M+H)+.

Exemplo 39

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 39A

3-Amino-N-(3-bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico com hidroquinona para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 37A, ácido 4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-benzóico que foi tratado em seqüência com 3-bromo-fenilamina usando-se o procedimento do Exemplo 37B e reduziu-se, usando-se o procedimento do Exemplo 37C para se obter o produto título.

Exemplo 39B

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 39A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 37D, substituindo-se o produto do Exemplo 37C pelo produto do Exemplo 39A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (27 mg, 62%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,14-3,29 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,82-6,96 (m, 3H), 7,23-7,41 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70-7,81 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 570/572 (M+H)+.

Exemplo 40

N-(3-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 39A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 37D, substituindo-se o produto do Exemplo 37C pelo produto do Exemplo 39A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (32 mg, 75%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,67 (s, 3H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,82-6,98 (m, 3H), 7,20-7,38 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,69-7,81 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 542/544 (M+H)+.

Exemplo 41

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Exemplo 41A

3-Amino-4-(4-hidróxi-fenóxi)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico com hidroquinona para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 37A, o ácido 4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-benzóico que foi tratado em seqüência com fenilamina usando-se o procedimento do Exemplo 37B e reduzido usando-se o procedimento do Exemplo 37C para se obter o produto título.

Exemplo 41B

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 41 A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 37D, substituindo-se o produto do Exemplo 37C pelo produto do Exemplo 41A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (16 mg, 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,12-3,30 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 8,09 Hz, 3H), 7,09 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,19 (s, 1H); MS (DCI/NH3) m/z 492 (M+H)+.

Exemplo 42

N-Benzil-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Exemplo 42A

3-Amino-N-benzil-4-(4-hidróxi-fenóxi)-N-metil-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico com hidroquinona para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 37A, o ácido 4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-benzóico que foi tratado em seqüência com benzil-metil-amina usando-se o procedimento do Exemplo 37B e

reduzido usando-se o procedimento do Exemplo 37C para se obter o produto título.

Exemplo 42B

N-Benzil-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 42A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 37D, substituindo-se o produto do Exemplo 37C pelo produto do Exemplo 42A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (37 mg, 45%).

Exemplo 43

N-(2-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 43A

Ácido 4-(4-Benziloxi-fenóxi)-3-nitro-benzóico

Agitou-se uma solução de 4-benziloxi-fenol (2,00 g, 0,01 mol) e de hidróxido de potássio (1,12 g, 0,02 mol) em dimetilsulfóxido anidro (20 mL) à temperatura ambiente durante 10 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Acrescentou-se uma solução de ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (2,01 g, 0,01 mol) em dimetilsulfóxido (5 mL) e a mistura foi aquecida a 120° durante 1 hora. Resfriou-se então a reação em um banho de gelo e verteu-se em 100 mL de gelo-água. Acidificou-se a mistura com HCl concentrado até um pH 3, sendo então o sólido resultante coletado por filtração a

vácuo, lavado com água e secado em um forno de vácuo para se obter o produto título (3,5 g, 96%).

Exemplo 43B

Ácido 3-amino-4-(4-benziloxi-fenóxi)-benzóico

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 43 A (0,73 g, 2,0 mmol), pó de ferro (1,12 g, 20 mmol) e cloreto de amônio (1,08 g, 20 mmol) em metanol (20 mL), tetraidrofurano (20 mL), e água (10 mL) a 80° durante 48 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com metanol (50 mL) e filtrou-se através de um chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado a vácuo, purificando-se então por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (670 mg, 100%).

Exemplo 43C

Ácido 4-(4-benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (432 mg, 2,0 mmol) e do produto do Exemplo 43B (670 mg, 2,0 mmol) em ácido acético (5 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Depois de se ter secado a alto vácuo, purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol/cloreto de metileno, obtendo-se o produto título (560 mg, 55%).

Exemplo 43D

Cloreto de 4-(4-benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoíla

Fez-se refluir uma solução do produto do Exemplo 43C (224 mg, 0,443 mmol) em cloreto de tionila (2 mL) durante 1 hora. Resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente, acrescentou-se tolueno (5 mL) e concentrou-se a mistura a vácuo para se obter o produto título em forma de um sólido.

Exemplo 43E

4-(4-Benziloxi-fenóxi)-N-(2-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 43D (53 mg, 0,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,052 mL, 0,3 mmol), 2-flúor-fenilamina (0,014 mL, 0,15 mmol) em diclorometano (2 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrando-se então a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 43F

N-(2-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 43E e pentametilbenzeno (72 mg, 0,5 mmol) em ácido trifluoracético (5 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (2x), obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido

trifluoracético (11 mg, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)+.

Exemplo 44

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metóxi-fenil)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 3-metóxi-fenilamina, obtendo-se 4-(4-benzilóxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metóxi-fenil)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título (12 mg, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,11-3,29 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 6,68 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 8,64 Hz, 3H), 7,24 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 2,21 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 45

N-(3-Carbamoil-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 3-amino-benzamida, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-N-(3-carbamoil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (30 mg, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,91 (m, 3H), 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,17 (d5 J = 2,21 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 535 (M+H)+.

Exemplo 46

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-3-il-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e piridin-3-ilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-3-il-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (23 mg, 47%). ^{1}H

RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,29 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 8,27, 4,96 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,825 2,21 Hz, 1H), 8,16 (d5 J = 2,21 Hz, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,04 (m, 2H), 9,48 (s5 1H), 10,59 (s, 1H), 11,59 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 493 (M+H)+.

Exemplo 47

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-4-il-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e piridin-4-ilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-4-il-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (30 mg, 61%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,27 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,22 (m, 3H), 8,72 (d, J = 6,99 Hz, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 11,35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 493 (M+H)+.

Exemplo 48

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-2-il-benzamida

Fez-se reagir a solução do produto do Exemplo 43D e Piridin-2-ilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-piridin-2-il-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (5 mg, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H)7,18 (dd, J = 7,35, 4,78 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz3 1H), 8,17 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 11,61 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 493 (M+H)+.

Exemplo 49

N-(2-Carbamoil-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 2-amino-benzamida, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-N-(2-carbamoil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (18 mg, 34%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,18 (m, 1H),

7,57 (m, 1H), 7,85 (m, 4H), 8,10 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8:82 Hz, 1H), 9,48 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,99 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 535 (M+H)+.

Exemplo 50

N-(3-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 3-flúor-fenilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-N-(3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (7 mg, 14%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,93 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)+.

Exemplo 51

N-(4-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 4-flúor-fenilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-N-(4-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E.

Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (27 mg, 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)+.

Exemplo 52

N-(2-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 2-bromo-fenilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-N-(2-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (8 mg, 14%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 7,74, 1,84 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,09, 1,50 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,37 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 570, 572 (M+H)+.

Exemplo 53

N-(2-Hidróxi-5-metil-fenil)-4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 2-amino-4-metil-fenol, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-N-(2-hidróxi-5-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (15 mg, 29%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,22 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 6,79 (m, 4H), 6,92 (m, 3H), 7,47 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,45 (m, 3H), 11,46 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 54

4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metóxi-fenil)-benzamida

Fez-se reagir uma solução do produto do Exemplo 43D e 4-metóxi-fenilamina, obtendo-se 4-(4-benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metóxi-fenil)-benzamida usando-se o procedimento do Exemplo 43E. Desprotegeu-se então o material usando-se o procedimento do Exemplo 43F, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético

(27 mg, 52%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 6,77 (m, 2H), 6,92 (m, 5H), 7,64 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 55

N-(4-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 55A

3-Amino-N-(4-flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 4-flúor-fenilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A5, 4-cloro-N-(4-flúor-fenil)-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22 A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 55B

N-(4-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 55A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 55 A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (47 mg, 45%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H),

3,27 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+.

Exemplo 56

N-(4-Fluorfenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 55 A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 55 A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 24%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 6,83 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); (ESI+) m/z 498 (M+H)+.

Exemplo 57

N-(4-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 55A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 55 A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o

composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 24%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,84 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,79 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,82 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,21 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 484 (M+H)+.

Exemplo 58

N-(2-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 58A

3-Amino-N-(2-flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 2-flúor-fenilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, 4-cloro-N-(2-flúor-fenil)-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 58B

N-(2-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 58A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 58A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por BDPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (43 mg, 41%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H),

3,28 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,57 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,09 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,99 (d, J-8,82 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+.

Exemplo 59

N-(2-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 58A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 58A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (45 mg, 45%). V^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 6,84 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,49 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H)+.

Exemplo 60

N-(2-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 58A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 58A substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo

produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (55 mg, 57%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,84 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,57 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,08 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 11,58 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 484 (M+H)+.

Exemplo 61

N-(3-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 61A

3-Amino-N-(3-flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 3-flúor-fenilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, 4-cloro-N-(3-flúor-fenil)-3-nitro-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 61B

N-(3-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 61A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 61A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em

forma de um sal de ácido trifluoracético (44 mg, 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 6,90 (m, 4H), 7,36 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+.

Exemplo 62

N-(3-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 61A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 61A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (56 mg, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 6,90 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,52 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+H)+.

Exemplo 63

N-(3-Flúor-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 61A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 61A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E

pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (54 mg, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,90 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,53 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 484 (M+H)+.

Exemplo 64

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 64A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 3-bromo-fenilamina para se produzir N-(3-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A e que se tratou em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 13A, 13B e 13C para se obter o produto título.

Exemplo 64B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 64A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 13D, substituindo-se o produto do Exemplo 13C pelo produto

do Exemplo 64A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (32 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,22 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 685, 687 (M+H)+.

Exemplo 65

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 64B com ácido trifluoracético (3 mL) em cloreto de metileno (3 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,30 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,82 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 585, 587 (M+H)+.

Exemplo 66

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 64A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 13D, substituindo-se o produto do Exemplo 13C pelo produto do Exemplo 64A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi então purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (27 mg, 21%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,48 (s, 9H), 2,69 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,60 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 657, 659 (M+H)+.

Exemplo 67

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 66 com ácido trifluoracético (3 mL) em cloreto de metileno (3 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,77 (s, 3H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 557, 559 (M+H)+.

Exemplo 68

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 64A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 13D, substituindo-se o produto do Exemplo 13C pelo produto do Exemplo 64A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (31 mg, 24%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,48 (s, 9H), 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 643/645 (M+H)+.

Exemplo 69

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 68 com ácido trifluoracético (3 mL) em cloreto de metileno (3 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,65 (d5 J = 8,82 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,91

(m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,12 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,19 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,72 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 543/545 (M+H)+.

Exemplo 70

4-[4-(2-Amino-butirilamino)-fenilsulfanil]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 13E (59 mg, 0,1 mmol) e Boc-Abu-OH (22 mg, 0,1 1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) acrescentou-se 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (36 mg, 0,11 mmol) e trietilamina (0,07 mL, 0,5 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas e verteu-se então em solução saturada de carbonato de sódio, extraindo-se com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Ao resíduo acrescentou-se diclorometano (2 mL) e ácido trifluoracético (2 mL), agitando-se então à temperatura ambiente durante 1 hora. Fez-se evaporar o solvente e purificou-se o resíduo por HPLC com NH_4OH, obtendo-se o composto título. (62 mg, 85%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,54 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 6705 672 (M+H)+.

Exemplo 71

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilaraino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida do ácido pirrolidino-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 13E com éster 1-terc-butílico do ácido (S)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico usando-se o procedimento do Exemplo 70, substituindo-se Boc-Abu-OH por éster 1-*terc*-butílico do ácido (S)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (48 mg, 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,95 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,85 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 11,10 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 682/684 (M+H)+.

Exemplo 72

4-[4-(3-Amino-propionilamino)-fenilsulfanil]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 13E com ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiônico usando-se o procedimento do Exemplo 70, substituindo-se Boc-Abu-OH pelo ácido 3-terc-butóxi-carbonilamino-propiônico, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA sendo então neutralizado com uma solução aquosa de carbonato de sódio,

obtendo-se o composto título (15 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,41 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 6,97 (d5 1 = 8,46 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,70 (m, 5H), 7,95 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 656/658 (M+H)+.

Exemplo 73

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Exemplo 73A

3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com fenilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, 4-cloro-3-nitro-N-fenil-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 73B

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 73A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 73A, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (42 mg, 34%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm:1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,23-3,35 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,98 (d, J =

8,46 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,85 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,98 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)+.

Exemplo 74

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 73A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, substituindo-se o produto do Exemplo 22B pelo produto do Exemplo 73A e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (44 mg, 37%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 6,78-6,89 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,25-7,41 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,94 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)+.

Exemplo 75

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-N-fenil-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 73A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, empregando-se o produto do Exemplo 73A em vez do produto do Exemplo 22B e empregando-se o produto do Exemplo 29A em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto

título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (45 mg, 39%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ 6,84 ppm: (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 4H), 7,73 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 7,84 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 11,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 466 (M+H)+.

Exemplo 76

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

Exemplo 76A

3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-N-tiazol-2-il-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com tiazol-2-ilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, 4-cloro-3-nitro-N-tiazol-2-il-benzamida que se tratou em seguida em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 22A e 22B para se obter o produto título.

Exemplo 76B

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 76A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 22C, empregando-se o produto do Exemplo 76A em vez do produto do Exemplo 22B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (38 mg,

30%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,23-3,39 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,55 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H), 12,65 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 515 (M+H)+.

Exemplo 77

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 76A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 22C, empregando-se o produto do Exemplo 76A em vez do produto do Exemplo 22B e empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (28 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,77 (s, 3H), 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 12,69 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 487 (M+H)+.

Exemplo 78

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-tiazol-2-il-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 76A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 22C, empregando-se o produto do Exemplo 76A em vez do produto do Exemplo 22B e, empregando-se o produto do Exemplo 29A em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (45 mg, 39%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,86 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,13 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,18-9,23 (m, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 12,64 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 473 (M+H)+.

Exemplo 79

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 79A

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma solução de N-(3-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (do Exemplo 26A) (0,356 g, 1,0 mmol), 3-hidroxitiofenol (0,126 g, 1,0 mmol) e carbonato de césio (0,65 g, 2,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) a 95°C durante 3 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, verteu-se a mistura em água gelada (20 mL) e acidificou-se a solução resultante com solução aquosa de ácido clorídrico a 1N. Extraiu-se então a solução com acetato de etila (3 x 10 mL), secaram-se os extratos

combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (0,430 g, 97%).

Exemplo 79B

3-Amino-N-(3-bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 79A (0,43 g, 0,97 mmol), pó de ferro (0,28 g, 5,0 mmol) e cloreto de amônio (0,08 g, 1,5 mmol) em uma solução de etanol (18 mL), tetraidrofurano (18 mL), e água (6 mL) até refluxo durante 3 horas. Diluiu-se a mistura resultante com etanol (50 mL) e filtrou-se através de um chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado a vácuo até um volume de 10 mL, diluiu-se a solução com água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 50 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (0,41 g, 98%).

Exemplo 79C

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 79B (62,0 mg, 0,15 mmol) e do produto do Exemplo 8E (32,0 mg, 0,15 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 20 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (32 mg, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,19-3,34 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 2,02

Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 586/588 (M+H)+.

Exemplo 80

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 79B com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 79C, empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (35 mg, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558/560 (M+H)+.

Exemplo 81

N-(3-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 79B com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 79C, substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 29A, obtendo-se o produto título bruto que foi

purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (44 mg, 45%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,70 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,79 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,25 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,08 (s, 1H): MS (ESI+) m/z 544/546 (M+H)+.

Exemplo 82

4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Exemplo 82A

3-Amino-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir a 4-cloro-3-nitro-N-fenil-benzamida do Exemplo 73 A usando-se os procedimentos dos Exemplos 81A e 81B para se obter o produto título.

Exemplo 82B

4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 82A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 79C, empregando-se o produto do Exemplo 82A em vez do produto do Exemplo 79B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (52 mg, 45%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,21-3,34 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1H),

6,74 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,12 (q, J = 7,60 Hz, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,71-7,83 (m, 3H), 7,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)+.

Exemplo 83

4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 82B com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 79C, empregando-se o produto do Exemplo 82B em vez do produto do Exemplo 79B e empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (25 mg, 21%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 7,33 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,37 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 8,27 Hz, 3H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 480 (M+H)+.

Exemplo 84

N-(4-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 84A

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 10A usando-se os procedimentos dos Exemplos 81A e 81B para se obter o produto título.

Exemplo 84B

N-(4-Bromofenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 84A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 79C, empregando-se o produto do Exemplo 84A em vez do produto do Exemplo 79B, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (33 mg, 31%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,22-3,34 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 586/588 (M+H)+.

Exemplo 85

N-(4-Bromo-fenil)-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 84A com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 79C, empregando-se o produto do Exemplo 84A em vez do produto do Exemplo 79B e, empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto

título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (28 mg, 28%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3H), 6,70 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,31 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 558/560 (M+H)+.

Exemplo 86

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Exemplo 86A

Cloreto de 4-flúor-3-nitro-benzoíla

A uma solução de ácido 4-flúor-3-nitro-benzóico (1,00 g, 5,40 mmol) dissolvido em 1,2-dicloroetano (30 mL) acrescentou-se $SOCl_2$ (6,42 g, 54,0 mmol). A mistura de reação foi então aquecida até 80°C durante 16 horas. Neste momento resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 86B

4-Flúor-3-nitro-N-p-tolil-benzamida

A uma solução de p-tolilamina (626 mg, 5,89 mmol), e base de Hunig (2,054 mL, 11,8 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) acrescentou-se gota a gota durante 10 minutos o produto do Exemplo 86A (1,20 g, 5,89 mmol) em tetraidrofurano (10 mL). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 1

hora, diluiu-se a mistura de reação com água e coletou-se o composto título por filtração (1,77 g, 100%).

Exemplo 86C

Éster terc-butílico do ácido [4-(2-nitro-4-p-tolilcarbamoil-fenóxi)-fenil]-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 86B (1,77 g, 5,45 mmol), KOH (736 mg, 12,9 mmol), e éster terc-butílico do ácido (4-hidróxi-fenil)-carbâmico (1,35 g, 6,45 mmol) em DMSO e aqueceu-se a 80°C durante 2 horas. Neste momento resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com água. O composto título foi então coletado por filtração (380 mg, 12,7%).

Exemplo 86D

Éster terc-butílico do ácido [4-(2-amino-4-p-tolilcarbamoil-fenóxi)-fenil]-carbâmico

O produto do Exemplo 86C (380 mg, 0,819 mmol) foi reduzido de acordo com o procedimento do Exemplo 10C para se obter o produto título (321 mg, 90%).

Exemplo 86E

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilcarbamoil-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (160,0 mg, 0,739 mmol), e do produto do Exemplo 86D (321,0 mg, 0,739 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, e removeu-se o ácido

acético a vácuo para se obter o produto título (305 mg, 64%).

Exemplo 86F

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 86E (305 mg, 0,504 mmol) em diclorometano (5 mL) e ácido trifluoracético (2 mL). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 1 hora quando se removeu o solvente a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (35 mg, 14%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,28 (qt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 505 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 503 (M-H-TFA)-.

Exemplo 87

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-flúor-3-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 87A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-flúor-3-metil-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura do produto do Exemplo 86A com 4-flúor-3-metil-fenilamina para se produzir 4-flúor-N-(4-flúor-3-metil-fenil)-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 86B, tratando-se em seguida em

seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 86C e 395D para se obter o produto título.

Exemplo 87B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-flúor-3-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 87A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 86E, empregando-se o produto do Exemplo 87A em vez do produto do Exemplo 86D, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-flúor-3-metil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 86F, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (20 mg, 11%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,24 (s, 3H), 3,21-3,37 (m, J = 13,79, 7,17, 6,99 Hz, 1H), 6,84-7,00 (m, 5H), 7,12 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 6,80, 2,39 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 523 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 521 (M-H-TFA)-.

Exemplo 88

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Exemplo 88A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura do produto do Exemplo 86A com 3-trifluormetil-fenilamina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 86B, 4-flúor-3-nitro-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida que foi tratada em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 86C e 86D para se obter o produto título.

Exemplo 88B

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 88A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 86E, empregando-se o produto do Exemplo 88A em vez do produto do Exemplo 86D, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-trifluormetil-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que se fez reagir usando-se o procedimento do Exemplo 86F, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (55 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H)3 3,22-3,35 (m, 1H), 6,79-7,11 (m, 6H), 7,47 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,99-8,10 (m, 2H), 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 559 (M+H-TFA)+; (ESI-) m/z 557 (M-H-TFA)-.

Exemplo 89

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1H-indol-5-ilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 89A

Éster terc-butílico do ácido 5-iodo-indol-1-carboxílico

Tratou-se uma solução de 5-iodoindol (2,00 g, 8,229 mmol) em cloreto de metileno anidro (40 mL) com dicarbonato de di-terc-butila (2,155 g, 9,875 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (201 mg, 1,646 mmol) à temperatura ambiente e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 16 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com hexanos/cloreto de metileno a 1:1, obtendo-se o composto título em forma de um óleo ligeiramente rosado (2,57 g, 91%).

Exemplo 89B

Éster terc-butílico do ácido 5-triisopropil-silanil-sulfanil-indol-1-carboxílico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 89A (200 mg, 0,583 mmol) em tetraidrofurano anidro (4 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paládio e cloreto de metileno (5 mg) e pulverizou-se a solução com nitrogênio durante diversos minutos. Acrescentou-se triisopropil-silano-tiolato de potássio (146,5 mg, 0,6411 mmol), preparado de acordo com Tetrahedron Letters 35 (20) 3221 1994, e aqueceu-se as reação com refluxo durante 15 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um óleo incolor (210 mg, 89%).

Exemplo 89C

Éster terc-butílico do ácido 5-mercapto-indol-1-carboxílico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 89B (203,7 mg, 0,502 mmol) em tetraidrofurano anidro (4 mL) a -20° sob uma atmosfera de nitrogênio com uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio a 1M em tetraidrofurano (0,552 mL, 0,552 mmol) e agitou-se a reação a -20° durante 15 minutos. Diluiu-se a reação com acetato de etila (50 mL) e lavou-se com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se um óleo amarelo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se acetato de etila a 5%/hexanos como eluente resultou no composto título (42 mg, 33%).

Exemplo 89D

Éster terc-butílico do ácido 5-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-indol-1-carboxílico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 89C (39,9 mg, 0,160 mmol) em etanol anidro (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com o produto do Exemplo 10A (56,8 mg, 0,160 mmol) e acetato de sódio anidro (66 mg, 0,800 mmol) à temperatura ambiente, aquecendo-se então até refluxo durante 2 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em acetato de etila (50 mL) e lavou-se com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A purificação por cromatografia flash

sobre gel de sílica, usando-se cloreto de metileno como eluente, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (77 mg, 85%).

Exemplo 89E

Éster terc-butílico do ácido S-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-indol-1-carboxílico

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 89D (75 mg, 0,132 mmol), pó de ferro (45,3 mg, 0,811 mmol), e cloreto de amônio (46 mg, 0,864 mmol) em água (1 mL) e etanol (2 mL) a 95° durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (50 mL), e lavou-se com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (65 mg, 92%).

Exemplo 89F

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1H-indol-5-ilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (25 mg, 0,116 mmol) e do produto do Exemplo 89E (62,6 mg, 0,116 mmol) em ácido acético (2 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (50 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a vácuo, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se metanol a 4%/cloreto de metileno,

obtendo-se o composto título (11 mg, 16%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,16-3,30 (m, 1H), 6,44-6,53 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,69-7,78 (m, 4H), 7,98 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 609/611 $(M+H)^+$.

Exemplo 90

4-(4-Azido-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se gota a gota uma solução do produto do Exemplo 13E (62,4 mg, 0,1066 mmol) em ácido clorídrico concentrado (2 mL), resfriada a 0°-5° com uma solução de nitrito de sódio (14,7 mg, 0,2131 mmol) em água (1 mL). Depois de se ter agitado a 0° durante 1 hora, acrescentou-se gota a gota uma solução de azida sódica (13,8 mg, 0,2131 mmol) e acetato de sódio (72,6 mg, 0,885 mmol) em água (2 mL) a 0°, e agitou-se a reação durante 1 hora a 0°. Diluiu-se então as reação com água (25 mL) e acetato de etila (50 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa a 7-8 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 6N, separaram-se as fases, e lavou-se a fase orgânica com salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se acetato de etila a 30%/cloreto de metileno como eluente, para se obter o composto título em

forma de um sólido amarelo (21 mg, 32%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,11-3,32 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,81-7,91 (m, 1H), 8,03 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 611/613 $(TVB-H)^+$.

Exemplo 91

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenóxi)-benzamida

Exemplo 91A

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 10B (250 mg, 0,4732 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) com ácido trifluoracético (5 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa a vácuo, e absorveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (2 x 50 mL), água (50 mL), e salmoura (50 mL). Secou-se as fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido laranja claro (197 mg, 97%).

Exemplo 91B

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenóxi)-3-nitro-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 91A (195 mg, 0,4554 mmol) dissolvido em piridina anidra (5 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, com cloreto de metano-sulfonila (0,106 mL, 1,366 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente durante 19 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, e dissolveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N (2 x 50 mL), água (50 mL), e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, para se obter o composto título em forma de um sólido laranja claro (225 mg, 98%).

Exemplo 91C

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenóxi)-benzamida

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 91B (223 mg, 0,4404 mmol) e de pó de ferro (98 mg, 1,762 mmol) em ácido acético (5 mL) e etanol (5 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com água (50 mL), e tratou-se com carbonato de sódio sólido até o pH ter atingido 6. Extraiu-se com acetato de etila (100 mL), lavou-se a fase orgânica com salmoura (50 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A co-evaporação do óleo resultante com cloreto de metileno/hexanos resultou no composto título em forma de um sólido marrom claro (195 mg, 93%).

Exemplo 91D

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenóxi)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (22,7 mg, 0,105 mmol) e do produto do Exemplo 91C (50 mg, 0,105 mmol) em ácido acético (2 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 40 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (50 mL), concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a vácuo, purificando-se em seguida por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se metanol a 5%/cloreto de metileno como eluente, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (42 mg, 62%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,88 (s, 3H), 3,12-3,28 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,48-7,61 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 8,82, 1,10 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 647/649 $(M+H)^+$.

Exemplo 92

4-(1H-Benzimidazol-5-ilóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 92A

1H-Benzimidazol-5-ol

Fez-se refluir uma solução de 5-metóxi-benzimidazol (500 mg, 3,374 mmol) em ácido bromídrico a 48% (10 mL) durante 2 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura

ambiente, removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, e tornou-se o resíduo azeotrópico com tolueno (50 mL), obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom claro (701 mg, 96%).

Exemplo 92B

Éster terc-butílico do ácido 5-hidróxi-benzofinidazol-1-carboxílico

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 92A (200 mg, 0,930 mmol) em 1,4-dioxano anidro (6 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com diisopropiletilamina (0,179 mL, 1,023 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (223 mg, 1,023 mmol) à temperatura ambiente, e aquecendo-se então a reação a 80° durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se metanol a 3%/cloreto de metileno como eluente resultou no isômero 6-hidróxi (79 mg, 36%) e no composto título 5-hidróxi (79 mg, 36%).

Exemplo 92C

Éster terc-butílico do ácido 5-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-benzimidazol-1-carboxílico

Dissolveram-se os produtos do Exemplo 10A (117,5 mg, 0,331 mmol) e do Exemplo 92B (77,5 mg, 0,331 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (3 mL), trataram-se com carbonato de potássio (91,5 mg, 0,662 mmol), e aqueceram-se a 80° sob uma atmosfera de nitrogênio durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação

por cromatografia sobre gel de sílica usando-se metanol/cloreto de metileno como eluente, resultou no composto título em forma de uma espuma amarelo claro (85 mg, 46%).

Exemplo 92D

Éster terc-butílico do ácido 5-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-benzimidazol-1-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 92C usando-se o procedimento do Exemplo 89E para se obter o produto título (24 mg, 30%).

Exemplo 92E

4-(1H-Benzimidazol-5-ilóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (9,3 mg, 0,043 mmol) e do produto do Exemplo 92D (22,6 mg, 0,043 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (50 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a vácuo e purificou-se por HPLC com TFA, para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (17 mg, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,11-3,30 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,81 (d, J =

8,46 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,55 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 594/596 $(M+H)^+$.

Exemplo 93

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1H-indol-5-ilóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 93A

Éster terc-butílico do ácido 5-benziloxi-indol-1-carboxílico

Tratou-se uma solução de 5-benziloxi-indol (500 mg, 2,24 mmol) em cloreto de metileno anidro com dicarbonato de di-*terc*-butila (586,5 mg, 2,69 mmol) e 4-dimetil aminopiridina (55 mg, 0,448 mmol), e agitou-se a reação à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 15 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa e purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se cloreto de metileno como eluente, obtendo-se o composto título em forma de um óleo incolor (682 mg, 94%).

Exemplo 93B

Éster terc-butílico do ácido 5-hidróxi-indol-1-carboxílico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 93A (680 mg, 2,103 mmol) em etanol (20 mL) com paládio a 10% - sobre carbono (68 mg) e formiato de amônio (265 mg, 4,205 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Filtrou-se a reação através de uma membrana PTFE de 0,45 µ e lavou-se o catalisador com metanol. Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa a vácuo e absorveu-se o resíduo em acetato de etila (50 mL), lavou-se com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se

sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (475 mg, 96%).

Exemplo 93C

Éster terc-butílico do ácido 5-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-indol-1-carboxílico

Dissolveram-se os produtos do Exemplo 10A (406,5 mg, 1,145 mmol) e do Exemplo 93B (267 mg, 1,145 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (8 mL), trataram-se com carbonato de potássio (316 mg, 2,289 mmol), e aqueceram-se a 80° sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio anidro, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se acetato de etila a 1%/cloreto de metileno como eluente, resultou no composto título em forma de uma espuma amarela (519 mg, 82%).

Exemplo 93D

Éster terc-butílico do ácido 5-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-indol-1-carboxílico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 93C (517 mg, 0,936 mmol), pó de ferro (322 mg, 5,76 mmol), e cloreto de amônio (328 mg, 6,13 mmol) em água (3 mL) e etanol (6 mL) a 90° durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura de reação quente a

vácuo e lavou-se o resíduo com metanol e acetato de etila. Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa a vácuo, repartiu-se o resíduo entre água (50 mL) e acetato de etila (100 mL), e lavou-se a fase orgânica com água (2 X 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de uma espuma esbranquiçada (325 mg, 66%).

Exemplo 93E

N-(4-Bromo-fenil)-4-(1H-indol-5-ilóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (20,7 mg, 0,0957 mmol) e do produto do Exemplo 93D (50 mg, 0,0957 mmol) em ácido acético (2 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (50 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a vácuo, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se metanol a 2%/cloreto de metileno como eluente, para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (29 mg, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,11-3,29 (m, 1H), 6,34-6,45 (m, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,24 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,53 (d5 J = 8,82 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,65

(s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 593/595 $(M+H)^+$.

Exemplo 94

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Exemplo 94A

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 13A (200 mg, 0,4501 mmol) em piridina anidra (4 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, tratou-se com cloreto de metano-sulfonila (0,084 mL, 1,080 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente durante 19 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, e dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno (100 mL) e lavou-se com solução aquosa de ácido clorídrico a 1N (2 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (233 mg, 99%).

Exemplo 94B

3-Amino-N-(4-bromo-fenil)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma suspensão do produto do Exemplo 94A usando-se o procedimento do Exemplo 89E para se obter o produto título (201 mg, 92%).

Exemplo 94C

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metano-sulfonilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (21 mg, 0,098 mmol) e do produto do Exemplo 94B (48,1 mg, 0,098 mmol) em ácido acético (2 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (50 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a vácuo, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se metanol a 3%/cloreto de metileno como eluente, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo claro (24 mg, 37%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,04 (s, 3H), 3,15-3,30 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 9,01, 0,92 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,35 (s, 1H); MS (APCI+) m/z 663/665 $(M+H)^+$.

Exemplo 95

Éster terc-butílico do ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 95A

4-(3-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma solução de N-(3-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (do Exemplo 26A) (2,13 g, 6,0 mmol), 3-aminotiofenol (0,75 g, 6,0 mmol) e carbonato de césio (4,0 g, 12,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) a 95°C durante

3 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente verteu-se a mistura em gelo, água (100 mL) e ajustou-se o pH da solução resultante para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N. Extraiu-se então a solução com acetato de etila (3 x 50 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (2,87 g, 99%).

Exemplo 95B

Éster terc-butílico do ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 95A (2,8 g, 6,0 mmol) e de dicarbonato de di-terc-butila (2,8 g, 12,6 mmol) em 1,4-dioxano (75 mL) até 100°C durante 16 horas, resfriou-se e concentrou-se a vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila a 3:1, obtendo-se o composto título em forma de uma espuma amarela, (2,87 g, 84%).

Exemplo 95C

Éster terc-butílico do ácido {3-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 95B (2,87 g, 5,28 mmol), pó de ferro (1,5 g, 26,4 mmol) e cloreto de amônio (0,43 g, 8,0 mmol) em uma solução de etanol (75 mL), tetraidrofurano (75 mL), e água (25 mL) até refluxo durante 6 horas. Diluiu-se a mistura resultante com etanol (50 mL) e filtrou-se através de um chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado a vácuo até um volume de 10 mL,

diluiu-se a solução com água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 50 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um pó amarelo (2,47 g, 91%).

Exemplo 95D

Éster terc-butílico do ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 95C (1,03 g, 2,0 mmol) e do produto do Exemplo 8E (0,43 mg, 2,0 mmol) em ácido acético (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 20 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 96:4, obtendo-se o composto título (0,67 g, 49%).

Exemplo 96

4-(3-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A uma pasta do produto do Exemplo 95D (0,67 g, 0,98 mmol) em diclorometano (10 mL) acrescentou-se gota a gota ácido trifluoracético (5 mL). Agitou-se a solução durante 30 minutos e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (15 mg, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,22-3,33 (m, 1H), 6,31-6,64 (m, 3H), 6,97 (t,

J = 7,91 Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 3H), 7,69-7,79 (m, 1H), 7,83 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,03 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,40 (s, 1H).

Exemplo 97

{3-[4-(3-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida do ácido pirrolidino-2-carboxílico

Exemplo 97A

Éster terc-butílico do ácido 2-{3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilcarbamoil}-pirrolidino-1-carboxílico

Agitou-se uma mistura do produto do Exemplo 96 (0,080 g, 0,1 mmol), L-Boc-prolina (0,028 g, 0,13 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etil carbodiimida (0,025 g, 0,13 mmol), hidrato de 1-hidróxi-benzotriazol (0,018 g, 0,13 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (0,039 g, 0,3 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) durante 16 horas, verteu-se em água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 15 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título que foi usado sem purificação.

Exemplo 97B

{3-[4-(3-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida do ácido pirrolidino-2-carboxílico

Tratou-se o produto do Exemplo 97A com ácido trifluoracético seguindo-se o procedimento do Exemplo 96, O

resíduo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (21 mg, 23% em duas etapas). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,90-2,04 (m, 3H), 2,30-2,42 (m, 1H), 3,19-3,35 (m, 3H), 4,20-4,35 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 4H), 7,49 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,68-7,81 (m, 3H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,69 (d, J = 22,06 Hz, 2H), 8,90 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

Exemplo 98

N-(3-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 96 (0,029 g, 0,05 mmol) e do produto do Exemplo 8E (0,011 mg, 0,05 mmol) em ácido acético (1,0 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 20 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (22 mg, 45%).

Exemplo 99

4-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenilsulfanil]-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

O composto título foi preparado a partir do produto do Exemplo 96 de acordo com os procedimentos usados no Exemplo 97A, empregando-se ácido terc-butóxi-carbonilamino-acético em vez de L-Boc-prolina e Exemplo 97B. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se

o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (9 mg, 10% em duas etapas). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,19-3,35 (m, J = 23,16 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,72-7,84 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,01-8,12 (m, 5H), 8,75 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

Exemplo 100

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 100A

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 10A (3,0 g, 8,44 mmol), 4-aminotiofenol (1,06 g, 8,44 mmol) e carbonato de césio (5,5 g, 17,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 mL) até 90°C durante 4 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, verteu-se a mistura em água gelada (100 mL) e acidificou-se a solução resultante até um pH de 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N. Extraiu-se então a solução com acetato de etila (3 x 50 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido cor de laranja (3,6 g, 96%).

Exemplo 100B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

A uma pasta do produto do Exemplo 100A (3,6 g, 8,1 mmol) em diclorometano (100 mi,) e piridina (1,3 g, 16,2 mmol) acrescentou-se cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (2,16 g, 10,2 mmol). Agitou-se a solução durante 16 horas, lavou-se com água, salmoura, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se a vácuo. Triturou-se o resíduo resultante em hexano/acetato de etila a 9:1 para se obter o composto título em forma de um pó cor de laranja (4,15 g, 83%).

Exemplo 100C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 100B (1,23 g, 2,0 mmol), pó de ferro (0,56 g, 10,0 mmol) e cloreto de amônio (0,16 g, 3,0) em uma solução de etanol (30 mL), tetraidrofurano (30 mL), e água (10 mL) até refluxo durante 6 horas. Diluiu-se a mistura resultante com etanol (50 mL) e filtrou-se através de um chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado a vácuo até um volume de 10 mL, diluiu-se a solução com água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 50 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um pó amarelo (1,12 g, 95%).

Exemplo 100D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 100C (1,12 g, 1,9 mmol) e do produto do Exemplo 8E (0,41 mg, 1,9 mmol) em ácido acético (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 40 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. Triturou-se o resíduo resultante em um volume mínimo de metanol e coletou-se por filtração, obtendo-se o composto título (0,98 g, 68%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,19-3,27 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,50-7,69 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 761 (M+H)+.

Exemplo 101

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 13E (0,029 g, 0,05 mmol) e do produto do Exemplo 8E (0,011 mg, 0,05 mmol) em ácido acético (1,0 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 20 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 55%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,35 Hz, 12H), 3,19-3,34 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,68-7,88 (m, 7 H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,87

(s, 1H), 8,93 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), 10,71 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 756/758 (M+H)+.

Exemplo 102

4-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 13E (0,029 g, 0,05 mmol) e anidrido acético (0,0068 g, 0,066 mmol) em ácido acético (0,3 mL) a 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (20 mg, 54%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,06 (s, 3H), 3,16-3,32 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,93 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,07 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 627/629 (M+H)+.

Exemplo 103

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 13E (0,058 g, 0,1 mmol) e formaldeído em solução aquosa a 37% (0,080 mL, 1,0 mmol) em ácido fórmico (0,038 mL) a 105°C durante 15 minutos. Resfriou-se a mistura e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com

NH_4OH, obtendo-se o composto título em forma de um pó amarelo (12 mg, 20%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,94 (s, 6H), 3,14-3,27 (m, 1H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 10,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 613/615 (M+H)+.

Exemplo 104

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Exemplo 104A

Éster terc-butílico do ácido [4-(2-amino-4-p-tolilcarbamoil-fenilsulfanil)-fenil]-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de 4-bromoanilina com cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla usando-se o procedimento do Exemplo 10A, obtendo-se 4-cloro-3-nitro-N-p-tolil-benzamida que se fez reagir de acordo com as condições descritas nos Exemplos 13A, 13B, e 13C para se obter o produto título.

Exemplo 104B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 104A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 95D, empregando-se o produto do Exemplo 104A em vez do produto de 404C, obtendo-se o éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-

4-p-tolilcarbamoil-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido usando-se as condições do Exemplo 96, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (36 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,17-3,39 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,46, 2,94 Hz, 4H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,04 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,64 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 521 (M+H)+.

Exemplo 105

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-flúor-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 105A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-flúor-4-metil-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de 3-flúor-4-metil-fenilamina com cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla usando-se o procedimento do Exemplo 10A, obtendo-se 4-cloro-N-(3-flúor-4-metil-fenil)-3-nitro-benzamida que se fez reagir de acordo com as condições descritas nos Exemplos 100A, 100B, e 100C para se obter o produto título.

Exemplo 105B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(3-flúor-4-metil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 105A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 105A em vez do produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por trituração em diclorometano, obtendo-se um sólido amarelo pegajoso que foi usado sem purificação (0,108 g, 30%).

Exemplo 105C

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-flúor-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 105B (0,108 g, 0,15 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) e água (3 mL) acrescentou-se NaOH a 1M (0,5 mL, 0,5 mmol). Aqueceu-se a solução a 60°C durante 40 minutos, resfriou-se, ajustou-se o pH para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (20 mg, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,19 (s, 3H), 3,06-3,42 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,82 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 12,32, 2,02 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,27, 1,65, Hz, 1H), 7,89-7,97 (m, 2H), 8,90 (s. 1H), 9,06 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H), 11,73 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 539 (M+H)+.

Exemplo 106

4-[4-(3,3-Dimetil-ureído)-fenilsulfanil]-N-(3-flúor-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 105B (0,108 g, 0,15 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) com DBU (0,023 g, 0,15 mmol) e dimetilamina (2,0 M em THF, 0,75 mL, 1,5 mmol) e aqueceu-se a 60°C durante 20 minutos em um tubo lacrado, resfriou-se, e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 97:3, obtendo-se o composto título (0,08 g, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,19 (s5 3H), 2,93 (s, 6H), 3,15-3,29 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,64 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62-7,71 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 610 (M+H)+.

Exemplo 107

Éster terc-butílico do ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Exemplo 107A

4-(3-Amino-fenóxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma solução de N-(3-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida (do Exemplo 16A) (0,71 g, 2,0 mmol), 3-aminofenol (0,22 g, 2,0 mmol) e hidróxido de potássio em

pó (0,23 g, 4,0 mmol) em dimetil sulfóxido (5 mL) a 100°C durante 30 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, verteu-se a mistura em água gelada (100 mL) e ajustou-se o pH da solução resultante para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N. Extraiu-se então a solução com acetato de etila (3 x 50 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (0,8 g, 93%).

Exemplo 107B

Éster terc-butílico do ácido {3-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 107A de acordo com os procedimentos dos Exemplos 13B e 13C, obtendo-se o composto título.

Exemplo 107C

Éster terc-butílico do ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 107B com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 95D, empregando-se o produto do Exemplo 107B em vez do produto do Exemplo 95C, o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia sobre sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 97:3, obtendo-se o composto título em forma de uma espuma marrom claro (350 mg, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45 (s, 9H), 3,13-3,25 (m, 1H), 6,60 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,05

(d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11-7,24 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 669/671 (M+H)+.

Exemplo 108

Éster terc-butílico do ácido {3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 107B com o produto do Exemplo 9B usando-se o procedimento do Exemplo 95D, substituindo-se o produto do Exemplo 95C pelo produto do Exemplo 107B e substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com NH_4OH, obtendo-se o composto título (28 mg, 44%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,45 (s, 9H), 2,66 (s, 3H), 6,61 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11-7,23 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,71-7,80 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 8,20 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 641/643 (M+H)+.

Exemplo 109

4-(3-Amino-fenóxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Submeteu-se o produto do Exemplo 107C ao procedimento do Exemplo 96, substituindo-se o produto de 404D pelo produto do Exemplo 107C, obtendo-se um resíduo que foi

purificado por trituração em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,16-3,41 (m, 1H), 6,29 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz3 1H), 8,04 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 8,08-8,11 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,72 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 569/571 (M+H)+.

Exemplo 110

Éster terc-butílico do ácido ({3-[4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenilcarbamoil}-metil)-carbâmico

Agitou-se uma mistura do produto do Exemplo 109 (0,068 g, 0,1 mmol), ácido terc-butóxi-carbonilamino-acético (0,023 g, 0,13 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilcarbodiimida (0,025 g, 0,13 mmol), hidrato de 1-hidróxi-benzotriazol (0,015 g, 0,11 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (0,029 g, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (2 mL) durante 16 horas, verteu-se em água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 15 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre sílica, eluindo-se com diclorometano /metanol a 96:4, obtendo-se o composto título (50 mg, 69%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,38 (s, 9 H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,68 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,63-6,71 (m, 1H), 7,04 (t, J = 6,43Hz, 1H), 7,08 (d, J =

8,46 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 4,78 Hz, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).

Exemplo 111

4-[3-(2-Amino-acetilamino)-fenóxi]-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 110 (0,04 g, 0,055 mmol) com ácido trifluoracético como no procedimento para o Exemplo 96. Purificou-se o produto bruto por trituração em diclorometano, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,046 g, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO- D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,21-3,32 (m, 1H), 3,75 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,10 (s, 3H), 8,18 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,45 (s5 1H), 11,26 (s, 1H).

Exemplo 112

4-(3-Amino-fenóxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 108 (0,028 g, 0,044 mmol) com ácido trifluoracético como no procedimento para o Exemplo 96. Purificou-se o produto bruto por trituração em diclorometano para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,025 g, 87%). ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 6,24 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,39 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 2H), 7,69-7,78 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 17,46, 2,02 Hz, 2H), 8,88-9,00 (m, 2H), 10,41 (s, 1H), 11,60 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 541/543 (M+H)+.

Exemplo 113

N'-(4-Bromo-fenil)-hidrazida do ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Exemplo 113A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{2-amino-4-[N'-(4-bromo-fenil)-hidrazinocarbonil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com (4-bromo-fenil)-hidrazina para se produzir, de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, N'-(4-bromo-fenil)-hidrazida do ácido 4-cloro-3-nitro-benzóico que foi tratado em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 100A, 100B e 100C para se obter o produto título.

Exemplo 113B

N'-(4-bromo-fenil)-hidrazida do ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 113A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 113A em vez do produto de 409C, obtendo-se éster 2,2,2-tricloro-etílico

do ácido {4-[4-[N'-(4-bromo-fenil)-hidrazinocarbonil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido usando-se as condições do Exemplo 105C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com NH_4OH, obtendo-se o composto título (10 mg, 13%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,14-3,27 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,36 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 600/602 (M+H)+.

Exemplo 114

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2)3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Exemplo 114A

N-(4-Flúor-3-nitro-fenil)-3-trifluormetil-benzamida

Agitou-se uma solução de 4-flúor-3-nitro-anilina (2,00 g, 12,8 mmol), cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla (1,895 mL, 12,8 mmol), base de Hunig (4,463 mL, 25,6 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida acrescentou-se água (450 mL) à solução e coletou-se o sólido resultante por filtração e secou-se em um forno de vácuo, obtendo-se o composto título (3,3 Hg, 97%).

Exemplo 114B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 114A (2,00 g, 5,80 mmol), 4-hidróxi-tiofenol (0,732 g, 5,80 mmol) e carbonato de potássio (1,604 g, 11,6 mmol) em N,N-dimetilformamida (40 mL) até 80°C durante 2 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, verteu-se a mistura em água gelada (100 mL). Extraiu-se então a solução com acetato de etila (3 x 150 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (2,52 g, 100%).

Exemplo 114C

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 114B (0,660 g, 1,52 mmol), pó de ferro (0,339 g, 6,07 mmol) e solução de cloreto de amônio (0,099 g, 1,82 mmol), tetraidrofurano (18 mL), e água (6 mL) até refluxo durante 3 horas. Diluiu-se a mistura resultante com metanol (50 mL) e filtrou-se através de um chumaço de celite. Diluiu-se o filtrado com água (50 mL) e extraiu-se com diclorometano (2 x 100 mL). Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (0,60 g, 97%).

Exemplo 114D

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 9B (40,0 mg, 0,212 mmol), e do produto do Exemplo 114C (86,0 mg, 0,212 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (11 mg, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 3H), 7,64 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,72 Hz, 2H), 7,93-8,07 (m, J = 6,62 Hz, 2H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 11,17-11,50 (m, 1H), MS (ESI+) m/z 548,2(M+H)+, (ESI-) m/z 546,2 (M-H)-.

Exemplo 115

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (40,0 mg, 0,212 mmol), e do produto do Exemplo 114C (75,0 mg, 0,185 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (3,2 mg, 4%). ^{1}H RMN (300 MHz,

DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,65 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,75-7,89 (m, 2H), 7,98 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 8,23-8,33 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), MS (ESI+) m/z 576,2 (M+H)+, (ESI-) m/z 574,3 (M-H)-.

Exemplo 116

4-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 116A

4-Bromo-N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114A, empregando-se cloreto de 4-bromo-benzoíla em vez de cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla, obtendo-se o composto título (1,125 g, 90%).

Exemplo 116B

4-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114B, empregando-se o produto do Exemplo 116A em vez do produto do Exemplo 114A, obtendo-se o composto título (0,75 g, 50%).

Exemplo 116C

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114C, empregando-se o produto do Exemplo 116B em vez do produto do Exemplo 114B, obtendo-se o composto título (0,5 g, 80%).

Exemplo 116D

4-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 29A (40,0 mg, 0,212 mmol), e do produto do Exemplo 116C (87,0 mg, 0,212 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (37,2 mg, 25%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 7,73-7,83 (m, 3H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,50 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)+, (ESI-) m/z 542 (M-H)-.

Exemplo 117

4-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 117A

4-Bromo-N-(3-nitro-fenil)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114A, empregando-se 3-nitro-fenilamina em vez de 4-flúor-3-nitro-anilina e, empregando-se cloreto de 4-bromo-benzoíla em vez de cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla para se obter o produto título (3,373 g, 90%).

Exemplo 117B

4-Bromo-N-(3-amino-fenil)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114B, empregando-se o produto do Exemplo 117A em vez do produto do Exemplo 114A para se obter o produto título (1,8 g, 80%).

Exemplo 117C

4-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 29A (40,0 mg, 0,212 mmol), e do produto do Exemplo 117B (61,0 mg, 0,212 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (25,0 mg, 30%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,45 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,74-7,86 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,33 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,09-9,17 (m, 2H), 10,48 (s, 1H), 10,94 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 420 (M+H)+, (ESI-) m/z 417 (M-H)-.

Exemplo 118

4-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 118A

N-(3-Amino-fenil)-4-cloro-benzamida.

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 4-cloro-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 118B

4-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 118A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 118A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (21 mg, 26%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,43-7,50 (m, J = 8,09, 8,09 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, J = 12,69, 8,27 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,81-7,90 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,10-9,19 (m, 2H), 10,49 (s, 1H), 11,15 (s, 1H); MS ESI+ m/z 376 (M+H)+, ESI- m/z 374 (M-H)-.

Exemplo 119

4-Metóxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 119A

N-(3-Amino-fenil)-4-metóxi-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 4-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla,

reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 119B

4-Metóxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 119A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 119A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (15 mg, 19%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,85 (s, 3H), 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,98 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,14 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 10,26 (s, 1H), 11,11 (s, 1H); MS ESI+ m/z 372 (M+H)+, ESI- m/z 370 (M-H)-.

Exemplo 120

3-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 120A

N-(3-Amino-fenil)-3-cloro-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 3-cloro-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 120B

3-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 120A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 120A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (29 mg, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,46 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,84 (dt, J = 5,52, 3,68 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, J = 7,72 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,33 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,11-9,18 (m, 2H), 10,52 (s, 1H), 11,09 (s, 1H); ESI+ m/z 376 (M+H)+, ESI- m/z 373 (M-H)-.

Exemplo 121

3-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 121A

N-(3-Amino-fenil)-3-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 3-bromo-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 121B

3-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 121A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 121A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 27%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,47-7,62 (m, 4H), 7,80-7,91 (m5 2H), 7,98 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 1,65 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,12-9,20 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,33 (s, 1H); MS ESI+ m/z 420 (M+H)+, ESI- m/z 418 (M-H)-.

Exemplo 122

2-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 122A

N-(3-Amino-fenil)-2-cloro-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 2-cloro-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 122B

2-Cloro-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 122A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 122A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi

purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (18 mg, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,45-7,54 (m, 4H), 7,56-7,62 (m, 3H), 7,83-7,90 (m, 1H), 8,25-8,29 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,12-9,18 (m, 2H), 10,70 (s, 1H), 11,23 (s, 1H); MS ESI+ m/z 376 (M+H)+, ESI- m/z 374 (M-H)-.

Exemplo 123

2-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 123A

N-(3-Amino-fenil)-2-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 2-bromo-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 123B

2-Bromo-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 123A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 123A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (18 mg, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,44-7,54 (m, 4H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 7,91, 0,92 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,11-9,19 (m, 2H), 10,68

(s, 1H), 11,20 (s, 1H); MS ESI+ m/z 420 (M+H)+, ESI- m/z 418 (M-H)-.

Exemplo 124

2-Metóxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 124A

N-(3-Amino-fenil)-2-metóxi-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 2-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 124B

2-Metóxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 124A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 124A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (26 mg, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,90 (s, 3H), 7,08 (t, J = 6,99 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,62 (dd, J = 7,54, 1,65 Hz, 1H), 7,88 (dt, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,12-9,19 (m, 2H), 10,30 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); MS ESI+ m/z 372 (M+H)+, ESI- m/z 370 (M-H)-.

Exemplo 125

3-Metóxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 125A

N-(3-Amino-fenil)-3-metóxi-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 3-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 125B

3-Metóxi-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 125A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 125A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (35 mg, 45%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,85 (s, 3H), 7,18 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,53-7,61 (m, 3H), 7,82 (dd, J = 7,72, 5,15 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 1,84 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,09-9,17 (m, 2H), 10,38 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); MS ESI+ m/z 372 (M+H)+, ESI- m/z 370 (M+H)-.

Exemplo 126

3-Flúor-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 126A

N-(3-Amino-fenil)-3-flúor-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 117A, empregando-se cloreto de 3-flúor-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromo-benzoíla, reduzindo-se em seguida o grupo nitro usando-se o procedimento do Exemplo 114B para se obter o produto título.

Exemplo 126B

3-Flúor-N-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 126A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 126A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (21 mg, 28%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 7,41-7,53 (m, 2H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,77-7,86 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,10-9,16 (m, 2H), 10,48 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); MS ESI+ m/z 360 (M+H)+, ESI- m/z 358 (M-H)-.

Exemplo 127

3-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 127A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114A, empregando-se cloreto de 3-

bromo-benzoíla em vez de cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla, fazendo-se em seguida reagir o material de acordo com os procedimentos dos Exemplos 114B e 114C para se obter o produto título.

Exemplo 127B

3-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 127A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 127A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (41 mg, 27%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,51 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 7,78-7,88 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); MS ESI+ m/z 549 (M+H)+, ESI+ m/z 470 (M-73)+, ESI- m/z 544 (M-H)-.

Exemplo 128

4-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 128A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-cloro-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114A, empregando-se cloreto de 4-

cloro-benzoíla em vez de cloreto de 3-frifluormetil-benzoíla, fazendo-se em seguida reagir o material de acordo com os procedimentos dos Exemplos 114B e 114C para se obter o produto título.

Exemplo 128B

4-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 128A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 128A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 17%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,56-7,68 (m, 3H), 7,85 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1H), 7,93-8,05 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 9,03 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); MS ESI+ m/z 500 (M+H)+, ESI+ m/z 426 (M-73)+, ESI- m/z 498 (M-H)-.

Exemplo 129

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Exemplo 129A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento do Exemplo 114A, empregando-se cloreto de 4-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de 3-trifluormetil-

benzoíla, fazendo-se em seguida reagir o material de acordo com os procedimentos dos Exemplos 114B e 114C para se obter o produto título.

Exemplo 129B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 129A com o produto do Exemplo 29A usando-se o procedimento do Exemplo 117C, empregando-se o produto do Exemplo 129A em vez do produto do Exemplo 117B, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (1 mg, 2%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,83 (s, 3H), 6,65-6,73 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,64, 3,86 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 8,09 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,42 (s, 1H); MS ESI+ m/z 496 (M+H)+, ESI- m/z 494 (M-H)-.

Exemplo 130

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Aqueceu-se uma solução de 2-cloro-5-nitroanilina (3 g, 17,4 mmole), 4-hidróxi-tiofenol (2,4 g, 19,0 mmol), carbonato de césio (12,35 g, 38 mmol) em dimetilformamida (35 mL) a 100°C durante 16 horas. Em seguida acrescentou-se gelo/água (200 mL) à solução e à pasta resultante acrescentou-se acetato de etila (200 mL). Separaram-se as

fases e lavou-se a fase orgânica com bicarbonato de sódio a 10% e cloreto de sódio a 10%, secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se o agente de secagem e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (97:3), obtendo-se um sólido amarelo (4-(2-amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol) (2,1 g, 46%).

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 9B (340 mg, 1,80 mmol), e 4-(2-amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol (480 mg, 1,80 mmol) em ácido acético (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 30 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, obtendo-se um óleo marrom (4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol) (0,65 g, 89%).

Uma pasta de 4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,19 g, 0,469 mmol) e Pd a 10%/C (0,025 g) em ácido acético (3 mL) foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio com agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a pasta e removeu-se o solvente a vácuo deixando um sólido marrom em forma de um sal acetato de 4-[4-amino-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (0,21 g, 91%).

Agitou-se uma solução contendo 4-[4-amino-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (50 mg, 0,133 mmol), cloreto de benzoíla (40 mg, 0,284 mmole) em 1 mL de piridina durante 18 horas à temperatura

ambiente. Fez-se evaporar o solvente a vácuo e agitou-se o resíduo durante 18 horas com NaOH a 2N (1 mL). Concentrou-se a mistura de reação a vácuo e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (27 mg, 42%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 6,65-6,76 (m, 2H), 7,07-7,24 (m, 3H), 7,44-7,76 (m, 6H), 7,94 (d, J = 6,62 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,43 (s, 1H).

Exemplo 131

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido furano-2-carboxílico

Fez-se reagir uma solução de 4-[4-amino-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol e cloreto de 2-furoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 130, empregando-se cloreto de 2-furoíla em vez de cloreto de benzoíla, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (17 mg, 28%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 6,59-6,83 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 3H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,91-8,04 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Exemplo 132

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzeno-sulfonamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 9B (340 mg, 2,31 mmol), e 4-(2-amino-4-nitro-fenilsulfanil)-fenol (610 mg, 2,30 mmol) em ácido acético (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, obtendo-se um óleo marrom (4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol) (0,92 g, 92%).

Uma pasta de 4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-nitro-fenilsulfanil]-fenol (0,7 g, 1,73 mmol) e Pd a 10%/C (100 mg) em ácido acético (10 mL) e metanol (10 mL) foi colocada sob uma atmosfera de balão de hidrogênio com agitação durante 20 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a pasta e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se 4-[4-amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol em forma de um sal de ácido acético

Agitou-se uma solução contendo 4-[4-amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (100 mg, 0,200 mmol), cloreto de benzeno-sulfonila (43 mg, 0,250 mmol) em 1 mL de piridina durante 18 horas à temperatura ambiente. Fez-se evaporar o solvente a vácuo e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (23 mg, 18%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,21-3,37 (m, 1H), 6,57-6,77 (m, 2H), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,04-7,21 (m, 2H), 7,21 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,51-7,71 (m, 3H), 7,80 (d, J = 6,99 Hz, 2H),

7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Exemplo 133

Éster metílico do ácido [4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-carbâmico

Agitou-se uma solução contendo 4-[4-amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol (100 mg, 0,200 mmol), cloreto de metóxi-carbonila (25 mg, 0,250 mmol) em 1 mL de piridina durante 18 horas à temperatura ambiente. Fez-se evaporar o solvente a vácuo e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (15 mg, 13%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,23-3,32 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 6,54-6,74 (m, 2H), 7,01-7,24 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,41 (bs, 1H).

Exemplo 134

Éster benzílico do ácido [4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-carbâmico

Fez-se reagir uma solução contendo 4-[4-amino-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol e cloreto de bezilóxi-carbonila de acordo com o procedimento do Exemplo 133, empregando-se cloreto de bezilóxi-carbonila em vez de cloreto de metóxi-carbonila que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (27 mg,

21%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,18-3,40 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,47-6,74 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,30-7,47 (m, 6H), 7,65 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

Exemplo 135

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir 3,3-dimetil-2-butanona de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 8A-8E, obtendo-se N'-(6-terc-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina.

Fez-se reagir o produto do Exemplo 13C com N'-(6-terc-butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina usando-se o procedimento do Exemplo 13D, empregando-se N'-(6-terc-Butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o éster *terc*-butílico do ácido (4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir, usando-se o procedimento do Exemplo 13E, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC usando-se TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (15 mg, 7%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,45 (s, 9H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 9,05

(m, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,61 (bs, 1H); MS (ESI)+ m/z 598/600 (M+H)+.

Exemplo 136

Éster metílico do ácido 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzóico

Exemplo 136A

Éster metílico do ácido 4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico

A uma solução de 4-metóxi tiofenol (5 mL, 40,7 mmol) e 3-nitro-4-clorobenzoato de metila (10,52 g, 48,8 mmol) em DMF (40 mL) acrescentou-se $CsCO_3$ (26,5 g, 81,4 mmol) e aqueceu-se a mistura de reação a 50°C durante 3 horas. Depois de se ter resfriado, verteu-se a solução em água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre $MgSO_4$, filtraram-se, e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título depois de cromatografia sobre gel de sílica usando-se acetato de etila/hexanos como eluente (10,93 g, 80%).

Exemplo 136B

Éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzóico

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 136A, pó de ferro e cloreto de amônio em uma solução de metanol, tetraidrofurano, e água até refluxo. Filtrou-se a mistura resultante, e concentrou-se o filtrado. Acrescentou-se então acetato de etila, agitou-se, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (7,16 g, 90%).

Exemplo 136C

Éster metílico do ácido 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzóico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 136B (1,58 g, 5,5 mmol) e o produto do Exemplo 8E (1,18 g, 5,5 mmol) em ácido acético (10 mL) a 140°C durante 1 hora. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e concentrou-se então a vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando-se metanol 4% em diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (1,16 g, 46%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,29 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,89-6,98 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57-7,67 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 7,85-7,98 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,17 (s, 1H); MS (ESI)+ m/z 461 (M+H)+.

Exemplo 137

N-(3-Hidróxi-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Exemplo 137A

Ácido 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzóico

Ao produto do Exemplo 136C (1,56 g, 3,4 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) acrescentou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N (10 mL, 10 mmol) e aqueceu-se a mistura de reação a 0°C durante 3 horas. Depois de se ter resfriado a mistura de reação até a temperatura ambiente, ajustou-se o pH para 6,5 com uma solução aquosa de ácido

clorídrico a 1N e removeu-se o precipitado resultante por filtração a vácuo. Secou-se o produto a alto vácuo de um dia para o outro, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (643 mg, 42%).

Exemplo 137B

Cloreto de 3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzoíla

Tratou-se o produto do Exemplo 137A (500 mg, 1,120 mmol) em diclorometano (10 mL) com cloreto de oxalila (0,115 mL, 1,344 mmol) e 1 gota de DMF. Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e concentrou-se então a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom que foi usado sem outra manipulação.

Exemplo 137C

N-(3-Hidróxi-4-metil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Tratou-seu uma solução de 5-amino-o-cresol (20,4 mg, 0,1655 mmol) e do produto do Exemplo 137B (70mg, 0,1655 mmol) em diclorometano (4 mL) com trietilamina (0,025 mL, 0,1806 mmol) à temperatura ambiente. Agitou-se a solução resultante durante 18 horas. Lavou-se então a mistura de reação com água e salmoura, e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre $MgSO_4$, concentraram-se a vácuo, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando-se metanol e diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (55 mg, 65%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,07 (s, 3H),

3,17-3,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,86-7,10 (m, 5H), 7,30-7,46 (m, 3H), 7,64 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,72-7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,43-8,68 (m, 1H), 8,77-8,97 (m, 1H), 9,27-9,46 (m, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,21-10,40 (m, 1H); MS (APCI) m/z 552 (M+H)+.

Exemplo 138

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-N-p-tolil-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 137B (70 mg, 0,1505 mmol) com p-tolidina (16 mg, 0,1505 mmol), trietilamina (0,025 mL, 0,1806 mmol) e diclorometano (4 mL) seguindo-se o procedimento do Exemplo 137C, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado após cromatografia (64 mg, 80%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,17-3,30 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)+.

Exemplo 139

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com 4-bromoanilina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se 4-bromoanilina em vez de 5-amino-o-cresol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado após cromatografia sobre gel de sílica (109 mg, 85%).

Exemplo 140

N-(3-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com 3-bromoanilina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se 3-bromoanilina em vez de 5-amino-o-cresol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois de cromatografia sobre gel de sílica (50 mg, 38%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,16-3,30 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); MS (APCl) m/z 602 (M+H)+.

Exemplo 141

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-N-m-tolil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com m-toluidina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se m-toluidina em vez de 5-amino-o-cresol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado após cromatografia sobre gel de sílica (56 mg, 70%). ^{1}H RMN (300 MHz1 DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,15-3,29 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,12-7,37 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 11,40 Hz, 1H), 7,99 (s,

1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,87 (s5 1H), 10,21 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)+.

Exemplo 142

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metóxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com m-anisidina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por m-anisidina, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois de cromatografia sobre gel de sílica (60 mg, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17-3,29 (m3 1H), 3,74 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,68 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,31-7,50 (m, 5H), 7,68 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H); MS (APCI) m/z 552 (M+H)+.

Exemplo 143

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metóxi-fenil)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com o-anisidina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por o-anisidina, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado após cromatografia sobre gel de sílica (120 mg, 67%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,92-7,05 (m, 4H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz,

2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,44 (s, 1H); MS (APCI) m/z 553 (M+H)+.

Exemplo 144

3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-N-o-tolil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com o-toluidina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por o-toluidina, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois de cromatografia sobre gel de sílica (74 mg, 92%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,91 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,50-7,72 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)+.

Exemplo 145

3-(7-Etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-N-m-tolil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 141 de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 141, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 50%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J =

6,99 Hz, 6H), 2,21 (s, 3H), 3,22-3,41 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 9,01 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,00 (s, 1H); MS (APCI) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 146

N-(2-Hidróxi-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 143 de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 143, obtendo-se um resíduo que foi purificado por trituração com metanol e éter dietílico, obtendo-se o composto título (26 mg, 55%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,21-3,43 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,02 (s, 1H); MS (APCI) m/z 524 (M+H)+.

Exemplo 147

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 144 de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 144, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético

(24 mg, 50%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,11 (s, 3H), 3,21-3,43 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 6,79-6,92 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H); MS (APCl) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 148

4-(4-Metóxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

Exemplo 148A

Éster metílico do ácido 4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 136B (2,67 g, 9,23 mmol) e o produto do Exemplo 9B (1,72 g, 9,23 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 136C, substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando-se metanol a 4% em diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (1,79 g, 45%).

Exemplo 148B

4-(4-Metóxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

A uma solução de o-toluidina (0,208 mL, 1,94 mmol) em tolueno (10 mL) acrescentou-se $AlMe_3$ (0,97 mL, 1,94 mmol) e agitou-se a mistura de reação durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, acrescentou-se o produto

do Exemplo 148A (140 mg, 0,324 mmol) em uma porção e fez-se refluir a mistura de reação durante 3 horas. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e verteu-se em uma solução em rápida agitação de sal de Rochelle. Depois de se ter agitado a solução de um dia para o outro à temperatura ambiente, extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre $MgSO_4$, e concentraram-se a vácuo em um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando-se metanol em diclorometano como eluente, obtendo-se o composto título (106 mg, 65%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,21 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz3 2H), 7,11-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS (APCI) m/z 508 (M+H)+.

Exemplo 149

4-(4-Metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-o-tolil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 148B de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 148B, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (26 mg, 55%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,21 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,07-7,26 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (s,

1H), 8,59 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,19 (s, 1H); MS (APCI) m/z 494 (M+H)+.

Exemplo 150

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-p-tolil-benzamida

Combinou-se o composto do Exemplo 138 (50 mg, 0,0933 mmol) com BBr_3 (0,4 mL, 0,4 mmol) e diclorometano (4 mL) durante 30 minutos à temperatura ambiente. Extinguiu-se a reação com a adição de metanol (5 mL) e concentrou-se então a vácuo, obtendo-se um óleo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (20 mg, 41%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d5 J = 6,62 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,17-3,30 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,00 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS (APCI) m/z 536 (M+H)+.

Exemplo 151

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-1-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilidenoamino)-benzamida

Agitou-se o produto do Exemplo 100 (114 mg, 0,15 mmol), iodeto de metila (9 µL, 0,15 mmol) e carbonato de césio (48 mg, 0,15 mmol) em DMF (3 mL) à temperatura ambiente durante 16 horas. Acrescentou-se a mistura a água, ajustou-se o pH para 3 por HCl a 1M, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Acrescentou-se o resíduo em tetraidrofurano

(5 mL) e água (5 mL), acrescentando-se então hidróxido de sódio (0,6 mL, 1N) à solução. Aqueceu-se mistura a 60°C durante 1 hora, resfriou-se, ajustou-se o pH para 3 por HCl a 1M, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. O resíduo foi purificado com gel de sílica, eluindo-se com metanol a 1% em diclorometano até metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título (50 mg, 56%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,84 Hz, 6H), 3,14 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 6,64 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,30, 1,95 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 599 601 (M+H)+.

Exemplo 152

Éster 4-[4-fenilsulfoniloxi-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-cicloexa-1,3-dienilsulfanil)-fenílico do ácido benzeno-sulfônico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 153C (65 mg, 0,180 mmol) com cloreto de benzeno sulfonila (0,046 mL, 0,36 mmol), e trietilamina (0,066 mL, 0,468 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) à temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, verteu-se a mistura em água, (10 mL) e extraiu-se a solução resultante com acetato de etila (3 x 10 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo e purificaram-se por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (19 mg, 14%). ^{1}H

RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 6,92 (m, 4H), 7,19 (m, 4H), 7,62 (m, 6H), 7,81 (m, 5H), 7,92 (m, 2H), 9,01 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 643 (M+H)+.

Exemplo 153

Éster 4-(4-terc-butóxi-carboniloxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil *terc*-butílico do ácido carbônico

Exemplo 153A

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenol

Aqueceu-se uma solução de 4-cloro-3-nitro-fenol (2,0 g, 11,52 mmol), 4-hidróxi-tiofenol (1,45 g, 11,52 mmol) e carbonato de césio (11,26 g, 34,56 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 mL) a 100°C durante 4 horas. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, acrescentou-se uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N (150 mL) e extraiu-se a solução resultante com acetato de etila (2 x 100 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica usando-se hexanos/acetato de etila como eluente para se obter o produto título em forma de um sólido laranja vivo (1,35 g, 45%).

Exemplo 153B

3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 153A (1,34 g, 5,09 mmol) com ferro (1,42 g, 25,48 mmol) e cloreto de amônio (409 mg, 1,5 mmol) em 20 mL de EtOH/ 20 mL de THF/ 6

mL de água seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (1,168 g, 97%).

Exemplo 153C

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 153B (380 mg, 1,63 mmol) com o produto do Exemplo 29A (284 mg, 1,63 mmol) usando-se o procedimento do Exemplo 29E, substituindo-se o produto do Exemplo 29D pelo produto do Exemplo 153B, obtendo-se um sólido que foi triturado com metanol, obtendo-se o composto título (209 mg, 35%).

Exemplo 153D

Éster 4-(4-terc-butóxi-carboniloxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil-*terc*-butílico do ácido carbônico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 153C (195 mg, 0,539 mmol) com dicarbonato de di-*terc*-butílico (234 mg, 1,078 mmol), trietil amina (0,165 mL, 1,19 mmol), e 4-dimetilamino-piridina (2 mg) em diclorometano (5 mL), tetraidrofurano (3 mL) e dimetil formamida (1 mL) à temperatura ambiente durante 16 horas. Em seguida, verteu-se a mistura em água (10 mL) e extraiu-se a solução resultante com acetato de etila (3 x 10 mL), secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título (256 mg, 84%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,47 (s, 9H), 1,49 (s, 9H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,63 (m, 1H),

8,61 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 10,27 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 563 (M+H)+.

Exemplo 154

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

Exemplo 154A

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[2-nitro-4-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19C (290 mg, 0,546 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL) com 2-amino-5-trifluormetil-1,3,4-tiadiazol (102 mg, 0,601 mmol) e diisopropiletilamina (0,143 mL, 0,819 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16 horas. Diluiu-se a reação com acetato de etila (100 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), água (2 x 25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com cloreto de metileno resultou no composto título (308 mg, 85%).

Exemplo 154B

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 154A (307 mg, 0,463 mmol), cloreto de amônio (162 mg, 3,03 mmol), e pó de ferro (159 mg, 2,845 mmol) em uma mistura de água (3 mL),

etanol (6 mL) e tetraidrofurano (6 mL) a 90°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o produto em forma de um sólido amarelo claro (224 mg, 76%).

Exemplo 154C

Éster 9H-fluoren-9-ilmetil do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluormetil-[1,3,4] tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (75,8 mg, 0,3503 mmol) e do produto do Exemplo 154B (222 mg, 0,3503 mmol) em ácido acético (8 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1,5 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo em alto vácuo, purificando-se em seguida por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etila a 30%/cloreto de metileno, em seguida com metanol a 3%/cloreto de metileno, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (116 mg, 41%).

Exemplo 154D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 154C (114 mg, 0,1416 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) com uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (11,9 mg, 0,2833 mmol) em água (2 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 65°C durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL) e água (50 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa para 5-6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A trituração do resíduo com metanol a 3%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (57 mg, 69%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,08-3,51 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,10 (d, J = 8,82 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 583 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 581 (M-H)-.

Exemplo 155

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

Exemplo 155A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-ciclopentilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 162b (50 mg, 0,0824 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (1 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, e tratou-se com ciclopentilamina (8,4 mg, 0,0989 mmol), 3-(dietóxi-fosforilóxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (49,3 mg, 0,1648 mmol), e trietilamina (0,034 mL, 0,2472 mmol). Agitou-se a reação à temperatura ambiente durante 16 horas e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 4%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (41 mg, 74%).

Exemplo 155B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-ciclopentil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 155A (39,9 mg, 0,0592 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) com uma solução de hidróxido de sódio (5,9 mg, 0,148 mmol) em água (1 mL), aquecendo-se então a 60°C durante 1 hora. Resfriou-se então a reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etila (50 mL) e água (25 mL). Ajustou-se o pH da fase aquosa para 5 com solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 4%/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido branco (19 mg, 64%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,43-1,58 (m, 4H), 1,59-1,75 (m, 2H), 1,78-1,96 (m, 2H), 3,12-3,32 (m, 1H), 4,11-4,26 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 9,01 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,21 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 499 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 497 $(M-H)^-$.

Exemplo 156

Éster 2-dimetilamino-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 2-dimetilamino-etanol (50 µL, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (48 mg, 52%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,88 (s, 6H), 3,28 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,43 (t, J = 4,95 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,98(s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 700 702 (M+H)+.

Exemplo 157

Éster 2-morfolin-4-il-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 2-morfolin-4-il-etanol (60 µL, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (30 mg, 35%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,46 (m, 11H), 4,45 (t, J = 4,95 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 742 744 (M+H)+.

Exemplo 158

Éster 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (68 µL, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com

acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (26 mg, 27%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,41 Hz, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 4,19 (t, J = 6,43Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 11,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 740 742 (M+H)+.

Exemplo 159

Éster 1-metil-piperidin-3-ilmetílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), (1-metil-piperidin-3-il)-metanol (65 mg, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (36 mg, 37%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm:. 1,20 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,78 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,79 (d, J = 4,04 Hz, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 4,02 (m,

2H), 7,07 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 740 742 (M+H)+.

Exemplo 160

Éster 3-dimetilamino-propílico do ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 3-dimetilamino-propan-1-ol (59 µL, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (31 mg, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,01 (m, 2H), 2,81 (d, J = 4,41 Hz, 6H), 3,16 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,25 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 714 716 (M+H)+.

Exemplo 161

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 161A

N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma solução de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (1,336 g, 6,681 mmol) em piridina anidra (30 mL) com 2-amino-5-terc-butiltiazol (1,044 g, 6,681 mmol) e agitou-se a reação à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e secou-se o resíduo em uma bomba a vácuo. O resíduo foi absorvido em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (4 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila a 5%/cloreto de metileno, resultou no composto título (1,76 g, 78%).

Exemplo 161B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-*terc*-butil-tiazol-2-il)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 161A (500 mg, 1,472 mmol), 4-aminotiofenol (350 mg, 2,796 mmol) e acetato de sódio anidro (604 mg, 7,36 mmol) em etanol anidro (15 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o etanol por evaporação rotativa. O resíduo foi repartido entre água (50 mL) e acetato de etila (100 mL), e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 50 mL) e salmoura (50

mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração do sólido com acetato de etila a 4%/cloreto de metileno (25 mL) resultou no composto título (452 mg, 72%).

Exemplo 161C

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 161B (226 mg, 0,5274 mmol) em cloreto de metileno anidro (5 mL) com cloreto de 9-fluorenil metóxi-carbonila (164 mg, 0,6329 mmol) e piridina anidra (0,085 mL, 1,055 mmol), e agitou-se a solução amarela resultante sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante 3 horas. Diluiu-se a reação com acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (338 mg, 98%).

Exemplo 161D

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 161C (336 mg, o0,516 mmol), cloreto de amônio (181 mg, 3,382 mmol), e pó de ferro (177 mg, 3,175 mmol) em uma mistura de água (3 mL), etanol (6 mL) e tetraidrofurano (6 mL) a 90°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila

(100 mL), e lavou-se com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o produto em forma de um sólido amarelo claro (290 mg, 90%).

Exemplo 161E

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (100,4 mg, 0,4643 mmol) e do produto do Exemplo 161D (288,2 mg, 0-4643 mmol) em ácido acético (6 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo em alto vácuo, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etila a 20%/cloreto de metileno, e em seguida com acetato de etila a 50%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (125 mg, 34%).

Exemplo 161F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 161E (123,4 mg, 0,1558 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) com uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (13 mg, 0,3116 mmol) em água (2 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 65°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a

temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL) e água (30 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 4%/cloreto de metileno resultou no composto título (58 mg, 65%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) ppm: 1,28 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17-3,34 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,88-7,98 (dd, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 570 (M+H), (ESI-) m/z 568 $(M-H)^-$.

Exemplo 162

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Exemplo 162A

Ácido 3-nitro-4-[4-(2,2,2-tricloro-etóxi-carbonilamino)-fenilsulfanil]-benzóico

A uma solução de ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico (4,0 g, 13,8 mmol) em 75 mL de CH_2Cl_2 acrescentou-se gota a gota à temperatura ambiente bis (trimetilsilil)acetamida (6,73 mL, 27,6 mmol) durante 10 minutos. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora. Acrescentou-se piridina (2,23 mL,

27,6 mmol) à mistura de reação e em seguida gota a gota uma adição de cloroformiato de TROC (2,04 mL, 15,2 mmol). Depois de se ter agitado durante 2 horas, concentrou-se a mistura de reação a vácuo, diluiu-se com 200 mL de água e o pH foi ajustado para 3,0 com HCl a 1N. Decantou-se a solução aquosa e absorveu-se o resíduo em CH_2Cl_2 e filtrou-se fora o precipitado amarelo resultante, obtendo-se o composto título (5,14 g, 80%).

Exemplo 162B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido [4-(4-clorocarbonil-2-nitro-fenilsulfanil)-fenil]-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 162a (2,0 g, 42,9 mmol) em cloreto de tionila (10 mL) contendo 1 gota de dimetilformamida e até refluxo durante 3 horas. Resfriou-se e concentrou-se a vácuo e secou-se a alto vácuo de um dia para o outro. O composto título foi usado sem outra purificação.

Exemplo 162C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{4-[(3-flúor-fenil)-metil-carbamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 162b (0,25 g, 0,516 mmol) e (4-flúor-fenil)-metil-amina (71 mg, 0,568 mmol) em tolueno (20 mL) até refluxo durante 3 horas. Depois de se ter resfriado a solução, concentrou-se a mistura de reação a vácuo, obtendo-se o composto título (295 mg, 99% rendimento) em forma de um sólido amarelo pálido.

Exemplo 162D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{2-amino-4-[(4-flúor-fenil)-metil-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

O produto do Exemplo 162c (295 mg, 0,516 mmol) foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título que foi isolado em forma de um sólido branco (205 mg, rendimento de 73%).

Exemplo 162E

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-[(4-flúor-fenil)-metil-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 162d (205,2 mg, 0,3780 mmol) e o produto do Exemplo 8E (81,8 mg, 0,3780 mmol) em 10 mL de ácido acético a 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e concentrou-se então a vácuo, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4% em diclorometano, obtendo-se o composto título que foi isolado em forma de um sólido branco (175 mg, 65% rendimento).

Exemplo 162F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 162D (70 mg, 0,0980 mmol) em THF (10 mL) com NaOH a 1N (1 mL, 1,00 mmol) e aqueceu-se a mistura de reação a 55°C durante 1 hora. Resfriou-se a mistura de reação e concentrou-se a vácuo para se remover THF. Ajustou-se o pH para 6,0 com HCL a 1N e

removeu-se o precipitado resultante por filtração a vácuo e secou-se a alto vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo pálido (45 mg, 85% rendimento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 6,52-6,67 (m, 3H), 6,94-7,11 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,41 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H); MS (ESI) m/z 539 (M+H)+.

Exemplo 163

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-benzamida

O composto título é produzido pelos procedimentos do Exemplo 162, substituindo-se (4-flúor-fenil)-metil-amina no Exemplo 162C por 2-amino-5-metil-tiazol.

Exemplo 164

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-il)-benzamida

O composto título é produzido pelos procedimentos do Exemplo 162, substituindo-se (4-flúor-fenil)-metil-amina no Exemplo 162C por 2-amino-4-metil-tiazol.

Exemplo 165

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Exemplo 165A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{4-[(4-flúor-fenil) -metil-carbamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Fez-se reagir o composto do Exemplo 162b (250 mg, 0,516 mmol) e 4-flúor-fenilamina (71 mg, 0,568 mmol)

seguindo-se o procedimento do Exemplo 162C, obtendo-se o composto título que foi usado sem outra manipulação.

Exemplo 165B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{2-amino-4-[(4-flúor-fenil)-metil-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

O produto do Exemplo 165A (295 mg, 0,516 mmol) foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (205 mg, 73% rendimento)

Exemplo 165C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-[(4-flúor-fenil)-metil-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 8E (48 mg, 0,221 mmol) e o do Exemplo 165B (120 mg, 0,221 mmol) em ácido acético (6 mL) e fez-se reagir como em 614E, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo claro (83 mg, 54%)

Exemplo 165D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 165C (83 mg, 0,1162 mmol) com NaOH como no Exemplo 162F, obtendo-se o composto título 617D (46 mg, 74%) em forma de um sólido amarelo. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 6,52-6,67 (m, 3H), 6,94-7,11 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,41 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H); MS (ESI) m/z 539 (m+ H)+.

Exemplo 166

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 166A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-nitro-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 162B (300 mg, 0,6197 mmol) e [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (62 mg, 0,6197 mmol) em tolueno (10 mL) como no Exemplo 162C, obtendo-se o composto título (340 mg, 100% de rendimento).

Exemplo 166B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

O produto do Exemplo 166A (340 mg, 0,6197 mmol) foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento no Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (231 mg, 72% rendimento) em forma de um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 4,94 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 7,14-7,35 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 9,22 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); MS (ESI) m/z 520 (M+H)+.

Exemplo 167

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-isotiazol-5-il)-benzamida

Exemplo 167A

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(3-metil-isotiazol-5-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19C (290 mg, 0,546 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL) com cloridrato de 5-amino-3-metilisotiazol (90,5 mg, 0,6008 mmol) e diisopropil-etilamina (0,238 mL, 1,365 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 18 horas. Diluiu-se a reação com acetato de etila (100 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), água (2 x 25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (202 mg, 61%).

Exemplo 167B

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-metil-isotiazol-5-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 167A (200 mg, 0,328 mmol), cloreto de amônio (115 mg, 2,152 mmol), e pó de ferro (113 mg, 2,021 mmol) em uma mistura de água (2 mL), etanol (4 mL) e tetraidrofurano (4 mL) a 90°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (50 mL), e lavou-se com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 5%/cloreto de metileno resultou no produto em forma de um sólido cor de ouro (114 mg, 60%).

Exemplo 167C

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-isotiazol-5-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (42 mg, 0,1939 mmol) e do produto do Exemplo 167B (112,2 mg, 0,1939 mmol) em ácido acético (4 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo em alto vácuo, purificando-se então por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila a 30%/cloreto de metileno, e em seguida com metanol a 4%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (119 mg, 82%).

Exemplo 167D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-isotiazol-5-il)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 167C (117 mg, 0,156 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) com uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (13,1 mg, 0,312 mmol) em água (2 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 70°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (50 mL) e água (25 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro,

filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 5%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (58,5 mg, 71%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,33 (s, 3H), 3,14-3,30 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,17 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 528 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 526 $(M-H)^-$.

Exemplo 168

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Exemplo 168A

1-(1-Bromo-etil)-4-flúor-benzeno

A uma solução de 1-(3-bromo-fenil)-etanol (7,0 g, 34,0 mmol) em diclorometano (40 mL) acrescentou-se gota a gota tribrometo fosforoso (77 g, 34,0 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Verteu-se a reação sobre gelo/água. Tornou-se a fase aquosa básica com bicarbonato de sódio. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com água, salmoura, e secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (7,8 g, 80%).

Exemplo 168B

4-[1-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-1-cloro-2-nitro-benzeno

Ao Exemplo 168A (7,8 g, 30 mmol) em DMF (50 mL) acrescentou-se 4-cloro-3-nitro-fenol (5,14 g, 30,0 mmol), e K_2CO_3 (8,18 g, 60 mmol). Aqueceu-se a mistura a 80°C durante 16 horas. Resfriou-se a reação e verteu-se em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2x) e lavaram-se as fases combinadas com água, salmoura, e secou-se sobre sulfato de sódio. Concentrou-se a fase orgânica a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com (hexanos/acetato de etila 90:10), obtendo-se o composto título (7,0 g, 66%).

Exemplo 168C

4-{4-[1-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenol

Ao Exemplo 168B (5,0 g, 14,0 mmol) em DMF (50 mL) acrescentou-se 4-mercaptofenol (1,7 g, 14,0 mmol), e K_2CO_3 (3,8 g, 28 mmol). Aqueceu-se a mistura a 80°C durante 16 horas. Resfriou-se a reação e verteu-se em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2x) e lavaram-se as fases combinadas com água, salmoura, e secaram-se sobre sulfato de sódio. Concentrou-se a fase orgânica a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com (hexanos/acetato de etila/metanol 75:15:5), obtendo-se o composto título (5,2 g, 83%).

Exemplo 168D

4-{2-Amino-4-[1-(3-bromo-fenil)-etóxi]-fenilsulfanil}-fenol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 168c (5,4 g, 12,2 mmol) com Fe e NH_4Cl conforme descrito no Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (3,6 g, 76%).

Exemplo 168E

4-[4-[1-(3-Bromo-fenil)-etóxi]-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 29A (125 mg, 0,72 mmol) com o do Exemplo 168D (298 mg, 0,72 mmol) em ácido acético (10 mL) a 125°C em um tubo lacrado durante 5 minutos, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (120 mg, 31%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,54 (d, J = 6,25 Hz, 3H), 5,52 (q, J = 6,25 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,65 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 545 (M-H)-.

Exemplo 169

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 174A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, substituindo-se o produto do Exemplo 100C pelo produto do Exemplo 174A, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título (127 mg, 55%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,28 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,79 (dt, J =

8,73, 3,13Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,82, 3,68 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Exemplo 170

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 175A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, substituindo-se o produto do Exemplo 100C pelo produto do Exemplo 175A, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com 2% metanol em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,08-3,29 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,51-7,70 (m, 3H), 7,92 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 9,01, 2,02 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,26 (s, 1H).

Exemplo 171

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 173A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 173A em vez do

produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,14-3,29 (m, J = 9,19 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,53-7,78 (m, J = 8,09, 2,21 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

Exemplo 172

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-fenil)-benzamida

Exemplo 172A

Cloreto de 4-flúor-3-nitro-benzoíla

O composto título foi preparado a partir do ácido 4-flúor-3-nitro-benzóico (1,00 g, 5,40 mmol) dissolvido em dicloroetano (25 mL) ao qual se acrescentou $SOCl_2$ (6,427 g, 54,02 mmol). Esta mistura foi aquecida até 80°C durante 12 horas quando se removeu todo o solvente a vácuo e levou-se o óleo bruto para a etapa seguinte sem purificação (1,10 g, 100%).

Exemplo 172B

4-Flúor-3-nitro-N-(4-trifluormetil-fenil)-benzamida

Preparou-se o composto título dissolvendo-se 4-trifluormetil-fenilamina (475 mg, 2,95 mmol) em THF (20 mL) à temperatura ambiente. A esta solução acrescentou-se a base

de Hunig (762 mg, 5,86 mmol), sendo então acrescentada gota a gota uma solução do produto do Exemplo 172A (600 mg, 2,95 mmol) em THF (10 mL) durante 5 minutos. Depois de completada a adição, deixou-se a mistura de reação se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora e verteu-se em água, sendo o composto título coletado por filtração (900 mg, 93%).

Exemplo 172C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-nitro-4-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 172B (215 mg, 0,655 mmol) em DMSO (30 mL) ao qual se acrescentou KOH (75 mg, 1,31 mmol) e éster terc-butílico do ácido (4-hidróxi-fenil)-carbâmico (137 mg, 0,655 mmol). Aqueceu-se então a mistura de reação a 80°C durante 2 horas, sendo então a mistura de reação resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água, sendo então o composto título coletado por filtração (240 mg, 78%).

Exemplo 172D

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172C com Fe e NH_4Cl de acordo com o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (204 mg, 90%).

Exemplo 172E

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluormetil-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e o produto do Exemplo 172d (204 mg, 0,462 mmol) em HOAc e colocaram-se em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Removeu-se o solvente sob uma corrente de N_2 e o óleo bruto foi levado à frente sem outra purificação.

Exemplo 172F

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-fenil)-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 172E em uma mistura de TFA em DCM a 1:1 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (85 mg, 36%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,75 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 7,21 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,46 Hz, 3H), 8,56 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,37 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 559 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 557 (M+TFA-H)-.

Exemplo 173

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

Exemplo 173A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de 2-amino-5-metilpiridina com o produto do Exemplo 162E usando-se o procedimento

do Exemplo 10A, obtendo-se éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenil-sulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir de acordo com as condições descritas no Exemplo 100C para se obter o produto título.

Exemplo 173B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 173A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 173A em vez do produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título.

Exemplo 173C

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 173B em tetraidrofurano e água (1: 1) acrescentou-se NaOH a 1M (5 equiv). Aqueceu-se a solução a 60°C durante 40 minutos, resfriou-se, ajustou-se o pH para 6 com solução aquosa do ácido clorídrico a 1N e extraiu-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4% em diclorometano, obtendo-se o composto

título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,14-3,29 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,64 (d, J = = 8,09 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 8,27, 1,29 Hz, 1H), 7,97-8,11 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,50-8,61 (m, 1H), 8,89, (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).

Exemplo 174

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-flúor-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 174A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de 2-amino-5-fluorpiridina com o produto do Exemplo 162E usando-se o procedimento do Exemplo 10A, obtendo-se éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir de acordo com as condições descritas no Exemplo 100C para se obter o produto título.

Exemplo 174B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 174A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 174A em vez do produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi

purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título (127 mg, 55%).

Exemplo 174C

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-flúor-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 174B em tetraidrofurano e água (1:1) acrescentou-se NaOH a 1M (5 equiv). Aqueceu-se a solução a 60°C durante 40 minutos, resfriou-se, ajustou-se o pH para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N e extraiu-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,15-3,29 (m, J = 6,89, 6,89, 6,89, 6,89 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 8,64, 2,94 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 9,19, 4,04 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Exemplo 175

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-benzamida

Exemplo 175A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-Amino-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de 2-amino-5-trifluormetil-piridina com o produto do Exemplo 162E usando-se o procedimento do Exemplo 10A, obtendo-se éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-nitro-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir de acordo com as condições descritas no Exemplo 100C para se obter o produto título.

Exemplo 175B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 175A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 175A em vez do produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título.

Exemplo 175C

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 175B em tetraidrofurano e água (1:1) acrescentou-se NaOH a 1M (5 equiv). Aqueceu-se a solução a 60°C durante 40 minutos,

resfriou-se, ajustou-se o pH para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N e extraiu-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,15-3,29 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,82, 1,47 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

Exemplo 176

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metóxi-fenil)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos do Exemplo 174, substituindo-se no Exemplo 174A 2-amino-5-fluorpiridina por 4-metóxi-anilina.

Exemplo 177

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-cicloexil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 177A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-cicloexilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 162B (50 mg, 0,0824 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (1,5 mL) sob uma

atmosfera de nitrogênio, e tratou-se com cicloexilamina (8,2 mg, 0,0824 mmol), 3-(dietóxi-fosforilóxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (49,3 mg, 0,1648 mmol), e trietilamina (0,034 mL, 0,2472 mmol). Agitou-se a reação à temperatura ambiente durante 16 horas e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Diluiu-se a reação com acetato de etila (50 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de carbonato de sódio a 10% (2 x 25 mL), água (25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4%/cloreto de metileno resultou no composto título (45 mg, 79%).

Exemplo 177B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-cicloexil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 177A (43 mg, 0,0625 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) com uma solução de hidróxido de sódio (6,2 mg, 0,156 mmol) em água (1 mL), e aqueceu-se a 60°C durante 30 minutos. Resfriou-se então a reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etila (50 mL) e água (25 mL). Ajustou-se o pH da fase aquosa para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com

metanol a 4%/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido branco (16 mg, 50%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,00-1,37 (m, 5H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,65-1,89 (m, 4H), 3,15-3,31 (m, 1H), 3,64-3,81 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,82 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 513$(M+H)^+$, (ESI-) m/z 511 $(M-H)^-$.

Exemplo 178

4-(4-Amino-3-flúor-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título seguindo-se o procedimento Troc do Exemplo 100A-C, empregando-se 4-amino-3-fluorfenol em vez de 4-aminofenol. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica (3% metanol em diclorometano), obtendo-se o composto título (0,11 g, 65%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,14-3,27 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,45-6,86 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,53 (d, J = = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 587 $(M+H)^+$.

Exemplo 179

[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

Exemplo 179A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(2,6-dimetil-morfolino-4-carbonil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

O produto do Exemplo 162B (75 mg, 0,1236 mmol) Dissolveu-se em N,N-dimetilformamida anidra (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, e tratou-se com cis-2,6-dimetil-morfolina (16,1 mg, 0,1359 mmol), 3-(dietóxi-fosforilóxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (74 mg, 0,2472 mmol), e trietilamina (0,052 mL, 0,3707 mmol). Agitou-se a reação à temperatura ambiente durante 16 horas, diluindo-se então com acetato de etila (50 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de carbonato de sódio a 10% (2 x 25 mL), água (25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 3%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (58 mg, 67%).

Exemplo 179B

[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 179A (56 mg, 0,0795 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) com uma solução de hidróxido de sódio (8 mg, 0,1988 mmol) em água (1 mL), e aqueceu-se a 60°C durante 30 minutos. Resfriou-se então a reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de

etila (50 mL) e água (25 mL). Ajustou-se o pH da fase aquosa para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, separaram-se as fases, e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 5%/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido esbranquiçado (18 mg, 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6/TFA) δ ppm: 0,91-1,25 (m, 6H), 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,70-2,97 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,45-3,64 (m, 4H), 4,20-4,52 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 7,60 (d, J = I,84 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,82 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 529 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 527 $(M-H)^-$.

Exemplo 180

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 181A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 181A em vez do produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com 2% metanol em diclorometano, obtendo-se o composto título (160 mg, 50%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 4,97 (s, 2H), 7,00 (d, J = 8,46

Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,55-7,71 (m, J = 11,40, 8,46 Hz, 3H), 7,96 (dd, J = 8,09, 2,21 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Exemplo 181

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 181A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de 5-terc-butil-[1,3,4] tiadiazol-2-ilamina com o produto do Exemplo 162 e usando-se o procedimento do Exemplo 10A, obtendo-se éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que se fez reagir de acordo com as condições descritas no Exemplo 100C para se obter o produto título.

Exemplo 181B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 181A com o produto do Exemplo 8E usando-se o procedimento do Exemplo 100D, empregando-se o produto do Exemplo 181A em vez do produto do Exemplo 100C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se

com metanol a 2% em diclorometano, obtendo-se o composto título (160 mg, 50%).

Exemplo 181C

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 181B em tetraidrofurano e água (1:1) acrescentou-se NaOH a 1M (5 equiv). Aqueceu-se a solução a 60°C durante 40 minutos, resfriou-se, ajustou-se o pH para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N e extraiu-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4%em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 3,16-3,30 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,10 (d, J = I,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

Exemplo 182

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-fenotilcarbamoil-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Ao produto do Exemplo 162A (60 mg, 0,1 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (19 mg, 0,1 mmol), hidrato de 1-hidróxi-benzotriazol (13,5

mg, 0,1 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,1 mmol) em 3 mL de DMF anidro acrescentou-se fenetilamina (36 mg, 0,3 mmol). Depois de 18 horas à temperatura ambiente, diluiu-se a reação com água, neutralizou-se com HCl a 1N, e extraiu-se em acetato de etila. Secou-se o acetato de etila com $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4% em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,82 (t, J = 7,35 Hz, 2H), 3,15-3,28 (m, 1H), 3,41-3,53 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,15-7,33 (m, 6H), 7,38 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 15,81, 8,82 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,37 (s, 1H).

Exemplo 183

Éster 3-dimetilamino-2-hidróxi-propílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), 3-dimetilamino-propano-1,2-diol (59 µL, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético

(42 mg, 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,80 (d, J = 4,41 Hz3 3H), 2,84 (d, J = 4,41 Hz, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,72 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,89 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,70 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 730 732 (M+H)+.

Exemplo 184

Éster 3-amino-propílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 100 (76 mg, 0,1 mmol), éster terc-butílico do ácido (3-hidróxi-propil)-carbâmico (85 µL, 0,5 mmol) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µL, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) a 60°C durante 1 hora. A mistura acrescentou-se carbonato de sódio saturado, extraiu-se com acetato de etila, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. O resíduo acrescentou-se diclorometano (2 mL) e ácido trifluoracético (2 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Fez-se evaporar o solvente e purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (56 mg, 61%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,43 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,77 (m, 7H), 7,98 (s, 1H),

8,76 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 686 688 (M+H)+.

Exemplo 185

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 185A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-cloro-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 162B (300 mg, 0,6197 mmol) e 4-cloro-2,6-dimetil-fenilamina (119 mg, 0,6197 mmol) em tolueno (10 mL) e fez-se reagir como no Exemplo 162C, obtendo-se o composto título que foi usado sem outra manipulação.

Exemplo 185B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-cloro-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

O produto no Exemplo 185A foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (2,3 mg, 71% de rendimento distribuído pelas etapas 640A e 640B) em forma de um sólido esbranquiçado.

Exemplo 185C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-cloro-2)6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 8E (67 mg, 0,3097 mmol) e o do Exemplo 185B (166 mg, 0,3097 mmol) em ácido acético (10 mL) e fez-se reagir como no Exemplo 162E, obtendo-se o composto título (126 mg, rendimento de 55%).

Exemplo 185D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-cloro-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Desprotegeu-se o produto no Exemplo 185C (126 mg, 0,309 mmol) com NaOH seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 162F, obtendo-se o composto título (119 mg, 68%) em forma de um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,15 (s, 6H), 3,09-3,32 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,57-7,76 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,51-8,75 (m, 1H), 8,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,62 (s, 1H); MS (ESI) m/z 570 (M+H)+.

Exemplo 186

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzamida

Exemplo 186A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma solução de Exemplo 162B (300 mg, 0,6197 mmol) e 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (71 mg, 0,6197 mmol) em tolueno (10 mL) como no Exemplo 162C para se obter o composto título em forma de um pó amarelo.

Exemplo 186B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

O produto no Exemplo 186A (0,6197 mmol) foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (254 mg, 77%) em forma de um sólido.

Exemplo 186C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 8E (67 mg, 0,3097 mmol) e o do Exemplo 186B (150 mg, 0,2815 mmol) em ácido acético (5 mL) e fez-se reagir como no Exemplo 162E, obtendo-se o composto título (134 mg, 68%).

Exemplo 187

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

Exemplo 187A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 8E (68 mg, 0,3180 mmol) e o do Exemplo 166B (150 mg, 0,2891 mmol) em ácido acético (10 mL) e fez-se reagir como no Exemplo 162E, obtendo-se o composto título (52 mg, 26%).

Exemplo 187B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

Desprotegeu-se o produto no Exemplo 187A (52 mg, 0,0750 mmol) com NaOH seguindo-se o procedimento descrito no

Exemplo 162F, obtendo-se o composto título (28 mg, 72% rendimento) em forma de um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,17-3,30 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,08-8,20 (m, 1H), 8,48-8,69 (m, 1H), 8,80-9,01 (m, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,05-10,30 (m, 1H), 12,92-13,12 (m, 1H); MS (ESI) m/z 515 (M+H)-.

Exemplo 188

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinaram-se o produto do Exemplo 8E (68 mg, 0,3180 mmol) e o do Exemplo 166B (150 mg, 0,2891 mmol) em ácido acético (10 mL) e fez-se reagir como no Exemplo 162E, obtendo-se o composto título (52 mg, 26%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,09-3,29 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,55-7,77 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 12,88-13,25 (m, 1H); MS (ESI) m/z 691 (M+H)+.

Exemplo 189

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinaram-se o produto do Exemplo 8E (67 mg, 0,3097 mmol) e o do Exemplo 186B (150 mg, 0,2815 mmol) em

ácido acético (5 mL) e fez-se reagir como no Exemplo 162E, obtendo-se o composto título (134 mg, 68%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,61 (s, 3H), 3,15-3,29 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,88-7,10 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,88-8,05 (m, 1H), 8,10-8,23 (m, 1H), 8,52-8,64 (m, 1H), 8,79-8,93 (m, 1H), 10,15-10,29 (m, 1H), 10,41 (s, 1H); MS (ESI) m/z 705, 703 (M+H)+.

Exemplo 190

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Preparou-se o composto título seguindo-se o procedimento Troc dos Exemplos 100A-C e fazendo-se reagir com a metilamidina do Exemplo 9B, empregando-se cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla em vez de cloreto de 4-bromobenzoíla. Purificou-se o produto bruto por trituração em acetato de etila/hexano a 1:1, obtendo-se o composto título (0,12 g, 69%) em forma de um sólido marrom claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,48-7,68 (m, 2H), 7,78 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 8,21-8,37 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 547 $(M+H)^+$.

Exemplo 191

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Preparou-se o composto título seguindo-se o procedimento Troc do Exemplo 100A-C e fazendo-se reagir com a metilamidina do Exemplo 9B, substituindo-se cloreto de 4-bromobenzoíla pelo cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla. Purificou-se o produto bruto por trituração em acetato de etila/hexano a 1:1, obtendo-se o composto título (0,15 g, 79%) em forma de um sólido marrom claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,15-3,28 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,78 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,22-8,32 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 575 $(M+H)^+$.

Exemplo 192

4-(4-Amino-2-cloro-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título seguindo-se o procedimento Troc do Exemplo 100A-C e fazendo-se reagir com a metilamidina do Exemplo 9B, empregando-se 4-amino-2-clorofenol em vez de 4-aminofenol. O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (3% metanol em diclorometano), obtendo-se o composto título (0,09 g, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,16-3,28 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,94 (d5 J = 8,82 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,75 (d5 J = 9,19 Hz, 2H),

7,85 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H)1 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,31 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 603 $(M+H)^+$.

Exemplo 193

3-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 193A

3-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 3-flúor-benzoíla, obtendo-se o composto título (0,48 g, 57%).

Exemplo 193B

3-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (60,6 mg, 0,28 mmol), e do produto do Exemplo 193A (99 mg, 0,28 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (35 mg, 24%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,17-3,34 (m, 1H), 6,69 (t, J = 9,19 Hz, 2H), 7,08-7,26 (m, 3H), 7,39-7,51 (m, 1H), 7,54-7,69 (m, 2H), 7,70-7,91 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,52

(s, 1H), 11,35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+, (ESI-) m/z 524 (M-H)-.

Exemplo 194

3-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 194A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 3-bromo benzoíla (0,34 g, 65%).

Exemplo 194B

3-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (54,4 mg, 0,25 mmol), e o produto do Exemplo 194A (100 mg, 0,25 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (32 mg, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,25-1,40 (m, 6H), 3,23-3,35 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,41-7,59 (m, 1H), 7,56-7,69 (m, 1H), 7,73-7,87 (m, 2H), 7,88-8,06 (m, 2H), 8,08-8,17 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,49-10,60 (m, 1H), 11,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 586 (M+H)+, (ESI-) m/z 584 (M-H)-.

Exemplo 195

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluormetil-benzamida

Exemplo 195A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-trifluormetil-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla com cloreto de 4-triflúor-benzoíla, obtendo-se o composto título (0,48 g, 53%).

Exemplo 195B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluormetil-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (45 mg, 0,208 mmol), e o produto do Exemplo 195A (84,1 mg, 0,208 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 a CH_2Cl_2/MeOH a 97:3, As frações que contêm o produto foram combinadas, concentradas a vácuo em um sólido marrom claro como o composto título (39 mg, 32%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,24-1,41 (m, 6H), 3,23 (dd, J = 12,50, 5,88 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,84-8,01 (m, 3H),

8,14 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,60 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 576 (M+H)+, (ESI-) m/z 574 (M-H)-.

Exemplo 196

4-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 196A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 4-bromo benzoíla, obtendo-se o composto título (0,32 g, 56%).

Exemplo 196B

4-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (41 mg, 0,187 mmol), e o produto do Exemplo 196A (77,8 mg, 0,187 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho 1de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. As frações que contêm o produto foram combinadas, concentradas a vácuo em um sólido marrom claro em forma de do composto título. (56 mg, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,24-1,38 (m, 6H), 3,26 (s, 1H), 6,74 (t, J = 8,27 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,61 (d, J =

8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 588 (M+H)+, (ESI-) m/z 586 (M-H)-.

Exemplo 197

4-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 197A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-flúor-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 4-flúor-benzoíla para se obter o composto título (0,43 g, 59%).

Exemplo 197B

4-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Uma solução do produto do Exemplo 8E (79 mg, 0,367 mmol), e do produto do Exemplo 197A (130 mg, 0,367 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. As frações que contêm o produto foram combinadas, concentradas a vácuo em um sólido marrom claro em forma do composto título (69 mg, 36%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (t, J = 7,54 Hz, 6H), 3,16-3,30 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,07 (d,

J = 8,46 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,89-8,09 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+, (ESI-) m/z 524 (M-H)-.

Exemplo 198

3-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 198A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-cloro-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 3-cloro benzoíla, obtendo-se o composto título (0,49 g, 45%).

Exemplo 198B

3-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (65 mg, 0,302 mmol), e do produto do Exemplo 198A (112 mg, 0,302 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. As frações que contêm o produto foram combinadas, concentradas a vácuo em um sólido marrom claro em forma do composto título (45 mg, 28%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm: 1,28-1,38 (m, 6H), 3,16-3,28 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52-7,75 (m, 4H), 7,85-8,07 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 542 (M+H)+, (ESI-) m/z 540 (M-H)-.

Exemplo 199

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 199A

4-Cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma solução de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (1,00 g, 4,99 mmol) em cloreto de metileno anidro (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com 2-amino-5-cloropiridina (643 mg, 4,99 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (1,05 mL, 6,00 mmol), e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 18 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, sendo o resíduo absorvido em acetato de etila (100 mL), e lavando-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), água (2 x 50 mL), e salmoura (50 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com acetato de etila a 5%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo escuro (660 mg, 42%).

Exemplo 199B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 199A (300 mg, 0,9612 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (5 mL) com N-Boc-4-hidróxi-anilina (201 mg, 0,9612 mmol) e carbonato de potássio (266 mg, 1,922 mmol) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (4 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A trituração com acetato de etila a 5% resultou no composto título (284 mg, 61%).

Exemplo 199C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 199B (282 mg, 0,5816 mmol), pó de ferro (200 mg, 3,577 mmol), e cloreto de amônio (204 mg, 3,809 mmol) em etanol (8 mL) e água (4 mL) a 80°C durante 45 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido bege (250 mg, 94%).

Exemplo 199D

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (118 mg, 0,5452 mmol) e do produto do Exemplo 199C (248 mg, 0,5452 mmol) em ácido acético (5 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 20 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo em alto vácuo de um dia para o outro, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica com MeOH a 2%/cloreto de metileno para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (164 mg, 48%).

Exemplo 199E

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 199D (162,2 g, 0,2591 mmol) com ácido trifluoracético (2 mL) em cloreto de metileno (2 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa e absorveu-se o óleo residual em acetato de etila (75 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 mL), água (2 x 30 mL), e salmoura (30 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4%/cloreto de

metileno resultou no composto título (104 mg, 76%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,09-3,30 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,83Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,94-7,98 (m, 2H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,43 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526/528 $(M+H)^+$.

Exemplo 200

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título seguindo-se os procedimentos dos Exemplos 10A-C. O produto foi então acoplado com o produto do Exemplo 8E. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d5 J = 6,99 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 3,12-3,29 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,35 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 669/671 $(M+H)^+$.

Exemplo 201

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzamida

Exemplo 201A

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(6-metóxi-piridin-3-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19C (290 mg, 0,546 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL) com 5-amino-2-metóxi-piridina (78,5 mg, 0,601 mmol) e diisopropil-etilamina (0,143 mL, 0,819 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 18 horas. Diluiu-se a reação com acetato de etila (100 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), água (2 x 25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com metanol a 3%/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo escuro (202 mg, 60%).

Exemplo 201B

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(6-metóxi-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 201A (200 mg, 0,3233 mmol), cloreto de amônio (113 mg, 2,118 mmol), e pó de ferro (111 mg, 1,988 mmol) em uma mistura de água (3 mL), etanol (6 mL) e tetraidrofurano (6 mL) a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 75 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o produto em forma de um sólido bege claro (175 mg, 92%).

Exemplo 201C

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(6-metóxi-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (64 mg, 0,2934 mmol) e do produto do Exemplo 201B (173 mg, 0,294 mmol) em ácido acético (4 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo em alto vácuo, purificando-se então por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 4%/cloreto de metileno, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo claro (123 mg, 55%).

Exemplo 201D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 201C (121,8 mg, 0,1603 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) com a solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (13,5 mg, 0,3206 mmol) em água (1,5 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 70°C durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (75 mL) e água (30 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro,

filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica com metanol a 6%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (66 mg, 77%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,05-3,39 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,35, 1,84 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,57-7,69 (m, 1H), 7,73-7,85 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 9,01, 2,76 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,52-8,66 (m, 1H), 8,83-8,98 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 $(M+H)^+$, 560 $(M+Na)^+$, (ESI-) m/z 536 $(M-H)^-$.

Exemplo 202

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 202A

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma solução de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (1,539 g, 7,694 mmol) em piridina anidra (40 mL) com monobromidrato de 2-amino-5-bromotiazol (2,00 g, 7,694 mmol), e agitou-se a reação sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante 18 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e secou-se o óleo em alto vácuo. Absorveu-se o resíduo em acetato de etila (150 mL) e lavou-se com água (4 x 50 mL) e salmoura (50 mL), secando-se então a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com acetato de etila a 6%/cloreto de metileno

resultou no composto título em forma de um sólido marrom rosado (1,92 g, 69%).

Exemplo 202B

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 202A (300 mg, 0,8274 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (8 mL) com 4-mercaptofenol (104,4 mg, 0,8274 mmol) e carbonato de césio (539 mg, 1,655 mmol) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em água (50 mL) e ajustou-se o pH para 3 com uma solução aquosa de HCl a 1N. Extraiu-se a solução aquosa com acetato de etila (100 mL), e lavou-se o extrato orgânico com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa, obtendo-se o produto em forma de um sólido marrom dourado (416 mg, 111%).

Exemplo 202C

3-Amino-N-(5-bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzamida

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 202B (414 mg, 0,9153 mmol) e pó de ferro (204,5 mg, 3,66 mmol) em ácido acético (7 mL) e etanol (7 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, e dilui-se a mistura

com água (50 mL) e acetato de etila (100 mL). o pH da solução aquosa foi ajustado para 5 com carbonato de sódio sólido, separaram-se as fases, e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). O extrato orgânico secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (315 mg, 90%).

Exemplo 202D

N-(5-Bromo-tiazol-2-il)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (92 mg, 0,4262 mmol) e o produto do Exemplo 202C (180 mg, 0,4262 mmol) em ácido acético (4 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo a alto vácuo, purificando-se em seguida por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 5%/cloreto de metileno, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo claro (151 mg, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,14-3,32 (m, 1H), 6,82-6,93 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,87 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 593/595 $(M+H)^+$.

Exemplo 203

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 13A de acordo com o procedimento Troc do Exemplo 100B. Fez-se reagir o produto deste procedimento com o produto do Exemplo 8E. Purificou-se o produto bruto por HPLC preparatória de fase reversa com o método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (81 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,32 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,60 (dd, J = 8,64, 2,21 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,00 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,77 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 585 587 (M+H)+.

Exemplo 204

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 66 seguindo-se o procedimento Troc descrito no Exemplo 100B. O produto de que se fez reagir com o produto do Exemplo 8E, empregando-se cloreto de 3-bromobenzoíla em vez de cloreto de 4-bromobenzoíla. Purificou-se o produto bruto por HPLC preparatória de fase reversa com o método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (57 mg, 18%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSOd6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,30 (m, 1H), 6,57 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,08 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,61 (dd, J =

8,64, 2,21 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,00 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H), 11,76 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 585 587 (M+H)+.

Exemplo 205

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil)-4-bromo-benzamida

Fez-se reagir O produto do Exemplo 13 seguindo-se o procedimento Troc descrito no Exemplo 100. O produto deste se fez reagir com o produto do Exemplo 9B. O produto bruto foi purificado por trituração em acetato de etila/hexano a 1:1, obtendo-se o composto título (86 mg, 39%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 557 559 (M+H)+.

Exemplo 206

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 66 seguindo-se o procedimento Troc descrito no Exemplo 100, O produto de que se fez reagir com o produto do Exemplo 9B, empregando-se cloreto de 3-bromobenzoíla em vez de cloreto de 4-bromobenzoíla. O produto bruto foi purificado por trituração em 1:1 acetato de etila/hexano, obtendo-se o composto título (71 mg, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,68 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,46

Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 557 559 (M+H)+.

Exemplo 207

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 207A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma solução do produto no Exemplo 162B (300 mg, 0,6197 mmol) e 4-bromo-2,6-dimetil-fenilamina (123 mg, 0,6197 mmol) em tolueno (10 mL) como no Exemplo 162C, obtendo-se o composto título que foi usado sem outra manipulação.

Exemplo 207B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

O produto do Exemplo 207A (0,6197 mmol) foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (239 mg, 62% rendimento) em forma de um sólido branco.

Exemplo 207C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 8E (62 mg, 0,2881 mmol) e o do Exemplo 207B (178 mg, 0,2881 mmol) em ácido acético (10 mL) e fez-se reagir como em 614E, obtendo-se o composto título (146 mg, 65% rendimento) em forma de um sólido de cor clara.

Exemplo 207D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-2,6-dimetil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto ou Exemplo 207C (120 mg, 0,1521 mmol) com NaOH como no Exemplo 162F, obtendo-se o composto título (65 mg, 70%) em forma de um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSOd6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,15 (s, 6H), 3,09-3,32 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 3H), 7,57-7,76 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,51-8,75 (m, 1H), 8,91 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,62 (s, 1H); MS (ESI) m/z 613, 615 (M+H)+.

Exemplo 208

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-N-isopropil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 208A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{4-[(4-bromo-fenil)-isopropil-carbamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Aqueceu-se uma solução do produto no Exemplo 162B (311 mg, 0,6428 mmol) e (4-bromo-fenil)-isopropil-amina (137 mg, 0,6428 mmol) em tolueno (10 mL) como no Exemplo 162C,

obtendo-se o composto título que foi usado sem outra manipulação.

Exemplo 208B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (4-{2-amino-4-[(4-bromo-fenil)-isopropil-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

O produto do Exemplo 208A (0,6428 mmol) foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (218 mg, 53% rendimento) em forma de um sólido esbranquiçado.

Exemplo 208C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-[(4-bromo-fenil)-isopropil-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

O produto do Exemplo 8E (53 mg, 0,2469 mmol) e Exemplo 208B (156 mg, 0,2881 mmol) combinaram-se em ácido acético (10 mL) e fez-se reagir como em 614E, obtendo-se o composto título (68 mg, 34% rendimento) em forma de um sólido de cor clara.

Exemplo 208D

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-N-isopropil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto ou Exemplo 208C (68 mg, 0,0847 mmol) com NaOH como no Exemplo 162F, obtendo-se o composto título (65 mg, 79%) em forma de um sólido esbranquiçado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,07 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,33 (dd, J = 6,99 Hz, 6H), 3,10-3,29 (m, 1H), 4,70-4,92 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,46 Hz, 2H),

6,50-6,57 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 16,73, 8,64 Hz, 4H), 7,16-7,24 (m5 1H), 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,80-10,05 (m, 1H); MS (ESI) m/z 629 (M+H)+.

Exemplo 209

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto seguindo-se os procedimentos dos Exemplos 100A, 100B e 100C, obtendo-se o composto título.

Exemplo 210

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura do produto do Exemplo 162A (60 mg, 0,1 mmol) com metilbenzilamina (36 mg, 0,33 mmol) usando-se o procedimento do Exemplo 182 para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,08-5,25 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 8,46, 3,68 Hz, 2H), 10,20 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

Exemplo 211

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-[1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura do produto do Exemplo 162A (60 mg, 0,1 mmol) com metil-4-bromo-benzilamina (60 mg, 0,33 mmol) usando-se o procedimento do Exemplo 182 para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,44 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,16-3,27 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,06-5,17 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,22-7,41 (m, 4H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,64, 1,29 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

Exemplo 212

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento Boc dos Exemplos 10A-C depois de acoplamento com o produto do Exemplo 8E. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,18 g, 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,14-3,37 (m, 1H), 6,92 (s, 4H), 7,03 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,64 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,23-8,33 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H), 11,32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 559 $(M+H)^+$.

Exemplo 213

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento Boc dos Exemplos 10A-C usando-se 3-triflúor-metilanilina em vez de 4-bromoanilina na primeira etapa, sendo então o produto acoplado com o produto do Exemplo 9B. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,191 g, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 6,90 (s, 4H), 7,04 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,23-8,33 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H), 11,26-11,34 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 531 $(M+H)^+$

Exemplo 214

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetóxi-benzamida

Exemplo 214A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluormetóxi-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 3-trifluormetóxi-benzoíla, obtendo-se o composto título (0,35 g, 41%).

Exemplo 214B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetóxi-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (64 mg, 0,294 mmol), e do produto do Exemplo 214A (124 mg, 0,294 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente que começa com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. Combinaram-se as frações que contêm o produto, concentraram-se a vácuo em um sólido marrom claro como o composto título (28 mg, 16%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,14-3,29 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,56-7,70 (m, 4H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,83-8,00 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,51 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 592 (M+H)+, (ESI-) m/z 590 (M-H)-.

Exemplo 215

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Obteve-se o composto título seguindo-se os procedimentos do Exemplo 252, substituindo-se N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida no Exemplo 252A por 4-bromo-N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida. Purificou-se o produto bruto desprotegido final por HPLC preparatória de fase reversa com o método de TFA, obtendo-se o composto título (126 mg, 32%) em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H),

6,92 (m, 4H), 7,02 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,32 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 569, 571 (M+H)+.

Exemplo 216

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

Obteve-se o composto título seguindo-se os procedimentos do Exemplo 252, substituindo-se N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida no Exemplo 252A por 3-bromo-N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida. O produto bruto desprotegido final foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (90 mg, 23%). ^{1}H MMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 6,90 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 569 571 (M+H)+.

Exemplo 217

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Obteve-se o composto título seguindo-se os procedimentos do Exemplo 252, substituindo-se N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida por 4-bromo-N-(4-flúor-3-nitrofenil) benzamida no Exemplo 252A e, substituindo-se o produto do

Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B no Exemplo 252C. O produto bruto desprotegido final foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa com o método de TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (137 mg, 36%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 6,94 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,84 (m, 2H), 10,32 (s, 1H), 11,46 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 541 543 (M+H)+.

Exemplo 218

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

Obteve-se o composto título seguindo-se o procedimento para o Exemplo 252, empregando-se 3-bromo-N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida em vez de N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida no Exemplo 252A e, empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E no Exemplo 252C. Purificou-se o produto bruto por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (103 mg, 27%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,73 (s, 3H), 6,96 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,82 (m, 2H), 10,54 (s, 1H), 11,42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 541 543 (M+H)+.

Exemplo 219

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Resfriou-se a solução do produto do Exemplo 9B (0,942 g, 5,0 mmol) em tetraidrofurano anidro (50 mL) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A esta solução acrescentou-se lentamente gota a gota a solução de diisopropilamida lítica (3,0 mL de uma solução a 2,0M em tolueno/hexano/heptano, 6,0 mmol, 1,2 eq). Depois de completada a adição, agitou-se a mistura de reação a -78°C durante 1 hora, acrescentando-se então iodeto de metila (1,42 g, 10,0 mmol, 2,0 eq) gota a gota. Agitou-se a mistura de reação durante outra 1,5 hora a -78°C, dissolvendo-se durante este tempo todos os sólidos. Removeu-se então o frasco de reação do banho de resfriamento e acrescentou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL) e água (25 mL). Extraiu-se a mistura de reação com acetato de etila (3 x 100 mL) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtraram-se e fez-se evaporar a vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com a 3/2 hexano:acetato de etila, obtendo-se N'-(3-ciano-6-etil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (0,87 g, 86% rendimento) que se fez reagir de acordo com o procedimento do Exemplo 17E, empregando-se N'-(3-ciano-6-etil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina em vez do produto do Exemplo 8E.

Exemplo 220

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 220A

N-(4-Flúor-3-nitrofenil)benzamida

A uma solução de 4-flúor-3-nitroanilina (2,00 g, 12,8 mmol) e Et_3N (1,98 mL, 14,1 mmol) em THF (40 mL) acrescentou-se cloreto de benzoíla (1,58 mL, 13,5 mmol) gota a gota a 5°C. Agitou-se a mistura a 5°C durante 1 hora, aqueceu-se até a temperatura ambiente, e fez-se então evaporar. Suspendeu-se o resíduo em H_2O (100 mL), ajustou-se o pH para 2, e extraiu-se em seguida com EtOAc. Lavou-se o extrato com H_2O, $NaHCO_3$ a 10% e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado lavando-se com i-Pr_2O para se obter o composto título em forma de um cristal marrom pálido (2,70 g, 81%).

Exemplo 220B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitrofenil]benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 220A (0,50 g, 1,9 mmol), 4-mercaptofenol (0,28 g, 2,0 mmol) e K_2CO_3 (0,32 g, 2,3 mmol) em DMF (10 mL) a 90°C durante 1 hora, e verteu-se em seguida em H_2O (100 mL) com agitação. Extraiu-se o cristal oleoso resultante com EtOAc. Lavou-se o extrato com H_2O (3 vezes) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto, que foi purificado lavando-se com i-Pr_2O,

obtendo-se o produto desejado em forma de cristais amarelos (0,68 g, 96%).

Exemplo 220C

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)fenil] benzamida

Gradualmente aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 220B (0,67 g, 1,8 mmol) e pó de Fe (0,31 g, 5,5 mmol) em uma mistura de EtOH (6,7 mL) e HOAc (6,7 mL) até 80°C e aqueceu-se a 80°C durante 3 horas. Fez-se a mistura de reação evaporar. Repartiu-se o resíduo entre EtOAc e $NaHCO_3$ a 10%, filtrando-se então (através de celite). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto, que foi purificado lavando-se com i-Pr_2O, obtendo-se o composto desejado em forma de cristais marrom pálido (0,53 g, 86%).

Exemplo 220D

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 8E (75 mg, 0,35 mmol) com o produto do Exemplo 220C (117 mg, 0,35 mmol) em 2 mL de ácido acético glacial durante 5 minutos. Resfriou-se até a temperatura ambiente e removeu-se o ácido acético a vácuo, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por trituração com EtOAc para se obter o composto título em forma de um sólido (70 mg, 40%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48-7,60 (m, 3H), 7,62 (d, J =

8,5 Hz, 1H)1 7,64 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,90-7,99 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 508 (M+H)+, (ESI-) m/z 506 (M-H)-.

Exemplo 221

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido pirazino-2-carboxílico

Exemplo 221A

(4-Flúor-3-nitrofenil)amida do ácido pirazino-2-carboxílico

A uma solução de ácido pirazino-2-carboxílico (2,00 g, 16,1 mmol) e Et_3N (2,50 mL, 17,7 mmol) em THF (40 mL) acrescentou-se cloroformiato de etila (1,74 mL, 17,7 mmol) gota a gota a 5°C e agitou-se a mistura a 5°C durante 1 hora. Acrescentou-se 4-flúor-3-nitroanilina (2,80 g, 17,7 mmol) à mistura a 5°C. Aqueceu-se a mistura até a temperatura ambiente, agitou-se à temperatura ambiente durante 4 horas, e fez-se então evaporar. Suspendeu-se o resíduo em uma mistura de H_2O (100 mL) e i-Pr_2O (100 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Coletou-se o cristal resultante por filtração e lavou-se com H_2O e i-Pr_2O, obtendo-se o produto desejado em forma de cristais marrom pálido (2,91 g, 69%).

Exemplo 221B

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitrofenil]amida do ácido pirazino-2-carboxílico

Obteve-se o produto do Exemplo 221A seguindo-se o procedimento no Exemplo 220, obtendo-se o composto título em forma de cristais amarelos (83%).

Exemplo 221C

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)fenil]amida do ácido pirazino-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 221B seguindo-se o procedimento no Exemplo 220C, obtendo-se o composto título em forma de cristais marrom pálido (65%).

Exemplo 221D

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido pirazino-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 8E (75 mg, 0,35 mmol) com o produto do Exemplo 221C (117 mg, 0,35 mmol) em 2 mL de ácido acético glacial durante 6 minutos. Resfriou-se até a temperatura ambiente e removeu-se o ácido acético a vácuo, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por trituração com EtOAc para se obter o composto título em forma de um sólido (83 mg, 47%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,89 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)+, (ESI-) m/z 508 (M-H)-.

Exemplo 222

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido piridino-2-carboxílico

Exemplo 222A

(4-Flúor-3-nitrofenil)amida do ácido piridino-2-carboxílico

Preparou-se O composto título seguindo-se o procedimento para o Exemplo 221, empregando-se ácido piridino -2-carboxílico em vez de ácido pirazino-2-carboxílico, obtendo-se o composto título em forma de cristais marrom pálido (88%).

Exemplo 222B

[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitrofenil]amida do ácido piridino-2-carboxílico

O produto do Exemplo 222A foi obtido seguindo-se o procedimento no Exemplo 220, obtendo-se o composto título em forma de cristais amarelos (95%).

Exemplo 222C

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)fenil]amida do ácido piridino-2-carboxílico

O produto do Exemplo 222B foi usado para se preparar o composto título em forma de cristais marrom pálido (84%).

Exemplo 222D

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido piridino-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 8E (75 mg, 0,35 mmol) com o produto do Exemplo 222C (117 mg, 0,35 mmol) em 2 mL de ácido acético glacial durante 5 minutos. Resfriou-se até a temperatura ambiente e removeu-se o ácido acético a vácuo, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por trituração com EtOAc para se obter o composto título em forma de um sólido (110 mg, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,12-8,18 (m, 2H)3 8,56 (s, 1H), 8,73 (br-d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 10,79 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 509 (M+H)+, (ESI-) m/z 507 (M-H)-.

Exemplo 223

4-[4-(2-Amino-acetilamino)-fenóxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 223A

Éster terc-butílico do ácido ({4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenilcarbamoil}-metil)-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 100 (50 mg, 0,0878 mmol) em tetraidrofurano anidro (2 mL) com N-(*terc*-butóxi-carbonil)glicina (18,5 mg, 0,1054 mmol) e N,N'-dicicloexil-carbodiimida (21,7 mg, 0,1054 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente durante 2,5 dias. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e purificou-se o

resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 7%/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (49,5 mg, 78%).

Exemplo 223B

4-[4-(2-Amino-acetilamino)-fenóxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 223A (48,5 mg, 0,668 mmol) com ácido trifluoracético (1 mL) em cloreto de metileno (1 mL) à temperatura ambiente durante 40 minutos. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa e absorveu-se o óleo residual em acetato de etila (60 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), água (2 x 50 mL), e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A purificação por HPLC com AA, resultou no composto título em forma de um sólido branco (12 mg, 29%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,28 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 6,98 (d, J = 8,83 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 8,82, 1,10 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,71-8,83 (m, 1H), 10,35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 626/628 $(M+H)^+$.

Exemplo 224

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-flúor-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 224A

Ácido 5-flúor-nicotínico

Uma mistura de ácido 2,6-dicloro-5-flúor-3-piridinacarboxílico (3,00 g, 0,0143 mol), acetato de sódio anidro (3,516 g, 0,0429 mol), e paládio a 10% sobre carbono (0,300 g) em metanol (50 mL) foi hidrogenada a uma pressão de hidrogênio de 1 atmosfera (balão) durante 18 horas. Filtrou-se a reação a vácuo através de uma membrana de PTFE de 0,45 μ e lavou-se o catalisador exaustivamente com metanol (25 mL). Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa a vácuo. O resíduo foi absorvido em acetato de etila (100 mL) e água (30 mL), o pH da solução aquosa foi ajustado para 3 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 6N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 30 mL) e salmoura (30 mL), secando-se então sobre sulfato de sódio anidro, filtrando-se, e concentrando-se a vácuo. Isto resultou no composto título em forma de um sólido branco (1,293 g, 64%).

Exemplo 224B

Éster benzílico do ácido (5-flúor-piridin-3-il)-carbâmico

Agitou-se o produto do Exemplo 224A (1,00 g, 7,087 mmol) e N-metilmorfolina (0,86 mL, 7,796 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (30 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio durante 10 minutos à temperatura ambiente. Acrescentou-se então difenil fosforil azida (1,68 mL, 7,796 mmol) gota a gota e agitou-se a reação durante 30 minutos à mesma temperatura. Aqueceu-se então lentamente a reação até 75°C durante um período de 20 minutos e manteve-se a esta temperatura durante 1 hora. Acrescentou-se álcool benzílico (1,10 mL, 10,63 mmol) e cloreto cuproso (20 mg) e fez-se a

reação refluir durante 3 horas. Resfriou-se então a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com 20% acetato de etila/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido esbranquiçado (718 mg, 41%).

Exemplo 224C

5-Flúor-piridin-3-ilamina

Extraíram-se os gases da solução do produto do Exemplo 224B (716 mg, 2,908 mmol) em metanol (17 mL) por uma seqüência de purga a vácuo/nitrogênio (repetida três vezes), tratou-se com paládio a 10% sobre carbono (72 mg) e formiato de amônio (917 mg, 14,54 mmol), e aqueceu-se com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1,5 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (80 mL), e filtrou-se a vácuo através de um leito de 50 mL de gel de sílica (malha 230-400) em um funil de disco de frita de vidro, lavando-se com acetato de etila (75 mL). A concentração do filtrado por evaporação rotativa a vácuo resultou no composto título em forma de um sólido branco cristalino (283 mg, 87%).

Exemplo 224D

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-3-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19C (259 mg, 0,488 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL) com o produto do Exemplo 224C (60,2 mg, 0,537 mmol) e diisopropil-etilamina (0,128 mL, 0,732 mmol), e agitou-se à temperatura

ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 15 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo, e absorveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), água (2 x 25 mL), e salmoura (25 mL). A fase orgânica secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com 3% metanol/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (176 mg, 60%).

Exemplo 224E

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-flúor-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 224D (174 mg, 0,2868 mmol), cloreto de amônio (100,5 mg, 1,879 mmol), e pó de ferro (98,5 mg, 1,764 mmol) em uma mistura de água (3 mL), etanol (6 mL) e tetraidrofurano (6 mL) a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o produto em forma de um sólido amarelo (160 mg, 97%).

Exemplo 224F

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-3-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (60 mg, 0,2743 mmol) e do produto do Exemplo 224E (158,2 mg, 0,2743 mmol) em ácido acético (4 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), e concentrou-se a vácuo. Secou-se a reação a alto vácuo, purificando-se então por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de 2% a 4% de metanol/cloreto de metileno, para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (120 mg, 59%).

Exemplo 224G

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-flúor-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 224F (Il ??8,9 mg, 0,159 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) com uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (13,3 mg, 0,318 mmol) em água (1,5 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 70°C durante 45 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL) e água (30 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 5%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (51 mg, 61%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34

(d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,10-3,34 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,17, 1,65 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,13-8,23 (m, 1H), 8,32 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,59 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 $(M+H)^+$, (ESI-) m/z 524 $(M-H)^-$.

Exemplo 225

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 225A

N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-flúor-3-nitro-benzamida

Sintetizou-se o composto título usando-se 5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (232 mg, 1,474 mmol) e seguindo-se o procedimento do Exemplo 172B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido (400 mg, 84%).

Exemplo 225B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título por tratamento do produto do Exemplo 225A nas condições do Exemplo 172C, obtendo-se o composto título (600 mg, 72%).

Exemplo 225C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

O composto título foi preparado a partir do produto do Exemplo 225B usando-se as condições de Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (157 mg, 33%).

Exemplo 225D

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Os produtos do Exemplo 225C (157 mg, 0,323 mmol) e do Exemplo 8E (70 mg, 0,323 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Removeu-se o solvente a vácuo e levou-se o óleo bruto para a etapa seguinte sem purificação (212 mg, 99%).

Exemplo 225E

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 225D (212 mg, 0,323 mmol) em uma mistura de TFA em CH_2Cl_2 a 1:1 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (9 mg, 5%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,42 (s, 9H), 3,21-3,36 (m, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 555 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 553 (M+TFA-H)-.

Exemplo 226

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-flúor-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 226A

4-Flúor-N-(5-flúor-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 5-flúor-piridin-2-ilamina (165 mg, 1,474 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 172A, obtendo-se o composto título (404 mg, 98%).

Exemplo 226B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título tratando-se o produto do Exemplo 226A nas condições do Exemplo 172C, obtendo-se o composto título (568 mg, 83%).

Exemplo 226C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título a partir do produto do Exemplo 226B usando-se as condições do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (203 mg, 38%).

Exemplo 226D

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(5-flúor-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e o produto do Exemplo 226C (203 mg, 0,462 mmol) em HOAc e colocou-se em um banho de óleo pré-aquecido a

120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título (282 mg, 100%).

Exemplo 226E

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-flúor-piridin-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 226D (282 mg, 0,462 mmol) em uma mistura a 1:1 de TFA em CH_2Cl_2 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente a vácuo e purificou-se o óleo bruto por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (t, J = 6,99 Hz, 6H), 3,22-3,36 (m, 1H), 6,84-7,00 (m, 6H), 7,76-7,91 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14-8,27 (m, 2H), 8,40 (d, J = 2,94 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 508 (M+TFA-H)-.

Exemplo 227

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-benzamida

Exemplo 227A

4-Flúor-3-nitro-N-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 5-trifluormetil-piridin-2-ilamina (239 mg, 1,474 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, obtendo-se o composto título (485 mg, 100%).

Exemplo 227B

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-nitro-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o produto do Exemplo 227A seguindo-se os procedimentos do Exemplo 172C, obtendo-se o composto título (333 mg, 44%).

Exemplo 227C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

O produto do Exemplo 227b foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (271 mg, 86%).

Exemplo 227D

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-trifluormetil-piridin-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 8E (120 mg, 0,555 mmol) e o do Exemplo 227C (271 mg, 0,555 mmol) em HOAc e colocou-se em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se a mistura de reação então até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título (366 mg, 100%).

Exemplo 227E

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 227D (366 mg, 0,555 mmol) em uma mistura a 1:1 de TFA em CH_2Cl_2 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o

solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (47 mg, 15%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,29 (dt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1H), 6,86-7,00 (m, 5H), 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,1 1 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 8,21-8,30 (m, 2H), 8,40 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 560 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 558 (M+TFA-H)-.

Exemplo 228

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

Exemplo 228A

4-Flúor-3-nitro-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (149 mg, 1,474 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, obtendo-se o composto título (272 mg, 67%).

Exemplo 228B

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-nitro-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o produto do Exemplo 228A, seguindo-se as condições do Exemplo 172C (272 mg, 59%).

Exemplo 228C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Reduziu-se o produto do Exemplo 228B com Fe e NH_4Cl usando-se as condições do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (217 mg, 82%).

Exemplo 228D

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 8E (110 mg, 0,509 mmol) e o produto do Exemplo 228C (217 mg, 0,509 mmol) em HOAc e colocou-se em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título (304 mg, 100%).

Exemplo 228E

4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 227d (304 mg, 0,509 mmol) em uma mistura a 1:1 de TFA em CH_2Cl_2 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente a vácuo e purificou-se o óleo bruto por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (47 mg, 15%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,29 (dt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1H), 6,82-6,98 (m, 5H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 13,09 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 499 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 497 (M+TFA-H)-.

Exemplo 229

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-trifluormetil-benzamida

Exemplo 229A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-trifluormetil-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetil benzoíla com cloreto de 2-trifluormetil benzoíla, obtendo-se o composto título (0,63 g, 74%).

Exemplo 229B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-trifluormetil-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (79 mg, 0,367 mmol), e do produto do Exemplo 229A (148 mg, 0,367 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. As frações que contêm o produto foram combinadas, concentradas a vácuo em um sólido marrom claro como o composto título (50 mg, 24%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,24-1,37 (m, 6H), 3,16-3,29 (m, 1H), 6,63-6,78 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,42-7,52 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,71 (t, J =

6,62 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 18,02, 7,35 Hz, 2H), 7,81-7,96 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,72 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 576 (M+H)+, (ESI-) m/z 574 (M-H)-.

Exemplo 230

4-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 230A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-cloro-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetilbenzoíla com cloreto de 4-clorobenzoíla, obtendo-se o composto título (0,19 g, 100%).

Exemplo 230B

4-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (54 mg, 0,248 mmol), e o produto do Exemplo 230A (91,9 mg, 0,248 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. As frações que contêm o produto foram combinadas, concentradas a vácuo em um sólido marrom claro em forma do composto título (120 mg, 89%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,28 (m, 1H), 6,73 (d,

J = 8,46 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,53-7,66 (m, 3H), 7,90-8,02 (m, 4H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 542 (M+H)+, (ESI-) m/z 540 (M-H)-.

Exemplo 231

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 231A

Éster benzílico do ácido (5-bromo-piridin-3-il)-carbâmico

Agitou-se uma mistura de ácido 5-bromonicotínico (1,00 g, 4,95 mmol) e N-metilmorfolina (0,60 mL, 5,445 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio durante 10 minutos à temperatura ambiente. Acrescentou-se então gota a gota azida difenil fosforílica (1,17 mL, 5,445 mmol) e agitou-se a reação durante 30 minutos à mesma temperatura. Aqueceu-se então a reação lentamente a 75°C durante um período de 20 minutos e manteve-se a esta temperatura durante 1 hora. Acrescentaram-se álcool benzílico (0,77 mL, 7,434 mmol) e cloreto cuproso (15 mg) e fez-se a reação refluir durante 3 horas. Resfriou-se então a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de 12% a 20% de acetato de etila/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido branco (524 mg, 34%).

Exemplo 231B

Dibromidrato de 5-bromo-piridin-3-ilamina

Uma suspensão do produto do Exemplo 231A (200 mg, 0,6512 mmol) em uma solução de brometo de hidrogênio (33% em peso de HBr em ácido acético, 3 mL) Agitou-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e o resíduo foi tornado azeotrópico com tolueno anidro (10 mL), para se obter o composto título em forma de um sólido cor de pêssego claro (205 mg, 94%).

Exemplo 231C

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-3-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 19C (259 mg, 0,488 mmol) em tetraidrofurano anidro (5 mL) com o produto do Exemplo 231B (180 mg, 0,5366 mmol) e diisopropil-etilamina (0,34 mL, 1,951 mmol), e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16 horas. Diluiu-se a reação com acetato de etila (150 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL), água (2 x 25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo. A trituração com 2% de metanol/ cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (148 mg, 45%).

Exemplo 231D

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-3-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 231C (146,5 mg, 0,2195 mmol), cloreto de amônio (77 mg, 1,438 mmol), e pó de

ferro (75,4 mg, 1,35 mmol) em uma mistura de água (3 mL), etanol (6 mL) e tetraidrofurano (6 mL) a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4%/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (103 mg, 74%).

Exemplo 231E

Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-3-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (34,4 mg, 0,1592 mmol) e o produto de Exemplo 231D (101,5 mg, 0,1592 mmol) em ácido acético (5 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4 vezes). Secou-se o resíduo em alto vácuo, purificando-se então por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de 2% a 4% de metanol/cloreto de metileno, obtendo-se o composto título (98 mg, 16%).

Exemplo 231F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-3-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 231E (96 mg, 0,1187 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) com uma solução de hidróxido de lítio mono-hidratado (10,0 mg, 0,2374 mmol) em água (1 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 70°C durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (50 mL) e água (30 mL), ajustou-se o pH da solução aquosa para 5 com solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 5%/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (36 mg, 2%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,12-3,30 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 6,43, 1,29 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,91, 2,39 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,48-8,51 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,88 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H), 10,51 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 586/588 $(M+H)^+$.

Exemplo 232

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 233

3-Dimetilamino-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 233A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-dimetilamino-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 115, substituindo-se cloreto de 3-trifluormetilbenzoíla com cloridrato de 3-N,N-dimetilbenzoíla, obtendo-se o composto título (0,35 g, 40%).

Exemplo 233B

3-Dimetilamino-N'-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (64 mg, 0,295 mmol), e do produto do Exemplo 233A (112 mg, 0,295 mmol) em ácido acético (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando-se com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. Combinaram-se as frações contendo o produto, concentraram-se a vácuo em um sólido marrom claro como o composto título (18 mg, 12%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,28-1,39 (m, 6H), 2,95 (s, 6H), 3,19-3,28 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,82 Hz, 4H), 7,31 (t, J = 8,09 Hz, 1H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,94 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,26 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 551 (M+H)+, (ESI-) m/z 549 (M-H)-.

Exemplo 234

4-(4-Amino-2,3-dimetil-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento Boc dos Exemplos 10A-C, empregando-se 4-amino-2,3-dimetilfenol em vez de 4-aminofenol na etapa 320C. Fez-se então o produto reagir com o produto do Exemplo 8E. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,06 g, 50%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,13-3,36 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 597 $(M+H)^+$.

Exemplo 235

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-etil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Preparou-se o produto do Exemplo 100 de acordo com o procedimento Troc descrito no Exemplo 100 e o produto foi acoplado com N'-(3-ciano-6-etil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina. O produto bruto foi purificado por trituração em acetato de etila/hexano a 1:1, obtendo-se o composto título (30 mg, 78%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,54 Hz, 3H), 2,96 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,55 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H),

7,57 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 571 573 (M+H)+.

Exemplo 236

4-Bromo-N-[4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Misturou-se o produto do Exemplo 203 (200 mg, 0,34 mmol), aldeído fórmico (1 mL, 37%) e ácido fórmico e aqueceu-se a 110°C durante 15 minutos. Fez-se evaporar o solvente e purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método TFA para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (44 mg, 15%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,84 (s, 6H), 3,30 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz3 1H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 7,99 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,67 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 613 615 (M+H)+.

Exemplo 237

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-fenotil-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 182 em tetraidrofurano e água (1:1) acrescentou-se NaOH a 1M (5 equiv). Aqueceu-se a solução a 60°C durante 40 minutos, Resfriou-se, ajustou-se o pH para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N e extraiu-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo. O produto bruto foi

purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol a 4% em diclorometano, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz3 6H), 2,82 (t, J = 7,17 Hz, 2H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,45 (dt, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,16-7,33 (m, 5H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H).

Exemplo 238

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-flúor-benzamida

Exemplo 238A

Cloreto de 4-flúor-benzoíla

A uma solução de ácido 4-fluorbenzóico (5,0 g 35,7 mmol) em dicloroetano (50 mL) acrescentou-se cloreto de oxalila (5,6 g, 44,6 mmol) gota a gota. Agitou-se a reação durante 16 horas. O excesso de cloreto de oxalila e o solvente foram removidos a pressão reduzida. O resíduo foi extraído com benzeno, obtendo-se o produto desejado (5,4 g, 96%).

Exemplo 238B

N-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-4-flúor-benzamida

A uma solução de 4-cloro-3-nitro-fenilamina (3,0 g, 17,4 mmol) em diclorometano (60 mL) acrescentou-se diisopropil-etilamina (4,5 g, 34,8 mmol). Resfriou-se a solução até 0°C e acrescentou-se Exemplo 238A (2,75 g, 17,4 mmol). Removeu-se o banho de gelo e deixou-se a reação se

aquecer até a temperatura ambiente durante 16 horas. Verteu-se a reação em água e extraiu-se com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, e secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se e, concentraram-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com hexanos/acetato de etila/metanol (80:25:5), obtendo-se o produto desejado (3,5 g, 63%).

Exemplo 238C

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-4-flúor-benzamida

A uma solução do Exemplo 238B (2,5 g, 8,5 mmol) em DMF (50 mL) acrescentou-se Cs_2CO_3 (5,5 g, 17,0 mmol), e 4-aminotiofenol (1,0 g, 8,5 mmol). Aqueceu-se a mistura a 80°C durante 16 horas. Resfriou-se a reação e verteu-se em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, e secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com hexanos/acetato de etila/metanol (60:30:10), obtendo-se o produto desejado (1,5 g, 46%).

Exemplo 238D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-flúor-benzoilamino)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

A uma solução de Exemplo 238C (0,85 g, 2,2 mmol) em diclorometano (40 mL) acrescentou-se piridina (0,35 g, 4,4 mmol) e cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (0,58 g, 2,7 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente

durante 16 horas. Verteu-se a reação em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, HCl a 5%, salmoura, e secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com clorofórmio/metanol (90: 10), obtendo-se o produto desejado (0,90 g, 75%).

Exemplo 238E

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-flúor-benzoilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 238D (0,88 g, 1,6 mmol) com Fe e NH_4Cl conforme descrito para o exemplo 9E, obtendo-se o produto desejado (0,50 g, 60%).

Exemplo 238F

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-flúor-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 8E (80 mg, 0,37 mmol) com Exemplo 238E (195 mg, 0,37 mmol) em ácido acético (10 mL) a 125°C em um tubo lacrado durante 5 minuto, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, resultando no produto em forma de sal do ácido trifluoracético (15 mg, 7,8%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (q, 1H), 7,00 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,45 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,82, 5,52 Hz, 2H),

8,88 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 525 (M+H)+.

Exemplo 239

Éster 2,2-dicloro-etílico do ácido {4-[4-(3-dimetilamino benzoilamino)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 239A

Sal cloridrato de cloreto de 3-dimetilamino-benzoíla

A uma solução de ácido 3-(dimetilamino) benzóico (5,0 g 30,0 mmol) em dicloroetano (50 mL) acrescentou-se cloreto de oxalila (5,6 g, 44,6 mmol) gota a gota e em seguida uma quantidade catalítica de DMF. Agitou-se a reação durante 16 horas. Removeu-se o excesso de cloreto de oxalila e o solvente a pressão reduzida. Expulsou-se o resíduo com benzeno, obtendo-se o produto desejado (6,1 g, 92%).

Exemplo 239B

N-(4-Cloro-3-nitro-fenil)-3-dimetilamino-benzamida

A uma solução de 4-cloro-3-nitro-fenilamina (5,0 g, 28,0 mmol) em diclorometano (60 mL) acrescentou-se diisopropil-etilamina (7,2 g, 56,0 mmol). Resfriou-se a solução a 0°C e acrescentou-se o produto do Exemplo 239A (5,0 g, 28,0 mmol). Removeu-se o banho de gelo e deixou-se a reação se aquecer até a temperatura ambiente durante 16 horas. Verteu-se a reação em água e extraiu-se com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, e secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o composto título. Purificou-se o resíduo por cromatografia

sobre gel de sílica, eluindo-se com hexanos/acetato de etila/metanol (80:15:5), obtendo-se o produto desejado (5,0 g, 53%).

Exemplo 239C

N-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-dimetilamino-benzamida

A uma solução de Exemplo 239B (5,0 g5 15,6 mmol) em DMF (50 mL) acrescentou-se K_2CO_3 (4,3 g, 17,0 mmol) e 4-aminotiofenol (1,9 g, 8,5 mmol). Aqueceu-se a mistura a 65°C durante 16 horas. Resfriou-se a reação e verteu-se em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, e secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica eluindo-se com hexanos/acetato de etila/metanol (50:40:10), obtendo-se o produto desejado (3,4 g, 53%).

Exemplo 239D

Éster 2,2-dicloro-etílico do ácido {4-[4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

A uma solução de Exemplo 239C (2,8 g, 6,8 mmol) em diclorometano (40 mL) acrescentou-se piridina (1,1 g, 13,7 mmol) e cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (1,7 g, 2,8 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 72 horas. Verteu-se a reação em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, e secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o

composto título. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila/metanol (80:15:5), obtendo-se o produto desejado (2,0 g, 53%).

Exemplo 239E

Éster 2,2-dicloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 239D (2,0 g, 3,6 mmol) com Fe e NH_4Cl conforme descrito, por exemplo, em 9E, obtendo-se o produto desejado (1,1 g, 58%).

Exemplo 239F

Éster 2,2-dicloro-etílico do ácido {4-[4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 9B (90 mg, 0,48 mmol) com o do Exemplo 239E (248 mg, 0,48 mmol) em ácido acético (10 mL) a 125°C em um tubo lacrado durante 5 minuto, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de sal de ácido trifluoracético (40 mg, 13%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 4,54 (d, J = 5,15 Hz, 2H), 6,51 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 7,35, 1,84 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 4H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,71 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 662 (M+H)+.

Exemplo 240

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 240A

(4-Flúor-3-nitro-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

Sintetizou-se o composto título a partir de 4-flúor-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) dissolvido em THF (25 mL) e base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol) ao qual se acrescentou cloreto de tiofeno-2-carbonila (1,878 g, 12,81 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora, quando se acrescentou água e coletou-se o composto título por filtração, obtendo-se o composto título (3,25 g, 95%).

Exemplo 240B

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

O produto do Exemplo 240A (1,50 g, 5,63 mmol) Dissolveu-se em DMF à qual se acrescentou K_2CO_3 (1,55 g, 11,27 mmol), e 4-mercapto-fenol (711 mg, 5,634 mmol). Aqueceu-se então a mistura de reação até 80°C durante 2 horas. Neste ponto, resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com água que foi então extraída com acetato de etila para se isolar o composto desejado (1,66 g, 79%).

Exemplo 240C

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

O produto do Exemplo 240B foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (800 mg, 52%).

Exemplo 240D

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e do Exemplo 240C (158 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente; removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (32 mg, 13%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 6,70 (ddd, J = 9,19, 2,94, 2,57 Hz, 2H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,43 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 514 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 512 (M+TFA-H)-.

Exemplo 241

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 241A

Cloreto de 5-bromo-tiofeno-2-carbonila

Dissolveu-se o ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (2,00 g, 10,47 mmol) em DCM (10 mL) ao qual se acrescentou

cloreto de oxalila (1,99 g, 15,71 mmol) e uma quantidade catalítica de DMF (100 µL). Agitou-se esta mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora, quando se removeu o solvente a vácuo e levou-se imediatamente adiante.

Exemplo 241B

(4-Flúor-3-nitro-fenil)-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 241A (2,178 g, 10,25 mmol) com 4-flúor-3-nitro-fenilamina (1,60 g, 10,25 mmol) dissolvido em THF (25 mL) e base de Hunig (2,484 g, 19,22 mmol). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora, quando se acrescentou então água e coletou-se o composto título por filtração (2,00 g, 78%).

Exemplo 241C

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 241B (1,50 g, 4,34 mmol) em DMF ao qual se acrescentaram K_2CO_3 (1,20 g, 8,69 mmol), e 4-mercapto-fenol (548 mg, 4,34 mmol). A mistura de reação foi então aquecida a 80°C durante 2 horas. Neste ponto resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com água que foi então extraída com acetato de etila para se isolar o composto desejado (1,54 g, 78%).

Exemplo 241D

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

O produto do Exemplo 241C foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (550 mg, 27%).

Exemplo 241E

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e do Exemplo 241D (195 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente, removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (35 mg, 14%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 6,65-6,73 (m, 2H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,38 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 592 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 590 (M+TFA-H)-.

Exemplo 242

N-[4-(4-terc-Butil-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Exemplo 242A

N-(4-Flúor-3-nitro-fenil)-3-trifluormetil-benzamida

Sintetizou-se o composto título a partir de 4-flúor-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) dissolvido em THF (25 mL) e base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol) ao qual se

acrescentou cloreto de 3-trifluormetil-benzoíla (2,672 g, 12,81 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora, acrescentando-se então água e coletando-se o composto título por filtração (3,11 g, 97%).

Exemplo 242B

N-[4-(4-terc-Butil-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 242A (600 mg, 1,828 mmol) em DMF (20 mL) ao qual se acrescentou K_2CO_3 (505 mg, 3,656 mmol), e 4-terc-butil-benzenotiol (304 mg, 1,828 mmol). Aqueceu-se então esta mistura de reação a 80°C durante 1 hora. Neste ponto, resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com água, e o composto título coletado por filtração (311 mg, 35%).

Exemplo 242C

N-[3-Amino-4-(4-terc-butil-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

O produto do Exemplo 242B foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (206 mg, 70%).

Exemplo 242D

N-[4-(4-terc-Butil-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e o do Exemplo 242C (206 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação

até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo. O óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (20 mg, 14%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,09-1,17 (m, 9H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,73-7,85 (m, 3H), 8,00 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,24-8,32 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,75 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 616 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 614 (M+TFA-H)-.

Exemplo 243

N-[3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilsulfanil-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Exemplo 243A

N-(3-Nitro-4-p-tolilsulfanil-fenil)-3-trifluormetil-benzamida

O produto do Exemplo 242B (600 mg, 1,828 mmol) Dissolveu-se em DMF (20 mL) ao qual se acrescentou K_2CO_3 (505 mg, 3,656 mmol), e 4-metil-benzenotiol (227 mg, 1,828 mmol). Aqueceu-se então esta reação a 80°C durante 1 hora. Neste momento resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com água, e o composto título foi coletado por filtração (611 mg, 77%).

Exemplo 243B

N-(3-Amino-4-p-tolilsulfanil-fenil)-3-trifluormetil-benzamida

O produto do Exemplo 243A foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (420 mg, 73%).

Exemplo 243C

N-[3-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-p-tolilsulfanil-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e o do Exemplo 243B (186 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo. O óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (10 mg, 3%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,16-2,20 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,22-8,30 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,89 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 10,73 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 574 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 572 (M+TFA-H)-.

Exemplo 244

4-(4-Amino-3-metil-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento Boc dos Exemplos 10A-C e acoplou-se o produto com o produto do Exemplo 100. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,09 g, 44%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,09 (s, 3H), 3,12-3,39 (m, 1H), 6,72-6,90 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,86 (d, J =

8,46 Hz3 1H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 583 (M+H)+.

Exemplo 245

Éster 2,2-dicloro-etílico do ácido {4-[4-(3-dimetilamino-benzoilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 8E (80 mg, 0,37 mmol) com o produto do Exemplo 100 usando-se ácido 3-dimetilamino-benzóico em vez de ácido 3-bromobenzóico em um tubo lacrado durante 5 minuto, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma do ácido trifluoracético (30 mg, 10%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,96 (s, 6H), 3,26 (q, 1H), 4,53 (d, J = 5,15 Hz, 2H), 6,50 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,54, 2,02 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 4H), 7,29-7,40 (m, 4H), 7,70 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 690 (M+H)+.

Exemplo 246

4-(4-Amino-2-metil-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto títulos de acordo com o procedimento Boc dos Exemplos 10 A-C, empregando-se 4-amino-2-metilfenol em vez de 4-aminofenol na etapa 320C. Fez-se então o produto reagir com o produto do Exemplo 8E. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o

composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,09 g, 44%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,00 (s, 3H), 3,15-3,39 (m, 1H), 6,60-6,73 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,44-7,65 (m, 2H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,00 (d, J-8,82 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 583 $(M+H)^+$.

Exemplo 247

N-[4-(4-Benziloxi-fenoxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Exemplo 247A

4-Bromo-N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-benzamida

Agitou-se uma mistura de 4-flúor-3-nitro anilina (0,5 g, 3,2 mmol), cloreto de 4-bromobenzoíla (0,702 g, 3,2 mmol), diisopropil-etilamina (0,56 mL, 3,2 mmol) em diclorometano (10 mL) à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluiu-se a mistura com diclorometano (50 mL) e lavou-se com bicarbonato de sódio a 10% e cloreto de sódio a 10%, secando-se então sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,89 g, 82%).

Exemplo 247B

N-[4-(4-Benziloxi-fenoxi)-3-nitro-fenil]-4-bromo-benzamida

Misturou-se o produto do Exemplo 247A (0,89 g, 2,63 mmol) com carbonato de césio (0,85 g, 2,63 mmol) e 4-benziloxi-fenol (0,53 g, 2,63 mmol) em DMF (10 mL) e agitou-se à temperatura ambiente um total de sessenta horas.

Diluiu-se a mistura de reação com acetato de etila (100 mL) e tratou-se com HCl a 2N (20 mL). Separou-se a fase orgânica e lavou-se com NaOH a 2N, 2, cloreto de sódio a 10% e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se o agente secativo e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (1,18 g, 86%).

Exemplo 247C

N-[3-Amino-4-(4-benziloxi-fenóxi)-fenil]-4-bromo-benzamida

Aqueceu-se o produto do Exemplo 247B (1,18 g, 2,27 mmol), pó de ferro (0,51 g, 9,1 mmol) e cloreto de amônio (0,14 g, 2,5 mmol) em uma solução de metanol (10 mL), THF (10 mL) e água (5 mL) com refluxo durante 1,5 horas. Filtrou-se a mistura resultante, enxaguou-se com metanol quente (50 mL) e concentrou-se a vácuo em um resíduo oleoso. Diluiu-se o resíduo com acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água e cloreto de sódio a 10%, secando-se então sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se o agente secante e removeu-se o solvente orgânico a vácuo, obtendo-se o composto título (0,81 g, 73%).

Exemplo 247D

N-[4-(4-Benziloxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-bromo-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (73,5 mg, 0,339 mmol), e o produto do Exemplo 247C (166 mg, 0,339 mmol) em ácido acético (2 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por

cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. Combinaram-se as frações contendo o produto, concentraram-se a vácuo para se obter o composto título em forma de um sólido marrom claro (160 mg, 69%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,24-1,36 (m, 6H), 3,13-3,24 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,89 (s, 4H), 6,96 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 9,01, 2,02 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,04 (d, J = I,84 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 661 (M+H)+, (ESI-) m/z 659 (M-H)-.

Exemplo 248

N-[4-(4-Benziloxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

Exemplo 248A

N-[3-Amino-4-(4-benziloxi-fenóxi)-fenil]-3-bromo-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 247A, 247B, 247C, substituindo-se cloreto de 4-bromo benzoíla com cloreto de 3-bromobenzoíla, obtendo-se o composto título (0,62 g, 66%).

Exemplo 248B

N-[4-(4-Benziloxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-bromo-benzamida

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (63,8 mg, 0,294 mmol), e do produto do Exemplo 248A (144 mg, 0,294 mmol) em ácido acético (2 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 130°C durante 10 minutos. Resfriou-se a mistura

então à temperatura ambiente, removeu-se o ácido acético a vácuo, e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com CH_2Cl_2/MeOH a 99:1 e até CH_2Cl_2/MeOH a 97:3. Combinaram-se as frações contendo o produto, concentraram-se a vácuo em um sólido amarelo como um composto título (150 mg, 75%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,30 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,11-3,26 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,89 (s, 4H), 6,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,28-7,46 (m, 6H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 10,44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 661 (M+H)+, (ESI-) m/z 659 (M-H)-.

Exemplo 249

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-propilamino-fenóxi)-benzamida

O produto do Exemplo 10 (57 mg, 0,07 mmol) e triacetóxi-boridreto de sódio (32 mg, 0,15 mmol) em diclorometano/metanol (2 mL, 9:1) acrescentou-se aldeído propiônico (7,3 µL, 0,1 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com método AA, obtendo-se o composto título (10 mg, 23%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,93 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,54 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 5,55 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 6,55 (m, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1H),

8,62 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 611 613 (M+H)+.

Exemplo 250

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dipropilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

O composto título (6 mg, 13%) foi obtido durante a purificação da mistura do Exemplo 249. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSOd6) δ ppm: 0,86 (t, J = 7,35 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,48 (m, 4H), 3,16 (m, 5H), 6,60 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,89 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 653 655 (M+H)+.

Exemplo 251

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenóxi]-benzamida

O composto título foi preparado a partir do produto do Exemplo 246 e o produto do Exemplo 8E como no Exemplo 101. O produto bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,02 g, 7%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,19-3,36 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,61-7,69 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 7,81-7,92 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,85-8,91 (m, 2H), 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 8,82 Hz, 1H),

10,40 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 11,25 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 754 $(M+H)^+$.

Exemplo 252

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenil]-benzamida

Exemplo 252A

Éster terc-butílico do ácido [4-(4-benzoilamino-2-nitrofenóxi)-fenil]carbâmico

Aqueceu-se uma mistura de N-(4-flúor-3-nitrofenil) benzamida (1,00 g, 3,8 mmol), N-Boc-4-hidróxi-anilina (0,83 g, 3,8 mmol) e KOH a 85% (0,51 g, 7,7 mmol) em DMSO (20 mL) a 80°C durante 1 hora, e verteu-se então em H_2O (100 mL) com agitação. Extraiu-se o cristal oleoso resultante com EtOAc. Lavou-se o extrato com H_2O (3 vezes) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto, que foi purificado lavando-se com i-Pr_2O, obtendo-se o composto desejado em forma de cristais amarelos (1,59 g, 92%).

Exemplo 252B

Éster terc-butílico do ácido [4-(2-amino-4-benzoilaminofenóxi)fenil]carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 252A (1,50 g, 3,3 mmol), pó de Fe (0,78 g, 13,4 mmol) e NH_4Cl (0,71 g, 13,4 mmol) em uma mistura de THF (7,5 mL) e H_2O (3 mL) gradualmente até refluxo, fazendo-se refluir durante 19 horas. Repartiu-se a mistura de reação entre EtOAc e $NaHCO_3$ a 10%, filtrando-se em seguida (através de celite). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, filtrou-

se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo-se com n-hexano/EtOAc a 1:1 para se obter o composto título em forma de uma espuma amarela (1,32 g, 94%).

Exemplo 252C

Éster *terc*-butílico do ácido [4-[4-benzoilamino-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)fenóxi]fenil]carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 252B (0,15 g, 0,7 mmol) e o produto do Exemplo 8E (0,7 mmol) em HOAc (3 mL) a 120°C durante 5 minutos sob N_2. A mistura de reação foi repartida entre i-Pr_2O e $NaHCO_3$ a 10% com agitação. Coletou-se os cristais resultantes por filtração, lavou-se com H_2O e i-Pr_2O, e secou-se a vácuo para se obter o composto título em forma de cristais ligeiramente marrons (0,50 g, 100%).

Exemplo 252D

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

O composto título foi produzido pelo procedimento do Exemplo 10E, empregando-se o produto do Exemplo 252C em vez do produto do Exemplo 10D.

Exemplo 253

[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido piridino-2-carboxílico

Exemplo 253A

Éster terc-butílico do ácido [4-[2-Nitro-4-[(piridino-2-carbonil)amino]fenóxi]fenil]carbâmico

O composto título foi obtido seguindo-se o procedimento para o Exemplo 252A, empregando-se (4-flúor-3-nitrofenil)-amida do ácido piridino-2-carboxílico em vez de N-(4-flúor-3-nitrofenil)benzamida, obtendo-se o composto título em forma de cristais amarelo pálido (94%).

Exemplo 253B

Éster *terc*-butílico do ácido [4-[2-amino-4-[(piridino-2-carbonil)amino]fenóxi]fenil]carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 253A seguindo-se o procedimento no Exemplo 252B, obtendo-se o composto título em forma de cristais ligeiramente marrons (76%).

Exemplo 253c

Éster terc-butílico do ácido [4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(piridino-2-carbonil)amino]fenóxi]fenil]carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 253B seguindo-se o procedimento no Exemplo 252C, obtendo-se o composto título em forma de cristais ligeiramente marrons (88%).

Exemplo 253D

[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido piridino-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 253C (350 mg, 0,59 mmol) com HCl a 4M/1,4-dioxano durante 1 hora à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente a vácuo e lavou-se o produto bruto com EtOAc, obtendo-se o composto título (150 mg, 50%). ^{1}H [Nu]MR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 3,20 (septet, J = 6,7 Hz, 1H), 4,91 (br-s, 2H), 6,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,1 Hz, 2H),

6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 8,01-8,22 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,69 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 490 (M-H)-, (ESI+) m/z 492 (M+H)+.

Exemplo 254

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-dicloro-benzamida

Exemplo 254A

3,5-Dicloro-N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-benzamida

A uma solução de 4-flúor-3-nitro-fenilamina (3,0 g, 20 mmol) em diclorometano (60 mL) acrescentou-se piridina (3,2 g, 40,0 mmol). Resfriou-se a solução até 0°C e acrescentou-se cloreto de 3,5-diclorobenzoíla (4,0 g, 20,0 mmol). Removeu-se o banho de gelo e deixou-se que a reação se aquecesse até a temperatura ambiente durante 18 horas. Verteu-se a reação em água e formou-se um precipitado. Coletou-se o sólido e lavou-se com água em excesso. Secou-se então este sólido a vácuo a 50°C durante 18 horas. Absorveu-se este sólido em acetato de etila. Lavou-se o acetato de etila com HCl a 5%, água, salmoura, e secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (5,8 g, 92%).

Exemplo 254B

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3,5-dicloro-benzoilamino)-2-nitro-fenóxi]-fenil}-carbâmico

A uma solução do Exemplo 254A (2,0 g, 6,1 mmol) em DMSO (50 mL) acrescentou-se KOH (1,4 g, 24,3 mmol) e N-Boc-4-aminofenol (1,3 g, 6,1 mmol). Aqueceu-se a mistura a 80° C

durante 4 horas. Resfriou-se a reação e verteu-se em água. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2X). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, e secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se e, concentraram-se a vácuo, resultando no composto título. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com hexanos/acetato de etila/metanol (80:10:10), obtendo-se o produto desejado (1,6 g, 51%).

Exemplo 254C

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3,5-dicloro-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 254B (1,1 g, 2,1 mmol) com Fe e NH_4Cl conforme descrito para o exemplo 9E, obtendo-se o produto desejado (0,6 g, 58,8%).

Exemplo 254D

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-dicloro-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 8E (70 mg, 0,32 mmol) com o do Exemplo 254C (162 mg, 0,32 mmol) em ácido acético (10 mL) a 125°C em um tubo lacrado durante 5 minutos, obtendo-se o produto título bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de ácido trifluoracético (60 mg, 27%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,27 (q, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,69 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1H), 7,81-7,92 (m, 3H), 7,99 (d, J = 1,84 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,64 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 559 (M+H)+.

Exemplo 255

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido furano-2-carboxílico

Exemplo 255A

(4-Flúor-3-nitro-fenil)-amida do ácido furano-2-carboxílico

Sintetizou-se o composto título a partir de 4-flúor-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) dissolvida em THF (25 mL) e base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol) à qual se acrescentou cloreto de furano-2-carbonila (1,672 g, 12,81 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora, acrescentando-se neste ponto água e coletando-se o composto título por filtração, obtendo-se o composto título (2,90 g, 90%).

Exemplo 255B

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-fenil]-amida do ácido furano-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 255A (1,00 g, 2,89 mmol) em DMF ao qual se acrescentou K_2CO_3 (801 mg, 5,79 mmol), e 4-mercapto-fenol (366 mg, 2,89 mmol). Aqueceu-se então a mistura de reação a 80°C durante 2 horas. Neste ponto resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com água que se extraiu então com acetato de etila para se isolar o composto desejado (1,00 g, 99%).

Exemplo 255C

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida do ácido furano-2-carboxílico

O produto do Exemplo 255B foi reduzido com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (980 mg, 90%).

Exemplo 255D

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido furano-2-carboxílico

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e de Exemplo 255C (151 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação temperatura ambiente, removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (93 mg, 45%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 6,64-6,73 (m, 3H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,34 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,79-7,89 (m, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 8,74-8,80 (m, 1H), 8,95 (d, ,J = 8,82 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 498 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 496 (M+TFA-H)-.

Exemplo 256

[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 256A

(4-Flúor-3-nitro-fenil)-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

Sintetizou-se o composto título a partir de 4-flúor-3-nitro-fenilamina (2,00 g, 12,81 mmol) dissolvida em THF (25 mL) e base de Hunig (3,312 g, 25,62 mmol) à qual acrescentou-se cloreto de tiofeno-2-carbonila (1,878 g,

12,81 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 1 hora acrescentando-se neste ponto água e coletando-se o composto título por filtração (3,25 g, 95%).

Exemplo 256B

Éster terc-butílico do ácido (4-{2-nitro-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenóxi}-fenil)-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 256A seguindo-se o procedimento do Exemplo 172C, obtendo-se o composto título (2,053 g, 79%).

Exemplo 256C

Éster terc-butílico do ácido (4-{2-amino-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenóxi-}-fenil)-carbâmico

Reduziu-se o produto do Exemplo 256b com Fe e NBUCl usando-se as condições de Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (1,25 g, 65%).

Exemplo 256D

Éster terc-butílico do ácido (4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenóxi-}-fenil)-carbâmico

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e do Exemplo 255C (197 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título (276 mg, 100%).

Exemplo 256E

[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 256D (276 mg, 0,462 mmol) em uma mistura de TFA em CH_2Cl_2 a 1:1 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (33 mg, 12%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,27-1,35 (m, 6H), 6,80-6,91 (m, 5H), 6,99 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), MS (ESI+) m/z 497 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 495 (M+TFA-H)-.

Exemplo 257

[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 257A

Éster terc-butílico do ácido (4-{4-[(5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-nitro-fenóxi-}-fenil)-carbâmico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 241B (1,50 g, 4,34 mmol) em DMF ao qual se acrescentou KOH (469 mg, 8,69 mmol), e éster terc-butílico do ácido (4-hidróxi-fenil)-carbâmico (909 mg, 4,34 mmol). Aqueceu-se então a mistura de reação até 80°C durante 2 horas. Neste ponto resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e diluiu-se com água que foi então extraída com acetato de etila. Secou-se

sobre Na_2SO_4, filtrou-se e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (2,11 g, 90%).

Exemplo 257B

Éster terc-butílico do ácido (4-{2-amino-4-[(5-bromotiofeno-2-carbonil)-amino]-fenóxi-}-fenil)-carbâmico

Reduziu-se o produto do Exemplo 257A com Fe e NH_4Cl seguindo-se o procedimento do Exemplo 9E, obtendo-se o composto título (922 mg, 50%).

Exemplo 257C

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-[(5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

O produto do Exemplo 8E (100 mg, 0,462 mmol) e do Exemplo 257b (233 mg, 0,462 mmol) foram dissolvidos em HOAc e colocados em um banho de óleo pré-aquecido a 120°C durante 10 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título (312 mg, 100%).

Exemplo 257D

[4-(4-amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 257C (mg, 0,462 mmol) em uma mistura de TFA em CH_2Cl_2 a 1:1 e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente a vácuo e o óleo bruto foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o produto em forma de um sal de ácido trifluoracético (16 mg, 6%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (t, J = 6,99 Hz, 6H), 3,18-3,33 (m, 1H), 6,82-6,91 (m,

4H), 6,99 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 7,99 (d, J = = 2,57 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 575 (M+TFA+H)+; (ESI-) m/z 573 (M+TFA-H)-.

Exemplo 258

Éster metílico do ácido 2-{4-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[23-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino}-fenil}-acetimídico

Fez-se reagir N-(4-cianometil-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 150, obtendo-se um resíduo que foi purificado por trituração a partir de metanol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (15,9 mg, 51%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,13-10,29 (m, J = 1,84 Hz, 2H), 9,95 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,61-7,73 (m, J = 8,46 Hz, 3H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,17-3,28 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 580,2 $(M+H)^+$, (ESI) m/z 578,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 259

N-(4-Ciano-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 137B com 4-aminobenzonitrila de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se 4-aminobenzonitrila em vez de 5-amino-o-

cresol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (20 mg, 23%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,66-7,90 (m, 4H), 7,35-7,46 (m, 3H), 6,95-7,11 (m, 3H), 6,55-6,64 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,18-3,30 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H); MS (ESI^+) m/z 547,3 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 545,3 $(M-H)^-$.

Exemplo 260

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Exemplo 260A

Éster metílico do ácido 4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 136B e o produto do Exemplo 29A de acordo com o procedimento do Exemplo 136C, empregando-se o produto do Exemplo 29A em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o composto título.

Exemplo 260B

Cloreto de 4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoíla

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260A de acordo com o procedimento dos Exemplos 137A e 137B, obtendo-se o composto título.

Exemplo 260C

4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260B com 3-(trifluormetil)anilina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se 3-(trifluormetil)anilina em vez de 5-amino-o-cresol e, empregando-se o produto do Exemplo 260B em vez do produto do Exemplo 137B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (43 mg, 47%).

Exemplo 260D

4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-fenil)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260C de acordo com o procedimento do Exemplo 150, empregando-se o produto do Exemplo 260C em vez do produto do Exemplo 138, obtendo-se um resíduo que foi purificado por trituração a partir de metanol, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (33,3 mg, 90%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 11,74 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,11 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86-8,08 (m, 4H), 7,60 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,73-6,91 (m, 2H); MS (ESI^+) m/z 534,1 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 532,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 261

N-(4-Flúor-3-metil-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 261A

N-(4-Flúor-3-metil-fenil)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260B com 4-flúor-3-metilanilina de acordo com o procedimento do Exemplo 260C, empregando-se 4-flúor-3-metilanilina em vez de 3-(trifluormetil)anilina, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (44 mg, 52%).

Exemplo 261B

N-(4-Flúor-3-metil-fenil)-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 261A de acordo com o procedimento do Exemplo 150, substituindo-se o produto do Exemplo 138 pelo produto do Exemplo 261A para se obter um resíduo que foi purificado por trituração a partir do metanol para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (30,4 mg, 82%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,22 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,20 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,83-8,00 (m, 4H), 7,64 (dd, J = 7,17, 2,39 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,12 (t, J = 9,19 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 2,23 (d, J = 1,84 Hz, 3H); MS (ESI$^-$) m/z 498,1 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) m/z 496,1 $(M-H)^-$.

Exemplo 262

N-(4-Cianometil-fenil)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260B com cianeto de 4-aminobenzila de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, substituindo-se 5-amino-o-cresol por cianeto de 4-aminobenzila e substituindo-se o produto do Exemplo 137B pelo produto do Exemplo 260B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (54,7 mg, 64%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,60 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,64-7,89 (m, J = 8,46 Hz, 4H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,91-7,07 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI$^-$) m/z 519,4 $(M+H)^+$, (ESF) m/z 517,1 $(M-H)^-$.

Exemplo 263

N-(4-Ciano-fenil)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260B com 4-aminobenzonitrila de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se 4-aminobenzonitrila em vez de 5-amino-o-cresol e, empregando-se o produto do Exemplo 260B em vez do produto do Exemplo 137B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (51,5 mg, 62%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 11,11 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,00 (d, J = 5,51 Hz, 1H), 8,57-8,80 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,68-7,90 (m, J = 8,82 Hz, 3H), 7,38-7,52 (m, 2H), 6,88-7,12 (m, 3H), 6,45-6,71 (m, 1H), 3,77 (s, 3H).

Exemplo 264

N-(3-Dimetilamino-fenil)-4-(4-metóxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 260B com N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina de acordo com o procedimento do Exemplo 137C, empregando-se N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina em vez de 5-amino-o-cresol e, empregando-se o produto do Exemplo 260B em vez do produto do Exemplo 137B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido esbranquiçado depois da trituração do produto de reação a partir do metanol (45 mg, 52%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,33 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,11 (dd, J = 4,41, 1,84 Hz, 1H), 8,96 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,09, 4,41 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 3H), 6,97-7,04 (m, 3H), 6,48 (td, J = 4,50, 2,39 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,88 (s, 6H); MS (ESI^+) m/z 523,5 $(M+H)^+$, (ESI^-) m/z 521,2 $(M-H)^-$

Exemplo 265

N-[5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-2-fenil-acetamida

Exemplo 265A

N-(5-Cloro-2-metil-4-nitro-fenil)-2-fenil-acetamida

Aqueceu-se uma mistura de 5-cloro-2-metil-4-nitro-fenilamina (0,475 g, 2,55 mmol) e cloreto de fenilacetila (0,394 g, 2,55 mmol) em tolueno (10 mL) com refluxo durante 4 horas, resfriando-se então até a temperatura ambiente. Um sólido se cristalizou da mistura de reação depois do

resfriamento e foi isolado por filtração a vácuo e foi secado, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,330 g, 43%).

Exemplo 265B

N-[5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-2-metil-4-nitro-fenil]-2-fenil-acetamida

Aqueceu-se o produto do Exemplo 265A (0,305 g, 1,0 mmol), 4-mercaptofenol (0,151 g, 1,2 mmol, 1,2 eq) e carbonato de césio (0,782 g, 2,4 mmol, 2,4 eq) em dimetil formamida (10 mL) a 110°C durante 2 horas. Resfriou-se até a temperatura ambiente, e verteu-se sobre gelo/água (100 mL). Extraiu-se esta mistura com acetato de etila (3 x 150 mL) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtraram-se, e fez-se as mesmas evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila a 1:1, obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,282 g, 72%).

Exemplo 265C

N-[4-Amino-5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-2-fenil-acetamida

Aqueceu-se o produto do Exemplo 265B (0,282 g, 0,715 mmol), pó de ferro (0,160 g, 2,86 mmol, 4,0 eq), e cloreto de amônio (0,0469 g, 0,858 mmol, 1,2 eq) em tetraidrofurano (6 mL), metanol (6 mL) e água (2 mL) com refluxo durante 1,5 hora, resfriando-se então até a temperatura ambiente. Filtrou-se então a mistura de reação através

de Celite e enxaguou-se o chumaço de celite com metanol (50 mL). Fez-se evaporar o filtrado a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etila e água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e fez-se evaporar, obtendo-se um óleo cor de laranja que foi triturado com diclorometano, obtendo-se o composto título em forma de um pó amarelo (0,246 g, 94%).

Exemplo 265D

N-[5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-2-fenil-acetamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 265C (0,071 g, 0,19 mmol) e o produto do Exemplo SE (0,0463 g, 0,21 mmol) em ácido acético glacial (1 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 135°C durante 15 minutos. Fez-se evaporar então o solvente sob uma corrente de nitrogênio gás e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de metanol/diclorometano (0-5% de MeOH), obtendo-se o composto título em forma de um sólido bege (0,0502 g, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 9,95 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,20-7,39 (m, 6H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 536,2 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) m/z 534,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 266

3-Bromo-N-[5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-benzamida

Exemplo 266A

3-Bromo-N-(5-cloro-2-metil-4-nitro-fenil)-benzamida

Aqueceu-se uma mistura de 5-cloro-2-metil-4-nitrofenilamina (0,373 g, 2,00 mmol) e cloreto de 4-bromo-benzoíla (0,439 g, 2,00 mmol) em tolueno (10 mL) com refluxo durante 1,5 hora, e resfriou-se até a temperatura ambiente. Cristalizou-se um sólido da mistura de reação depois de se ter resfriado, e isolou-se o mesmo por filtração a vácuo e secou-se, obtendo-se o composto título em forma de um sólido cinzento (0,241 g, 33%).

Exemplo 266B

3-Bromo-N-[5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-2-metil-4-nitro-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 266A de acordo com o procedimento do Exemplo 265B, empregando-se o produto do Exemplo 266A em vez do produto do Exemplo 265A, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia de gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de metanol/diclorometano (0-5% de metanol), obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,204 g, 71%).

Exemplo 266C

N-[4-Amino-5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-3-bromo-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 266B de acordo com o procedimento do Exemplo 265C, empregando-se o produto do Exemplo 266B em vez do produto do Exemplo 265B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom (0,164 g,

86%). Este material foi utilizado sem purificação por cromatografia sobre gel de sílica

Exemplo 266D

3-Bromo-N-[5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 266C de acordo com o procedimento do Exemplo 265D, substituindo-se o produto do Exemplo 265C pelo produto do Exemplo 266C, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de metanol/diclorometano (0-5% de metanol), obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,0356 g, 52%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,03 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,09, 1,10 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,70-6,76 (m, J = 8,46 Hz, 2H), 3,17-3,28 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 600,2 $(M+H)^+$, 602,2 $(M+H)^+$, (ESI$^-$) m/z 598,1 $(M-H)^-$ 600,1 $(M-H)^-$.

Exemplo 267

N-[5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-benzamida

Exemplo 267A

N-(5-Cloro-2-metil-4-nitro-fenil)-benzamida

Aqueceu-se uma mistura de 5-cloro-2-metil-4-nitro-fenilamina (0,560 g, 3,00 mmol) e cloreto de benzoíla (0,422 g, 3,00 mmol) em tolueno (15 mL) com refluxo durante 1,5

hora, e resfriou-se até a temperatura ambiente. Um sólido cristalizou-se da mistura de reação depois de se ter resfriado, e isolou-se o mesmo por filtração a vácuo e secou-se, obtendo-se o composto título em forma de um sólido cinzento (0,276 g, 32%).

Exemplo 267B

N-[5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-2-metil-4-nitro-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 267A de acordo com o procedimento do Exemplo 265B, empregando-se o produto do Exemplo 267A em vez do produto do Exemplo 265A, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etila/hexano (0-50% de acetato de etila), obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,120 g, 37%).

Exemplo 267C

N-[4-Amino-5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-2-metil-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 267B de acordo com o procedimento do Exemplo 265C, empregando-se o produto do Exemplo 267B em vez do produto do Exemplo 265B, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom (0,11 g, 100%). Este material foi utilizado sem purificação por cromatografia sobre gel de sílica.

Exemplo 267D

N-[5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-metil-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 267C de acordo com o procedimento do Exemplo 265D, empregando-se o produto

do Exemplo 267C em vez do produto do Exemplo 265C, obtendo-se um resíduo que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de metanol/diclorometano (metanol de 0 a 5%), obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (0,0212 g, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 10,02 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,99 Hz, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,35 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,65-6,79 (m, 2H), 3,14-3,27 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H); MS (ESI$^+$) m/z 522,2 $(M+H)^+$, (ESF) m/z 520,2 $(M-H)^-$.

Exemplo 268

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-amida do ácido morfolino-4-carboxílico

Exemplo 268A

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Dissolveu-se a mistura do produto do Exemplo 10A (3,55 g, 10 mmol), 4-aminofenol (1,09 g, 10 mmol), e hidróxido de potássio (1,12 g, 20 mmol) em dimetil sulfóxido (15 mL) e aqueceu-se a 100°C em um microondas CEM Discover durante 25 minutos. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, verteu-se em água (300 mL), ajustou-se o pH da solução para 6 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, agitou-se a solução resultante durante 30 minutos e coletou-se e secou-se o sólido resultante,

obtendo-se o composto título em forma de um sólido amarelo (4,2g, 98%).

Exemplo 268B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Ao produto do Exemplo 268A (4,2g, 9,8 mmol) dissolvido em diclorometano (100 mL) acrescentou-se piridina (1,62 mL, 20 mmol), adicionando-se em seguida gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (2,29g, 10,8 mmol). Agitou-se a solução resultante durante 4 horas e em seguida, concentrou-se a vácuo. Verteu-se então a mistura em água (200 mL), ajustou-se o pH da solução para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, agitou-se a solução resultante durante 30 minutos e coletou-se o sólido resultante e secou-se, obtendo-se o composto título (6,0g, 100%).

Exemplo 268C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 268B (6,0 g, 10 mmol), pó de ferro (2,8g, 50 mmol) e cloreto de amônio (0,81 g, 15 mmol) em uma mistura de etanol (60 mL), tetraidrofurano (60 mL), e água (20 mL) com refluxo durante 5 horas, resfriando-se em seguida até a temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura de reação através de Celite e enxaguou-se o chumaço do filtro com etanol (100 mL). Fez-se evaporar o filtrado a pressão reduzida obtendo-se um resíduo que foi triturado com hexanos/acetato de etila 4/1 para se obter o

produto título (2,39 g, 42%) em forma de um sólido marrom claro.

Exemplo 268D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 268C (2,39 g, 4,2 mmol) e o produto do Exemplo 8E (0,91 g, 4,2 mmol) em ácido acético glacial (10 mL) em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C durante 15 minutos. A mistura de reação Resfriou-se então até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a pressão reduzida para se obter o produto título em forma de um pó marrom.

Exemplo 268E

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-amida do ácido morfolino-4-carboxílico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 268D (74 mg, 0,1 mmol), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (30 mg, 0,2 mmol), e morfolina (87 mg, 1,0 mmol) em tetraidrofurano (2 mL) a 65°C em um tubo lacrado durante 1 hora. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente, concentrou-se a vácuo e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (50 mg, 63%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,19-3,32 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 4H), 3,57-3,63 (m, 4H), 6,95-7,03 (m, 3H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H),

7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,14 (d, J = I,84 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 682/684 (M+H)+.

Exemplo 269

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-metil-ureído)-fenóxi]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se metilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,63 (d, J = 4,41 Hz, 3H), 3,14-3,32 (m, 1H), 5,99 (q, J = 4,78 Hz, 1H), 6,91-7,04 (m, 3H), 7,40 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,14 (d, J = I ,84 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,21 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 626/628 (M+H)+.

Exemplo 270

N-(4-Bromofenil)-4-[4-(3,3-dimetil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se dimetilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz,

DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,91 (s, 6H), 3,12-3,35 (m, 1H), 6,93-7,02 (m, 3H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,23 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 640/642 (M+H)+.

Exemplo 271

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-etil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se etilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,04 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,01-3,17 (m, 2H), 3,21-3,32 (m, 1H), 6,09 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 6,93-7,05 (m, J = 9,01, 3,49 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,19 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 640/642 (M+H)+.

Exemplo 272

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-amida do ácido piperidino-1-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se piperidina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,42-1,66 (m, 6H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 4H), 6,98 (t, J = 9,01 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 680/682 (M+H)+.

Exemplo 273

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-ciclopentil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se ciclopentilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,46-1,71 (m, 4H), 1,74-1,92 (m, 2H), 3,12-3,31 (m, 1H), 3,78-4,00 (m, 1H), 6,14 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, J = 9,01, 2,76 Hz, 3H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94

(d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,18 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 680/682 (M+H)+.

Exemplo 274

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-ciclopropil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se ciclopropilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,30-0,45 (m, 2H), 0,57-0,68 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,15-3,37 (m, 2H), 6,37 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 9,01, 2,02 Hz, 3H), 7,41 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 10,66 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,93 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,08 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 652/654 (M+H)+.

Exemplo 275

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-butil-3-metil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se N-butilmetilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,10-1,31 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,40-1,53 (m, 3H),

2,91 (s, 3H), 3,17-3,32 (m, 3H), 6,91-7,03 (m, 3H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,73-7,83 (m, 3H), 7,96 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 682/684 (M+H)+.

Exemplo 276

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-pentil-ureído)-fenóxi]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se 1-aminopentano em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,85-0,90 (m, 3H), 1,23-1,31 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,38-1,47 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,19-3,29 (m, 1H), 6,09 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,01, 3,13Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,82, 1,84 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,08 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 682/684 (M+H)+.

Exemplo 277

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-(2-metóxi-etil)-ureído]-fenóxi-}-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, substituindo-se morfolina por 2-metóxi-etilamina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em

forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,20-3,31 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 6,17 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 6,92-7,01 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,93 (d, J = 9,93Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 670/672 (M+H)+.

Exemplo 278

N-(4-Bromo-fenil)-4-{4-[3-(2-etóxi-etil)-ureído]-fenóxi}-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se 2-etóxi-etilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,13 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,17-3,27 (m, 3H), 3,40-3,54 (m, 4H), 6,15 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,71-7,83 (m, 3H), 7,95 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,01 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 684/686 (M+H)+.

Exemplo 279

4-[4-(3-Benzil-3-metil-ureído)-fenóxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se N-benzilmetil

amina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,91 (s, 3H), 3,22-3,31 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 9,01, 4,23Hz, 3H), 7,20-7,40 (m, 4H), 7,47-7,61 (m, 4H), 7,72-7,84 (m, 3H), 7,97 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,19 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 716/718 (M+H)+.

Exemplo 280

4-[4-(3-Benzil-ureído)-fenóxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se benzilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,18-3,35 (m, 1H), 4,29 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,17-7,38 (m, 5H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,21 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 702/704 (M+H)+.

Exemplo 281

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3,3-diisopropil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, empregando-se diisopropilamina em vez de morfolina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,24 (d, J = 6,62 Hz, 12H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,22-3,34 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,46 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 696/698 (M+H)+.

Exemplo 282

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-(1-fenil-etil)-ureído]-fenóxi}-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, substituindo-se morfolina por (R)-(+)-α-metilbenzilamina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,12-3,30 (m, 1H), 4,73-4,89 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,19 Hz, 3H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H),

7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 716/718 (M+H)+.

Exemplo 283

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-(1-fenil-etil)-ureído]-fenóxi}-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 268D usando-se o procedimento do Exemplo 268E, substituindo-se morfolina por (S)-(-)-α-metilbenzilamina, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,12-3,30 (m, 1H), 4,73-4,89 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,19 Hz, 3H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 716/718 (M+H)+.

Exemplo 284

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-etilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ao produto do Exemplo 10 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído acético. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o

composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,14 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,98 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 5,50 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 597/599 (M+H)+.

Exemplo 285

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dietilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Obteve-se o composto título durante a purificação da mistura do Exemplo 284. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,04 (t, J = 6,99 Hz, 6H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 5H), 6,63 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 8,16 (S5 1H), 8,61 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 625/627 (M+H)+.

Exemplo 286

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(2,2-dimetil-propilamino)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ao produto do Exemplo 10 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído trimetilacético. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,94 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,77 (d, J =

5,88 Hz, 2H), 3,20 (m, 1H), 5,41 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,86 (m, 1H), 8,16 (d5 J = 1,84 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,29 (s5 1H); MS (ESI+) m/z 639/641 (M+H)+.

Exemplo 287

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(ciclopropilmetil-amino)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ao produto do Exemplo 10 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído ciclopropano-carboxílico. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,20 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 1,01 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,84 (t, J = 6,07 Hz, 2H), 3,21 (m, 1H), 5,63 (t, J = 5,85 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,84 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 623/625 (M+H)+.

Exemplo 288

N-(4-Bromo-fenil)-4-(4-dimetilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ao produto do Exemplo 10 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído fórmico em excesso (37% em peso em água). Agitou-se a

mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,84 (s, 6H), 3,20 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 597/599 (M+H)+.

Exemplo 289

N-(4-Bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-piperidin-1-il-fenóxi)-benzamida

Ao produto do Exemplo 10 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído glutárico. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,26 (m, 1H), 6,96 (s, 4H), 7,05 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,29 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 637/639 (M+H)+.

Exemplo 290

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-propilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Ao produto do Exemplo 17 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído propiônico. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 6,16 (t, J = 5,16 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 628/630 (M+H)+.

Exemplo 291

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(metil-propil-amino)-fenilsulfanil]-benzamida

Ao produto do Exemplo 290 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído fórmico em excesso (37% em água). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,88 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,54 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 6,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,46

Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 642/644 (M+H)+.

Exemplo 292

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-(etil-propil-amino)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ao produto do Exemplo 290 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído acético em excesso. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória da fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,55 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 3,38 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 656/658 (M+H)+.

Exemplo 293

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-dipropilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Ao produto do Exemplo 17 e triacetóxi-boridreto de sódio em diclorometano/metanol a 9/1 acrescentou-se aldeído propiônico em excesso. Agitou-se a mistura à temperatura

ambiente durante 2 horas e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por HPLC preparatória de fase reversa com o método AA, obtendo-se o composto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,89 (t, J = 7,35 Hz, 6H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45-1,69 (m, 4H), 3,11-3,30 (m, 5H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,12-8,20 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 670/672 (M+H)+.

Exemplo 294

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 294A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-flúor-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 3-fluoranilina de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, substituindo-se 4-trifluormetil-fenilamina por 3-fluoranilina, fazendo-se em seguida reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 172C e 172D para se obter o produto título.

Exemplo 294B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 294A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 172E, empregando-se o produto do Exemplo 294A em vez do

produto do Exemplo 172D que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 172F, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,16-3,37 (m, 1H), 6,84-7,04 (m, 6H), 7,34-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,77 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 509,3 (M+H)+.

Exemplo 295

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 295A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-3-flúor-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 4-bromo-3-fluoranilina de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, empregando-se 4-bromo-3-fluoranilina em vez de 4-trifluormetil-fenilamina, fazendo-se em seguida reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 172C e 172D para se obter o produto título.

Exemplo 295B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-3-flúor-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 295A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 172E, empregando-se o produto do Exemplo 295A em vez

do produto do Exemplo 172D que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 172F, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,20-3,35 (m, 1H), 6,83-7,02 (m, 5H), 7,54 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 11,58, 2,39 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,98 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 589,2 (M+H)+.

Exemplo 296

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 296A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 3-bromoanilina de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, empregando-se 3-bromoanilina em vez de 4-trifluormetil-fenilamina, fazendo-se em seguida reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 172C e 172D para se obter o produto título.

Exemplo 296B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(3-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 296A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do

Exemplo 172E, empregando-se o produto do Exemplo 296 A em vez do produto do Exemplo 172D que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 172F, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,22-3,36 (m, 1H), 6,82-7,02 (m, 5H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 569,2 (M+H)+.

Exemplo 297

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Exemplo 297A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-Amino-4-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 5-metil-tiazol-2-ilamina de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, empregando-se 5-metil-tiazol-2-ilamina em vez de 4-trifluormetil-fenilamina, fazendo-se em seguida reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 172C e 172D para se obter o produto título.

Exemplo 297B

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 297 A com o produto do Exemplo 9B de acordo com o procedimento do Exemplo 172E, empregando-se o produto do Exemplo 297A em vez do produto do Exemplo 172D e, empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,47 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 1,10 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Exemplo 298

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico.

Fez-se reagir o produto do Exemplo 297A com o produto do Exemplo 9B de acordo com o procedimento do Exemplo 172e, empregando-se o produto do Exemplo 297A em vez do produto do Exemplo 172d, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 3,09-3,28 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,02 (dd, J =

8,82, 1,84 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,37 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Exemplo 299

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 299A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-terc-butil-tiazol-2-ilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 172A com 5-terc-butil-tiazol-2-ilamina de acordo com o procedimento do Exemplo 172B, substituindo-se 4-trifluormetil-fenilamina por 5-terc-butil-tiazol-2-ilamina, fazendo-se em seguida reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 172C e 172D para se obter o produto título.

Exemplo 299B

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 299A com o produto do Exemplo 9B de acordo com o procedimento do Exemplo 172E, empregando-se o produto do Exemplo 299A em vez do produto do Exemplo 172D e, empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 172F, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,29 (s, 9H), 2,75 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,03 (s, 4H), 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H),

8,18 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 11,66 (s, 1H), 12,57 (s, 1H).

Exemplo 300

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2>3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 299A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 172e, empregando-se o produto do Exemplo 299A em vez do produto do Exemplo 172d que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 172f, obtendo-se o material bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto titulo em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,29 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,28 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,58 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,73-6,87 (m, 3H), 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Exemplo 301

2,3-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 301A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,3-diflúor-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2,3-difluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A,

substituindo-se cloreto de furano-2-carbonila por cloreto de 2,3-difluorbenzoíla fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 301B

2,3-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 301 A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 301A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (sete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,44-7,68, (m, 4H), 7,91 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)+.

Exemplo 302

2,4-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 302A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,4-diflúor-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2,4-difluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se

cloreto de 2,4-difluorbenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 302B

2,4-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 302A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 302A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (sete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (td, J = 10,0, 2,3Hz, 1H), 7,53 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 15,1, 8,5 Hz, 1H), 7,90 (br-s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,56 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)+.

Exemplo 303

3,5-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 303A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3,5-diflúor-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3,5-difluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3,5-difluorbenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 303B

3,5-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 303A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 303A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (sete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,07 (br-d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47-7,74 (m, 5H), 7,94 (br-s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,83 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,48 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)+.

Exemplo 304

3-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Exemplo 304A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-flúor-4-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-flúor-4-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3-flúor-4-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 304B

3-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 304A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 304A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,20-3,33 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 6,71 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,32 (t, J = 8,64 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,33 (s, 1H); (ESI+) m/z 556 (M+H)+.

Exemplo 305

3,4-Dicloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 305A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3,4-dicloro-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3,4-diclorobenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3,4-diclorobenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 305B

3,4-Dicloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 305A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 305A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,20-3,33 (m, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 8,46 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,58 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 576 (M+H)+.

Exemplo 306

2,5-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 306A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,5-diflúor-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2,5-difluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 2,5-difluorbenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 306B

2,5-Diflúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 306A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 306A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, neutralizando-se em seguida e acrescentando-se uma solução aquosa de ácido clorídrico para se obter o produto título em forma de um sal de ácido clorídrico. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,31 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,60 (m, 4H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,83 (br-s, 1H), 10,79 (s, 1H), 12,12 (br-s, 1H); MS (ESI+) m/z 544 (M+H)+.

Exemplo 307

2-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 307A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-flúor-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2-fluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 2-fluorbenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255 c para se obter o produto título.

Exemplo 307B

2-Flúor-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 307A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 307A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,48-7,70 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,57 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 526 (M+H)+.

Exemplo 308

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 1H-pirrolo-2-carboxílico

Exemplo 308A

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida do ácido 1H-pirrolo-2-carboxílico

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 1H-pirrolo-2-carbonila de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 1H-pirrolo-2-carbonila em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 308B

[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 1H-pirrolo-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 308A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 308A em vez do produto do Exemplo 255 c, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 6,09-6,19 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,96 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 11,65 (d, J = 1,47 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 497 (M+H)+.

Exemplo 309

4-Hidróxi-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 309A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-hidróxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-hidróxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 4-hidróxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 309B

4-Hidróxi-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 309A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 309A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,27-3,34 (m, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,84 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,76 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 10,21 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 524 (M+H)+.

Exemplo 310

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metóxi-benzamida

Exemplo 310A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 2-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 310B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 310A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 310A em vez do produto do Exemplo 255C para se obter o produto título em forma de um sal de ácido acético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,23 (dd, J = 12,87, 6,62 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,72 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,91 Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 3H), 7,47-7,62 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

Exemplo 311

3-Hidróxi-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 311A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-hidróxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-hidróxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3-hidróxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 311B

3-Hidróxi-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 311A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 311A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, neutralizando-se em seguida e acrescentando-se uma solução aquosa de ácido bromídrico para se obter o produto título em forma de um sal de ácido bromídrico. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,39 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,29-3,38 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,93

(s, 1H), 9,09 (d, J = 8,46 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 524 (M+H)+.

Exemplo 312

4-Acetilamino-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 312A

4-Acetilamino-N-[3-amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-acetil-aminobenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 4-acetil-aminobenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 312B

4-Acetilamino-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 312A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 312A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,08 (s, 3H), 3,24-3,34 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,91

(m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 556 (M+H)+.

Exemplo 313

2-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluormetil-benzamida

Exemplo 313A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-cloro-4-trifluormetil-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2-cloro-4-triflúor-metil-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 2-cloro-4-triflúor-metil-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 313B

2-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-trifluormetil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 313A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 313 A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,20-3,33 (m, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,53 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 7,82-7,91 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,04

(s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,89 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 610 (M+H)+.

Exemplo 314

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Exemplo 314A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 4-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 314B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 314A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, substituindo-se o produto do Exemplo 255C pelo produto do Exemplo 314A, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,16 (d, 3 = 6,99 Hz, 6H), 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,76-2,89 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,55 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,20

(s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,70 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 (M+H)+.

Exemplo 315

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 314A com o produto do Exemplo 9B de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 314A em vez do produto do Exemplo 255C e empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)+.

Exemplo 316

N-[4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Exemplo 316A

N-[3-Amino-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 4-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento do Exemplo 255B, empregando-se 3-mercapto-fenol em vez de 4-mercapto-fenol e Exemplo 255C para se obter o produto título.

Exemplo 316B

N-[4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 316A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 316A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,22-3,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,45-6,60 (m, 3H), 6,94 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,55 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 (M+H)+.

Exemplo 317

N-[4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 316A com o produto do Exemplo 29A de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 316A em vez do produto do Exemplo 255C e, empregando-se o produto do Exemplo 29A em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 3,84 (s, 3H), 6,42-6,64 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7,9. Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,27, 4,60 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 8,27, 1,29 Hz, 1H), 9,14 (dd5 J = 4,41, 1,47 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 496 (M+H)+.

Exemplo 318

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Exemplo 318A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 318B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 318A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 318A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,22-3,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,70 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,12-7,21 (m, 4H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46. Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,35 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 (M+H)+.

Exemplo 319

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 318A com o produto do Exemplo 9B de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 318A em vez do produto do Exemplo 255C e, empregando-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,75 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,12-7,21 (m, 4H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H),

7,80 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,03 (d, J = I,84 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,45 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 510 (M+H)+.

Exemplo 320

N-[4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Exemplo 320A

N-[3-Amino-4-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento do Exemplo 255B, empregando-se 3-mercapto-fenol em vez de 4-mercapto-fenol e Exemplo 255C para se obter o produto título.

Exemplo 320B

N-[4-(3-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 320A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 320A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,16 (d, J = 6,99 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 4H), 2,75-2,87 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 1H), 3,84 (s,

3H), 6,46-6,61 (m, 3H), 6,95 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H), 11,65 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 538 (M+H)+.

Exemplo 321

5-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metóxi-benzamida

Exemplo 321A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-5-cloro-2-metóxi-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 5-cloro-2-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 5-cloro-2-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 321B

5-Cloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 321A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 321A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (t, J = 6,07 Hz, 6H), 3,20-

3,35 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,65-6,72 (m, 2H), 7,07-7,29 (m, 4H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 572 (M+H)+.

Exemplo 322

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 3-hidróxi-piridino-2-carboxílico

Exemplo 322A

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenil sulfanil)-fenil]-amida do ácido 3-hidróxi-piridino-2-carboxílico

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-hidróxi-piridino-2-carbonila de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3-hidróxi-piridino-2-carbonila em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 322B

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 3-hidróxi-piridino-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 322A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, substituindo-se o produto do Exemplo 255C pelo produto do Exemplo 322A, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título

em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,23-3,34 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,10 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 525 (M+H)+.

Exemplo 323

2-Hidróxi-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-nicotinamida

Exemplo 323A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-hidróxi-nicotinamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2-hidróxi-nicotinoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 2-hidróxi-nicotinila em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 323B

2-Hidróxi-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-nicotinamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 323A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 323A em vez do

produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,23-3,40 (m, 1H), 6,58 (t, J = 6,25 Hz, 1H), 6,66-6,74 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,79-7,86 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 6,99, 2,21 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,80 (d, 1H), 11,71 (d, 1H), 12,34 (s, 1H), 12,79 (d, J = 6,62 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 525 (M+H)+.

Exemplo 324

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metil-benzamida

Exemplo 324A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metil-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-metilbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 3-metilbenzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 324B

N-[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 324A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 324A em vez

do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. MS (ESI+) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 325

4-Dimetilamino-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2)3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Exemplo 325A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-4-dimetilamino-benzamida

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-dimetilamino-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 4-dimetilamino-benzoíla em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 325B

4-Dimetilamino-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 325 A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 325A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,00 (s, 6H), 3,24-3,37 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,75 (d, J = 9,19

Hz, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H). (ESI+) m/z 551 (M+H)+.

Exemplo 326

4-Dimetilamino-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 325A com o produto do Exemplo 9B-de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, substituindo-se o produto do Exemplo 325A em vez do produto do Exemplo 255C e, substituindo-se o produto do Exemplo 9B em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,73 (s, 3H), 2,94 (s, 6H), 6,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 7,79 (m, 4H), 8,01 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H); MS (ESI-) m/z 522 (M-H)-.

Exemplo 327

3,4-Dicloro-N-[4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 305A com o produto do Exemplo 29A de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 305 A em vez do produto do Exemplo 255C e, empregando-se o produto do

Exemplo 29A em vez do produto do Exemplo 8E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 6,69 (d, 2H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 7,82 (d5 1H), 7,89-7,94 (m, J = 8,36, 1,88, 1,88 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,61 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 535 (M+H)+.

Exemplo 328

4-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 247D com pentametilbenzeno em ácido trifluoracético de acordo com o procedimento do Exemplo 43F, empregando-se o produto do Exemplo 247D em vez do produto do Exemplo 43F, obtendo-se o material bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,24-1,40 (m, 6H), 3,17-3,28 (m, 1H), 6,60-6,72 (m, 2H), 6,75-6,88 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 1H), 7,71-7,83 (m, 3H), 7,91 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 10,94 (bs, 1H); MS (ESI+) m/z 570/572 (M+H)+.

Exemplo 329

3-Bromo-N-[4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 248B com pentametilbenzeno em ácido trifluoracético de acordo com o procedimento do Exemplo 43F, empregando-se o produto do Exemplo 248B em vez do produto do Exemplo 43F, obtendo-se o material bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica usando-se metanol/diclorometano como eluente para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,14-3,26 (m, 1H), 6,59-6,74 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H), 6,83-6,94 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,57-7,69 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 570/572 (M+H)+.

Exemplo 330

N-[4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Exemplo 330A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenóxi)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Aqueceu-se uma solução de hidroquinona sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução do produto do Exemplo 114A foi acrescentada gota a gota. Agitou-se então a mistura, resfriou-se, verteu-se em água, e ajustou-se o pH. Extraiu-se a mistura, lavou-se, e concentrou-se, obtendo-se N-[4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-fenil]-3-trifluormetil-benzamida que foi reduzida para se obter o produto título.

Exemplo 330B

N-[4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 330A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 330A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (dt, J = 13,70, 6,94 Hz, 1H), 6,66-6,74 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,77-7,89 (m, 2H), 7,99 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,24-8,31 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 560 (M+H)+.

Exemplo 331

N-[4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Exemplo 331A

N-[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenóxi)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-4-metóxi-benzamida (do Exemplo 314A) com hidroquinona de acordo com o procedimento do Exemplo 330A, obtendo-se N-[4-(4-hidróxi-fenóxi)-3-nitro-fenil]-4-metóxi-benzamida que foi reduzida para se obter o produto título.

Exemplo 331B

N-[4-(4-Hidróxi-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 331A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 331A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,21-3,34 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,67 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 11,23 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 522 (M+H)+.

Exemplo 332

Fez-se reagir o produto do Exemplo 17B com bis-(éster terc-butílico do ácido carbâmico)-tiouréia, cloreto de mercúrio, e trietilamina em dimetilformamida, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se cloreto de metileno/acetato de etila como eluente para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 3,16-3,29 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,92 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 1H), 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,15-8,22 (m, 1H), 8,50 (d, J =

2,57 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,06 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).

Exemplo 333

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-guanidino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 332 com uma solução de ácido trifluoracético a 50% em diclorometano durante 2 horas à temperatura ambiente. Depois da remoção da solução a vácuo, purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica usando-se metanol/clorofórmio como eluente para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,18-3,30 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,58 (s, 4H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,46, 1,10 Hz, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,13-8,24 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,02 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 628 (M+H)+.

Exemplo 334

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metil-benzamida

Exemplo 334A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-metil-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-metilbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 256A, empregando-se 3-metilbenzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se N-(4-flúor-3-

nitro-fenil)-3-metil-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 334B

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 334A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 334A em vez do produto do Exemplo 256C, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,19-3,34 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 7,67-7,78 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 505 (M+H)+.

Exemplo 335

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Exemplo 335A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-metóxi-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 256A, empregando-se cloreto de 4-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-4-metóxi-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 335B

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-4-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 335A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 335A em vez do produto do Exemplo 256C, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metóxi-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz3 6H), 3,20-3,33 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 521 (M+H)+.

Exemplo 336

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Exemplo 336A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-metóxi-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-metóxi-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 256A, empregando-se cloreto de 3-metóxi-benzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-3-metóxi-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 336B

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-metóxi-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 336A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 336A em vez do produto do Exemplo 256C, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metóxi-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,21-3,34 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,90-7,22 (m, 6H), 7,38-7,58 (m, 4H), 7,70 (dd, J = 8,82, 2,57

Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 21,69, 2,57 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,44 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 521 (M+H)+.

Exemplo 337

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2,5-diflúor-benzamida

Exemplo 337A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(2,5-diflúor-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2,5-difluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 256A, empregando-se cloreto de 2,5-difluor-benzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se 2,5-diflúor-N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 337B

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2,5-diflúor-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 337A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 337A em vez do produto do Exemplo 256C, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2,5-diflúor-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por

cromatografia sobre gel de sílica para se obter o produto título em forma de um sal cloridrato. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,28 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H), 12,16 (br-s, 1H); MS (ESI+) m/z 527 (M+H)+.

Exemplo 338

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-flúor-benzamida

Exemplo 338A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(2-flúor-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 2-fluorbenzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 256A, empregando-se cloreto de 2-fluorbenzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se 2-flúor-N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 338B

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-2-flúor-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 338A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 338A em vez

do produto do Exemplo 256C, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-flúor-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, obtendo-se o produto título em forma de um sal cloridrato. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,27 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,55-7,73 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H), 11,97 (br-s, 1H); MS (ESI+) m/z 509 (M+H)+.

Exemplo 339

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-bis-trifluormetil-benzamida

Exemplo 339A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3,5-bis-trifluormetil-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3,5-bis-trifluormetil-benzoíla de acordo com o procedimento do Exemplo 256A, empregando-se cloreto de 3,5-bis-trifluormetil-benzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-3,5-bis-trifluormetil-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 339B

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3,5-bis-trifluormetil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 339A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 339A em vez do produto do Exemplo 256C, obtendo-se éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3,5-bis-trifluormetil-benzoilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,20 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,38 (br-s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,62 (br-s, 2H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,70 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 627 (M+H)+.

Exemplo 340

N-[4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-flúor-5-trifluormetil-benzamida

Exemplo 340A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(3-flúor-5-trifluormetil-benzoilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 3-flúor-5-trifluormetil-benzoíla de acordo com o

procedimento do Exemplo 256A, empregando-se cloreto de 3-flúor-5-trifluormetil-benzoíla em vez de cloreto de tiofeno-2-carbonila, obtendo-se N-(4-flúor-3-nitro-fenil)-3-flúor-5-trifluormetil-benzamida que se fez então reagir de acordo com os procedimentos dos Exemplos 256B e 256C para se obter o produto título.

Exemplo 340B

N-[4-(4-Aminofenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-flúor-5-trifluormetil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 340A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 256D, empregando-se o produto do Exemplo 340A em vez do produto do Exemplo 256C, obtendo-se o éster terc-butílico do ácido {4-[4-(3-flúor-5-trifluormetil-benzoilamino)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 256E, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,20 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,98 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,13 (br-d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 577 (M+H)+.

Exemplo 341

4,4'-(4,4'-carbonilbis(azanodiil)bis(4,1-fenileno)bis(sulfanodiil))bis(N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida)

Aqueceu-se o produto do Exemplo 17B (1 equiv.) até 60°C com trifosgênio [carbonato de bis(triclorometila), 0,33 equiv] em THF durante 3 horas. Removeu-se então o solvente a vácuo, obtendo-se o isocianato bruto resultante que se dissolveu em THF e acrescentou-se o produto do Exemplo 17B (1 equiv.). Aqueceu-se a solução resultante a 60°C durante 3 horas removendo-se então o solvente a vácuo. Purificou-se então o resíduo por HPLC com TFA para se obter o produto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 12H), 3,19-3,34 (m, J = 6,99 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 4H), 7,52-7,59 (m, 4H), 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 8,04-8,10 (m, 4H), 8,12-8,21 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,57 Hz, 2H), 8,79 (s, 2H), 8,97 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 9,12 (s, 2H), 10,99 (s, 2H), 11,29 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 1199 (M+H)+.

Exemplo 342

{4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida do ácido piperidino-1-carboxílico

Exemplo 342A

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-piridin-2-ilamina para se produzir N-(4-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, que foi tratado em seqüência usando-se os procedimentos dos Exemplos 13A, 268B e 268C para se obter o produto título.

Exemplo 342B

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 342A com o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo a 130°C durante 15 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 342C

{4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-amida do ácido piperidino-1-carboxílico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 342B (1 equiv.), 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (2 equiv.), com piperidina (10 equiv.) em tetraidrofurano (2 mL) a 65°C em um tubo lacrado durante 2 horas. Resfriou-se então a mistura até a temperatura ambiente concentrou-se a vácuo e purificou-se o resíduo resultante por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,43-1,64 (m, 6H), 3,22-3,37 (m, 5H), 6,97 (d, J =

8,46 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,82, 2,57 Hz, 2H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H), 11,24 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 697 (M+H)+.

Exemplo 343

4-(3-Benzil-ureído)-fenilsulfanil]-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 342B de acordo com o procedimento do Exemplo 342C, empregando-se benzilamina em vez de piperidina, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,18-3,38 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,75 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 7H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,97 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,36 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 719/721 (M+H)+.

Exemplo 344

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-pentil-ureído)-fenilsulfanil]-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 342B de acordo com o procedimento do Exemplo 342C, empregando-se 1-amino-pentano em vez de piperidina, obtendo-se o produto bruto que

foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,83-0,92 (m, 3H), 1,21-1,32 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,39-1,51 (m, 2H), 3,08 (q, J = 6,62 Hz, 2H), 3,20-3,35 (m, 1H), 6,24 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 9,01, 2,39 Hz, 2H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,96 (d, J = 9,19 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H), 11,25 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 699/701 (M+H)+.

Exemplo 345

N-[4-(4-Dimetil-aminofenil-sulfanil)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Exemplo 345A

N-[3-Amino-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 114A de acordo com o procedimento do Exemplo 114B, empregando-se 4-dimetilamino-benzenotiol em vez de 4-hidróxi-tiofenol, reduzindo-se em seguida o grupo nitro de acordo com o procedimento do Exemplo 114C para se obter o produto título.

Exemplo 345B

N-[4-(4-Dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-3-trifluormetil-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 345 A e o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo a 130°C durante 15 minutos. Resfriou-se então

a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz3 DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,88 (s, 6H), 3,17-3,28 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,78 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 8,18-8,33 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,57 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 699/701 (M+H)+.

Exemplo 346

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 346A

3-Amino-N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Fez-se reagir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla com 5-bromo-piridin-2-ilamina para se produzir N-(4-bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzamida de acordo com o procedimento do Exemplo 10A, fazendo-se em seguida reagir de acordo com o procedimento do Exemplo 114B, substituindo-se 4-hidróxi-tiofenol por 4-dimetilamino-benzenotiol, reduzindo-se em seguida o grupo nitro de acordo com o procedimento do Exemplo 114C para se obter o produto título.

Exemplo 346B

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-(4-dimetilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 346A com o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo a 130°C durante 15 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,95 (s, 6H), 3,24 (m, 1H), 6,77 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,10 (m, 3H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,92 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 614/616 (M+H)+.

Exemplo 347

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 17B com o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo a 130°C durante 15 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,26 Hz, 6H), 1,34 (d, J = 6,98 Hz, 6H), 3,10-3,32 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 7,17, 1,65 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,06

(dd, J = 9,19, 2,20 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,54-8,66 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,83-8,91 (m, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 757/759 (M+H)+.

Exemplo 348

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(4-pirrol-1-il-fenilsulfanil)-benzamida

Uma mistura do produto do Exemplo 17B (1 equiv.) e dialdeído succínico (40% em água)(3 equiv.) em tolueno/ metanol em mistura a 1/1 acrescentou-se peneiras moleculares de 4a e ácido acético (0,05 equiv.). Aqueceu-se a mistura a 75°C durante 30 horas, removendo-se em seguida as peneiras moleculares 4a e o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,24 (m, 1H), 6,29 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 11,04 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 636/638 (M+H)+.

Exemplo 349

4-[6-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-tiazol-2-il-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

Exemplo 349A

5-Cloro-6-nitro-2-tiazol-2-il-benzooxazol

A um frasco equipado com uma coluna vigreux se acrescentou 2-amino-4-cloro-5-nitro-fenol, tiazol-2-carbaldeído, Darco KB e xilenos. Fez-se então a mistura refluir de um dia para o outro e resfriou-se a mistura, filtrou-se e removeu-se o solvente a vácuo. O sólido resultante foi recristalizado a partir de Et_2O para se obter 4,76 g (63%) de um sólido de cor amarela.

Exemplo 349B

4-(6-Amino-2-tiazol-2-il-benzooxazol-5-ilsulfanil)-fenol

A um frasco equipado com uma barra de agitação magnética e coluna vigreux se acrescentou o produto do Exemplo 349A, 4-mercaptofenol, carbonato de potássio, e etanol. Fez-se refluir a mistura durante 2 horas adicionando-se em seguida dicloreto de estanho mantendo-se ao mesmo tempo a mistura a 70°C. Depois de se ter aquecido de um dia para o outro, resfriou-se então a mistura e filtrou-se através de sílica, eluindo-se com CH_3OH a 10%/$CHCl_3$. Concentrou-se então a fase orgânica a vácuo e submeteu-se a purificação por cromatografia de coluna de fase reversa (C-18) (CH_3CN de 3% a 100%/H_2O com TFA a 0,1%) para se obter o produto título.

Exemplo 349C

4-[6-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-tiazol-2-il-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 349B e o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo a 130°C durante 5 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se

evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,18 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,79-2,91 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,09 (d, J = 8,46 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 513 (M+H)+.

Exemplo 350

4-[6-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-fenil-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

Exemplo 350A

4-(6-Amino-2-fenil-benzooxazol-5-ilsulfanil)-fenol

A um frasco equipado com uma coluna vigreux se acrescentou 2-amino-4-cloro-5-nitro-fenol, benzaldeído, Darco KB e xilenos. Fez-se então a mistura refluir de um dia para o outro e a mistura foi resfriada, filtrada e removeu-se o solvente a vácuo. Recristalizou-se o sólido resultante a partir de Et_2O, obtendo-se 5-cloro-6-nitro-2-fenil-benzoxazol que foi submetido ao procedimento do Exemplo 349B, substituindo-se o produto do Exemplo 349A por 5-cloro-6-nitro-2-fenil-benzooxazol para se obter o produto título.

Exemplo 350B

4-[6-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-2-fenil-benzooxazol-5-ilsulfanil]-fenol

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 350A e o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um

banho de óleo a 130°C durante 5 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,20-3,30 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,58-7,68 (m, 5H), 7,75 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,89 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 506 (M+H)+.

Exemplo 351

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 351A

Éster etílico do ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

A solução de ácido nítrico fumegante (75 mL) Resfriou-se a 10°C, acrescentando-se em seguida éster etílico do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (15 g, 78,7 mmol). Agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos a 10°C, acrescentando-se em seguida gelo/água. Extraiu-se então a solução com acetato de etila e secou-se, concentrou-se então a vácuo e purificou-se por cromatografia de coluna usando-se gel de sílica, obtendo-se 10,29 g (55%) do produto título.

Exemplo 351B

Éster etílico do ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

O produto do Exemplo 351A (1 equiv) e 4-mercaptofenol (1 equiv) foram dissolvidos em dimetilformamida e carbonato de césio (5 equiv) foram acrescentados. Agitou-se a mistura resultante a 80°C durante 2,5 horas, Resfriou-se até a temperatura ambiente e acrescentou-se água. Extraiu-se a solução com acetato de etila, secaram-se os extratos orgânicos e concentraram-se a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 351C

Ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 351B (1 equiv) em uma mistura de metanol/água a 3/1, acrescentando-se em seguida hidróxido de lítio (5 equiv). Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 24 horas, acrescentando-se em seguida uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N até a solução ter um pH de 2. Extraiu-se então a mistura com acetato de etila, secaram-se os extratos orgânicos e concentraram-se a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 351D

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 351C em diclorometano, acrescentando-se em seguida uma solução de cloreto de oxalila e uma quantidade catalíticas de dimetilformamida. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 3 horas, acrescentando-se em seguida 3-bromoanilina e piridina. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente

durante 20 horas, acrescentando-se então água e extraindo-se a solução com acetato de etila, secando-se os extratos orgânicos e concentrando-se a vácuo, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de gel de sílica para se obter o produto título.

Exemplo 351E

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 4-amino-5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se uma solução do produto do Exemplo 351D (1 equiv), pó de ferro (5 equiv) e cloreto de amônio (3 equiv) em uma mistura de tetraidrofurano, água e etanol até refluxo durante 3 horas. Resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente, filtrou-se através de um chumaço de celite, que se lavou com etanol e concentrou-se o filtrado resultante a vácuo. Dissolveu-se então o material em água e extraiu-se com acetato de etila, secou-se a fase orgânica e concentrou-se a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 351F

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 351E e o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C durante 20 minutos. A mistura de reação Resfriou-se então até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (qq, 1H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,23-7,42 (m, 4H), 7,61-7,72 (m, J = 2,94 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 594 (M+H)+.

Exemplo 352

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 351E e o produto do Exemplo 9B em ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C durante 20 minutos. A mistura de reação Resfriou-se então até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,72 (s, 3H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,25-7,37 (m, 4H), 7,62-7,76 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 565 (M+H)+.

Exemplo 353

Fenilamida do ácido 5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 353A

Fenilamida do ácido 4-amino-5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 351C com anilina de acordo com o procedimento do Exemplo 351D, empregando-se anilina em vez de 3-bromoanilina, reduzindo-se em seguida o grupo nitro de acordo com o procedimento do Exemplo 351E para se obter o produto título.

Exemplo 353B

Fenilamida do ácido 5-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 353A e o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (qq, 1H), 6,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,23-7,42 (m, 4H), 7,61-7,72 (m, J = 2,94 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 514 (M+H)+.

Exemplo 354

Fenilamida do ácido 4-[7-(1-hidróxi-1-metil-etil)-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-5-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se lentamente uma mistura do produto do Exemplo 353A e do produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial (durante 20 minutos) da temperatura ambiente a do banho de óleo a 130°, sendo então mantida a esta temperatura durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,56 (s, 6H), 6,75 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,26-7,44 (m, 4H), 7,68 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,02 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,26 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 530 (M+H)+.

Exemplo 355

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Exemplo 355A

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 4-amino-5-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-tiofeno-2-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 351B com 3-mercaptofenol de acordo com o procedimento do Exemplo 351C, empregando-se 3-mercaptofenol em vez de 4-mercaptofenol, fazendo-se em seguida reagir de acordo com os procedimentos do Exemplo 351D e 828E para se obter o produto título.

Exemplo 355B

(3-bromo-fenil)-amida do ácido 5-(3-hidróxi-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 355 A e o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 6,66 (m, 3H), 7,08 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,67 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,82 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 592/594 (M+H)+.

Exemplo 356

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[5-(3-bromo-fenilcarbamoil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-ilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 356A

Ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 351A (1 equiv) em uma mistura de metanol/água a 3/1, acrescentando-se em seguida hidróxido de lítio (5 equiv). Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 24 horas, acrescentando-se então uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N até o pH da solução atingir 2. Extraiu-se então a mistura

com acetato de etila, secaram-se os extratos orgânicos e concentraram-se a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 356B

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-cloro-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 356A em diclorometano, acrescentando-se em seguida a solução de cloreto de tionila e uma quantidade catalítica de dimetilformamida. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 3 horas, removendo-se em seguida o solvente a vácuo. Dissolveu-se então o resíduo em tolueno e acrescentou-se 3-bromoanilina. Aqueceu-se a solução resultante com refluxo durante 2 horas, acrescentando-se em seguida hexanos e filtrando-se através de papel de filtro, concentrando-se o filtrado a vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 356C

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(4-amino-fenilsulfanil)-4-nitro-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 356B em dimetilformamida e acrescentou-se 4-aminofenol, acrescentando-se então carbonato de césio. Agitou-se a solução resultante durante 3 horas, diluindo-se em seguida a solução com água, acrescentando-se então uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N até o pH da solução atingir 3. Coletou-se o sólido que se formou por filtração e secou-se em um forno de vácuo para se obter o produto título.

Exemplo 356D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[3-amino-5-(3-bromo-fenilcarbamoil)-tiofen-2-ilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Ao produto do Exemplo 356C dissolvido em diclorometano acrescentou-se piridina, acrescentando-se em seguida gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila. Agitou-se a solução resultante durante 4 horas, concentrando-se então a vácuo. Verteu-se a mistura em água, ajustou-se o pH da solução para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N, agitando-se a solução resultante durante 30 minutos e coletando-se o sólido resultante e secando-se, reduzindo-se em seguida o grupo nitro de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 356E para se obter o produto título.

Exemplo 356E

Éster 2,2,2-tricloro etílico do ácido {4-[5-(3-bromo-fenilcarbamoil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofen-2-ilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 356D com o produto do Exemplo 8E em ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 130°C durante 20 minutos. Resfriou-se então a mistura de reação até a temperatura ambiente e fez-se evaporar o solvente a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido acético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) 8 ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,13-3,28 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 6,25 Hz, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 4,50, 2,39 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,23

(s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 11,96 (s, 2H).

Exemplo 357

(3-Bromo-fenil)-amida do ácido 5-(4-amino-fenilsulfanil)-4-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 356E (1 equiv) em THF/água, acrescentando-se em seguida uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N (3 equiv), a mistura a 60°C durante 2 horas, acrescentando-se em seguida água e extraindo-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos orgânicos e concentraram-se a vácuo, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC com TFA, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,30 (dq, J = 6,89 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,25-7,37 (m, 2H), 7,67 (dt, J = 4,32, 2,39 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,99 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,39 (s, 1H), 11,39 (s, 1H).

Exemplo 358

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[4-(3,7,12-triidróxi-10,13-dimetil-hexadecaidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-fenilsulfanil}-benzamida

Exemplo 358A

Ácido 4-(3,7,12-triformilóxi-10,13-dimetil-hexadecaidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanóico

Preparado de acordo com o procedimento de JACS 57 1393 (1935). Aqueceu-se uma solução de ácido cólico (5,00 g, 12,24 mmol) em ácido fórmico a 96% (10 mL) a 55°C durante 5 horas, fazendo-se então evaporar até secar por evaporação rotativa a 55°. Absorveu-se a espuma branca em etanol a 95% fervente (50 mL) e tratou-se com água (60 mL) a uma taxa tal, que fosse mantida a solução. Agitou-se a solução magneticamente à medida que se deixava a mesma se resfriar até a temperatura ambiente, deixando-se então a mistura repousar de um dia para o outro. Coletou-se o sólido branco por filtração a vácuo e lavou-se com uma mistura de etanol a 95% (10 mL) e água (8,3 mL); repetiu-se a lavagem uma vez. Secando-se em um forno a vácuo a 80° durante 2 horas, obteve-se o composto título (4,683 g, 9,51 mmol, 78%).

Exemplo 358B

Éster 17-(3-{4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilcarbamoil}-1-metil-propil)-3,7-diformilóxi-10,13-dimetil-hexadecaidro-ciclopenta[a]fenantren-12-ílico do ácido fórmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 358A (200 mg, 0,406 mmol) em benzeno anidro (4 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com cloreto de oxalila (0,40 mL, 4,588 mmol) gota a gota, e agitou-se a reação à temperatura ambiente durante duas horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa, fez-se co-evaporar com cloreto de metileno, e secou-se a vácuo em uma espuma branca. Acrescentou-se uma solução do cloreto ácido em tetraidrofurano anidro (2,5 mL) a uma suspensão do produto do Exemplo 17B

(158,7 mg, 0,2706 mmol) e piridina (0,20 mL, 2,47 mmol) em tetraidrofurano (2,5 mL). Agitou-se a solução sob nitrogênio à temperatura ambiente durante três horas, fazendo-se então evaporar por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com um gradiente de 3% a 4% de metanol/cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (167 mg, 0,157 mmol, 58%).

Exemplo 358C

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[4-(3,7,12-triidróxi-10,13-dimetil-hexadecaidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-fenilsulfanil}-benzamida

Suspendeu-se o produto do Exemplo 358B (162 mg, 0,1527 mmol) em metanol (2 mL) e tratou-se com 10% hidróxido de sódio em metanol (2 mL), sonicou-se rapidamente para se obter a dissolução, e agitou-se à temperatura ambiente durante uma hora. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo e absorveu-se o resíduo em acetato de etila (150 mL) e água (50 mL). Ajustou-se o pH da fase aquosa para 5 com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1N e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (50 mL) e salmoura (50 mL), secando-se então sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com um gradiente de 8% a 10% de metanol/cloreto de metileno resultou no composto título (137 mg, 0,140 mmol, 92%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,60 (s, 3H), 0,81

(s, 3H), 0,98 (d, J = 5,88 Hz, 3H), 1,12-2,52 (m, 24H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,12-3,31 (m, 2H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,75-3-87 (m, 1H), 4,02 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 6,89-7,05 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,57-7,66 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,81-7,95 (m, 1H), 8,01-8,12 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,53-8,67 (m, 1H), 8,76-8,96 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 10,97 (br s, 1H); MS (ESI+) m/z 977/979 $(M+H)^+$.

Exemplo 359

Éster metílico do ácido 4-(3-{4-[-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenilcarbamoilóxi}-7,12-diidróxi-10,13-dimetil-hexadecaidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanóico

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 17B (100 mg, 0,1705 mmol) em tetraidrofurano anidro (2,5 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com piridina anidra (0,041 mL, 0,512 mmol) e a solução de (24) éster metílico do ácido 7α,12α-diidróxi-3α-clorocarbonilóxi-5α-colanóico (124 mg, 0,256 mmol, preparado de acordo com o procedimento em JACS 119(4) 640 (1997)), em tetraidrofurano (0,5 mL). Agitou-se a reação à temperatura ambiente durante 16 horas e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com um gradiente de 3% a 4% de metanol/cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (108 mg, 0,104 mmol, 61%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,60 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,25 Hz, 3H), 0,96-2,64 (m, 24H),

1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,15-3,32 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 4,12 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 4,35-4,55 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,13-8,22 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,97 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 1035/1037 $(M+H)^+$.

Exemplo 360

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 4-trifluormetil-cicloexano carboxílico

Exemplo 360A

[3-Amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-fenil]-amida do ácido 4-trifluormetil-cicloexano carboxílico

Sintetizou-se o composto título fazendo-se reagir 4-flúor-3-nitro-fenilamina com cloreto de 4-trifluormetil-cicloexano-carbonila de acordo com o procedimento do Exemplo 255A, empregando-se cloreto de 4-trifluormetil-cicloexano-carbonila em vez de cloreto de furano-2-carbonila, fazendo-se então reagir o material resultante de acordo com o procedimento dos Exemplos 255B e 255C para se obter o produto título.

Exemplo 360B

[4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 4-trifluormetil-cicloexano-carboxílico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 360A com o produto do Exemplo 8E de acordo com o procedimento do Exemplo 255D, empregando-se o produto do Exemplo 360A em vez do produto do Exemplo 255C, obtendo-se o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica para se obter o produto título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,51-1,80 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,20-2,41 (m, 1H), 2,64 (br-t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,21 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 10,04 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 582 (M+H)+.

Exemplo 361

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-amida do ácido piperidino-1-carboxílico

Exemplo 361C

4-(4-Amino-fenóxi)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma mistura de 4-(4-aminofenóxi)-N-(4-bromofenil)-3-nitrobenzamida (3,55 g, 0,01 mol), 4-aminofenol (1,09 g, 0,01 mol), hidróxido de potássio (1,12 g, 0,02 mol) e 10 mL de DMSO em um tubo lacrado por microondas a 100°C durante 25 minutos. Deixou-se a mistura de reação se resfriar, verteu-se em 300 mL de água e ajustou-se o pH para 6 por adição de HCl a 1M. Agitou-se a mistura durante 30

minutos, filtrou-se, e secou-se o sólido coletado a vácuo, obtendo-se o composto título (4,2 g, 98%).

Exemplo 361D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-nitro-fenóxi]-fenil}-carbâmico

A uma mistura do produto do Exemplo 361C (4,2 g, 9,8 mmol) e piridina (1,6 g, 1,62 mL, 20 mmol) em diclorometano (100 mL) acrescentou-se gota a gota cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (2,29 g, 10,8 mmol) durante 30 minutos. Agitou-se a mistura de reação durante 4 horas, concentrou-se e verteu-se o resíduo em 200 mL de água ajustando-se o pH para 5 com HCl a 1M. Agitou-se a mistura durante 30 minutos, filtrou-se, e secou-se o sólido coletado a vácuo, obtendo-se o composto título (6,0 g, 98%).

Exemplo 361E

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 361D (6,0 g, 10,0 mmol), pó de ferro (2,8 g, 50 mmol, 5 equiv, de Acros, reduzido eletroliticamente, reagente, pó), e cloreto de amônio (0,81 g, 15,0 mmol, 1,5 equiv) em tetraidrofurano/etanol/água (60/60/20 mL) com refluxo durante 5 horas. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e filtrou-se através de Celite, enxaguando-se o chumaço de celite com 50 mL de etanol. Fez-se evaporar o filtrado resultante a pressão reduzida e o resíduo foi repartido entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL). Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 100 mL). Lavaram-se

as fases orgânicas combinadas com salmoura (50 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, e fez-se evaporar a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (4,71 g, 83%) em forma de um sólido marrom claro.

Exemplo 361F

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura dos produtos do Exemplo 361E (2,39 g, 4,2 mmol) e do Exemplo 8E (N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina) (0,91 g, 4,2 mmol) em 10 mL de ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 45 minutos. Resfriou-se a mistura de reação, fez-se evaporar a vácuo e repartiu-se o resíduo entre acetato de etila (250 mL) e água (100 mL). Lavou-se então a fase orgânica com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, e fez-se evaporar a pressão reduzida. Triturou-se o resíduo resultante com metanol, filtrou-se, e secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (2,0 g, 64%) em forma de um sólido bege. MS (ESI+) m/z 743/745 $(M+H)^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-U6) δ ppm: 1,31 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,10-3,27 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,93-7,05 (m, 3H), 7,39-7,62 (m, 5H), 7,77 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,35 (s, 2H).

Exemplo 361G

{4-[4-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenóxi]-fenil}-amida do ácido piperidino-1-carboxílico

Tratou-se o produto do Exemplo 361F (74 mg, 0,1 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) com 1,8-diazobiciclo [5,4,0]undec-7-eno (30 µL, 0,2 mmol) e piperidina (85 mg, 1,0 mmol) e aqueceu-se a 60°C durante 1 hora em um tubo lacrado. Resfriou-se a mistura de reação concentrou-se e o produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% em água durante 8 minutos (10 minutos de tempo de reação) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (0,04 g, 59%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,42-1,66 (m, 6H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 4H), 6,98 (t, J = 9,01 Hz, 3H), 7,47 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H), 11,30 (s, 1H); (ESI+) m/z 680/682 (M+H)+.

Exemplo 362

N-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-ciclopentil-ureído)-fenóxi]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 361G, empregando-se ciclopentilamina (85 mg, 1,0 mmol) em vez de piperidina, obtendo-se um sal de ácido trifluoracético (42 mg, 62%). (ESI+) m/z 680/682 (M+H)+. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,46-1,71 (m, 4H), 1,74-1,92 (m, 2H), 3,12-3,31 (m, 1H), 3,78-4,00 (m, 1H), 6,14 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, J = 9,01, 2,76 Hz, 3H), 7,38 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,18 (s, 1H).

Exemplo 363

4-[4-(3-Benzil-ureído)-fenóxi]-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 361G, empregando-se benzilamina (107 mg, 1,0 mmol) em vez de piperidina, obtendo-se um sal de ácido trifluoracético (45 mg, 64%). (ESI+) m/z 702/704 (M+H)+; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,18-3,35 (m, 1H), 4,29 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,82 Hz, 3H), 7,17-7,38 (m, 5H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

Exemplo 364

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Exemplo 364A

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-cloro-3-nitro-benzamida

Fez-se refluir uma mistura de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzoíla (22,0 g, 0,1 mol) e 2-amino-5-bromopiridina (17,3 g, 0,1 mol) em tolueno (250 mL) durante 4 horas, permitindo que HCl gasoso escapasse do recipiente de reação através de um condensador aberto, resfriado por água. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (200 mL) e filtrou-se, obtendo-se o composto título (33,9 g, 95%).

Exemplo 364B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-nitro-benzamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 364A (24,2 g, 0,0678 mol), 4-amino-benzenotiol (12,7 g, 0,102 mol, 1,5 equiv.), e acetato de sódio tri-hidratado (46,1 g, 0,339 mol, 5,0 equiv.) em 500 mL de etanol com refluxo sob nitrogênio com agitação durante 2 horas. Deixou-se então a mistura de reação se resfriar até a temperatura ambiente e acrescentaram-se 200 mL de água. Agitou-se a mistura durante 30 minutos, filtrou-se, e secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (29,8 g, 99%).

Exemplo 364C

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma mistura do produto do Exemplo 364B (27,5 g, 0,0618 mol) e piridina (7,73 g, 7,50 mL, 0,0927 mol, 1,5 equiv.) em diclorometano (500 mL) à temperatura ambiente. A esta mistura acrescentou-se lentamente, gota a gota 2,2,2-tricloroetil cloroformiato (17,0 g, 10,8 mL, 0,0803 mol, 1,3 equiv.) durante 30 minutos. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 2 horas, precipitando durante este tempo o produto em forma de um sólido amarelo. Filtrou-se a mistura e enxaguou-se o bolo do filtro com diclorometano (100 mL) e secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (35,3 g, 92%) em forma de um sólido amarelo.

Exemplo 364D

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[2-amino-4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 364C (1,63 g, 2,63 mmol), pó de ferro (0,737 g, 13,1 mmol, 5 equiv., de Acros, eletroliticamente reduzido, reagente, pó), e cloreto de amônio (0,211 g, 3,94 mmol, 1,5 equiv.) em tetraidrofurano/etanol/água (30/30/10 mL) com refluxo durante 2,5 horas. A mistura de reação Resfriou-se até a temperatura ambiente e filtrou-se através de Celite, enxaguando-se o chumaço de celite com 50 mL de etanol. Fez-se evaporar o filtrado resultante a pressão reduzida e o resíduo foi repartido entre acetato de etila (100 mL) e água (100 mL).

Lavou-se a fase aquosa com acetato de etila (2 x 100 mL). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (50 mL), secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtraram-se, e fez-se evaporar a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (1,48 g, 95%) em forma de um sólido ligeiramente amarelo.

Exemplo 364E

Éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura dos produtos do Exemplo 364D (3,05 g, 5,16 mmol) e do Exemplo 8E (N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina) (1,34 g, 6,20 mmol, 1,2 equiv.) em 25 mL de ácido acético glacial em um banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 45 minutos. Resfriou-se a mistura de reação, fez-se evaporar a vácuo e repartiu-se o resíduo entre acetato de etila (250 mL) e água (100 mL). Lavou-se então a fase orgânica com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida salmoura, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, e fez-se evaporar a pressão reduzida. Triturou-se o resíduo resultante com metanol, filtrou-se, e secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (3,10 g, 79%) em forma de um sólido bege. MS (ESI+) m/z 762/764 $(M+H)^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,16-3,26 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,59 (s5 2H), 7,86 (s, 1H), 8,01-8,10 (m, 3H), 8,15-8,20 (m,

1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

Exemplo 365

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(4-[3-((R)-1-fenil-etil)-ureído]-fenilsulfanil)-benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 364E (152 mg, 0,2 mmol) em tetraidrofurano (2 mL) com 1,8-diazobiciclo [5,4,0]undec-7-eno (60 µL, 0,4 mmOl) e (R)-(+)-α-metilbenzilamina (121 mg, 1,0 mmol) e aqueceu-se a 60°C durante 1 hora em um tubo lacrado. Resfriou-se a mistura de reação, concentrou-se e purificou-se o resíduo por HPLC preparatória em uma coluna Waters Symmetry C8 (40 mm X 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila: solução aquosa de acetato de amônio (10 mM) durante 12 minutos (15 minutos de tempo de teste) a uma taxa de fluxo de 70 mL/minuto, obtendo-se o composto título (21 mg, 14%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,40 (d, J = 6,62 Hz, 3H), 3,22 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 6,90 (s, br, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,48 (m, 2H), 7,63 (s, br, 1H), 7,86 (s, br, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,86 (s, br, 1H), 10,28 (s, 1H), 10,95 (s, 1H); (ESI+) m/z 733, 735 (M+H)+.

Exemplo 366

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-{4-[3-((S)-1-fenil-etil)-ureído]-fenilsulfanil}-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se (S)-(-)-α-metilbenzilamina (121 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina, obtendo-se um sólido amarelo (29 mg, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,40 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,22 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,48 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 10,95 (s, 1H); (ESI+) m/z 733, 735 (M+H)+.

Exemplo 367

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-tiofen-2-ilmetil-ureído)-fenilsulfanil]-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 2-tiofeno-metilamina (113 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-α-ex-metilbenzilamina, obtendo-se um sólido amarelo (57 mg, 39%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,21 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 6,78 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz,

1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (m, 2H), 10,19 (s, 1H), 10,96 (s, 1H); (ESI+) m/z 725, 727 (M+H)+.

Exemplo 368

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(3-tiofen-3-ilmetil-ureído)-fenilsulfanil]-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 3-tiofenometilamina (113 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina, obtendo-se um sólido amarelo (31 mg, 21%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,22 (m, 1H), 4,29 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 6,66 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 4,80 Hz, 1,47 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,96 (s, 1H); (ESI+) m/z 725 727 (M+H)+.

Exemplo 369

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-(3-furan-2-ilmetil-ureído)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 2-furfurilamina (97 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina, obtendo-se um sólido amarelo (19 mg, 13%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,22 (m, 1H), 4,30 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 6,26 (d, J

= 2,57 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 3,31, 1,84 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 1,84 Hz, 0,99 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,96 (s, 1H); (ESI+) m/z 709, 711 (M+H)+.

Exemplo 370

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-[4-(3-furano-3-ilmetil-ureído)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 3-furfurilamina (97 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina, obtendo-se um sólido amarelo (58 mg, 41%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ. ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,22 (m, 1H), 4,13 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,52 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,87 (d, 3 = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,19 (s, 1H), 10,96 (s, 1H); (ESI+) m/z 709, 711 (M+H)+.

Exemplo 371

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-4-{4-[3-(2-etóxi-etil)-ureído]-fenilsulfanil}-37(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 2-etóxi-etilamina (89 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético durante 8 minutos (10 minutos de tempo de passagem) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (60 mg, 37%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,14 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 3H), 3,46 (m, 4H), 6,29 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,34 (s, 1H); (ESI+) m/z 701, 703 (M+H)+.

Exemplo 372

Éster benzílico do ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se álcool benzílico (108 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução

aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético durante 8 minutos (10 minutos de tempo de teste) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (26 mg, 16%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,40 (m, 7H), 7,54 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); (ESI+) m/z 720, 722 (M+H)+.

Exemplo 373

Éster tiofen-2-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 2-tiofeno metanol (114 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético durante 8 minutos (10 minutos de reação) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (33 mg, 20%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 5,13, 1,83Hz, 1H), 7,86

(d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,51 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); (ESI+) m/z 726, 728 (M+H)+.

Exemplo 374

Éster butílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 1-butanol (74 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético durante 8 minutos (10 minutos de passagem) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (42 mg, 26%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,92 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,37 (m, 8H), 1,61 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 4,10 (t, J = 6,62 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,20 (s, 1H); (ESI+) m/z 686, 688 (M+H)+.

Exemplo 375

Éster tetraidro-furano-2-ilmetílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se tetraidrofurano-2-il-metanol (101 mg, 1,0 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético durante 8 minutos (10 minutos de passagem) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (89 mg, 52%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,91 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); (ESI+) m/z 714, 716 (M+H)+.

Exemplo 376

Éster 2-(2-metóxi-etóxi)-etílico do ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se 2-(2-metóxi-etóxi)-etanol (72 mg, 0,6 mmol) em

vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético durante 8 minutos (10 minutos de tempo de passagem) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (38 mg, 45% rendimento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 2H), 4,19-4,24 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,25 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 9,19, 2,57 Hz, 2H), 8,12-8,20 (m, 1H), 8,50 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,86 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 10,02 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 10,96 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 732, 734 (M+H).

Exemplo 377

4,4'-(4,4'-carbonilbis(azanodiil)bis(4,1-fenileno)bis(sulfanodiil))bis(N-(5-bromopiridin-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida)

Preparou-se o composto título como no Exemplo 365, empregando-se o produto do Exemplo 17 (120 mg, 0,2 mmol) em vez de (R)-(+)-α-metilbenzilamina. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamanho de partícula) usando-se um gradiente de 10% a 100% de acetonitrila/solução aquosa a 0,1% de ácido trifluoracético

durante 8 minutos (10 minutos de tempo de passagem) a uma taxa de fluxo de 40 mL/min, obtendo-se o composto título em forma de um sal bis de ácido trifluoracético (30 mg, 45% de rendimento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 12H), 3,19-3,34 (m, J = 6,99 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,46 Hz, 4H), 7,52-7,59 (m, 4H), 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 8,04-8,10 (m, 4H), 8,12-8,21 (m, 2H), 8,51 (d, J = 2,57 Hz, 2H), 8,79 (s, 2H), 8,97 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 9,12 (s, 2H), 10,99 (s, 2H), 11,29 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 1199 $(M+H)^+$.

Exemplo 378

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(4-propilamino-fenilsulfanil)-benzamida

Ao produto do Exemplo 17B (586 mg, 1,0 mmol) e triacetóxi-boridreto de sódio (844 mg, 4,0 mmol) em diclorometano/metanol (50 mL, 9: 1) acrescentou-se aldeído propiônico (218 µL, 3,0 mmol). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 2 dias e fez-se evaporar. O resíduo foi repartido entre uma solução saturada de carbonato de sódio e acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (99:1), obtendo-se o composto título (207 mg, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,95 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,57 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 6,16 (t, J = 5,16 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,82 Hz,

2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); (ESI+) m/z 628, 630 (M+H)+.

Exemplo 379

N-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[4-(etil-propil-amino)-fenilsulfanil]-benzamida

Ao produto do Exemplo 378 (31 mg, 0,05 mmol) e triacetóxi-boridreto de sódio (414 mg, 2,0 mmol) em diclorometano/metanol (5 mL, 9:1) se acrescentou aldeído acético (112 µL, 2,0 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas e fez-se evaporar. O resíduo foi repartido entre uma solução saturada de carbonato de sódio e acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (99:1), obtendo-se o composto título (25 mg, 77%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 0,90 (t, J = 7,35 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,55 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 3,38 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,49 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,89 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,91 (s, 1H); (ESI+) m/z 656, 658 (M+H)+.

Exemplo 380

4-[4-Benzoilamino-fenilsulfanil]-N-(5-bromo-piridin-2-il)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

A uma solução do produto do Exemplo 17B (117 mg, 0,2 mmol) e ácido benzóico (28 mg, 0,22 mmol) em tetraidrofurano (4 mL) se acrescentou 3-(dietóxi-fosforilóxi)-1,2,3-benzo-triazin-4(3H)-ona (72 mg, 0,22 mmol) e trietilamina (0,14 mL, 1,0 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas, vertendo-se em seguida em solução saturada de carbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia em uma coluna Waters Symmetry C8, eluindo-se com ácido trifluoracético a 0,1% em água/metanol (90/10) até trifluoracético a 0,1% em água/metanol (5/95) para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (24 mg, 15%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,29 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,94 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,51 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 11,74 (s, 1H); ESI+) m/z 690, 692 (M+H)+.

Exemplo 381

N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-[4-(2-etóxi-acetilamino)-fenilsulfanil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 380, empregando-se ácido etóxi acético (23 mg, 0,22 mmol) em vez de ácido benzóico para se obter um sal de ácido trifluoracético (40 mg, 25%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,19 (t, 3 = 6,99 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,28 (m, 1H), 3,57 (q, J = 6,99 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,51 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,25 (s, 1H); (ESI+) m/z 672, 674 (M+H)+.

Exemplo 382

N-(5-bromo-piridin-2-il)-4-{4-[2-(254-dimetóxi-fenil)-acetilamino]-fenilsulfanil}-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 380, substituindo-se ácido benzóico por ácido 2,4-dimetóxi-fenil acético (43 mg, 0,22 mmol), para se obter um sal de ácido trifluoracético (21 mg, 12%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 8,09, 2,57 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,50 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,21 (s, 1H), 10,98 (s, 1H); (ESI+) m/z 764 766 (M+H)+.

Exemplo 383

N-(5-bromopiridin-2-il)-4-{4-[2-(4-hidróxi-metil-fenil)-acetilamino]-fenilsulfanil}-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Preparou-se o composto título como no Exemplo 380, empregando-se, ácido 4-hidróxi-metilfenil acético (37 mg, 0,22 mmol) em vez do ácido benzóico para se obter o composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (19 mg, 11%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,41 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,92 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,99 (s, 1H); (ESI+) m/z 734, 736 (M+H)+.

Exemplo 384

[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 5-bromo-piridino-2-carboxílico

Exemplo 384A

Cloreto de 5-bromo-piridino-2-carbonila

A uma solução de ácido 5-bromo-piridino-2-carboxílico (1,5 g, 7,42 mmol) em THF (20 mL) acrescentou-se DMF cat. (2 gotas) e cloreto de oxalila (0,64 mL, 8,16 mmol). Agitou-se a mistura de reação durante 0,5 hora, fazendo-se então refluir durante 0,5 hora. Resfriou-se a reação e removeu-se o solvente a pressão reduzida, obtendo-

se o sal cloridrato de cloreto ácido (1,85 g, 97%). Este sal cloridrato de cloreto ácido foi usado sem outra purificação.

Exemplo 384B

(4-Flúor-3-nitro-fenil)-amida do ácido 5-bromo-piridino-2-carboxílico

Acrescentou-se à solução de 4-flúor-3-nitro-fenilamina (0,82 g, 5,23 mmol) e de N,N-diisopropil-etilamina (1,5g, 12,0 mmol) em DMF (25 mL) o produto do Exemplo 384A (1,0 g, 5,23 mmol) em uma porção. Agitou-se a solução a 40°C de um dia para o outro. Verteu-se a reação em água e coletou-se o precipitado amarelo por filtração. Lavou-se o precipitado com água (2X) e secou-se a vácuo a 60°C de um dia para o outro, obtendo-se o produto desejado (1,0, 68%)

Exemplo 384C

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido (4-{4-[(5-bromo-piridino-2-carbonil)-amino]-2-nitro-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

O produto do Exemplo 384B anterior (0,42 gm, 0,95 mmol) em um frasco de fundo redondo foi suspenso em THF (12 mL) à temperatura ambiente, acrescentando-se a ele piridina (0,24 mL, 2,85 mmol). A este se acrescentou cloreto de 9-fluorenilmetóxi-carbonila (0,304 gm, 1,17 mmol) em uma porção e tampou-se o frasco com um septo de borracha. Deixou-se a mistura de reação se agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. O produto foi isolado por diluição com éter dietílico (50 mL) e filtração a vácuo. Enxaguou-se o bolo

com éter adicional, secando-se então a vácuo, obtendo-se o composto título (0,526 gm, 82%).

Exemplo 384D

Éster 9H-fluoren-1-ilmetílico do ácido (4-{2-amino-4-[(5-bromo-piridino-2-carbonil)-amino]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

O produto do Exemplo 384C (0,20 gm, 0,30 mmol) foi suspenso em uma mistura a 4/1 v/v de ácido acético glacial e etanol (8 mL). A esta mistura vigorosamente agitada se acrescentou, em uma porção, pó de ferro (0,215 gm, 3,85 mmol) e aqueceu-se a mistura resultante sob nitrogênio em um banho de óleo a 100°C. Depois de 19,5 horas resfriou-se a mistura de reação, concentrando-se então a vácuo em uma pasta que foi suspensa em água e coletou-se o produto sólido por filtração a vácuo. Lavou-se o bolo com água, secando-se então a vácuo à temperatura ambiente (0,204 gm, quant).

Exemplo 384E

Éster 9H-fluoren-9-iletílico do ácido {4-[4-[(5-bromopiridino-2-carbonil)-amino]-2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Combinou-se o produto do Exemplo 384D (o,10 gm, 0,157 mmol) com o produto do Exemplo 8E (0,045 gm, 0,21 mmol) em ácido acético glacial (2 mL) e aqueceu-se a mistura em um tubo lacrado em um banho de óleo a 120°C durante trinta e cinco minutos. Acrescentou-se uma segunda alíquota de amidina (0,055 gm, 0,25 mmol) e recomeçou-se o aquecimento durante 22 minutos quando foi determinado que o material de partida de amina tinha sido consumido. Deixou-se

a mistura de reação se resfriar, combinando-se em seguida com duas reações de escala similar e concentrou-se o lote a vácuo. O resíduo foi repartido entre água e diclorometano e extraiu-se a fase aquosa resultante repetidamente com diclorometano (total de 100 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas com $MgSO_4$, concentrando-se então a vácuo, obtendo-se uma espuma verde. Dissolveu-se o produto bruto em diclorometano e aplicou-se em porções a um amostrador Biotage KPSiI (25 mm), secando-se em um forno de vácuo à temperatura ambiente entre as aplicações de amostras. A amostra foi acoplada com uma coluna de 25 mm eluída com acetato de etila-hexano (1/10-1/1 v-v) e em seguida com diclorometano-metanol (95/5 v-v) para se eluir o produto (0,15 gm, 47%).

Exemplo 384F

[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-fenil]-amida do ácido 5-bromo-piridino-2-carboxílico

Dissolveu-se o produto descrito no Exemplo 384E (0,179 gm, 0,22 mmol) em THF (12 mL) à temperatura ambiente. A esta solução se acrescentou fluoreto de tetra n-butil amônio em forma de uma solução a 1,0M em THF (0,225 mL, 0,225 mmol) gota a gota por seringa. Deixou-se a mistura se agitar durante trinta minutos, repartindo-se então entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água (3x), concentrando-se então em um pequeno volume e secando-se por azeotropia com benzeno. A fase volátil foi subseqüentemente removida e o resíduo suspenso em éter e o sólido

resultante foi coletado por filtração a vácuo. RMN 1H sugeriu a presença de uma espécie de amônio quaternário, de modo que o bolo foi redissolvido em um mínimo de THF, diluindo-se então com acetato de etila e lavando-se com água oito vezes (total volume de lavagens 140 mL). Concentrou-se a fase orgânica resultante secou-se e isolou-se o produto conforme observado acima (0,077 gm, 60%) em forma de um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,15-3,29 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,56 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 8,00-8,11 (m, 2H), 8,32 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,81-8,91 (m, 2H), 10,07 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Exemplo 385

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 385A

Éster metílico do ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico

Aqueceu-se uma mistura de éster metílico do ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (15,0 g, 68 mmol), 4-aminotiofenol (8,8 g, 68 mmol) e K_2CO_3 (11,8 g, 85 mmol) em DMF (150 mL) a 90°C durante 1,5 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente, e verteu-se então em H_2O (450 mL) com agitação. Extraiu-se a mistura aquosa com AcOEt (400 mL). Lavou-se o extrato com H_2O (3 vezes) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se o produto bruto em forma de

cristal cor de laranja. Suspendeu-se o produto bruto em 150 mL de i-Pr_2O e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Coletou-se o cristal por filtração, lavou-se com i-Pr_2O e secou-se a 60°C durante 3 dias a pressão reduzida, obtendo-se o composto título purificado em forma de cristal cor de laranja (18,6 g, 90%).

Exemplo 385B

Éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico

Aqueceu-se uma solução de éster metílico do ácido 4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico (18,5 g, 61 mmol) e Boc_2O (26,8 g, 122 mmol) em p-dioxano (280 mL) a 90°C durante 3 horas. Acrescentou-se mais Boc_2O (26,8 g, 122 mmol) e aqueceu-se a mistura a 90°C durante 3 horas. Acrescentou-se uma segunda quantidade adicional de Boc_2O (13,4 g, 61 mmol) e aqueceu-se a mistura a 90°C durante 4 horas. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente, e fez-se então evaporar. Diluiu-se o resíduo com i-Pr_2O (250 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Coletou-se o cristal resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O e secou-se a 60°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal amarelo (22,8 g, 93%).

Exemplo 385C

Éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-benzóico

Aqueceu-se gradualmente uma suspensão de éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfa-

nil)-3-nitro-benzóico (22,8 g, 56 mmol), pó de Fe (16,4 g, 282 mmol) e NH_4Cl (15,1 g, 282 mmol) em solução aquosa de EtOH [preparada a partir de EtOH (228 mL) e H_2O (228 mL)] até refluxo e fez-se refluir suavemente durante 2 horas. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente e filtrou-se através de chumaço de celite. Fez-se evaporar o filtrado. O resíduo aquoso foi repartido entre AcOEt e H_2O, tornado básico até pH 9 com K_2CO_3, e foi filtrado então através de chumaço de celite. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$ e fez-se evaporar. Cristalizou-se o resíduo oleoso por tratamento com i-Pr_2O (200 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Coletou-se o cristal resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O e secou-se a 60°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal incolor (13,9 g, 66%).

Exemplo 385D

Éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Aqueceu-se uma suspensão de N-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (2,00 g, 9,3 mmol) e éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-benzóico (3,46 g, 9,3 mmol) em AcOH (40 mL) a 120°C durante 20 minutos sob N_2. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi repartida entre AcOEt (150 mL) e H_2O (200 mL), e em seguida tornada básica até pH 9 com K_2CO_3 com agitação.

Separou-se a fase orgânica, lavou-se com 10% $NaHCO_3$, H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se um óleo marrom pálido. Separou-se o resíduo oleoso por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (AcOEt/n-hexano = 5/1), obtendo-se um cristal amarelo. Uma outra purificação lavando-se com AcOEt frio (15 mL) resultou no composto título em forma de um cristal ligeiramente amarelo (3,27 g, 65%).

Exemplo 385E

Ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (3,25 g, 6,0 mmol) em THF (32,5 mL) acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (1,02 g, 24 mmol) e H_2O (10 mL)] gota a gota à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 26 horas, fazendo-se então evaporar. Diluiu-se a mistura aquosa com 100 mL de H_2O, lavou-se com AcOEt (50 mL), e acidificou-se então cuidadosamente até um pH 4-5 com HCl a 10% a 5°C com agitação. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com H_2O, e secou-se a 60°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo pálido (3,09 g, 98%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5

Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 12,98 (br-s, 1H)

Exemplo 385F

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

A uma suspensão de ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (100 mg, 0,19 mmol) e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio [TBTU] (68 mg, 0,21 mmol) em DMSO (1 mL) acrescentou-se gota a gota S-(-)-α-metilbenzilamina (25 µL, 0,19 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (67 µL, 0,38 mmol) à temperatura ambiente sob N_2. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora sob N_2, vertendo-se então em H_2O (20 mL) com agitação. Extraiu-se o precipitado resultante com AcOEt (20 mL). Lavou-se a fase orgânica com H_2O (3 vezes) e $NaHCO_3$ a 10%, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se um produto amarelo amorfo. O resíduo oleoso foi separado por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (AcOEt/n-hexano = 10/1), obtendo-se um produto amarelo amorfo, que se solidificou por tratamento com i-Pr_2O. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O, e secou-se a 40°C durante 3 dias a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo pálido (92 mg, 77%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,3Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,22

(septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,16 (quintet, J = 7,3Hz, 1H)3 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,26-7,40 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 635 (M+H).

Exemplo 385G

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

A uma solução de ácido *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (80 mg) em diclorometano (1,6 mL) acrescentou-se ácido trifluoracético [TFA] (0,40 mL) gota a gota à temperatura ambiente e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi repartida entre AcOEt e solução aquosa de K_2CO_3. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar em um amorfo amarelo pálido, que se solidificou por trituração em i-Pr_2O. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O, e secou-se a 40°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo (57 mg, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,3Hz, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintet, J = 7,3Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,25-7,40

(m, 4H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 13Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 535 (M+H)

Exemplo 386

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 386A

Éster *terc*-butílico do ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título, de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido [2, 3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e R-(+)-α-metilbenzilamina: rendimento 72%.

Exemplo 386B

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Preparou-se o composto título, de acordo com o procedimento no Exemplo 385G, a partir do éster *terc*-butílico do ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 386A): rendimento 81%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5

Hz, 2H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 535 (M+H), ESI- m/z: 533 (M-H)

Exemplo 387

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-flúor-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 387A

Éster terc-butílico do ácido (4-{4-[4-[1-(4-fluorfenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(4-fluorfenil)etilamina: rendimento 95%.

Exemplo 387B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-flúor-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-[1-(4-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 387A): rendimento 87%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,44 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 5,09-5,21 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83

(d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 4H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 553 (M+H).

Exemplo 388

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 388A

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-[1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-c]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(4-clorofenil)etilamina: rendimento 76%.

Exemplo 388B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-[1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 388A): rendimento 85%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 5,06-5,18 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H),

6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,32-7,41 (m, 4H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 569 (M+H)

Exemplo 389

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 389A

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-[1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (S)-(-)-1-(4-bromofenil)etilamina: rendimento 95%.

Exemplo 389B

(S)-4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-N-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[4-[1-(4-bromofenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 389A): rendimento 93%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,16-3,28 (m, 1H), 5,04-5,15 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83

(d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,77 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 613, 615 (M+H)

Exemplo 390

(S)-4-(4-Amino-fenil-sulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida

Exemplo 390A

Éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2, 3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-α,4-dimetil-benzilamina: rendimento 84%.

Exemplo 390B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-p-tolil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 390A): rendimento 89%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,23 (septet, J = 6,6 Hz, 1H), 5,11 (dq, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H),

6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d5 J = 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H), ESI- m/z: 547 (M-H)

Exemplo 391

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-metóxi-fenil)-etil]-benzamida

Exemplo 391A

Éster terc-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(4-metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(4-metóxi-fenil)etilamina: rendimento 96%.

Exemplo 391B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(4-metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico (preparado no Exemplo 391A): rendimento 52%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,42 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0

Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,03-5,18 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 565 (M+H), ESI- m/z: 565 (M-H).

Exemplo 392

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida

Exemplo 392A

Éster terc-butílico do ácido (S)-(A-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-f]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-trifluormetil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2, 3-c]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(3-trifluormetilfenil)etilamina: rendimento 85%.

Exemplo 392B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pi-

rimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-trifluormetil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico (preparado no Exemplo 392A): rendimento 96%. ^{1}H -RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 7,3Hz, 3H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (quintet, J = 7,3Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,75 (m, 5H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 603 (M+H), ESI- m/z: 601 (M-H).

Exemplo 393

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-metóxi-fenil)-etil]-benzamida

Exemplo 393A

Éster terc-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(3-metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se o ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(3-metóxi-fenil)etilamina: rendimento 85%.

Exemplo 393B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(3-metóxi-fenil)-etil]-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]piri-

midin-4-ilamino)-4-[1-(3-metóxi-fenil)-etilcarbamoil]-fenil-sulfanil}-fenil)-carbâmico (preparado no Exemplo 393A): rendimento 85%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,02-5,21 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 565 (M+H), ESI- m/z: 563 (M-H).

Exemplo 394

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 394 A

(S)-1-(1-Azidoetil)-2-bromobenzeno

A uma solução de álcool(R)-(+)-2-bromo-α-metilbenzílico (402 mg, 2,0 mmol) e azida difenil-fosforílica (0,692 mL, 3,2 mmol) em THF (10 mL) acrescentou-se 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno (0,466 mL, 3,2 mmol). Aqueceu-se a mistura a 50°C de um dia para o outro, repartiu-se entre H_2O e AcOEt, e ajustou-se então o pH para 7 acrescentando-se HCl a 1M. Secou-se a fase orgânica com $MgSO_4$, filtrou-se e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica [eluindo-se com n-hexano/AcOEt = 95/5], obtendo-se o composto título (381 mg, 84%).

Exemplo 394B

(S)-(-)-1-(2-Bromofenil)etilamina

A uma solução de (S)-1-(1-azidoetil)-2-bromo-benzeno (45 mg, 0,2 mmol) em EtOH/H_2O (5 mL/5 mL) acrescentou-se em NH_4Cl (108 mg, 2,0 mmol) e índio (91 mg, 0,8 mmol). Fez-se refluir a mistura de um dia para o outro. Filtrou-se a mistura de reação, lavou-se com EtOH e fez-se evaporar. Triturou-se o resíduo com AcOEt e filtrou-se. Fez-se o filtrado evaporar, obtendo-se o composto título (35 mg, 88%).

Exemplo 394C

Éster terc-butílico do ácido (4-{4-[4-[1-(2-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(2-bromofenil)etilamina (preparada no Exemplo 394B): rendimento 30%.

Exemplo 394D

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-bromo-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[4-[1-(2-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 394C): rendimento 89%. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,41 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,16-3,28 (m,

1H), 5,31-5,41 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,35 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,71 Hz, 1,47 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,90 (d, J = I,47 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,78-9,00 (m, 2H), 10,14 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 613,615 (M+H).

Exemplo 395

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida

Exemplo 395 A

Éster terc-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropilpirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[1-(2-trifluormetil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-(2-trifluormetilfenil)etilamina: rendimento 68%.

Exemplo 395B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-[1-(2-trifluormetil-fenil)-etil]-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]piri-

midin-4-ilamino)-4-[1-(2-trifluormetil-fenil)-etilcarbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico (preparado no Exemplo 395A): rendimento 83%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,44 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,14-3,28 (m, 1H), 5,38-5,49 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 7,61-7,73 (m, 4H), 7,79 (d, J = 8,09 Hz3 1H), 7,89 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,77-8,99 (m, 2H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 603 (M+H).

Exemplo 396

(S)-(4-Aminofenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-naftalen-2-il-etil)-benzamida

Exemplo 396A

Éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-naftalen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-naftalen-2-il-etilamina: rendimento 72%.

Exemplo 396B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-naftalen-2-il-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-naftalen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsul-

fanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 396A): rendimento 64%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,59 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,12-3,30 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,89-6,01 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,43-7,65 (m, 5H), 7,70-7,77 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,88-7,98 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 585 (M+H).

Exemplo 397

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-tiofen-2-il-etil)-benzamida

Exemplo 397 A

Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (RS)-1-tiofen-2-il-etilamina: rendimento 92%.

Exemplo 397B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-tiofen-2-il-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfa-

nil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 397A) como di-trifluoracetato: rendimento 31%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,56 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,23-3,41 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 5,31-5,56 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,85-7,06 (m, 3H), 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,87-8,94 (m, 2H), 9,03 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 11,72 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 541 (M+H)

Exemplo 398

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-2-il-etil)-benzamida

Exemplo 398A

Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (RS)-1-piridin-2-il-etilamina: rendimento 93%.

Exemplo 398B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-2-il-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-2-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fe-

nil}-carbâmico (preparado no Exemplo 398A): rendimento 95%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 3,12-3,28 (m, 1H), 5,17 (qt, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 6,62, 4,78 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,69-7,83 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 536 (M+H).

Exemplo 399

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-3-il-etil)-benzamida

Exemplo 399A

Éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-3-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e ([RS)-1-piridin-3-il-etilamina: rendimento 79%.

Exemplo 399B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-3-il-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-3-il-etilcarbamoil)-fenil-

sulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 399A): rendimento 98%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,48 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,14-3,27 (m, 1H), 5,12-5,28 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,80-6,86 (m, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,91, 4,23Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,68-7,78 (m, 2H), 7,87 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 4,78, 1,47 Hz, 1H), 8,55-8,59 (m, 2H), 8,82 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 536 (M+H).

Exemplo 400

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-4-il-etil)-benzamida

Exemplo 400A

Éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-4-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (RS)-1-piridin-4-il-etilamina: rendimento 41%.

Exemplo 400B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-piridin-4-il-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-

d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-piridin-4-il-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 400A): rendimento 83%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,13-3,27 (m, 1H), 5,02-5,23 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 6,25 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,85 (t, J = 8,27 Hz, 2H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 536 (M+H).

Exemplo 401

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(1-cicloexil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 401A

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-(1-cicloexil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(+)-1-cicloexil-etilamina: rendimento 73%.

Exemplo 401B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(1-cicloexil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[4-(1-cicloexil-etilcarbamoil)-2-

(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 401A): rendimento 90%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,86-0,97 (m, 2H), 1,04-1,16 (m, 6H), 1,28-1,40 (m, 7H), 1,54-1,76 (m, 5H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 541 (M+H).

Exemplo 402

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-indan-1-il-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 402A

Éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[4-indan-1-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(+)-1-aminoindano: rendimento 71%.

Exemplo 402B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-indan-1-il-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-(indan-1-ilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-

fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 402A): rendimento 92%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 1H), 5,47-5,66 (m, 3H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,16-7,28 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 547 (M+H).

Exemplo 403

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

Exemplo 403A

Éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-Isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e S-(-)-1-fenilpropilamina: rendimento 90%.

Exemplo 403B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsul-

fanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 403A): rendimento 89%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,88 (d, J = 7,3Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,68-1,90 (m, 2H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 8,1, 7,3Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H), ESI- m/z: 547 (M-H).

Exemplo 404

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

Exemplo 404A

Éster *terc*-butílico do ácido (N)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e R-(+)-1-fenilpropilamina: rendimento 88%.

Exemplo 404B

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-

butílico do ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 404A): rendimento 89%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,67-1,92 (m, 2H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 8,1, 7,3Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H), ESI- m/z: 547 (M-H).

Exemplo 405

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-hidróxi-1-fenil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 405A

Éster terc-butílico do ácido (R)-{4-[4-(2-hidróxi-1-fenil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e R-(-)-2-fenilglicinol: rendimento 70%.

Exemplo 405B

(R)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-hidróxi-1-fenil-etil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (R)-{4-[4-(2-hidróxi-1-fenil-etilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 405A): rendimento 59%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52-3,75 (m, 2H), 4,92 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,98-5,13 (m, 1H), 5,64 (br-s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (br-d, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (br-d, 1H), 7,90 (br-s, 1H), 8,58 (br-s, 1H), 8,65 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,19 (br-s, 1H), MS ESI+ m/z: 551 (M+H), ESI- m/z: 549 (M-H).

Exemplo 406

(50-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-hidróxi-1-fenil-propil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 406A

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-(3-hidróxi-1-fenil-propil-carbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (S)-3-amino-3-fenilpropan-1-ol: rendimento 81%.

Exemplo 406B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(3-hidróxi-1-fenil-propil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-(3-hidróxi-1-fenil-propilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 406A): rendimento 80%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,78-2,08 (m, 2H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,33-3,48 (m, 2H), 4,55 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,05-5,22 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16-7,42 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 565 (M+H), ESI- m/z: 563 (M-H).

Exemplo 407

Éster metílico do ácido (R)-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético

Exemplo 407A

Éster metílico do ácido (R)-[4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e éster metílico (cloridrato) de R-(-)-2-fenilglicina: rendimento 91%.

Exemplo 407B

Éster metílico do ácido (R)-[4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster metílico do ácido (R)-[4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoilamino]-fenil-acético (preparado no Exemplo 407A): rendimento 80%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 5,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30-7,49 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 579 (M+H), ESI- m/z: 577 (M-H).

Exemplo 408

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 408A

Éster terc-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[metil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (S)-N,α-dimetilbenzilamina: rendimento 54%.

Exemplo 408B

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-metil-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-(4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[metil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico (preparado no Exemplo 408A) em forma de di-trifluoracetato: rendimento 67%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,55 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,15-3,38 (m, 1H), 3,20-3,80 (m, 4H), 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,03 (d, J = 8,82 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H).

Exemplo 409

(S)-N-Alil-4-(4-aminofenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 409A

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-[alil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se o ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (S)-N-alil-α-metilbenzilamina: rendimento 36%.

Exemplo 409B

(S)-N-Alil-4-(4-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[4-[alil-(1-fenil-etil)-carbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico conforme preparado no Exemplo 409A: rendimento 88%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,57 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,11-3,28 (m, 1H), 3,39-3,53 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,85-5,15 (m, 3H), 5,48-5,73 (m, 3H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,22-7,38 (m, 6H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 575 (M+H).

Exemplo 410

(S)-4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 410A

Éster metílico do ácido 4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (4,00 g, 18 mmol) e 4-mercaptofenol (2,37 g,

18 mmol) em acetona (60 mL) acrescentou-se Cs_2CO_3 (5,93 g, 18 mmol) à temperatura ambiente, e fez-se então refluir a mistura durante 30 minutos. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura e fez-se evaporar o filtrado. Diluiu-se o resíduo com AcOEt (30 mL), lavou-se com H_2O (3 vezes) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se um óleo marrom. Separou-se o resíduo oleoso por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (n-hexano/AcOEt = 4/3) para se obter o composto título em forma de uma substância amarela amorfa (5,60 g).

Exemplo 410B

Éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzóico

Aqueceu-se gradualmente uma suspensão de éster metílico do ácido 4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-nitro-benzóico (5,60 g, 18 mmol), pó de Fe (5,34 g, 92 mmol) e NH_4Cl (4,91 g, 92 mmol) em solução aquosa de EtOH [preparada a partir de EtOH (50 mL) e H_2O (50 mL)] até refluxo e fez-se refluir durante 45 minutos. Diluiu-se a mistura de reação com AcOEt (50 mL) e filtrou-se através de chumaço de celite. Fez-se evaporar o filtrado e repartiu-se o resíduo aquoso entre AcOEt e $NaHCO_3$ a 10%. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$ e fez-se evaporar, obtendo-se um sólido amarelo pálido. Lavou-se o sólido resultante com i-Pr_2O e secou-se a 40°C durante 3 dias a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal ligeiramente amarelo (4,50 g, 90% em 2 etapas).

Exemplo 410C

Éster metílico do ácido 4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Aqueceu-se uma suspensão de N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (0,75 g, 3,5 mmol) e éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-benzóico (0,96 g, 3,5 mmol) em AcOH (15 mL) a 120°C durante 10 minutos sob N_2. A mistura de reação foi repartida entre AcOEt (10 mL) e H_2O (150 mL) e tornada básica até um pH 9 com K_2CO_3 com agitação. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com H_2O e AcOEt, e secou-se a 50°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal marrom pálido (1,27 g, 82%).

Exemplo 410D

Ácido 4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

A uma suspensão do éster metílico do ácido 4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (0,50 g, 1,1 mmol) em THF (5 mL) acrescentou-se gota a gota uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,15 g) e H_2O (1,5 mL)] à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH adicional [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,15 g) e H_2O (1,5 mL)] acrescentou-se à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 23 horas, e fez-se então evaporar. Diluiu-

se a mistura aquosa com 50 mL de H_2O, lavou-se com AcOEt, e tratou-se com carvão ativado. Filtrou-se a mistura e acidificou-se cuidadosamente o filtrado até um pH 4-5 com HCl a 10% com agitação. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com H_2O, e secou-se a 40°C durante 3 dias a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal amarelo pálido (0,35 g, 73%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,85 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H).

Exemplo 410E

(S)-4-(4-Hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-hidróxi-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 410D) e S-(-)-α-metilbenzilamina: rendimento 39%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintet, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H)3 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16-7,40 (m, 5H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H)3 7,91 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,78 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 536 (M+H), ESI- m/z: 534 (M-H).

Exemplo 411

(S)-4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 411A

Éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-nitro-benzóico

Aqueceu-se uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido 4-cloro-3-nitrobenzóico (15,0 g, 68 mmol), (4-hidróxi-fenil)-carbâmico (14,7 g, 68 mmol) e K_2CO_3 (18,9 g, 136 mmol) em DMF (300 mL) a 110°C durante 1 hora sob N_2. Resfriou-se até a temperatura ambiente, e verteu-se então em gelo-H_2O (1200 mL) com agitação. Extraiu-se a mistura aquosa com AcOEt (600 mL). Lavou-se o extrato com H_2O (3 vezes) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se cristal marrom pálido, que foi purificado lavando-se com i-Pr_2O e secando-se a 40°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal amarelo pálido (18,5 g, 70%).

Exemplo 411B

Éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-benzóico

Aqueceu-se gradualmente uma suspensão de éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-nitro-benzóico (18,0g, 46 mmol), pó de Fe (13,5 g, 232 mmol) e NH_4Cl (12,4 g, 232 mmol) em solução aquosa de EtOH [preparada a partir de EtOH (180 mL) e H_2O (180 mL)] até refluxo e fez-se refluir durante 1,5 horas. Filtrou-se a mistura de reação através de chumaço de celite e fez-se

evaporar o filtrado. Repartiu-se o resíduo aquoso entre AcOEt e $NaHCO_3$ a 5% e filtrou-se então através de chumaço de celite. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$ e fez-se evaporar, obtendo-se um óleo marrom pálido, que se diluiu com i-Pr_2O (100 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Coletou-se o cristal resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O, e secou-se a 40°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal incolor (10,5 g, 63%).

Exemplo 411C

Éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Aqueceu-se uma suspensão de N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (2,00 g, 9,3 mmol) e éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-benzóico (3,31 g, 9,3 mmol) em AcOH (40 mL) a 120°C durante 10 minutos sob N_2. A mistura de reação foi repartida entre AcOEt (30 mL) e H_2O (250 mL) e tornada básica até um pH 9 com K_2CO_3 com agitação. O sólido resultante Coletou-se por filtração, lavou-se com AcOEt frio, e secou-se a 40°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal ligeiramente amarelo (4,31 g, 88%).

Exemplo 411D

Ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

A uma suspensão de éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (4,30 g, 8,1 mmol) em THF (43 mL) acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (1,08 g) e H_2O (11 mL)] gota a gota à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 21 horas. Acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,70 g) e H_2O (7 mL)] adicional à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura a 35°C durante 6 horas, e fez-se então evaporar. Diluiu-se a mistura aquosa com 150 mL de H_2O, lavou-se com AcOEt, e tratou-se com carvão ativado. Filtrou-se a mistura e acidificou-se cuidadosamente o filtrado até um pH 4-5 com HCL a 1N com agitação. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com H_2O, e secou-se a 40°C durante 1 dia a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de cristal amarelo pálido (4,06 g, 97%).

Exemplo 411E

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 411D) e 5-(-)-α-metilbenzilamina: rendimento 75%.

Exemplo 411F

(S)-4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 411E): rendimento 78%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 7,3Hz, 3H), 3,20 (septet, J- 7,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 5,17 (quintet, J = 7,3Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,82 (d,J = 8,5 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 519 (M+H), ESI- m/z: 517 (M-H).

Exemplo 412

(R)-4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 412 A

Éster terc-butílico do ácido (R)-{4-[2-(7-isopropilpirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenóxi]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pi-

rimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 411D) e R-(+)-α-metilbenzilamina: rendimento 84%.

Exemplo 412B

(R)-4-(4-Amino-fenóxi)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (R)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenóxi]-fe-nil}-carbâmico (preparado no Exemplo 412A): rendimento 71%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,20 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,17 (quintet, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,96 (s, 1H).

Exemplo 413

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 413 A

Éster metílico do ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Aqueceu-se uma suspensão de N'-(3-ciano-6-metil-piridin-2-il)-N,N'-dimetil-formamida (1,00 g, 5,3 mmol) e éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-terc-butóxi-carbonila-

mino-fenilsulfanil)-benzóico (preparado no Exemplo 385C) (1,99 g, 5,3 mmol) em AcOH (20 mL) a 120°C durante 30 minutos sob N_2. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi repartida entre AcOEt (250 mL) e H_2O (200 mL), e foi então tornado básico até um pH 9 com K_2CO_3 com agitação. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com $NaHCO_3$ a 10%, H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se um óleo marrom pálido. Separou-se o resíduo oleoso por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (AcOEt) em um produto amarelo amorfo, que foi solidificado por tratamento com i-Pr_2O. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O, e secou-se a 40°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo pálido (1,70 g, 62%).

Exemplo 413B

Ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (1,50 g, 2,9 mmol) em THF (15 mL) acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,39 g, 9,0 mmol) e H_2O (3,9 mL)] gota a gota à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 21 horas. Acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH adicional [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,25 g) e H_2O (2,5 mL)] à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à

temperatura ambiente durante 24 horas, e fez-se então evaporar. Diluiu-se a mistura aquosa com 50 mL de H_2O, lavou-se com AcOEt, e tratou-se com carvão ativado. Filtrou-se a mistura e acidificou-se cuidadosamente o filtrado até um pH 4-5 com HCL a 1N com agitação. Sonicou-se a mistura (inclusive o precipitado oleoso) durante 1 hora e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora, obtendo-se um sólido amarelo pálido. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com H_2O, e secou-se a 60°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo pálido (1,36 g, 93%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,48 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (br-s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,62 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,97 (br-s, 1H)

Exemplo 413C

Éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 413B) e S-(-)-α-metilbenzilamina: rendimento 88%.

Exemplo 413D

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 3S5G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 413C): rendimento 84%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,45 (d, J = 7,3Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 5,15 (quintet, J = 7,3Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,39 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,74 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 507 (M+H).

Exemplo 414

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-*terc*-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 414A

Éster metílico do ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-*terc*-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

Aqueceu-se uma suspensão de N'-(6-terc-butil-3-ciano-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (0,46 g, 2,0 mmol) e éster metílico do ácido 3-amino-4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-benzóico [preparado no Exemplo 385C] (0,75 g, 2,0 mmol) em AcOH (10 mL) a 120°C durante 30 minutos sob N_2. Depois de se ter resfriado até a temperatura ambiente, repartiu-se a mistura de reação entre AcOEt e H_2O, e tornou-se a mesma básica até um pH de 9 com K_2CO_3 com agitação. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com $NaHCO_3$ a

10%, H_2O e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e fez-se evaporar, obtendo-se um óleo marrom pálido. Separou-se o resíduo oleoso por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (CH_2Cl_2/MeOH = 98/2) para se obter o composto título em forma de um pó esbranquiçado (0,53 g, 47%).

Exemplo 414B

Ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-*terc*-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (0,53 g, 0,1 mmol) em uma mistura de THF (9 mL) e MeOH (3 mL) acrescentou-se uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,21 g, 5,0 mmol) e H_2O (3 mL)] gota a gota à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura a 50°C durante 4 horas, e fez-se então evaporar. Diluiu-se a mistura aquosa com H_2O, lavou-se com AcOEt, e acidificou-se então cuidadosamente até um pH 4-5 com HCl a 10% a 5°C com agitação. O sólido resultante Coletou-se por filtração, lavou-se com H_2O, e secou-se a 60°C de um dia para o outro a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de pó amarelo (0,53 g, 99%).

Exemplo 414C

Éster *terc*-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-terc-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-

butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-*terc*-butil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 414B) e S-(-)-α-metilbenzilamina: rendimento 99%.

Exemplo 414D

(S)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-*terc*-butil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (S)-{4-[2-(7-*terc*-butil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 414C): rendimento 88%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,42 (s, 9H), 1,45 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 5,09-5,21 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,17-7,39 (m, 5H), 7,71 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H).

Exemplo 415

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-benzil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 415 A

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-benzilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, o composto título foi preparado usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e benzilamina: rendimento 79%.

Exemplo 415B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-benzil-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido {4-[4-benzilcarbamoil-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 415A): rendimento 79%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18-7,35 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,00 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 521 (M+H), ESI- m/z: 519 (M-H).

Exemplo 416

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(2-bromo-benzil)-3-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 416A

Éster *terc*-butílico do ácido {4-[4-(2-bromo-benzilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e o-bromobenzilamina.

Exemplo 416B

4-(4-Aminofenilsulfanil)-N-(2-bromo-benzil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-.i]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385 G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido {4-[4-(2-bromo-benzilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 416A) as di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,71 Hz, 6H), 3,27-3,38 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,64-6,74 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 599, 601 (M+H).

Exemplo 417

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-benzil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 417 A

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-benzilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e p-bromobenzilamina.

Exemplo 417B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-benzil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-benzilcarbamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 417A) como di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 3,28-3,39 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 6,64-6,76 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 599, 601 (M+H),

Exemplo 418

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N'-(2-metil-benzil)-benzamida

Exemplo 418A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-metil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e o-metilbenzilamina.

Exemplo 418B

4-(4-Aminofenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-benzil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-metil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 418A) em forma de difluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,31 (s, 3H), 3,32 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11-7,24 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 535 (M+H), ESI- m/z: 533 (M-H).

Exemplo 419

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-benzil)-benzamida

Exemplo 419A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e m-metilbenzilamina.

Exemplo 419B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(3-metil-benzil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-metil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 419A) como di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,32 (septet, J = 7,0 Hz, 1H),4,42 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 535 (M+H), ESI- m/z: 533 (M-H).

Exemplo 420

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metil-benzil)-benzamida

Exemplo 420A

Éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-Isopropilpirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e p-metilbenzilamina.

Exemplo 420B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-metil-benzil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-metil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 420A) em forma de di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,32 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,5,Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 535 (M+H), ESI- m/z: 533 (M-H).

Exemplo 421

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-benzil)-benzamida

Exemplo 421A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-trifluormetil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

De acordo com o procedimento no Exemplo 385F, preparou-se o composto título usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (m-trifluormetil)benzilamina: rendimento 64%.

Exemplo 421B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(3-trifluormetil-benzil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(3-trifluormetil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil] -fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 421 A): rendimento 80%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52-7,67 (m, 5H), 7,72 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J-8,9 Hz, 1H), 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 589 (M+H), ESI- m/z: 587 (M-H)

Exemplo 422

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-benzil)-benzamida

Exemplo 422A

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluormetil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (p-trifluormetil)benzilamina.

Exemplo 422B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(4-trifluormetil-benzil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-trifluormetil-benzilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 422A) em forma de di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 7,02 Hz, 6H), 3,25-3,39 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 6,60-6,77 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,82-8,89 (m, 1H), 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 589 (M+H).

Exemplo 423

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida

Exemplo 423A

Éster *terc*-butílico do ácido (4-{2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e 2-tiofenil-metilamina.

Exemplo 423B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido (4-{2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-fenilsulfanil}-fenil)-carbâmico (preparado no Exemplo 423A) em forma de di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,71 Hz, 6H), 3,27-3,39 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,61-6,75 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,48 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 527 (M+H).

Exemplo 424

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(2-p-tolil-etil)-benzamida

Exemplo 424A

Éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropilpirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(2-m-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e 2-(m-tolil)etilamina.

Exemplo 424B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(2-m-tolil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3,-d]pirimidin -4-ilamino)^-(2-m-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil} -carbâmico (preparado no Exemplo 424A) em forma de di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,32 Hz, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 6,62-6,76 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 3H), 7,11-7,24 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,83Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H).

Exemplo 425

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(2-p-tolil-etil)-benzamida

Exemplo 425A

Éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropilpirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-4-(2-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se o ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonil-amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido

[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e 2-(p-tolil)etilamina.

Exemplo 425B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(2-p-tolil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-p-tolil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 425A) como di-trifluoracetato. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,37 (d, J = 6,71 Hz, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 1H), 3,45 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 6,61-6,71 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 4H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H).

Exemplo 426

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 426A

Éster *terc*-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,

3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e cumilamina: rendimento 81%.

Exemplo 426B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-metil-1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido {4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 426A): rendimento 26%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,64 (s, 6H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,3Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,3Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,3Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H), ESI- m/z: 547 (M-H)

Exemplo 427

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

Exemplo 427A

Éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-

butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (RS)-α-metilbenzilamina: rendimento 78%.

Exemplo 427B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-etil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-etilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 427A): rendimento 70%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (quintet,J = 7,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 535 (M^+H), ESI- m/z: 533 (M-H)

Exemplo 428

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

Exemplo 428A

Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (RS)-1-fenilpropilamina: rendimento 90%.

Exemplo 428B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-fenil-propil)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do éster terc-butílico do ácido (RS)-{4-[2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-fenil-propilcarbamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 428A): rendimento 88%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,68-1,91 (m, 2H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 8,1, 7,3Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (br-s, 1H), 8,56 (br-s, 1H), 8,67 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,86 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (br-s, 1H), MS ESI+ m/z: 549 (M+H), ESI- m/z: 547 (M-H).

Exemplo 429

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

Exemplo 429A

Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{4-[4-[1-(2-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Preparou-se o composto título de acordo com o procedimento no Exemplo 385F, usando-se ácido 4-(4-*terc*-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (preparado no Exemplo 385E) e (RS)-1-(2-fluorfenil)etilamina: rendimento 84%.

Exemplo 429B

(RS)-4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzamida

De acordo com o procedimento no Exemplo 385G, o composto título foi preparado a partir do ácido *terc*-butílico do ácido (RS)-{4-[4-[1-(2-flúor-fenil)-etilcarbamoil]-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico (preparado no Exemplo 429A): rendimento 88%. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,44 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 3,11-3,28 (m, 1H), 5,37 (t, J = 7,17 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,81 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 553 (M+H)

Exemplo 430

(S)-5-(4-aminofeniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-fenilpropil)tiofeno-2-carboxamida

Exemplo 430A

5-Cloro-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etila

Acrescentou-se a ácido nítrico fumegante (50 mL), resfriado em um banho de gelo a 5°, 5-cloro-2-tiofeno-2-carboxilato de etila puro (10 g, 0,0524 mol) gota a gota a uma taxa tal que a temperatura de reação permanecesse abaixo de 10°. Agitou-se a reação durante 30 minutos a 5-10°, acrescentando-se então gelo (200 g) e extraindo-se com acetato de etila (2 x 100 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com água (2 x 100 mL) e salmoura (50 mL), secando-se então sobre sulfato de magnésio e filtrando-se. Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa e purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos a 10:90, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo claro cristalino (7,6 g, 0,0322 mol, 62%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 4,35 (q, J = 7,23 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H).

Exemplo 430B

5-(4-Aminofeniltio)-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etila

Aqueceu-se produto do Exemplo 430A (1,0 g, 4,244 mmol), 4-aminotiofenol (0,797 g, 6,366 mmol), e acetato de sódio anidro (1,74 g, 21,22 mmol) em etanol anidro (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com refluxo durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, repartiu-se entre acetato de etila (100 mL) e água (50 mL), separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se o extrato orgânico

sobre sulfato de sódio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A trituração do sólido resultante com éter etílico (2 x 30 mL) resultou no composto título em forma de um sólido amarelo vivo (1,167 g, 3,598 mmol, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,24 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 4,24 (q, J = 7,23 Hz, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 325 $(M+H)^+$, MS (ESI-) m/z 323 $(M-H)^-$.

Exemplo 430C

5-(4-(((9H-Fluoren-9-il)metóxi)carbonilamino)feniltio)-4-nitrotiofeno-2-carboxilato de etila

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 430B (0,500 g, 1,541 mmol) e cloreto de 9-fluorenil-metóxi-carbonila (0,478 g, 1,849 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com piridina (0,25 mL, 3,083 mmol), e agitou-se a solução resultante durante 18 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a reação com cloreto de metileno (50 mL) e lavou-se com solução aquosa de HCl a 1N (50 mL) e em seguida água (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo brilhante (0,842 g, quantitativo). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,23 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 4,24 (q, J = 7,23 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 6,43 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 6,25 Hz, 2H), 7,29-7,50 (m, 4H), 7,69 (s, 4H), 7,77 (d, J = 7,35 Hz,

2H), 7,92 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 10,15 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 564 $(M+NH_4)^+$, 569 $(M+Na)^+$.

Exemplo 430D

5-(4-(((9H-Fluoren-9-il)metóxi)carbonilamino)feniltio)-4-aminotiofeno-2-carboxilato de etila

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 430C (0,918 g, 1,679 mmol) em etanol (14 mL) e tetraidrofurano (14 mL) com pó de ferro (0,577 g, 10,33 mmol) e a solução de cloreto de amônio (0,588 g, 10,99 mmol) em água (7 mL), fazendo-se então refluir durante uma hora. Resfriou-se a reação, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (3 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (0,698 g, 1,351 mmol, 80%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 4,19-4,36 (m, 3H), 4,48 (d, J = 6,62 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,28-7,55 (m, 7H), 7,74 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 9,73 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 517 $(M+H)^+$, 539 $(M+Na)^+$.

Exemplo 430E

5-(4-(((9H-Fluoren-9-il)metóxi)carbonilamino)feniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)tiofeno-2-carboxilato de etila

Fez-se reagir os produtos do Exemplo 8E (0,105 g, 0,484 mmol) e do Exemplo 430D (0,250 g, 0,484 mmol) em ácido acético (5 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em um banho de óleo pré-aquecido 140° durante 30 minutos. Resfriou-se a

reação e removeu-se o solvente por evaporação rotativa. Reconcentrou-se o resíduo com cloreto de metileno/hexanos (1:1 v/v) quatro vezes e secou-se o sólido resultante em alto vácuo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 3:97, resultou no composto título (0,247 g, 0,359 mmol, 74%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,27 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,13-3,26 (m, 1H), 4,18-4,38 (m, 3H), 4,50 (d, J = 6,25 Hz, 2H), 7,29-7,50 (m, 8H), 7,62 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,72 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,85 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 688 $(M+H)^+$.

Exemplo 430F

Ácido 5-(4-aminofeniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)tiofeno-2-carboxílico

Tratou-se o produto do Exemplo 430E (0,245 g, 0,356 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL), com uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,0747 g, 1,78 mmol) em água (1,5 mL) à temperatura ambiente, aqueceu-se a mistura resultante a 60° durante 25 minutos. Resfriou-se a mistura de reação, diluiu-se com água (10 mL), ajustou-se o pH para 3 com uma solução aquosa de HCl a 1N, e coletou-se o precipitado resultante por filtração a vácuo. Lavando-se o produto bruto com pequenos volumes de 1,4-dioxano, obteve-se o composto título (0,113 g, 0,258 mmol, 72%). MS (ESI+) m/z 438 $(M+H)^+$, MS (ESI-) m/z 436 (M-H).

Exemplo 430G

(S)-5-(4-aminofeniltio)-4-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-fenilpropil)tiofeno-2-carboxamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 430F (62 mg, 0,142 mmol) em dimetil sulfóxido (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com (S)-(-)-[beta]-metilfenotilamina (23 mg, 0,170 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,123 mL, 0,708 mmol), e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (55 mg, 0,170 mmol) à temperatura ambiente durante 20 horas. Diluiu-se a mistura de reação com água (10 mL), e extraiu-se com acetato de etila (50 mL). Lavou-se o extrato orgânico em seqüência com água (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL) e salmoura (20 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 4:96 resultou no composto título (67 mg, 0,121 mmol, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,19 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,91-3,07 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,51 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,16-7,34 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,88 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 555 $(M+H)^+$, 1109 $(2M+H)^+$, MS (ESI-) m/z 553 (M-H)-.

Exemplo 431

(S)-4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropil-quinazolin-4-ilamino)-N-(1-feniletil)benzamida

Exemplo 431A

1-Bromo-4-isopropil-2-nitrobenzeno

A ácido nítrico fumegante (5 mL) resfriado a 5° acrescentou-se gota a gota 4-bromo-isopropil-benzeno puro (1,0 g, 5,023 mmol) a uma taxa tal, que a temperatura de reação permanecesse abaixo de 10°. Agitou-se a reação durante 2 horas a 5-10°, extinguiu-se com gelo (50 g), extraiu-se com acetato de etila (50 mL), e lavou-se o extrato orgânico com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), secando-se então sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se por evaporação rotativa. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos a 5:95, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo claro (1,03 g, 4,22 mmol, 84%). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,27 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,75-3,23 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,21 Hz, 1H); MS (DCI) m/z 261/263 $(M+NH^4)^+$.

Exemplo 431B

4-Isopropil-2-nitrobenzonitrila

Aqueceu-se o produto do Exemplo 431A (0,581 g, 2,380 mmol) e cianeto de cobre (I) (0,426 g, 4,760 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em banho de óleo a 160° durante 1,5 hora. Resfriou-se a reação, tratou-se com uma solução de hexa-hidrato de cloreto de ferro (HI) (2,48 g) em água (3,72 mL) e ácido clorídrico concentrado(0,62 mL), aquecendo-se então a 65°C durante 20 minutos. Extraiu-se a mistura de reação resfriada com éter

etílico (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos etéreos combinados em seqüência com uma solução aquosa de HCl a 1N (25 mL), solução aquosa de hidróxido de sódio a 3N (25 mL), água (25 mL), e salmoura (25 mL), secando-se então sobre sulfato de magnésio, filtrando-se, e concentrando-se por evaporação rotativa. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos a 20:80 resultou no composto título em forma de um líquido amarelo (0,351 g, 1,845 mmol, 58%). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,82-3,47 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 7,91, 1,29 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,47 Hz, 1H); MS (DCI) m/z 208 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 431C

Ácido 4-isopropil-2-nitrobenzóico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 431B (1,746 g, 9,1798 mmol) dissolvido em uma mistura de água/ácido acético/ ácido sulfúrico concentrado a 2:1:1 v/v/v (24 mL) com refluxo durante 3 dias. Resfriou-se a reação, verteu-se sobre gelo/água (80 mL) e ajustou-se o pH para 12 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 6N. Lavou-se a reação com éter etílico (3 x 50 mL). Acidificou-se a fase aquosa até um pH 2 com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se com éter etílico (2 x 75 mL). Secaram-se os extratos etéreos sobre sulfato de magnésio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa. O resíduo foi co-concentrado com cloreto de metileno (5 mL)/hexanos (100 mL) três vezes e foi secado em alto vácuo, para se obter o composto título em

forma de um sólido esbranquiçado (1,402 g, 6,702 mmol, 73%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,23 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,88-3,23 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 13,70 (br s, 1H).

Exemplo 431D

Ácido 2-amino-4-isopropilbenzóico

O produto do Exemplo 431C (0,697 g, 3,332 mmol) foi hidrogenado em metanol (30 mL) com paládio a 10% sobre carbono (70 mg) a uma pressão de hidrogênio de 1 atmosfera (balão) durante 2 horas. Filtrou-se a reação através de uma membrana de PTFE de 0,45 mícron e lavou-se o catalisador exaustivamente com metanol. Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa, obtendo-se o composto título (0,585 g, 3,264 mmol, 98%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,15 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 2,61-2,92 (m, 1H), 6,41 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,46 (br s, 2H); MS (ESI+) m/z 180 $(M+H)^+$.

Exemplo 431E

7-Isopropil-quinazolin-4(3H)-ona

Fez-se reagir o produto do Exemplo 431D (0,579 g, 3,231 mmol) com formamida (1,3 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em um forno de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator, 300 W) a 150°C durante 30 minutos. A reação resfriada resultou em uma massa sólida que foi recristalizada a partir de etanol absoluto (2 mL), para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (0,208 g, 1,105 mmol, 34%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm

1,26 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,91-3,21 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 12,15 (s, 1H); MS (APCI) m/z 189 $(M+H)^+$, 211 $(M+Na)^+$.

Exemplo 431F

4-Cloro-7-isopropil-quinazolina

Aqueceu-se o produto do Exemplo 431E (100 mg, 0,5313 mmol) em óxi-cloreto fosforoso (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com refluxo durante uma hora. Resfriou-se a reação e concentrou-se por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etila (50 mL) e lavou-se em seqüência com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (2 x 25 mL), água (25 mL), e salmoura (25 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de sódio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um óleo amarelo (107 mg, 0,5177 mmol, 97%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 3,14-3,29 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

Exemplo 431G

4-(2-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)-4-(1-feniletil-carbamoil)feniltio)fenilcarbamato de (S) *terc*-butila

Aqueceram-se 4-(2-amino-4-(1-feniletilcarbamoil) feniltio)-fenilcarbamato de (S)-terc-butila (50 mg, 0,1078 mmol) e o produto do Exemplo 431F (24,5 mg, 0,1186 mmol) com refluxo em etanol anidro (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio durante uma hora. Resfriou-se a reação e concentrou-se por evaporação rotativa. Purificou-se o

resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 3:97, para se obter o composto título em forma de um sólido esbranquiçado (51 mg, 0,0805 mmol, 68%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,03-3,21 (m, 1H), 5,01-5,29 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,43 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,95 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 634 $(M+H)^+$; MS (ESI-) m/z 632 $(M-H)^-$.

Exemplo 431H

(S)-4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)-N-(1-feniletil)benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 431G (36 mg, 0,0568 mmol) com cloreto de metileno/ácido trifluoracético a 1:1 v/v (3 mL) à temperatura ambiente durante uma hora, concentrando-se então por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etila (50 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (25 mL), água (25 mL), e salmoura (25 mL), secando-se então sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 3:97 resultou no composto título em forma de um sólido branco (22 mg, 0,0412 mmol, 73%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 3,01-3,20

(m, 1H), 5,07-5,26 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,17-7,43 (m, 5H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,69 (dd, J = 8,46, 1,10 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 4,23Hz, 2H), 8,74 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 534 $(M+H)^+$, 1067 $(2M+H)^+$; MS (ESI-) m/z 532 $(M-H)^-$.

Exemplo 432

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilquinazolin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 432A

4-(4-Aminofeniltio)-3-nitrobenzoato de metila

Tratou-se uma solução de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metila (1,00 g, 4,638 mmol) em etanol anidro (40 mL) com 4-aminotiofenol (0,813 g, 6,494 mmol) e acetato de sódio anidro (1,90 g, 23,19 mmol) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio, com refluxo durante 2 horas. Resfriou-se a reação, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. Triturou-se o sólido resultante cor de laranja com éter etílico/hexanos (1:1 v/v, 3 x 30 mL), e secou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (1,36 g, 4,469 mmol, 96%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,87 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,84 Hz, 1H). MS (ESI+) m/z 305 $(M+H)^+$.

Exemplo 432B

4-(4-terc-Butóxi-carbonilamino)feniltio)-3-nitrobenzoato de metila

Tratou-se o produto do Exemplo 432A (1,36 g, 4,469 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com a solução de dicarbonato de di-terc-butila (1,46 g, 6,703 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) à temperatura ambiente, fazendo-se então refluir durante 3,5 horas. Resfriou-se a reação e acrescentou-se dicarbonato de di-terc-butila adicional (1,46 g), e fez-se refluir durante outras 3,5 horas. Novamente resfriou-se a reação, tratou-se com dicarbonato de di-terc-butila (1,46 g), e fez-se refluir durante 16 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e concentrou-se por evaporação rotativa, secando-se então. Triturou-se o resíduo com acetato de etila (30 mL) e filtrou-se a vácuo para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo (1,56 g, (3,857 mmol, 86%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,50 (s, 9H), 3,87 (s, 3H), 6,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,47-7,57 (d, J = 8,82 Hz , 2H), 7,67 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 9,77 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 422 $(M+NH_4)^+$, 427 $(M+Na)^+$.

Exemplo 432C

3-Amino-4-(4-terc-butóxi-carbonilamino)feniltio)benzoato de metila

Tratou-se o produto do Exemplo 432B (1,56 g, 3,857 mmol) em etanol (20 mL) e tetraidrofurano (20 mL) com pó de ferro (1,32 g, 23,72 mmol) e a solução de cloreto de amônio

(1,351 g, 25,26 mmol) em água (10 mL), aquecendo-se então a 80° durante três horas. Resfriou-se a reação, diluiu-se com acetato de etila (150 mL), e lavou-se com água (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se o extrato orgânico sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 3:97, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (0,920 g, 2,46 mmol, 64%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,46 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 9,46 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 373 $(M-H)^-$.

Exemplo 432D

4-(4-(terc-Butóxi-carbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropil-quinazolin-4-ilamino)benzoato de metila

Fez-se reagir os produtos de Exemplo 431F (0,572 g, 2,768 mmol) e 3-amino-4-(4-(terc-butóxi-carbonilamino) feniltio)benzoato de metila o produto do Exemplo 385C ou Exemplo 432C (0,902 g, 2,409 mmol) em etanol anidro (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com refluxo durante 30 minutos. Resfriou-se a reação e concentrou-se por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno (50 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (25 mL) e água (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 3:97 resultou no composto

título em forma de um sólido branco (0,505 g, 0,927 mmol, 33%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,32 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,99-3,21 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,93 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,92 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 545 $(M+H)^+$.

Exemplo 432E

Ácido 4-(4-(terc-butóxi-carbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropil-quinazolin-4-ilamino)benzóico

Suspendeu-se o produto do Exemplo 432D (0,505 g, 0,927 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL), tratou-se com a solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,078 g, 1,85 mmol) em água (3 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 50° durante uma hora. Diluiu-se a reação com água (25 mL), ajustou-se o pH para 1 com uma solução aquosa de HCl a 1N, e extraiu-se com acetato de etila (50 mL). Lavou-se o extrato orgânico com água (25 mL) e salmoura (25 mL), secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo claro (0,433 g, 0,816 mmol, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 2,98-3,23 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 11,77 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,34-8,49 (m, 2H), 9,61 (s, 1H), 9,94 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 531 $(M+H)^+$.

Exemplo 432F

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropil-quinazolin-4-ilamino)benzamida

Tratou-se o produto do Exemplo 432E (45 mg, 0,0848 mmol) dissolvido em diclorometano (2 mL) com ácido trifluoracético (2 mL), à temperatura ambiente durante uma hora. Concentrou-se a reação por evaporação rotativa e tornou-se azeotrópica a partir de diclorometano/hexanos (25 mL, 1: 1 v/v) novamente. A secagem a alto vácuo resultou no composto desprotegido em forma de um pó amarelo, que se dissolveu em dimetil sulfóxido (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio e se tratou com (R)-(-)-1-aminoindano (13,6 mg, 0,102 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,074 mL, 0,424 mmol) e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (32,7 mg, 0,102 mmol) à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluiu-se a reação com água (10 mL), extraiu-se com acetato de etila (50 mL) e lavou-se o extrato orgânico com água (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL), e salmoura (20 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno 4:96 a resultou no composto título em forma de um sólido branco (22 mg, 0,0403 mmol, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,85-2,09 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,75-3,03 (m, 2H), 3,04-3,18 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,12

(d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,15-7,29 (m, 4H), 7,57 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 4,41 Hz, 2H), 8,72 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 546 $(M+H)^+$, 1091 $(2M+H)^+$.

Exemplo 433

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Dissolveu-se o produto do Exemplo 454 (205 mg, 0,3104 mmol) em dimetil sulfóxido (4 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio e fez-se reagir com 2-amino-2-fenilpropan-1-ol cloridrato (70 mg, 0,3725 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,27 mL, 1,552 mmol) e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (120 mg, 0,3725 mmol) à temperatura ambiente durante 15 horas. Diluiu-se a reação com água (20 mL), extraiu-se com acetato de etila (3 x 50 mL), lavando-se então com água (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (40 mL), e salmoura (40 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 5:95 resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (69 mg, 0,122 mmol, 39%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,13-3,29 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 11,03, 6,25 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 10,85, 5,70 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46

Hz, 2H), 7,12-7,37 (m, 5H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 565 $(M+H)^+$ MS (ESI-) m/z 563 $(M-H)^-$.

Exemplo 434

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-(hidróxi-metil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 434A

1-Amino-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxilato de etila

Acrescentou-se cloreto de tionila (0,617 mL, 8,465 mmol) gota a gota a etanol anidro, resfriou-se até -30° acrescentando-se então ácido 1-amino-2,3-diidro-1H-indeno-1-carboxílico (0,300 g, 1,693 mmol), fazendo-se então a reação refluir durante 4 horas. Concentrou-se a reação por evaporação rotativa e diluiu-se com água (5 mL) e ajustou-se o pH para 9 com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 6N. Extraiu-se a solução com acetato de etila (2 x 25 mL) e lavaram-se os extratos orgânicos com salmoura (25 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um óleo (0,293 g, 1,43 mmol, 84%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,12 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,85-2,07 (m, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,51-2,66 (m, 1H), 2,93 (t, J = 6,99 Hz, 2H), 3,90-4,21 (m, 2H), 7,13-7,34 (m, 4H). MS (DCI) m/z 206 $(M+H)^+$, 223 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 434B

(1-Amino-2,3-diidro-1H-inden-1-il)metanol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 434A (0,292 g, 1,423 mmol) e boridreto de sódio (0,275 g, 7,113 mmol) em água/etanol a 1:3 v/v (7 mL), com refluxo durante 4 horas. Concentrou-se a reação por evaporação rotativa, repartindo-se então entre água (5 mL), éter etílico (20 mL), solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N (0,712 mL). Acrescentou-se cloreto de sódio sólido para saturar a fase aquosa e separar as fases. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (2 x 25 mL). Lavaram-se os extratos etéreos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre carbonato de potássio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa, obtendo-se o composto título (0,197 g, 1,209 mmol, 85%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,64-1,80 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 2,16-2,31 (m, 1H), 2,63-2,91 (m3 2H), 3,30 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 4,74 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 6,80-7,63 (m, 4H). MS (DCI) m/z 164 $(M+H)^+$, 181 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 434C

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-(hidróxi-metil)-2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 454 (57 mg, 0,0865 mmol) com o produto do Exemplo 434B (16,9 mg, 0,104 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,075 mL, 0,433 mmol), e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (33 mg, 0,104 mmol) em dimetil sulfóxido (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a reação com água (10 mL), extraiu-se com acetato de etila (50 mL). O extrato orgânico

foi lavado em seqüência com água (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL), e salmoura (20 mL), secando-se então sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 5:95 resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (28 mg, 0,0486 mmol, 56%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 2,19-2,38 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 11,03, 5,88 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,03, 5,88 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,05-7,22 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,35 Hz, 1H), 7,55-7,71 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 577 $(M+H)^+$. MS (ESI-) m/z 575 $(M-H)^-$.

Exemplo 435

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 435A

2-Amino-2-fenilbutan-1-ol

Fez-se reagir uma solução de 2-amino-2-fenilbutanoato de etila (0,162 g, 0,782 mmol) em água/etanol a 1:3 v/v (4 mL) com boridreto de sódio (0,151 g, 3,908 mmol) com refluxo durante quatro horas. Concentrou-se a reação e repartiu-se entre água (5 mL), éter etílico (10 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N (0,39 mL).

Acrescentou-se cloreto de sódio sólido para se saturar a fase aquosa e separar as fases. Separou-se a fase aquosa e re-extraiu-se com éter etílico (2 x 20 mL). Lavaram-se os extratos etéreos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre carbonato de potássio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um óleo (0,116 g, 0,702 mmol, 90%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,59 (t, J = 7,54 Hz, 3H), 1,49-1,80 (m, 4H), 3,44 (d, J = 5,15 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 5,52 Hz, 1H), 6,89-7,76 (m, 5H). MS (DCI) m/z 166 $(M+H)^+$.

Exemplo 435B

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 454 (58 mg, 0,0884 mmol) com o produto do Exemplo 435A (17,5 mg, 0,106 mmol), N,N-diisopropil-etilamina (0,077 mL, 0,442 mmol), e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N\N'-tetrametilurônio (34 mg, 0,106 mmol) em dimetil sulfóxido (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a 60° durante 1 hora. Diluiu-se a reação em água (10 mL), extraiu-se com acetato de etila (50 mL), e lavou-se o extrato orgânico em seqüência com água (2 x 10 mL), solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (20 mL), e salmoura (20 mL), e secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 5:95, resultou no composto título (11 mg, 0,019 mmol, 22%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74

(t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,93-2,28 (m, 2H), 3,13-3,28 (m, 1H), 3,71-4,03 (m, 2H), 4,90 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,08-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,21-7,34 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 579 $(M+H)^+$, 1157 $(2M+H)^+$, 1179 $(2M+Na)^+$. MS (ESI-) m/z 577 $(M-H)^-$.

Exemplo 436

(S)-2-(4-(4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)feniltio)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil-fosfato de sódio

Exemplo 436A

4,4,5,7-tetrametilcroman-2-ona

Acrescentou-se 3,5-dimetilfenol (5,00 g, 0,0409 mol) e 3,3-dimetilacrilato de metila (5,14 g, 0,045 mol) a ácido metano-sulfônico (5 mL) à temperatura ambiente, aquecendo-se então a 70° durante 17 horas. A reação Resfriou-se a reação, diluiu-se com água (750 mL), extraiu-se com acetato de etila (2 x 200 mL) e lavaram-se os extratos orgânicos combinados com solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (2 x 100 mL) e salmoura (50 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno resultou no composto título em forma de um sólido bege (7,73 g, 0,0378 mol, 92%). ^{1}H RMN (300 MHz,

CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,43 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 6,74 (s, 2H). MS (DCI) m/z 205 $(M+H)^+$, 222 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 436B

2-(4-Hidróxi-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenol

Acrescentou-se o produto do Exemplo 436A (4,00 g, 0,0196 mol) em tetraidrofurano (75 mL) gota a gota a uma solução de hidreto de alumínio lítio (1,0 M em tetraidrofurano, 20,6 mL, 0,0206 mol) em tetraidrofurano (105 mL) à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos, agitando-se então durante uma outra hora à temperatura ambiente. Extinguiu-se a reação agitada pela adição gota a gota de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (5 mL) depois de 15 minutos, removeu-se o precipitado por filtração a vácuo. Concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa e purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 4:96, para se obter o composto título em forma de um sólido branco (2,94 g, 0,014 mol, 72%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,44 (s, 6H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,11-3,28 (m, 2H), 4,09 (t, J = 4,78 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 209 $(M+H)^+$, 226 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 436C

2-(4-*terc*-Butil-dimetil-sililóxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenol

Tratou-se o produto do Exemplo 436B (2,938 g, 0,0141 mol) com cloreto de terc-butil-dimetilsilila (2,63 g,

0,0169 mol) e imidazol (2,40 g, 0,0353 mol) em N,N-dimetilformamida (30 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente por evaporação rotativa m alto vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com 30:70 acetato de etila/hexanos, para se obter o composto título em forma de um sólido branco (4,295 g, 0,0133 mol, 94%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm -0,07 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,45 (s, 6H), 2,00-2,17 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 3,34-3,44 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). MS (DCI) m/z 323 $(M+H)^+$, 340 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 436D

2-(4-(terc-Butil-dimetil-sililóxi)-2-metilbutan-2-il)-3,5-dimetilfenil fosfato de dibenzila

Tratou-se o produto do Exemplo 436C (1,70 g, 5,272 mmol) com *terc*-butóxido de potássio sólido (0,685 g, 5,799 mmol) em tetraidrofurano (90 mL) a 60° durante 5 minutos e em seguida por pirofosfato de tetrabenzila (3,123 g, 5,799 mmol) durante outra hora. Depois de se ter resfriado a mistura de reação resultante branca espessa, diluiu-se com hexanos (125 mL), filtrou-se a vácuo e concentrou-se o filtrado por evaporação rotativa. A purificação do resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com 20:80 acetato de etila/hexanos, resultou no composto título em forma de um óleo incolor (3,07 g, 5,27 mmol, quantitativo). ^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm -0,07 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 1,51 (s, 6H), 2,07 (t, J = 7,35 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,47 (t, J = 7,35 Hz, 2H), 5,10 (d, J

= 8,09 Hz, 4H), 6,70 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,27-7,38 (m, 10 H). MS (ESI+) m/z 583 $(M+H)^+$, 605 $(M+Na)^+$.

Exemplo 436E

Ácido 3-(2-bis(benziloxi)fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil)-3-metilbutanóico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 436D (0,732 g, 1,256 mmol) com fluoreto de potássio (0,0803 g, 1,382 mmol) em acetona (10 mL) a 0°, acrescentando-se em seguida gota a gota o reagente de Jones (1,04 mL, preparado de acordo com Fieser e Fieser 1, p. 142) durante 20 minutos. Depois de 2 horas, acrescentou-se mais reagente de Jones (0,50 mL) e extinguiu-se então depois de outras 2 horas com álcool isopropílico (1 mL) durante 20 minutos. Concentrou-se a mistura de reação por evaporação rotativa, dissolveu-se em água (25 mL), extraiu-se com acetato de etila (3 x 50 mL), e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura (25 mL) e secou-se sobre sulfato de magnésio. A filtração e a concentração do filtrado por evaporação rotativa resultaram no composto título em forma de um óleo (0,544 g, 1,127 mmol, 90%). ^{1}H RMN (300 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 1,61 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 5,11 (d, J = 8,09 Hz, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,28-7,42 (m, 10 H). MS CESI+) m/z 483 $(M+H)^+$, 505 $(M+Na)^+$. MS (ESI-) m/z 481 $(M-H)^-$.

Exemplo 436F

2-(4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)fenilamino)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil fosfato de (S)-dibenzila

Tratou-se o produto do Exemplo 436E (0,235 g, 0,4863 mmol) com cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,129 g, 0,6733 mmol) e 4-dimetil-aminopiridina (7 mg, 0,056 mmol) em N,N-dimetil formamida (3,7 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a 0° durante 15 minutos, e em seguida com o produto do Exemplo 385G (0,200 g, 0,374 mmol) a 0° até a temperatura ambiente durante 20 horas. Concentrou-se a reação por evaporação rotativa e a alto vácuo. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 3:97 resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (0,151 g, 0,151 mmol, 40%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 3,14-3,27 (m, 1H), 5,14 (d, J = 8,09 Hz, 4H), 6,73 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,15-7,43 (m, 17 H), 7,53 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,81 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 9,89 (s, 1H), 10,23 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 999 $(M+H)^+$. MS (ESI-) m/z 997 $(M-H)^-$.

Exemplo 436G

(S)-2-(4-(4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletilcarbamoil)feniltio)feniltio)-2-metil-4-oxobutan-2-il)-3,5-dimetilfenil fosfato de sódio

Tratou-se uma suspensão do produto do Exemplo 436F (0,149 g, 0,1491 mmol) em acetonitrila (3 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio com iodeto de sódio (0,0894 g, 0,5965 mmol), adicionando-se em seguida gota a gota

clorotrimetilsilano (0,076 mL, 0,5965 mmol) à temperatura ambiente. Depois de 3 horas extinguiu-se a reação com água (3 mL), ajustou-se o pH para 9 com uma solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio, acrescentou-se água até que a solução se turvasse, e em seguida uma quantidade suficiente de metanol para se ter de novo uma solução transparente. Injetou-se a solução em uma coluna C18 de HPLC (cartucho de Biotage 40S) e eluiu-se com água (5 minutos) e em seguida com um gradiente de 0% a 100% de metanol durante 25 minutos. Combinaram-se as frações contendo o produto, que eluiram aos 21-26 minutos, concentraram-se por evaporação rotativa, e fez-se co-evaporar com uma mistura de metanol, cloreto de metileno, e hexanos. A secagem a alto vácuo de um dia para o outro resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (0,055 g, 0,0637 mmol, 43%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,28 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 1,63 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,98-3,13 (m, 1H), 5,02-5,23 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,09-7,47 (m, 10H), 7,58 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,59 (br s, 2H), 11,70 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 819 $(M+H)^+$, 862 $(M+2Na)^+$. MS (ESI-) m/z 817 $(M-H)^-$.

Exemplo 437

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-(tiofen-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 437A

2-Amino-2-(tiofen-2-il)propanoato de etila

Acrescentou-se cloreto de tionila (1 mL, 14,6 mmol) gota a gota a ácido 2-amino-2-(tiofen-2-il)propanóico

(0,500 g, 2,92 mmol) suspenso em etanol anidro (10 mL) a 0°, aquecendo-se então a reação a refluxo durante 22 horas. Concentrou-se a reação por evaporação rotativa, diluiu-se com água (5 mL), ajustou-se o pH para 9 com hidróxido de sódio em solução aquosa a 6N, e extraiu-se com acetato de etila (2 x 25 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre sulfato de sódio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um óleo (0,498 g, 2,499 mmol, 86%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,17 (t, J = 7,17 Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 4,11 (q, J = 7,23 Hz, 2H), 6,91-6,98 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 3,68, 1,10 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,15, 1,10 Hz, 1H). MS (DCI) m/z 200 $(M+H)^+$, 217 $(M+NH_4)^+$.

Exemplo 437B

2-Amino-2-(tiofen-2-il)propan-1-ol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 437A (0,497 g, 2,494 mmol) em água/etanol a 1:3 v/v (12 mL) com boridreto de sódio (0,481 g, 12,47 mmol) com refluxo durante 4 horas. Concentrou-se a reação por evaporação rotativa, repartiu-se entre água (5 mL), éter etílico (25 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N (1,25 mL). Acrescentou-se cloreto de sódio sólido para saturar fases separadas. A fase aquosa foi re-extraída com éter etílico (25 mL). Lavaram-se os extratos etéreos combinados com salmoura (25 mL), secaram-se sobre carbonato de potássio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa, para se obter o composto título em forma de um óleo (0,330 g, 2,099 mmol, 84%). ^{1}H RMN (300

MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,35 (s, 3H), 1,96 (s, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 4,91 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 3,49, 2,76 Hz, 1H). MS (DCI) m/z 158 $(M+H)^+$.

Exemplo 437C

4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-(tiofen-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 454 (1,00 g, 1,5199 mmol) com o produto do Exemplo 437B (0,287 g, 1,824 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,32 mL, 7,599 mmol) e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (0,586 g, 1,824 mmol) em dimetil sulfóxido (15 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante 15 horas. Diluiu-se a reação em água (75 mL), extraiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se o extrato orgânico com água (3 x 50 mL), solução aquosa saturada de carbonato ácido de sódio (50 mL), e salmoura (50 mL). Secaram-se os extratos orgânicos sobre sulfato de magnésio, filtraram-se, e concentraram-se por evaporação rotativa. A purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo-se com metanol/cloreto de metileno a 6:94 resultou no composto título em forma de um sólido amarelo claro (0,464 g, 0,813 mmol, 53%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,73 (s, 3H), 3,12-3,27 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 11,03, 6,62 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 11,21, 6,07 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,31 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H),

8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H). MS (ESI+) m/z 571 $(M+H)^+$, 1141 $(2M+H)^+$. MS (ESI-) m/z 569 $(M-H)^-$, 1139 $(2M-H)^-$.

Exemplo 438

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-metilpropil fosfato de sódio

Exemplo 438A

1-Hidróxi-2-metilpropan-2-ilcarbamato de benzila

Fez-se reagir uma solução de 2-amino-2-metil-propan-1-ol (1,0 g, 11,2 mmol), trietilamina (1,7 mL, 12,2 mmol) e N-(benziloxi-carboniloxi)-succinimida (3,1 g, 12,4 mmol) em THF (100 mL) a 0°C durante 0,5 hora em seguida à temperatura ambiente durante uma outra hora. Concentrou-se a reação e extraiu-se com acetato de etila (100 mL). Lavou-se o extrato orgânico em seqüência com água, salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se a vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etila em diclorometano (0-20%) para se obter o composto título em forma de um óleo incolor (2,5 g, quantitativo).

Exemplo 438B

1-(di-terc-Butóxi-fosforiloxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de benzila

Fez-se reagir o produto do Exemplo 438A (0,80 g, 3,8 mmol), di-terc-butil dietilfosforamidita (1,07 mL, 3,8 mmol), e 1-H-tetrazol (0,63 g, 8,99 mmol) em THF (35 mL) à temperatura ambiente durante 12 horas. Diluiu-se a reação com diclorometano (35 mL) e resfriou-se a -45°C, e tratou-se

com mCPBA (0,90 g, 4,0 mmol) durante 0,5 hora, diluindo-se então com acetato de etila (100 mL). Lavaram-se as fases orgânicas com Na_2CO_3 a 10% (2X), salmoura, secaram-se sobre $MgSO_4$, e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etila em diclorometano (0-25%) para se obter o composto título em forma de um óleo incolor (0,926 g, 62%).

Exemplo 438C

Di-terc-butil fosfato de 2-amino-2-metilpropila

Agitou-se o produto do Exemplo 438B (0,40 g, 0,96 mmol) e hidróxido de paládio a 20% sobre carbono (0,21 g) em uma solução de acetato de etila (10 mL) e metanol (1 mL) sob uma atmosfera de hidrogênio durante 0,5 hora. Filtrou-se a reação através de um leito de celite e concentrou-se, obtendo-se o produto título (0,256 g).

Exemplo 438D

4-(4-(1-(Di-terc-butóxi-fosforilóxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de *terc*-butila

A uma solução do produto do Exemplo 385E (100 mg, 0,19 mmol), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio [TBTU] (72 mg, 0,22 mmol), o produto do Exemplo 438C (65 mg, 0,23 mmol) em DMSO (1 mL) acrescentou-se N,N-diisopropil-etilamina (0,065 mL, 0,37 mmol) gota a gota à temperatura ambiente sob N_2. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas sob N_2. Diluiu-se a reação com acetato de etila e lavou-se a fase orgânica em seqüência com água (3x) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e

concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etila em diclorometano (0-100%), obtendo-se o composto título (93 mg, 62%).

Exemplo 438E

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-metilpropil fosfato de sódio

Fez-se reagir o produto do Exemplo 438D (90 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (0,5 mL) com ácido trifluoracético [TFA] (0,5 mL) gota a gota à temperatura ambiente, agitando-se então durante 1 hora. Concentrou-se a reação e re-dissolveu-se em uma mistura de metanol e água à qual se acrescentou carbonato ácido de sódio (0,10 g, 1,19 mmol). A purificação do resíduo em uma coluna C18 de fase reversa, eluindo-se com um gradiente de metanol em água (0-100%) resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (62,5 mg, 88%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,29 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,32 (s, 6H), 3,03-3,20 (m, 1H), 3,54 (d, J = 11,40 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

Exemplo 439

4-(4-(1-Hidróxi-2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino) feniltio)fenilcarbamato de metila

A uma solução do produto do Exemplo 441D (30 mg, 0,061 mmol), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',

N'-tetrametilurônio [TBTU] (25 mg, 0,078 mmol), e 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (11 mg, 0,073 mmol) em DMSO (0,3 mL) acrescentou-se gota a gota N,N-diisopropil-etilamina (0,020 mL, 0,115 mmol) à temperatura ambiente sob N_2. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 0,25 hora sob N_2. Diluiu-se a mistura com acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica em seqüência com água (3 X) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etila em diclorometano (0-100%), obtendo-se o composto título (15,6 mg, 41%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,70 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 10,66, 5,88 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 5,10 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,14-7,39 (m, 8 H), 7,50 (d, J-8,46 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

Exemplo 440

(S)-3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metilsulfonamido)feniltio)-N-(1-feniletil)benzamida

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 385G (50 mg, 0,094 mmol) e trietilamina (0,030 mL, 0,215 mmol) em THF (1,0 mL) a 0°C sob N_2 com cloreto de metano-sulfonila (0,008 mL, 0,103 mmol) acrescentado gota a gota, fazendo-se então reagir à temperatura ambiente durante 1 hora. Resfriou-se novamente a reação a 0°C, acrescentando-se então gota a gota cloreto de metano-sulfonila adicional (0,004 mL,

0,052 mmol) e aqueceu-se a reação à temperatura ambiente durante 0,5 horas. Diluiu-se a mistura com acetato de etila (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com $NaHCO_3$ saturado e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente começando com diclorometano e terminando com acetato de etila (25 mg, 44%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,46 (d, J = 6,99 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 5,04-5,31 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,13-7,27 (m, 3H), 7,26-7,45 (m, 7H), 7,62 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 10,00 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

Exemplo 441

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzamido)-2-metilpropil fosfato de sódio

Exemplo 441A

4-(4-(Metóxi-carbonilamino)feniltio)-3-nitrobenzoato de metila

Fez-se reagir a solução do produto do Exemplo 385A (5,0 g, 16,4 mmol), piridina (2,7 mL, 32,8 mmol), e cloroformiato de metila (1,3 mL, 16,4 mmol) em CH_2Cl_2 (130 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora. Diluiu-se a reação com CH_2Cl_2 (500 mL) e lavou-se em seqüência com solução saturada de $NaHCO_3$ (100 mL), HCl a 1N (100 mL), e salmoura (100 mL). A fase orgânica secou-se sobre $MgSO_4$ e concentrou-se, obtendo-se o composto título (6 g, 100%).

Exemplo 441B

3-Amino-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzoato de metila

Preparou-se o composto título pelo procedimento no Exemplo 385C, empregando-se o produto do Exemplo 441A em vez do produto do Exemplo 385B. A reação foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etila/$CHCl_3$ = 1/9), obtendo-se o composto título (rendimento 88%).

Exemplo 441C

Ácido 3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzóico

Preparou-se o composto título (rendimento 88%) pelo procedimento do Exemplo 385D, empregando-se o produto do Exemplo 441B em vez do produto do Exemplo 385C.

Exemplo 441D

Ácido 3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzóico

Preparou-se o composto título (rendimento 92%) pelo procedimento do Exemplo 385E, empregando-se o produto do Exemplo 441C em vez do produto do Exemplo 385D.

Exemplo 441E

4-(4-(1-(Di-terc-butóxi-fosforilóxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de metila

A uma suspensão do produto do Exemplo 441D (200 mg, 0,41 mmol) e tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N'.N'-tetrametilurônio [TBTU] (187 mg, 0,57 mmol) em DMSO (2 mL) acrescentou-se o produto do Exemplo 438C (178 mg, 0,57 mmol) e em seguida N,N-diisopropil-etilamina (0,220

mL, 1,10 mmol) gota a gota à temperatura ambiente sob N_2. Depois de 2 horas extinguiu-se a reação com água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (75 mL). Lavou-se a fase orgânica em seqüência com água (3 x) e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo pálido amorfo (245 mg, 79%).

Exemplo 441F

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzamido)-2-metilpropil fosfato de sódio

Fez-se reagir o produto do Exemplo 441E (240 mg, 0,32 mmol) em CH_2Cl_2 (1,6 mL) com TFA (1,6 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Concentrou-se a reação, redissolveu-se em água (4 mL) e tratou-se com $NaHCO_3$ sólido (270 mg, 3,2 mmol) com agitação. A solução foi purificada em uma coluna C-18 eluindo-se com um gradiente de metanol em água (0-100%), obtendo-se o composto título (202 mg, 92%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,17-1,40 (m, 12H), 2,98-3,11 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,18-8,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Exemplo 442

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzamido)-2-fenilpropil fosfato de sódio

Exemplo 442A

1-Hidróxi-2-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila

Fez-se reagir cloridrato de 2-amino-2-fenilpropan-1-ol (0,5 g, 2,7 mmol) com N-(benziloxi-carboniloxi)-succinimida (0,73 g, 2,9 mmol) e trietilamina (0,82 mL, 5,9 mmol) em THF (25 mL) a 0°C durante 1,0 horas e em seguida à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrou-se a reação e extraiu-se com acetato de etila (25 mL). Lavou-se o extrato com água (2x) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se, obtendo-se o produto título bruto que foi usado sem outra purificação.

Exemplo 442B

1-(Di-terc-butóxi-fosforiloxi)-2-fenilpropan-2-ilcarbamato de benzila

Fez-se reagir o produto do Exemplo 442A (2,7 mmol), di-terc-butil dietilfosforamidita (0,80 mL, 2,7 mmol), e 1-H-tetrazol (0,50 g, 6,8 mmol) em THF (25 mL) à temperatura ambiente durante 12 horas. Subseqüentemente diluiu-se a reação com diclorometano (25 mL) e resfriou-se a -45°C e tratou-se em seguida com ácido meta-cloroperóxi-benzóico (0,66 g, 3,0 mmol) durante 0,5 horas. Extraiu-se a reação com acetato de etila (70 mL) e lavaram-se os extratos orgânicos com carbonato de sódio a 10% (2 x) e salmoura, secaram-se sobre $MgSO_4$, e concentraram-se. Purificou-se o

resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de acetato de etila em diclorometano (0-25%) para se obter o composto título em forma de um óleo incolor (0,99 g, 78%).

Exemplo 442C

Di-terc-butil fosfato de 2-amino-2-fenilpropila

O produto do Exemplo 442B (0,10 g, 0,21 mmol) e 20% hidróxido de paládio a 20% sobre carbono (0,02 g) em acetato de etila (1 mL) e metanol (1 mL) Agitou-se sob uma atmosfera de hidrogênio durante 18 horas. Filtrou-se a reação através de um leito de celite e concentrou-se, obtendo-se o composto título, que foi usado sem outra purificação (0,073 g).

Exemplo 442D

4-(4-(1-(di-terc-butóxi-fosforilóxi)-2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de metila

Preparou-se o composto título (rendimento 43%) pelo procedimento do Exemplo 441E, empregando-se o produto do Exemplo 442C em vez do produto do Exemplo 441D.

Exemplo 442E

2-(3-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(4-(metóxi-carbonilamino)feniltio)benzamido)-2-fenilpropil fosfato de sódio

Preparou-se o composto título (rendimento 76%) pelo procedimento do Exemplo 441F, empregando-se o produto do Exemplo 442D em vez do produto do Exemplo 441E. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,25 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,77 (s,

3H), 2,93-3,08 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,71-3,82 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,98-7,33 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,09 Hz, 2H), 7,56-7,68 (m, 1H), 7,92-8,10 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

Exemplo 443

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropil fosfato de sódio

Exemplo 443A

4-(4-(1-(Di-terc-butóxi-fosforilóxi)-2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de *terc*-butila

Tratou-se o produto do Exemplo 385E (100 mg, 0,19 mmol), tetraflúor-borato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio [TBTU] (79 mg, 0,24 mmol) e o produto do Exemplo 442C (90 mg, 0,26 mmol) em DMSO (1,0 mL) com N,N-diisopropil-etilamina (100 µL, 0,57 mmol) gota a gota à temperatura ambiente e agitou-se sob N_2 durante 2 horas. Diluiu-se a reação com água (10 mL) com agitação. Extraiu-se o precipitado resultante com acetato de etila (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3x), uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, em seguida com salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (acetato de etila/clorofórmio = 4:1) para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo pálido amorfo (112 mg, 69%).

Exemplo 443B

Fosfato de 2-(4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)cicloexa-1,5-dienocarboxamido)-2-fenilpropila

Preparou-se o composto título (rendimento 74%) pelo procedimento do Exemplo 44 IF, empregando-se o produto do Exemplo 443A em vez do produto do Exemplo 441E. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,26 (d, J = 6,84 Hz, 6H), 1,75 (s, 3H), 3,00-3,11 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,55-6,63 (m, 3H), 7,00-7,34 (m, 8H), 7,58-7,70 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Exemplo 444

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropanoato de etila

Exemplo 444A

2-(4-(4-(terc-Butóxi-carbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropanoato de etila

Fez-se reagir o produto do Exemplo 385E (90 mg, 0,17 mmol), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio [TBTU] (60 mg, 0,19 mmol) e 2-amino-2-fenilpropanoato de etila (39 mg, 0,20 mmol) em DMSO (0,9 mL) com N,N-diisopropiletilamina (0,060 mL, 0,34 mmol) gota a gota à temperatura ambiente, agitando-se então à temperatura ambiente durante 18 horas sob N_2. Verteu-se a mistura em água (10 mL) com agitação. Extraiu-se o precipitado resultante com acetato de etila (50 mL) e lavou-se a fase orgânica com água (3x), uma solução aquosa saturada de

$NaHCO_3$, em seguida com salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etila/clorofórmio a 4: 1) para se obter o composto título em forma de um sólido amarelo pálido amorfo (93 mg, 78%).

Exemplo 444B

2-(4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamido)-2-fenilpropanoato de etila

Fez-se reagir o produto do Exemplo 444A (93 mg) com ácido trifluoracético [TFA] (0,60 mL) em diclorometano (0,60 mL) acrescentado gota a gota à temperatura ambiente, agitando-se então à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reação e repartiu-se entre acetato de etila e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. O resíduo foi cromatografado em uma coluna C-18 HPLC com uma eluição de gradiente de acetonitrila em TFA a 0,1% em água (0-100%). Combinaram-se as frações desejadas, concentraram-se, dissolveram-se em acetato de etila, lavaram-se com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, em seguida com salmoura, secaram-se sobre $MgSO_4$ e concentraram-se, obtendo-se um sólido amarelo pálido amorfo (67 mg, 84%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,07 (t, J = 6,99 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 1,84 (s, 3H), 3,15-3,29 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,35 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,24-7,41 (m, 4H), 7,52 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H), 7,90 (d,

J = 1,84 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 10,13 (s, 1H).

Exemplo 445

(S)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 445A

Ácido (RS)-2-formamido-2-fenilpropanóico

Fez-se reagir o ácido (RS)-2-amino-2-fenilpropanóico (20 g, 0,12 mol) em ácido fórmico a 88% (220 mL) com anidrido acético (100 mL) a uma taxa tal, que se mantenha a temperatura interna a 60-65°C. Depois da adição final, agitou-se a reação até a temperatura interna cair para 35°C, e em seguida, concentrou-se. Secou-se o resíduo sólido por azeotropia com tolueno. Dissolveu-se o resíduo sólido em etanol quente (70 mL), tratou-se com carvão ativado (0,5 g), e filtrou-se. Acrescentou-se água quente (210 mL) com agitação ao filtrado quente. Resfriou-se a mistura no refrigerador durante 3 dias. Coletaram-se os cristais resultantes por filtração, lavou-se com EtOH frio/água (1:3), e secou-se a 60°C durante 4 horas para se obter o composto título em forma de cristal incolor. (17,8 g, 76%).

Exemplo 445B

Ácido (S)-2-formamido-2-fenilpropanóico

Preparou-se o composto título pelo método de resolução quiral descrito em 7, Chem. Soc, 1912, 101, 390,

Exemplo 445C

2-Amino-2-fenilpropanoato de (S)-etila

Fez-se refluir o produto do Exemplo 445B (1,25 g, 7,6 mmol)) em HCL a 1N (12,5 mL) durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reação e secou-se a 40°C a vácuo de um dia para o outro, obtendo-se cloridrato do ácido (S)-2-amino-2-fenil propanóico em forma de um cristal marrom pálido (1,53 g). Dissolveu-se o aminoácido intermediário (1,5 g 7,5 mmol) em EtOH (30 mL), fez-se reagir com cloreto de tionila (2,7 mL, 37,5 mmol) gota a gota à temperatura ambiente, fazendo-se então refluir durante 23 horas. Concentrou-se a reação e repartiu-se o resíduo entre uma solução de $NaHCO_3$ saturado e acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 15 mL) e $NaHCO_3$ em solução aquosa a 10% (1 x 15 mL), secou-se sobre $MgSO_4$, concentrou-se, obtendo-se o composto título (1,28 g, 90%).

Exemplo 445D

(S)-2-Amino-2-fenilpropan-1-ol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 445C (1,28 g, 6,6 mmol, preparado em) com boridrato de sódio (1,25 g, 33 mmol) em solução aquosa de EtOH a 75% (32 mL) com refluxo durante 1 hora. Concentrou-se a reação, diluiu-se com água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 75 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução de $NaHCO_3$ a 10% (2 x 10 mL), secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se para se obter o composto título em forma de um óleo viscoso incolor (1,09 g, 100%).

Exemplo 445E

(S)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 454 (50 mg, 0,12 mmol), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio [TBTU] (42 mg, 0,13 mmol) e o produto do Exemplo 445D (21 mg, 0,13 mmol) em DMSO (0,6 mL) com N,N-diisopropil-etilamina (0,040 mL, 0,24 mmol) gota a gota à temperatura ambiente sob N_2 durante 2 horas, vertendo-se então em água (10 mL) com agitação. Extraiu-se o precipitado resultante com acetato de etila (40 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3x) e uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. O resíduo foi cromatografado sobre uma coluna C-18 com um gradiente de eluição de acetonitrila em TFA a 0,1% em água (0-100%). Combinaram-se as frações contendo o produto, concentraram-se e redissolveram-se em acetato de etila, lavaram-se com uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, em seguida com salmoura, secaram-se sobre $MgSO_4$ e, concentraram-se, obtendo-se o composto título (13 mg, 20%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,34 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 10,85, 6,43 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 10,85, 6,07 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 6,07 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,07-7,22 (m, 3H), 7,22-7,37 (m, 4H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,85 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H).

Exemplo 446

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 446A

4-(4-(2,3-diidro-1H-inden-1-ilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de (R)-*terc*-butila

Preparou-se o composto título (rendimento 84%) pelo procedimento do Exemplo 385F fazendo-se reagir o produto do Exemplo 385E com R-(-)-1-aminoindano. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,87-2,04 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,75-3,04 (m, 2H), 3,13-3,28 (m, 1H), 5,55 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,58 (s5 1H), 10,17 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 647 (M+H), ESI- m/z: 645 (M-H).

Exemplo 446B

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Preparou-se o composto título (rendimento 89%) pelo procedimento no Exemplo 385G, substituindo-se o produto do Exemplo 385F pelo produto do Exemplo 446A. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,86-2,04 (m, 1H), 2,33-2,53 (m, 1H), 2,74-3,03 (m, 2H), 3,22 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,48-5,62 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,56

(s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 547 (M+H), ESI- m/z: 545 (M-H)

Exemplo 447

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-triflúor-1-feniletil)benzamida

Exemplo 447A

(R)-1-Fenil-N-(2,2,2-triflúor-1-feniletilideno)etanoamina

Fez-se refluir uma solução de 2,2,2-trifluoracetofenona (7,0 g, 40 mmol), R-(+)-a-metilbenzilamina (7,75 mL, 60 mmol), e ácido p-tolueno-sufônico mono-hidratado (0,77g, 4,0 mmol) em tolueno (40 mL) durante 18 horas com um coletor de Dean-Stark. Depois de se ter resfriado, diluiu-se a mistura de reação com tolueno (50 mL), lavou-se com NaOH a 5% (1 x 50 mL), NH_4Cl saturado (4 x 30 mL) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, concentrou-se e secou-se à temperatura ambiente a vácuo para se obter o composto título em forma de um líquido amarelo pálido (11,1 g).

Exemplo 447B

(R)-2,2,2-Triflúor-1-fenil-N-((R)-1-feniletil)etanoamina

Tratou-se o produto do Exemplo 447A (11,1 g, 40 mmol) em THF (60 mL) com uma solução de cianoboridreto de sódio (5,3 g, 80 mmol) em THF (30 mL) gota a gota a 5°C durante 15 minutos, em seguida a 5°C durante 3 horas e à temperatura ambiente durante 3 dias. Extinguiu-se a reação com HCl a 1N (to pH 1) e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 horas, ajustou-se o pH para 11 com K_2CO_3, e extraiu-se em seguida com acetato de etila (100 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 50 mL) e salmoura, secou-se

sobre $MgSO_4$, concentrou-se e secou-se à temperatura ambiente a vácuo, obtendo-se o produto bruto (10,2 g) em forma de um líquido incolor. Diluiu-se o produto bruto obtido com i-PrOH (71 mL), tratou-se com ácido p-tolueno-sufônico mono-hidratado (7,05 g, 37 mmol), aquecendo-se então a mistura até refluxo. Acrescentou-se n-hexano (71 mL) à solução quente, e resfriou-se então gradualmente a solução até a temperatura ambiente e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Coletou-se o cristal resultante por filtração, lavou-se com uma mistura de i-PrOH e n-hexano (1:1), e secou-se a 40°C de um dia para o outro a vácuo para se obter o composto título em forma de tosilato (cristal incolor, 9,3 g): rendimento 52% a partir de 2,2,2-trifluoracetofenona.

Exemplo 447C

R-(-)-2,2,2-Triflúor-1-fenil-etanoamina

Fez-se refluir uma mistura de tosilato de (R)-2,2,2-triflúor-1-fenil-N-((R)-1-feniletil)etanoamina (10,2g, 23 mmol, preparado no Exemplo 447B), cicloexeno (11,6 mL, 113 mmol) e $Pd(OH)_2$ a 20%/C (0,31 g) em EtOH (204 mL) fez-se refluir durante 8 horas. Depois de se ter resfriado, filtrou-se a mistura de reação através de um chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado, obtendo-se um sólido incolor. Diluiu-se o resíduo com água (50 mL), ajustou-se o pH para 11 com K_2CO_3, e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, concentrou-se, obtendo-se um líquido ligeiramente marrom (3,9 g). Destilou-se o resíduo a pressão reduzida para se obter o composto título em forma de um líquido incolor (3,2

g): rendimento 81%. p.e. 106-108°C/37 mm Hg $[\alpha]_D^{23}$:-23,1° (c=0,97, EtOH). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,78 (br-s, 2H), 4,40 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), MS ESI+ m/z: 176 (M+H).

Exemplo 447D

4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2,2,2-triflúor-1-feniletilcarbamoil) feniltio)fenilcarbamato de (R)-*terc*-butila

A uma suspensão de ácido 4-(4-terc-butóxi-carbonilamino-fenilsulfanil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzóico (120 mg, 0,23 mmol, preparado no Exemplo 385E) e hexafluorfosfato de O-(7-azabenzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio [HATU] (97 mg, 0,25 mmol) em DMSO (1,2 mL) acrescentou-se R-(-)2,2,2-triflúor-1-feniletanoamina (42 mg, 0,24 mmol, preparado no Exemplo 447C) e N,N-diisopropiletilamina (0,079 mL, 0,45 mmol) gota a gota à temperatura ambiente sob N_2. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro sob N_2, vertendo-se então em água (20 mL) com agitação. Extraiu-se o precipitado resultante com acetato de etila (20 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 15 mL) e $NaHCO_3$ a 10% (1 x 15 mL), secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se, obtendo-se um produto amorfo amarelo. Separou-se o resíduo oleoso por cromatografia de coluna sobre gel de sílica (acetato de etila/n-hexano = 3/1), obtendo-se um produto amarelo pálido amorfo, que foi solidificado por tratamento com i-Pr_2O. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O, e secou-se a 60°C durante 5 horas a vácuo para se

obter o composto título em forma de cristais amarelos (93 mg, 60%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 6,05 (quintet, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (br-s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 689 (M+H), ESI- m/z: 687 (M-H)

Exemplo 447E

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2,2,2-triflúor-1-feniletil)benzamida

Preparou-se o composto título (rendimento 88%) pelo procedimento no Exemplo 385G, empregando-se o produto do Exemplo 447D em vez do produto do Exemplo 385F.

Preparou-se o composto título (rendimento 88%) pelo procedimento do Exemplo 385G, empregando-se o produto do Exemplo 447D em vez do produto do Exemplo 385F. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H)3 5,60 (br-s, 2H), 6,05 (quintet, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,60-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (br-s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H), MS ESI+ m/z: 589 (M+H).

Exemplo 448

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2-flúor-1-feniletil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 448A

(R)-2-Flúor-1-feniletanoamina

Preparou-se o composto título pelos procedimentos dos Exemplos 447A-C, empregando-se 2-fluoracetofenona (J. Fluorine Chem. 2001, 112, 357) em vez de 2,2,2-trifluoracetofenona no Exemplo 447 A. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (br-s, 2H), 4,22-4,61 (m, 3H), 7,24-7,42 (m, 5H), MS ESI+ m/z: 140 (M+H).

Exemplo 448B

4-(4-(2-Flúor-1-feniletilcarbamoil)-2-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)feniltio)fenilcarbamato de (R)-terc-butila

Preparou-se o composto título (rendimento 63%) pelo procedimento do Exemplo 447D, empregando-se o produto do Exemplo 448A em vez do produto do Exemplo 447C. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50-4,80 (m, 2H), 5,33-5,50 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,40 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (br-d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (br-s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), MS ESI- m/z: 653 (M+H), ESI- m/z: 651 (M+H).

Exemplo 448C

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(2-flúor-1-feniletil)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Preparou-se o composto título (rendimento 71%) pelo procedimento do Exemplo 385G, empregando-se o produto do Exemplo 448B em vez do produto do Exemplo 385F. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 4,48-4,79 (m, 2H), 5,32-5,49 (m, 1H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (br-d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (br-s, 1H), 8,61 (br-s, 1H), 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 10,45 (br-s, 1H), MS ESI+ m/z: 553 (M+H), ESI- m/z: 551 (M+H).

Exemplo 449

(RS)-4-(4-Amino-3-fluorfeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 449A

Cloridrato de 4-amino-3-fluorbenzenotiol

Tratou-se 2-fluoranilina (9,8 mL, 0,1 mol) e tiocianato de sódio (24,9 g, 0,3 mol) em MeOH com uma solução fria de bromo (5,7 mL, 0,11 mol) em solução saturada de NaBr-MeOH (50 mL) acrescentado gota a gota a -5-0°C durante 2 horas. Depois da adição, verteu-se a mistura de reação em água fria (200 mL) com agitação, ajustou-se o pH para 8-9 com $NaHCO_3$ (10 g), e agitou-se a 5°C durante 30 minutos. Coletaram-se os cristais resultantes por filtração,

lavaram-se com água fria, e secou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro a vácuo, obtendo-se o produto bruto 2-flúor-4-tiocianatoanilina (14,5 g) em forma de um cristal ligeiramente marrom. Fez-se refluir uma mistura da 2-flúor-4-tiocianatoanilina bruta (14,5 g) e ácido clorídrico concentrado (58 mL) em EtOH (15 mL) durante 8 horas. Resfriou-se a mistura de reação e agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Coletaram-se os cristais resultantes por filtração, lavou-se com EtOH frio e i-Pr_2O, secou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro a vácuo para se obter o composto título em forma do seu sal cloridrato (cristal amarelo pálido, 10,1 g, 56%).

Exemplo 449B

4-(4-Amino-3-fluorfeniltio)-3-nitrobenzoato de metila

Aqueceu-se uma mistura de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metila (3,0 g, 14 mmol), o produto do Exemplo 449A (2,8 g, 16 mmol,) e Cs_2CO_3 (8,9 g, 27 mmol) em DMF (30 mL) a 90°C durante 3 horas. Resfriou-se a reação, verteu-se em água (90 mL) com agitação e extraiu-se com acetato de etila (100 mL). Lavou-se o extrato orgânico com água (3*40 mL) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se, obtendo-se o produto bruto em forma de um cristal amarelo. Suspendeu-se o resíduo cristalino em 30 mL de i-Pr_2O e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Coletaram-se os cristais por filtração, lavaram-se com i-Pr_2O, e secaram-se a 40°C a vácuo de um dia para o outro para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo pálido (3,6 g, 82%).

Exemplo 449C

4-(3-Flúor-4-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonilamino)feniltio)-3-nitrobenzoato de metila

Fez-se reagir o produto do Exemplo 449B (2,0 g, 6,2 mmol) e piridina (0,55 mL, 6,8 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) com cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (0,92 mL, 6,5 mmol) gota a gota a 5°C. Agitou-se a mistura a 5°C durante 30 minutos e concentrou-se. Diluiu-se o resíduo com água (50 mL). Coletaram-se os cristais resultantes por filtração, lavaram-se com água e i-Pr_2O, e secaram-se à temperatura ambiente a vácuo de um dia para o outro para se obter o composto título em forma de cristais amarelo pálido (2,9 g, 93%).

Exemplo 449D

3-Amino-4-(3-flúor-4-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonilamino)feniltio)benzoato de metila

Fez-se suavemente refluir o produto do Exemplo 449C (2,8 g, 5,6 mmol), pó de Fe (1,6 g, 28 mmol) e NH_4Cl (1,5 g, 28 mmol) em uma mistura de EtOH (28 mL), THF (14 mL) e água (28 mL) durante 1 hora. Resfriou-se a mistura de reação e filtrou-se através de chumaço de celite. Concentrou-se o filtrado. Repartiu-se o resíduo aquoso entre acetato de etila e água, e ajustou-se o pH para 8-9 com $NaHCO_3$. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com água e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$ e concentrou-se. O resíduo oleoso foi separado por cromatografia de coluna (SiO_2, n-hexano/acetato de etila = 3/1) para se obter o composto título em forma de cristal amarelo pálido (1,3 g, 48%).

Exemplo 449E

4-(3-flúor-4-((2,2,2-tricloroetóxi)carbonilamino)feniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-f]pirimidin-4-ilamino)benzoato de metila

Aqueceu-se uma suspensão do produto do Exemplo 8E (0,50 g, 2,3 mmol) e o produto do Exemplo 449D em AcOH (10 mL) a 120°C durante 1 hora sob N_2. Resfriou-se a mistura de reação até a temperatura ambiente, repartiu-se entre acetato de etila (50 mL) e água (50 mL), e ajustou-se o pH para 9-10 com K_2CO_3 com agitação. Lavou-se a fase orgânica com água (1 x 30 mL) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Separou-se o resíduo oleoso por cromatografia de coluna (SiO_2, n-hexano/acetato de etila = 1/3) Solidificaram-se as frações contendo o produto por tratamento com i-Pr_2O. Coletou-se o sólido resultante por filtração, lavou-se com i-Pr_2O, e secou-se a 40°C a vácuo de um dia para o outro para se obter o composto título em forma de cristais amarelos (1,26 g, 85%).

Exemplo 449F

Ácido 4-(4-amino-3-fluorfeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzóico

Fez-se reagir o produto do Exemplo 449E (1,25 g, 2,0 mmol) em THF (12,5 mL) com uma solução aquosa de LiOH [preparada a partir de mono-hidrato de LiOH (0,42 g, 10 mmol) e água (8,4 mL)] gota a gota à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura a 40°C durante 16 horas, e concentrou-se em seguida. Diluiu-se a mistura aquosa com 50 mL de água, lavou-se com acetato de etila (1 x 40 mL), e em seguida

acidificou-se cuidadosamente até um pH 5-6 com HCL a 1N com agitação. Depois de 30 minutos, coletou-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com água fria, e secou-se a 40°C durante 3 dias a vácuo para se obter o composto título em forma de um cristal marrom pálido (0,77 g, 87%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 7,15-7,30 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 450 (M+H), ESI- m/z: 448 (M- H).

Exemplo 449G

2-Amino-2-fenilpropanoato de (RS)-metila

O composto título foi preparado a partir do cloridrato de éster metílico de 2-fenilglicina pelo procedimento descrito em J. Med. Chem., 1995, 38, 4446.

Exemplo 449H

(RS)-2-Amino-2-fenilpropan-1-ol

Fez-se refluir o produto do Exemplo 449G (0,58 g, 3,2 mmol) e boridreto de sódio (0,12 g, 3,2 mmol) em solução aquosa a 75% de EtOH (7,6 mL) durante 1,5 hora. Concentrou-se a mistura de reação e diluiu-se o resíduo com água (15 mL) e extraiu-se com acetato de etila (2 x 25 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 10 mL) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, concentrou-se para se obter o composto título em forma de óleo incolor viscoso, que se cristalizou mais

tarde (0,27 g, 55%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (s, 3H), 1,86 (br-s, 2H), 3,59 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 2H). MS ESI+ m/z: 152 (M+H).

Exemplo 449I

(RS)-4-(4-Amino-3-fluorfeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ao produto do Exemplo 449F (150 mg, 0,31 mmol) e hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio [HATU] (132 mg, 0,21 mmol) em DMSO (1,5 mL) acrescentou-se o produto do Exemplo 449H (49 mg, 0,32 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (0,11 mL, 0,61 mmol) gota a gota à temperatura ambiente sob N_2. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas; verteu-se então em água (30 mL) com agitação. Extraiu-se o precipitado resultante com acetato de etila (1 x 30 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 15 mL) e $NaHCO_3$ a 10% (1 x 15 mL), secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (SiO_2, eluição com gradiente de acetato de etila/MeOH = 98/2 a 95/5), obtendo-se um sólido amarelo. A trituração de frações contendo o produto com acetato de etila resultou no composto título em forma de um cristal amarelo pálido (86 mg, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,0, 6,3Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,0, 5,9 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,3, 5,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08

(dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (br-d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 583 (M+H), ESI- m/z: 581 (M-H).

Exemplo 450

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 450A

Ácido (R)-2-Formamido-2-fenilpropanóico

O composto título foi preparado a partir do produto do Exemplo 445A pelo método de resolução quiral descrito em J. Chem. Soc, 1912, 101, 390.

Exemplo 450B

2-Amino-2-fenilpropanoato de (R)-etila

Preparou-se o composto título (1,12g, 76%) pelo procedimento do Exemplo 445C, empregando-se o produto do Exemplo 450A em vez do produto do Exemplo 445B.

Exemplo 450C

(R)-2-Amino-2-fenilpropan-1-ol

Preparou-se o composto título pelo procedimento do Exemplo 445D, empregando-se o produto do Exemplo 450B em vez do produto do Exemplo 445C, obtendo-se um óleo incolor viscoso (0,57 g, 67%). $[\alpha]_D^{23}$:-13,8° (c=1,05, EtOH). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,28 (s, 3H), 1,76 (br-s, 2H), 3,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,12-

7,20 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,44- 7,54 (m, 2H). MS ESI+ m/z: 152 (M+H).

Exemplo 450D

(R)-4-(4-Aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Preparou-se o composto título (rendimento 58%) pelo procedimento do Exemplo 445E, empregando-se o produto do Exemplo 450C em vez do produto do Exemplo 445D. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 11,0, 6,3Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,3, 5,8 Hz, 1H), 5,57 (br-s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,32 (br-d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 565 (M+H), ESI- m/z: 563 (M-H).

Exemplo 451A

N'-(3-Ciano-5-flúor-6-isopropilpiridin-2-il)-N,N-dimetilformimidamida

A uma solução de N'-(3-ciano-6-isopropil-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (3,0 g, 14 mmol) em CH_3CN anidro (139 mL) acrescentou-se bis(tetrafluorborato) de 1-(clorometil)-4-flúor-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano [SELECTFLUOR™] (5,4 g, 15 mmol) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas sob N_2, concentrando-se em seguida. Diluiu-se o resíduo com acetato de

etila (100 mL), lavou-se com água (5 x 40 mL) e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$, e concentrou-se. O resíduo oleoso foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2, n-hexano/ acetato de etila = 3/1) para se obter o composto título em forma de cristal incolor (0,63 g, 19%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,29 (septet-d, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 235 (M+H).

Exemplo 451B

4-(4-(terc-Butóxi-carbonilamino)feniltio)-3-(6-flúor-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzoato de metila

Preparou-se o composto título (rendimento 62%) pelo procedimento do Exemplo 385D, empregando-se o produto do Exemplo 451A em vez do produto do Exemplo 8E.

Exemplo 451C

Ácido 4-(4-(*terc*-butóxi-carbonilamino)feniltio)-3-(6-flúor-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzóico

Preparou-se o composto título (rendimento 84%) pelo procedimento do Exemplo 385E, empregando-se o produto do Exemplo 451B em vez do produto do Exemplo 385D. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,48 (s, 9H), 3,43-3,58 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,71 (d, J = 10,3Hz, 1H), 9,61 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 12,99 (br-S> 1H). MS ESI+ m/z: 550 (M+H), ESI- m/z: 548 (M-H).

Exemplo 451D

Ácido 4-(4-aminofeniltio)-3-(6-flúor-7-isopropilpirido [2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzóico

Tratou-se o produto do Exemplo 451C (0,23 g, 0,4 mmo) em CH_2Cl_2 (4,6 mL) com ácido trifluoracético [TFA] (1,15 mL) gota a gota à temperatura ambiente, agitando-se então durante 1 hora. Concentrou-se a mistura de reação. Diluiu-se o resíduo com água, tornou-se básico com K_2CO_3, agitou-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Ajustou-se o pH para 5-6 com HCL a 1N, agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora, coletou-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com água e i-Pr_2O, e secou-se a 40°C a vácuo de um dia para o outro para se obter o composto título em forma de um cristal amarelo (0,13 g, 71%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 3,42-3,60 (m, 1H), 5,64 (br-s, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (br-d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (br-s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,65-8,80 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 12,91 (br-s, 1H). MS ESI+ m/z: 450 (M+H), ESI- m/z: 448 (M-H).

Exemplo 451E

(RS)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-flúor-7-isopropilpirido[2,3-d] pirimidin-4-ilamino)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)benzamida

Preparou-se o composto título (rendimento 30%) pelo procedimento do Exemplo 4491, empregando-se o produto do Exemplo 451D em vez do produto do Exemplo 449H. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H)3 3,43-3,58 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 10,7, 5,9 Hz, 1H),

5,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (br-s, 2H), 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (br-d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,76 (d, J = 10,3Hz, 1H), 10,10 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 583 (M+H), ESI- m/z: 581 (M-H).

Exemplo 452

(R)-4-(4-Amino-3-fluorfeniltio)-N-(1-hidróxi-2-fenilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Preparou-se o composto título (rendimento 61%) pelo procedimento do Exemplo 4491, empregando-se o produto do Exemplo 450C em vez do produto do Exemplo 449H. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,69 (s, 3H), 3,23 (septet, J = 7,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 6,2, 5,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,79 (dd, J = 9,2, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 11,4, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (br-d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (br-d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (br-s, 1H), 8,07 (br-s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,18 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 583 (M+H), ESI- m/z: 581 (M-H).

Exemplo 453

(S)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-flúor-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletil)benzamida

Exemplo 453A

4-(2-(6-Flúor-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(1-feniletil-carbamoil)feniltio)fenilcarbamato de (S)-*terc*-butila

Preparou-se o composto título pelo procedimento do Exemplo 385F, empregando-se o produto do Exemplo 451C em vez do produto do Exemplo 385E. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,3Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 3,42-3,57 (m, 1H), 5,07-5,22 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8:8 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,57 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 653 (M+H), ESI- m/z: 651 (M-H).

Exemplo 453B

(S)-4-(4-Aminofeniltio)-3-(6-flúor-7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(1-feniletil)benzamida

Preparou-se o composto título de rendimento (70%) pelo procedimento do Exemplo 385G, empregando-se o produto do Exemplo 453A em vez do produto do Exemplo 385F. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,43-3,58 (m, 1H), 5,07-5,22 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (br-t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (br-d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (s,

1H), 8,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 7,3Hz, 1H), 10,08 (s, 1H). MS ESI+ m/z: 553 (M+H), ESI- m/z: 551 (M-H).

Exemplo 454

Sal bis-ácido trifluoracético do ácido 4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzóico

Dissolveu-se o produto do Exemplo 385E (808 mg, 1,52 mmol) em diclorometano (8 mL), tratou-se com ácido trifluoracético (8 mL), e agitou-se à temperatura ambiente durante uma hora. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa e absorveu-se o resíduo oleoso em diclorometano/hexanos (25 mL, a 1:1 v/v) e concentrou-se novamente. Secando-se a alto vácuo obteve-se o composto título em forma de um pó amarelo escuro (1,01 g, quantitativo). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,37 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,21-3,43 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 8,27, 1,65 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,05 (d, J = 8,82 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 432 $(M+H)^+$, MS (ESI-) m/z 430 $(M-H)^-$.

Exemplo 455

4-(4-aminofeniltio)-N-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ao produto do Exemplo 454 ((0,238 g, O.55 mmol) em DMSO (4 mL) acrescentou-se 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,059 g, 0,66 mmol) e em seguida N,N-diisopropiletil amina (Base de Hunig) (0,192 mL, 1,10 mmol) e finalmente, tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio [TBTU] (0,195 g, 0,606 mmol) e agitou-se a mistura

resultante sob nitrogênio à temperatura ambiente durante duas horas. Acrescentou-se uma segunda alíquota de TBTU (0,184 g, 0,572 mmol) e de base de Hunig (0,190 mL, 1,10 mmol) e continuou-se com a agitação durante outros trinta minutos quando a reação foi repartida entre acetato de etila e água. Extraiu-se a fase aquosa duas vezes com acetato de etila e as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água três vezes, secando-se então com sulfato de magnésio e concentrou-se a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica (acetato de etila/hexano/metanol) e em seguida por HPLC preparatória (C18) (gradiente de metanol em TFA a 0,1 %/água). Concentraram-se a vácuo as frações contendo o produto e diluíram-se com uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. Isolou-se o precipitado resultante por filtração a vácuo, lavou-se com água e secou-se a vácuo, obtendo-se o produto desejado (0,0766 g, 28%) em forma de um sólido amarelo pálido. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,28 (s, 6H), 1,34 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,16-3,29 (m, 1H), 3,48 (d, J = 5,88 Hz, 2H), 4,88 (t, ,J = 5,88 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,81 (d, ,J = 8,46 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H). (ESI+) m/z 503,3 (M+H)+(ESI-) m/z 501,3 (M-H)-.

Exemplo 456

4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-1-fenóxi-propan-2-il)benzamida

Exemplo 456A

4-(2-(7-Isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-4-(2-metil-1-fenóxi-propan-2-ilcarbamoil)feniltio)fenilcarbamato de *terc*-butila

Preparou-se o composto título (rendimento 100%) pelo procedimento do Exemplo 385F, empregando-se cloridrato de 2-metil-1-fenóxi-propan-2-amina preparado conforme descrito em JACS5 73, 2584(1951) em vez de S-(-)-α-metil-benzilamina.

Exemplo 456B

4-(4-aminofeniltio)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(2-metil-1-fenóxi-propan-2-il)benzamida.

O composto título Preparou-se (rendimento 100%) pelo procedimento do Exemplo 385G, empregando-se o produto do Exemplo 456B em vez do produto do Exemplo 385F. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,31 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,43 (s, 6H), 3,16 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,65-6,72 (m, 1H), 6,90 (t, J = = 7,35 Hz, 3H), 7,11 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,17-7,36 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,05-10,32 (m, 1H). (ESI+) m/z 579,4 $(MH-H)^+$, (ESI-) m/z 577,4 $(M-H)^-$.

Exemplo 457

4-(4-aminofeniltio)-N-(4-hidróxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Exemplo 457A

4-(terc-Butildimetil-sililóxi)butan-2-ona

Fez-se reagir 4-hidróxi-butan-2-ona (1,0 g, 11,35 mmol), imidazol (1,16 g, 17 mmol) em DMF (15 mL) com cloreto de terc-butildimetil-silila (1,7 g, 11,35 mmol) durante três horas à temperatura ambiente. Repartiu-se a reação entre éter e água. Extraiu-se a fase aquosa diversas vezes com éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados diversas vezes com água, secando-se então sobre sulfato de magnésio e concentrou-se a vácuo para se obter o composto título em forma de um óleo transparente (2,16 g, 94%)

Exemplo 457B

4-(terc-butildimetil-sililóxi)-2-fenilbutan-2-ol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 457A (2,0 g, 9,88 mmol) em THF anidro (50 mL) a 0°C sob nitrogênio com brometo de fenil magnésio em forma de uma solução a 3,0M em éter (5,0 mL, 15 mmol) gota a gota por seringa, agitando-se então durante uma hora. A reação foi extinta com a adição gota a gota de uma solução saturada de cloreto de amônio e a reação foi repartida entre éter e água. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto desejado em forma de um óleo transparente (2,71 g, quantitativo).

Exemplo 457C

3-Fenilbutano-1,3-diol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 457B (2,71 g, 9,66 mmol) em THF (50 mL) à temperatura ambiente com fluoreto de tetra-n-butilamônio (TBAF) em forma de uma solução a 1,0M em THF (10,6 mL, 10,6 mmol) e agitou-se durante 0,5 hora. A mistura de reação foi repartida entre acetato de etila e

salmoura. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de magnésio e concentraram-se a vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia flash sobre gel de sílica (acetato de etila-hexano), obtendo-se o diol desejado em forma de um óleo transparente (1,38 g, 86%).

Exemplo 457D

2,4-Dimetil-4-fenil-5,6-diidro-4H-1,3-oxazina

O produto do Exemplo 457C (0,994, 5,98 mmol) em acetonitrila (2,6 mL, 50 mmol) acrescentou-se gota a gota com rápida agitação e resfriamento, ácido sulfúrico concentrado (7 mL) sob nitrogênio a uma taxa que mantivesse a temperatura interna a 6°C ou abaixo. Depois da adição, agitou-se a mistura de reação a 0° durante outros quarenta e cinco minutos, extinguindo-se então vertendo-se sobre gelo. Extraiu-se a solução resultante três vezes com diclorometano. Resfriou-se a fase aquosa com gelo e tornou-se a mesma básica com NaOH sólido e extraiu-se com éter. Lavaram-se os extratos combinados com água, secaram-se com sulfato de magnésio e concentraram-se a vácuo, obtendo-se o produto desejado em forma de um óleo transparente (0,886 g, 78%).

Exemplo 457E

3-Amino-3-fenilbutan-1-ol

Fez-se reagir o produto do Exemplo 457D (0,86 g, 4,68 mmol) em metanol (15 mL) à temperatura ambiente com NaOH a 6N (15 mL) e aqueceu-se a mistura resultante sob nitrogênio a 80°C de um dia para o outro. Fez-se evaporar o metanol a vácuo e o resíduo aquoso foi isolado por extração

com diclorometano. Secaram-se os extratos combinados sobre sulfato de sódio e concentrou-se a vácuo, obtendo-se o composto título (0,717g, 93%) em forma de um sólido amarelo pálido usado sem outra purificação.

Exemplo 457F

4-(4-Aminofeniltio)-N-(4-hidróxi-2-fenilbutan-2-il)-3-(7-isopropilpirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)benzamida

Ao produto do Exemplo 454 (0,050 g, 0,117 mmol) em DMSO (800 µL) acrescentou-se 3-amino-3-fenilbutan-1-ol (0,023 g, 0,140 mmol) e em seguida N,N-diisopropil-etilamina (base de Hunig) (41 µL, 0,233 mmol) e finalmente, tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-urônio [TBTU] (0,045 g, 0,142 mmol), agitando-se então a mistura resultante sob nitrogênio à temperatura ambiente durante uma hora. Repartiu-se a reação entre acetato de etila e água. Extraiu-se a fase aquosa duas vezes com acetato de etila e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água três vezes, secando-se então com sulfato de magnésio e concentrou-se a vácuo. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória (C18) (metanol/TFA a 0,1 %/água). Concentraram-se as frações contendo o produto a vácuo e diluiram-se com uma solução de bicarbonato de sódio a 5% e extraíram-se com acetato de etila. Secaram-se os extratos combinados com sulfato de magnésio e se concentraram até secar a vácuo. O sólido amarelo resultante foi triturado com éter e coletado por filtração a vácuo, obtendo-se o produto desejado (0,0112 g, 17%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,33 (d, J = 6,99 Hz, 6H), 1,77 (s, 3H),

1,90-2,16 (m, 2H), 3,14-3,28 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, J = 5,88 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 4,23Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,06-7,22 (m, 3H), 7,22-7,35 (m, 5H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 10,12 (s, 1H). (ESI+) m/z 579,3 (M+H)+, (ESI-) m/z 577,3 (M-H)-.

Exemplo 458

4-(4-Aminofenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[233-d]pirimidin-4-ilamino)-benzeno-sulfonamida

Exemplo 458A

N-(4-Bromo-fenil)-4-cloro-3-nitro-benzeno-sulfonamida

Tratou-se a solução de cloreto de 4-cloro-3-nitrobenzeno-sulfonila (2,561 g, 10 mmol) em ácido acético (20 mL) com 4-bromoanilina (1,72 g, 10 mmol) e acetato de sódio anidro (1,23 g, 15 mmol), aquecendo-se então a 100° durante 30 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o ácido acético por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, fazendo-se co-evaporar o óleo com cloreto de metileno/hexanos. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, usando-se cloreto de metileno, seguido por acetato de etila a 5%/cloreto de metileno como eluente, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (2,038 g, 52%).

Exemplo 458B

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-nitro-benzeno-sulfonamida

Aqueceu-se uma mistura do produto do Exemplo 458A (500 mg, 1,277 mmol), 4-aminotiofenol (240 mg, 1,915 mmol) e acetato de sódio anidro (524 mg, 6,384 mmol) em etanol anidro (9 mL) com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o etanol por evaporação rotativa a vácuo. Absorveu-se o resíduo em acetato de etila (100 mL) e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se a vácuo, co-evaporando-se o óleo com cloreto de metileno/hexanos para se obter o composto título em forma de uma espuma cor de laranja (613 mg, 100%).

Exemplo 458C

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-nitro-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 458B (613 mg, 1,277 mmol) em 1,4-dioxano anidro (10 mL) com dicarbonato de di-terc-butila (418 mg, 1,92 mmol) à temperatura ambiente, aqueceu-se então a reação com refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, acrescentou-se dicarbonato de di-terc-butila adicional (500 mg), e fez-se refluir a reação durante 17 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e removeu-se o solvente por evaporação rotativa a vácuo. A purificação do resíduo por

cromatografia sobre gel de sílica usando-se 3% de acetato de etila/cloreto de metileno como eluente, resultou no composto título em forma de um sólido amarelo (512 mg, 69%).

Exemplo 458D

Éster terc-butílico do ácido {4-[2-amino-4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Aqueceu-se o produto do Exemplo 458C (510 mg, 0,879 mmol), pó de ferro (302 mg, 5,40 mmol), e cloreto de amônio (308 mg, 5,76 mmol) em água (4 mL) e etanol (8 mL) a 80° durante 40 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (100 mL), e lavou-se com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se, e concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, obtendo-se o composto título em forma de uma espuma branca (436 mg, 90%).

Exemplo 458E

Éster terc-butílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico

Agitou-se uma solução do produto do Exemplo 8E (59 mg, 0,2725 mmol) e o produto do Exemplo 458D (150 mg, 0,2725 mmol) em ácido acético (4 mL) em um banho de óleo pré-aquecido até 140°C durante 25 minutos. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente, diluiu-se com hexanos (100 mL), concentrou-se por evaporação rotativa a vácuo, e fez-se co-evaporar com cloreto de metileno/hexanos (4x). Secou-se o resíduo a vácuo, purificando-se então por cromatografia

sobre gel de sílica usando-se metanol a 4%/cloreto de metileno como eluente, obtendo-se o composto título em forma de um sólido marrom claro (67 mg, 34%).

Exemplo 458F

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-isopropil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzeno-sulfonamida

Tratou-se o produto do Exemplo 458E (44 mg, 0,061 mmol) com ácido trifluoracético (2 mL) em cloreto de metileno (2 mL) à temperatura ambiente durante 30 minutos. Removeram-se os solventes por evaporação rotativa a vácuo e secou-se o óleo residual a alto vácuo. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica, usando-se metanol a 5%/cloreto de metileno como eluente, resultou no composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético (25 mg, 48%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 1,35 (d, J = 6,62 Hz, 6H), 3,13-3,38 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,01-7,09 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 6,62, 1,47 Hz, 1H), 8,66-8,80 (m, 1H), 8,90 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 621/623 $(M+H)^+$.

Exemplo 459

4-(4-Amino-fenilsulfanil)-N-(4-bromo-fenil)-3-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzeno-sulfonamida

Fez-se reagir o produto do Exemplo 458D com o produto do Exemplo 9B, usando-se o procedimento descrito no Exemplo 458E, substituindo-se o produto do Exemplo 8E pelo produto do Exemplo 9B, obtendo-se éster terc-butílico do

ácido {4-[4-(4-bromo-fenilsulfamoil)-2-(7-metil-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-fenilsulfanil]-fenil}-carbâmico que foi desprotegido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 458F, seguindo-se de cromatografia sobre gel de sílica, que resultou no composto título em forma de um sal de ácido trifluoracético. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm: 2,74 (s, 3H), 6,64 (d, J = 8,46 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,19 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 7,72, 0,74 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,72, 1,10 Hz, 1H), 8,70-8,83 (m, 1H), 8,88 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 593/595 (M+H)+.

Avaliação Biológica

Os compostos representativos da invenção foram analisados de acordo com os ensaios descritos abaixo.

Os acrônimos abaixo são usados no presente documento:

IC_{50} 50% de concentração inibidora

TC_{50} 50% de concentração de toxicidade

DMEM Dulbecco's Modified Essential Medium™

RNA ácido ribonucléico

RT-PCR reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa

SEAP fosfatase alcalina secretada

O genoma do vírus da hepatite C codifica uma grande poliproteína, que depois de processamento produz os componentes funcionais necessários para a síntese do RNA da progênie. As linhagens de células selecionáveis que produzem

níveis altos e sustentados de RNA de HCV subgenômico (réplicons) foram derivadas de células de hepatoma humano (Huh7), conforme descrito em Ikeda et al., J. VIROLOGY, 76(6):2997-3006 (2002), e Blight et al., SCIENCE, 290:1972-1974 (2000). O mecanismo de replicação de RNA nestas linhagens de células é considerado como sendo idêntico ao da replicação de RNA de HCV de comprimento total em hepatócitos infectados. Os compostos da presente invenção são inibidores da replicação de RNA de HCV nos sistemas de ensaio de réplicons descritos abaixo.

Avaliação dos inibidores de HCV no Réplicon de HCV

Os compostos representativos da presente invenção foram avaliados para o seu efeito inibidor sobre os réplicons 1a e 1b do genótipo de HCV. Eles foram também avaliados por ensaio MTT para citotoxicidade às células hospedeiras. As linhagens de células foram mantidas de acordo com os métodos descritos por Yi et al., VIROLOGY, 304(2):197-210 (2002).

A. Ensaio de RNA e Ensaio de SEAP

A finalidade destes ensaios foi de avaliar a eficácia dos compostos na inibição da replicação dos réplicons do genótipo 1a e 1b de HCV *in vitro*.l

As células de réplicons do genótipo 1a e/ou 1b foram dispostas em placas a 3-5 x 10^3 células por poço em uma placa de 96 poços em meio DMEM contendo 5 % de soro fetal bovino. No dia seguinte, o meio de cultura foi removido e substituído por meio fresco contendo oito diluições em série do composto. A cultura de controle sem

tratamento foi tratada de modo idêntico exceto que nenhum inibidor foi acrescentado ao meio. As placas foram incubadas em um incubador de CO_2 a 37°C. No dia 4, acrescentaram-se 100 µL de tampão de lise (RTL) (Qiagen) a cada poço depois da remoção do meio de cultura. RNA foi purificado de acordo com as recomendações do fabricante (Qiagen RNAeasy) e eluído em 200 µL de água. O nível de RNA de HCV foi quantificado a partir de uma porção (5 µL de 200 µL) do RNA purificado pelo método RT-PCR em tempo real. Os iniciadores e a sonda foram derivados da seqüência específica na Região 5'-Não traduzida (5'UTR). A reação de RT-PCR foi conduzida a 48°C durante 30 minutos, seguida por 40 ciclos ajustados para 95°C, 15 segundos; 54°C, 30 segundos; e 72°C, 40 segundos. Alternativamente, a atividade de SEAP foi medida em cada sobrenadante de cultura depois de quatro dias de incubação com o composto de acordo com as instruções do fabricante. A porcentagem de redução de RNA de HCV ou SEAP na presença do composto foi calculada e a concentração inibidora de 50% (IC_{50}) foi calculada por análise de regressão não linear usando-se o programa Prism (versão 4.0, software GraphPad, San Diego, CA).

Quando se testou usando-se o método acima, os compostos representativos da presente invenção inibiram as replicação do réplicon de HCV com valores de IC_{50} na faixa de aproximadamente 0,3 nM a aproximadamente 100 µM.

B. Ensaio de citotoxicidade

A finalidade deste ensaio foi de determinar a toxicidade dos compostos sobre as células hospedeiras virais *in vitro*.

A citotoxicidade dos compostos foi medida usando-se um ensaio mitocondrial de proliferação/viabilidade celular à base de enzima em células com réplicons. Resumindo, células de HCV com réplicons foram dispostas a 3-5 x 10^3 células por poço em placa de 96 poços em meio DMEM contendo 5 % de FCS. NO dia 1, o meio de cultura foi removido e substituído com meio fresco contendo oito diluições em série do composto. A cultura de controle sem tratamento foi tratada de um modo idêntico exceto pelo fato de que nenhum inibidor foi acrescentado ao meio. As placas foram incubadas em um incubador de CO_2 a 37°C. NO dia 4, a solução estoque do sal de tetrazólio, MTT (4 mg/mL em PBS, Sigma cat# M 2128) foi acrescentado a cada poço a 25 µL por poço. As placas foram ainda incubadas durante 4 horas, tratadas com 20 % de SDS e mais HCl a 0,02N a 50 µL por poço para produzir a lise das células. Depois de uma incubação de um dia para o outro, mediu-se a densidade ótica por leitura das placas a comprimentos de onda de 570/650 nm. A porcentagem de redução da cor azul de formazan formada em relação ao controle foi calculada e a concentração de toxicidade de 50 % (TC_{50}) foi calculada por análise de regressão não linear usando-se o programa Prism (versão 4.0, software GraphPad, San Diego, CA).

Quando se testaram usando-se o método acima, os valores de TC_{50} de compostos representativos da presente invenção estavam acima dos valores IC_{50} correspondentes destes compostos.

Composições Farmacêuticas e Usos

A presente invenção propõe composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção. Como um exemplo não limitante, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um ou mais compostos da presente invenção, em que cada composto é independentemente selecionado das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h). É preferível que cada composto seja independentemente selecionado dos Exemplos 1-457

A presente invenção também propõe composições farmacêuticas compreendendo sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou prodrogas dos compostos da presente invenção. Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser íons duplos ou derivados de ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. É preferível que um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção conserve a eficácia biológica do ácido ou base livre do composto sem uma toxicidade, irritação ou resposta alérgica excessiva, tenha uma relação benefício/risco razoável e seja efetivo para o seu uso destinado e não seja indesejável biologicamente ou de outro modo qualquer. Exemplos não limitantes dos sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sem limitação os seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzeno-sulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanepropionato, dodecilsulfato, etano-sulfonato, glucoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidróxi-

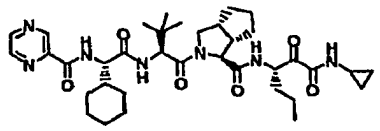
etano-sulfonato (isotionato), lactato, maleato, metano-sulfonato, nicotinato, 2-naftaleno-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, p-tolueno-sulfonato e undecanoato. Os grupos básicos contendo nitrogênio podem também ser quaternarizados com tais agentes como haletos de alquilas inferiores (cloretos, brometos, e iodetos de metila, etila, propila e butila, por exemplo), sulfatos de dialquila (sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila, por exemplo), haletos de cadeias longas (cloretos, brometos, e iodetos de decila, laurila, miristila, e estearila), haletos de aralquila (brometos de benzila e de fenetila, por exemplo). Outros sais que podem ser usados na presente invenção incluem sais com metais alcalinos ou alcalino terrosos, tais como sódio, potássio, cálcio ou magnésio ou com bases orgânicas. Exemplos de ácidos que podem ser usados para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido cítrico ou outros ácidos adequados inorgânicos ou orgânicos.

A presente invenção propõe ainda composições farmacêuticas compreendendo o composto da invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) e um outro agente terapêutico. Em um exemplo não limitante, uma composição farmacêutica da presente invenção inclui 1, 2, 3 ou mais compostos da presente invenção (ou sais, solvatos e prodrogas suas) e 1, 2, 3 ou mais outros agentes terapêuticos. A título de

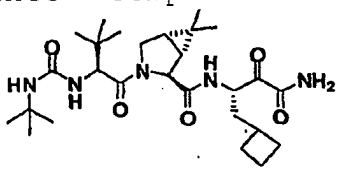
ilustração e não de limitação, estes outros agentes terapêuticos podem ser selecionados de agentes antivirais (agentes anti-HIV, por exemplo ou outros agentes anti-HCV), imunomoduladores, agentes anticancerígenos ou quimioterapêuticos, ou agentes antiinflamatórios. Exemplos específicos destes outros agentes terapêuticos incluem, sem limitação, ribavirin; interferons (IFN alfa 2a ou 2b, por exemplo); inibidores de protease; imunossupressores; anticorpos (anticorpos terapêuticos monoclonais ou quiméricos, por exemplo); antisentido ou siMA; inibidores de HIV; inibidores de hepatite B (HBV); agentes para o tratamento de cirrose e da inflamação do fígado; IFN Omega (BioMedicines Inc., Emeryville, CA); inibidor de serina protease BILN-2061 (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemanha); Summetrel antiviral (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA); IFN-alfa 2a Roferon A (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys e Ribavirin/ribavirin (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); imunossupressor de IgG de HCV CellCept (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); IFN-alfa nl linfoblastóide Wellferon (GlaxoSmithKline pic, Uxbridge, Reino Unido); IFN-alfa 2b de albumina Albuferon-alfa (Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD); Levovirin ribavirin (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA); inibidor de caspase DDN-6556 (Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); antifibrótico IP-501 (Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA); INF-gamma Actimmune (InterMune Inc.,

Brisbane, CA); IFN alfacon-1 Infergen A (InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA); antisentido ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY); inibidor de RdRp JTK-003 (Japan Tobacco Inc., Tóquio, Japão); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys e Cepleno/modulador imune (Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA); modulator imune Cepleno (Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); imunossupressor de IgG de HCV Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL); IFN-alfa 2b Intron A e Zadaxin/alfa 1-timosina (RegenoRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); inibidor de IMPDH Levovirin (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); inibitor de IMPDH Viramidina (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); Heptazzima ribozima (Ribozyme Pharmaceuticals Lie, Boulder, CO); IFN-alfa 2b Intron A (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b PEGilado PEG-Intron (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b Rebetron /ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); PEG-Intron/Ribavirin PEGilado IFN-alfa 2b/ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); modulados imune Zadazim (SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); IFN-beta Ia Rebif (Serono, Genova, Switzerland); IFN-beta e EMZ701 TFN-beta e EMZ701 (Transition Therapeutics Inc., Ontário, Canadá); inibidor de T67 beta-tubulina (Tularik Inc., South San Francisco, CA); inibidor de VX-497 IMPDH (Vertex

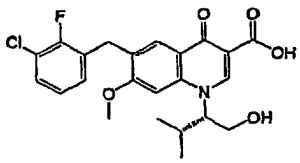
Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA); VX-950/LY-570310 inibidor de serina protease (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly e Co., Inc., Indianapolis, IN); IFN-alfa natural Omniferon (Viragen Inc., Plantation, FL); anticorpo monoclonal XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals);



(doravante composto VX-950, Vertex



Pharmaceuticals Inc.); (doravante



composto SCH503034, Schering-Plough Co.); e (doravante composto GS9137, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA). Qualquer outro(s) agente(s) terapêutico(s) pode também ser incluído em uma composição farmacêutica da presente invenção.

Em uma modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um ou mais compostos da presente invenção (ou seus sais, solvatos ou prodrogas) e um ou mais outros agentes antivirais.

Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um ou mais compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) e um ou mais outros agentes anti-HCV. Em um exemplo, cada um dos compostos da presente invenção é independentemente selecionado das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457, e cada um dos demais

agentes anti-HCV é independentemente selecionado de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV (inibidores de polimerase do tipo nucleosídeo ou não de nucleosídeo), inibidores de HCV protease ou inibidores de HCV helicase.

Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um ou mais compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) e dois ou mais outros inibidores anti-HCV. É preferível que cada composto da presente invenção seja independentemente selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457. Os demais inibidores anti-HCV podem ser selecionados da mesma classe de inibidores (todos eles são selecionados de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV, ou de inibidores de HCV protease, por exemplo) ou selecionados de classes diferentes de inibidores (um ou mais são selecionados de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV e o outro ou outros são selecionados de inibidores de HCV protease, por exemplo).

Em uma outra modalidade ainda, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) e pelo menos um inibidor de RNA polimerase dependente de RNA de HCV. É preferível que cada composto da presente invenção seja independentemente selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457.

Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) e pelo menos um inibidor de HCV protease. É preferível que o composto da presente invenção seja selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457.

Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua), pelo menos um inibidor de RNA polimerase dependente de RNA de HCV, e pelo menos um inibidor de HCV protease. É preferível que o composto da presente invenção seja selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457.

Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua), e dois ou mais agentes anti-HCV, cada um dos quais é independentemente selecionado de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV ou inibidores de HCV protease. É preferível que o composto da presente invenção seja selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457.

Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua), e três ou mais outros agentes anti-HCV, cada um dos quais é

independentemente selecionado de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV ou inibidores de HCV protease. É preferível que o composto da presente invenção seja selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457.

Exemplos não limitantes de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV incluem aqueles descritos em WO0190121(A2), US6348587B1, WO0160315, WO0132153, EP1162196A1 e WO0204425. Exemplos não limitantes de inibidores de HCV protease incluem BILN-2061, VX-950, e SCH503034.

Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua), e um ou mais outros agentes antivirais, tais como agentes anti-HBV ou anti-HIV. Exemplos não limitantes de agentes anti-HBV incluem adefovir, lamivudina e tenofovir. Exemplos não limitantes de drogas anti-HIV incluem ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, sasquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosasmprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870712, S-1360, enfuvirtida, T-1249, e outros inibidores de HIV protease, transcriptase reversa, integrase ou de fusão. Outros agentes antivirais desejáveis podem também ser incluídos em uma composição farmacêutica da presente invenção, conforme será observado pelos versados na técnica.

Em uma modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da

presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457, ou um sal, solvato ou prodroga sua e pelo menos um agente anti-HBV. Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457, ou um sal, solvato ou prodroga sua e pelo menos um agente anti-HIV. Em uma outra modalidade ainda, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua e pelo menos um agente anti-hepatite A, anti-hepatite D, anti-hepatite E ou anti-hepatite G.

Em uma outra modalidade, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua e pelo menos um agente adequado para o tratamento de inflamação do fígado.

Uma composição farmacêutica da presente invenção tipicamente inclui um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Exemplos não limitantes de veículos/excipientes adequados farmaceuticamente aceitáveis incluem açúcares (lactose, glicose ou sacarose, por exemplo), amidos (amido de milho ou amido de batata, por exemplo) celulose ou seus derivados (carboximetil celulose sódica, etil celulose

ou acetato de celulose, por exemplo) óleos (óleo de amendoim, óleo do caroço de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho ou óleo de soja, por exemplo) glicóis (propileno glicol, por exemplo), agentes tampão (hidróxido de magnésio ou hidróxido de alumínio, por exemplo), agar, ácido algínico, tragacanto em pó, malte, gelatina, talco, manteiga de cacau, água isenta de pirógenos, solução salina isotônica, solução de Ringer, etanol, ou soluções de tampão de fosfato. Lubrificantes, agentes colorantes, agentes de liberação agentes de revestimento, agentes adoçantes, aromatizante ou perfumantes, conservantes ou antioxidantes podem também ser incluído em uma composição farmacêutica da presente invenção, conforme será observado pelos versados na técnica.

Uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada a um paciente que tenha necessidade dele por meio de uma variedade de vias, tais como por via oral, parenteral, sublingual, retal, tópica ou por pulverização de inalação. A administração tópica pode envolver o uso de administração transdérmica tal como por adesivos transdérmicos ou dispositivos iontoforéticos. A administração parenteral inclui, sem limitação, injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares ou intraesternais e técnicas de infusão.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser formuladas com base nas suas vias de administração usando-se métodos bem conhecidos na técnica. Uma preparação injetável estéril, por exemplo, pode ser preparada em forma

de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril usando-se agentes adequados dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão. Supositórios para a administração retal podem ser preparados misturando-se as drogas com um excipiente adequado não irritante tal como manteiga de cacau ou polietileno glicóis que são sólidos às temperaturas ordinárias, mas que são líquidos à temperatura retal e que derreterão, portanto, no reto e liberarão a droga. As formas de dosagem sólidas para a administração oral podem consistir em cápsulas, comprimidos, pílulas, pós ou grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, os compostos ativos podem ser misturados com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. As formas de dosagem sólidas também compreendem outras substâncias além dos diluentes inertes, tais como agentes lubrificantes. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas as formas de dosagem podem também compreender agentes tampão. Os comprimidos e pílulas podem, além disso, ser preparadas com revestimentos entéricos. As formas de dosagem líquidas para a administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes ou elixires farmaceuticamente aceitáveis contendo diluentes inertes habitualmente usados na técnica. As formas de dosagem líquidas podem também compreender agentes umectantes, emulsificantes, de suspensão, adoçantes, aromatizantes ou perfumantes. As composições farmacêuticas da presente invenção também podem ser administradas na forma de lipossomas, conforme descrito na patente U.S. No. 6.703.403. A formulação das drogas que são aplicáveis à presente

invenção é discutida em linhas geral em Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), e Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, Nova York, N. Y., 1980), por exemplo.

A presente invenção propõe ainda métodos de se usar os compostos da presente invenção (ou sal, solvato ou prodroga sua) para a inibição da replicação de HCV. Em uma modalidade, os métodos compreendem colocar-se o vírus de HCV em contato com uma quantidade efetiva de um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) inibindo, deste modo, a replicação do vírus de HCV. Em uma outra modalidade, os métodos compreendem se colocar as células infectadas com vírus de HCV em contato com uma quantidade efetiva de um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua), inibindo assim a replicação do vírus de HCV nas células. Em uma outra modalidade ainda, os métodos compreendem colocar-se o vírus de HCV ou as células infectadas em contato com uma quantidade efetiva de dois ou mais compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) inibindo assim a replicação do vírus de HCV. Conforme empregado no presente documento, "inibir" significa reduzir significativamente, ou abolir a atividade que estiver sendo inibida (replicação viral, por exemplo). Em muitos casos, os compostos representativos da presente invenção podem reduzir a replicação do vírus de HCV (nos ensaios de réplicons de

HCV conforme descrito acima, por exemplo) de pelo menos 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou mais.

Os compostos da presente invenção podem inibir todos os subtipos de HCV. Exemplos de subtipos de HCV que podem ser afetados pela presente invenção incluem, sem limitação, genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 de HCV incluindo os genótipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c ou 3a. Em uma modalidade, um composto ou compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) são usados para inibir a replicação do genótipo 1a de HCV. Em uma outra modalidade, um composto ou compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) são usados para inibir a replicação do genótipo 1b de HCV. Em uma outra modalidade ainda, um composto ou compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) são usados para inibir a replicação tanto do genótipo 1a como do 1b de HCV.

A presente invenção também propõe métodos de se usar os compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) para tratar a infecção por HCV. Estes métodos tipicamente compreendem a administração de uma quantidade terapêutica efetiva de um composto da presente invenção (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) a um paciente com HCV, reduzindo deste modo o nível viral de HCV no sangue ou no fígado do paciente. Conforme usado no presente, o termo "tratar" se refere a reverter, aliviar, inibir o progresso, ou prevenir o distúrbio ou condição, ou um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição ao qual tal termo se aplica. O termo "tratamento" se refere ao ato de

tratamento. Em uma modalidade, os métodos compreendem a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de dois ou mais compostos da presente invenção (ou de sais, solvatos ou prodrogas suas) a um paciente com HCV, reduzindo assim o nível viral de HCV no sangue ou no fígado do paciente. É preferível que o(s) composto(s) empregado(s) nestes métodos tenha(s) as Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou é um sal, solvato ou prodroga sua.

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe métodos de se usar uma composição farmacêutica da presente invenção para o tratamento de infecção por HCV. Qualquer composição farmacêutica descrita no presente documento pode ser usada para tal fim. Estes métodos tipicamente compreendem a administração de uma quantidade terapêutica efetiva de uma composição farmacêutica da presente invenção a um paciente com HCV, reduzindo assim o nível viral de HCV no sangue ou no fígado do paciente. Nos casos em que a composição farmacêutica inclui outro(s) agente(s) terapêutico(s) ela pode também tratar outras doenças, distúrbios ou condições no paciente.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica que estiver sendo administrada compreende pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua, e pelo menos um outro agente anti-HCV selecionado de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV, inibidores de HCV protease ou

inibidores de HCV helicase. Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica que estiver sendo administrada compreende pelo menos um composto da rpv selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua, e pelo menos dois outros agentes anti-HCV, cada um dos quais é independentemente selecionado de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV, inibidores de HCV protease ou inibidores de HCV helicase. Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica que estiver sendo administrada compreende pelo menos um composto da presente invenção, selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua e 1, 2 ou mais inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV (tais como os descritos em WO0190121(A2), US6348587B1, WO0160315, WO0132153, EP1162196A1 e WO0204425). Em uma outra modalidade ainda, a composição farmacêutica que estiver sendo administrada compreende pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua, e 1, 2 ou mais inibidores de HCV protease (BILN-2061, VX-950, e SCH503034).

Em uma outra modalidade, a composição que estiver sendo administrada compreende pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou um sal, solvato ou prodroga sua e pelo menos um agente

antiviral selecionado de agentes anti-HIV, agentes anti-HBV, agentes anti-hepatite A, agentes anti-hepatite D, agentes anti-hepatite E ou agentes anti-hepatite G.

Em um outro aspecto as presente invenção propõe métodos de se usar um composto(s) da presente invenção e um outro(s) agente(s) terapêutico(s) para o tratamento de uma infecção por HCV. Os métodos compreendem a administração de uma quantidade terapêutica efetiva de um composto(s) da presente invenção e um outro agente(s) terapêutico(s) a um paciente de HCV, reduzindo assim, o nível viral de HCV no sangue ou no fígado do paciente. Cada composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) e o outro(s) agente(s) terapêutico(s) pode ser combinado em uma única formulação e ser administrado simultaneamente ao paciente. Eles podem também ser administrados simultaneamente, mas em diferentes formulações. Além disso, eles podem ser administrados em seqüência.

Em uma modalidade, o(s) composto(s) da presente invenção que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um ou mais compostos selecionados das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou sais, solvatos ou prodrogas suas e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um ou mais agentes selecionados de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV, inibidores de HCV protease ou inibidores de HCV helicase. Em uma outra modalidade, o(s) composto(s) da presente invenção que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um ou mais

compostos selecionados das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou sais, solvatos ou prodrogas suas e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) dois ou mais agentes selecionados de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV, inibidores de HCV protease ou inibidores de HCV helicase. Em uma outra modalidade, o(s) composto(s) da presente invenção que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um ou mais compostos selecionados das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou sais, solvatos ou prodrogas suas, e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um, dois ou mais inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV (tais como os descritos em WO0190121(A2), US6348587B1, WO0160315, WO0132153, EP1162196A1 e WO0204425). Em uma outra modalidade, o(s) composto(s) da presente invenção que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um ou mais compostos selecionados das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou dos Exemplos 1-457 ou sais, solvatos ou prodrogas suas, e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) que estiver(em) sendo administrado(s) inclui(em) um, dois ou mais inibidores de HCV protease (BILN-2061, VX-950, e SCH503034, por exemplo).

Um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) pode também ser co-administrado com outras drogas desejadas tais como agentes anti-HIV, agentes anti-HBV, agentes anti-hepatite A, agentes anti-hepatite D,

agentes anti-hepatite E ou agentes anti-hepatite G ou outras drogas antivirais.

Um composto da presente invenção (ou um sal, solvato ou prodroga sua) pode ser administrado a um paciente em uma dose única ou em doses divididas. Uma dosagem diária típica pode variar, sem limitação, de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal tal como de 0,25 a 100 mg/kg de peso corporal. As composições de dose única podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para constituir a dose diária. É preferível que cada dosagem contenhas uma quantidade suficiente de um composto da presente invenção que seja efetivo na redução da carga viral de HCV no sangue ou no fígado do paciente. A quantidade do ingrediente ativo, ou dos ingredientes ativos que estão combinados, para produzir uma forma de dosagem única podem variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo específico de administração. Deve ficar subentendido que o nível de dose específica para qualquer paciente específico dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, da idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de drogas, e a gravidade da doença específica submetida a terapia.

Em um outro aspecto ainda, os compostos das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, estereoisômeros ou tautômeros podem ser administrados como o único agente farmacêutico ativo ou usados em combinação com um ou mais

outros agentes para o tratamento de infecções ou sintomas associados com outros vírus contendo RNA.

O tratamento ou a prevenção de infecção causada por vírus contendo RNA pode ser provido por uma terapia de combinação compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um primeiro agente antiviral provido por um ou mais compostos, ou sais seus, das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), juntamente com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um segundo agente provido por um ou mais compostos selecionados do grupo que consiste em um outro agente antiviral; um modulador imune do hospedeiro; derivado de interferon, tal como interferon alfa, interferon alfa pegilado, interferon beta e interferon gama; uma citocina; uma vacina; um análogo de nucleosídeo; inibidores de enzimas chave que resultam em uma disfunção de HCV, exemplos de tais enzimas sendo HCV metaloprotease, HCV serina protease, inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH) e HCV helicase; inibidores de proteínas de partícula viral tais como da proteína NS4B de HCV e da proteína NS5A de HCV; e agentes que inibem a função de HCV, tais como a entrada de HCV, agregação de HCV, e saída de HCV. Também são incluídas vacinas que compreendem antígenos de HCV ou combinações adjuvantes de antígenos dirigidas contra HCV. São ainda incluídos agentes que interagem com os componentes celulares do hospedeiro para bloquear a síntese da proteína viral por inibição da etapa de tradução iniciada pelo sítio de entrada interna de ribossomo (IRES) de replicação viral de HCV ou para bloquear a maturação e liberação da partícula viral com

agentes direcionados para a família viroporina de proteínas de membrana tais como, por exemplo, P7 de HCV.

Em uma modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a co-administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em um modulador imune de hospedeiro e de um segundo agente antiviral, ou em uma combinação deles, com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a co-administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em interferon alfa, interferon alfa pegilado, interferon beta e interferon gama; uma citocina; uma vacina; e uma vacina compreendendo um antígeno e um adjuvante, e de um segundo agente antiviral, ou de uma combinação deles, com

uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a co-administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em um modulador imune de hospedeiro e de um segundo agente antiviral que inibe a replicação de HCV por inibir as funções celulares do hospedeiro associadas com a replicação viral, ou de uma combinação deles, com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a co-administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de um agente ou uma combinação de agentes que tratam ou aliviam sintomas de infecção de HCV incluindo cirrose e inflamação do fígado, com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a co-

administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de um ou mais agentes que tratam pacientes para a doença causada por infecção por hepatite B (HBV), com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é voltada a um método de tratamento ou prevenção de infecção causada por um vírus contendo RNA compreendendo a co-administração a um paciente que tenha necessidade de tal tratamento de um ou mais agentes que tratam pacientes para doença causada por infecção por vírus de imunodeficiência humana (HIV), com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou de um sal seu farmaceuticamente aceitável.

A expressão "terapia de combinação" (ou "co-terapia") se destina a abranger a administração de cada agente de um modo em seqüência em um regime que proporcionará efeitos benéficos da combinação de drogas e se destina também a abranger a co-administração destes agentes de um modo substancialmente simultâneo, tal como por ingestão oral ou por uma única cápsula que tem uma relação fixa destes agentes ativos ou ingestão de múltiplas cápsulas separadas para cada agente. "Terapia de combinação" também incluirá a administração simultânea ou em seqüência por vias oral, intravenosa, intramuscular ou outras vias parenterais para o corpo, incluindo a absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa, como os encontrados nas passagens do

seios faciais. A administração em seqüência também inclui combinações de drogas em que os agentes individuais podem ser administrados em momentos diferentes e/ou por vias diferentes, mas que agem em combinação para proporcionar um efeito benéfico, por ação combinada de efeitos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, por exemplo, de cada agente.

A presente invenção também propõe o uso dos compostos da invenção, ou de sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou prodrogas suas, para a fabricação de medicamentos para o tratamento de HCV ou de outras infecções virais. Em uma modalidade, a presente invenção propõe para o tratamento de HCV ou de outras infecções virais. Em uma modalidade, a presente invenção propõe o uso de um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), ou um sal, solvato ou prodroga sua para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV. Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe o uso de dois ou mais compostos da presente invenção (ou sais, solvatos ou prodrogas suas) para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV, em que cada um dos dois ou mais compostos é independentemente selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h).

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe o uso de pelo menos um composto da presente invenção (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e de pelo menos um agente terapêutico adicional para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV. É preferível

que o(s) composto(s) da presente invenção seja(m) selecionado(s) das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h) e o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(ais) possa(s) ser selecionado(s), a título de ilustração e não de limitação, de agentes antivirais (agentes anti-HIV, ou outros agentes anti-HCV, por exemplo), imunomoduladores, agentes anticancerígenos ou quimioterapêuticos e agentes antiinflamatórios. Exemplos específicos destes outros agentes terapêuticos incluem, sem limitação, ribavirin; interferons (IFN alfa 2a ou 2b, por exemplo); inibidores de protease; imunossupressores; anticorpos (anticorpos terapêuticos monoclonais ou quiméricos, por exemplo); anti-sentido ou siMA; inibidores de HIV; inibidores de hepatite B (HBV); agentes para o tratamento de cirrose e da inflamação do fígado; IFN Omega (BioMedicines Inc., Emeryville, CA); inibidor de serina protease BILN-2061 (Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Alemanha); Summetrel antiviral (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA); IFN-alfa 2a Roferon A (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys e Ribavirin/ ribavirin (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); imunossupressor de IgG de HCV CellCept (F. Hoffmann-La Roche LTD, Basiléia, Suíça); IFN-alfa nl linfoblastóide Wellferon (GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, Reino Unido); IFN-alfa 2b de albumina Albuferon-alfa (Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD); Levovirin ribavirin (ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA); inibidor de caspase DDN-6556 (Idun

Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); antifibrótico IP-501 (Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA); INF-gamma Actimmune (InterMune Inc., Brisbane, CA); IFN alfacon-1 Infergen A (InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA); antisentido ISIS 14803 (ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY); inibidor de RdRp JTK-003 (Japan Tobacco Inc., Tóquio, Japão); IFN-alfa 2a PEGilado Pegasys e Cepleno/modulador imune (Maxim Pharmaceuticals inc., San Diego, CA); modulator imune Cepleno (Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA); imunossupressor de IgG de HCV Civacir (Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL); IFN-alfa 2b Intron A e Zadaxin/alfa 1-timosina (RegenoRx Biopharmiceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); inibidor de IMPDH Levovirin (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); inibidor de IMPDH Viramidina (Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA); Heptazzima ribozima (Ribozyme Pharmaceuticals Lie, Boulder, CO); IFN-alfa 2b Intron A (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b PEGilado PEG-Intron (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); IFN-alfa 2b Rebetron/ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); Ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); PEG-Intron/Ribavirin PEGilado IFN-alfa 2b/ribavirin (Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ); modulados imune Zadazim (SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA); IFN-beta Ia Rebif (Serono, Genova, Switzerland); IFN-beta e EMZ701 TFN-beta e EMZ701 (Transition Therapeutics Inc., Ontário, Canadá); inibidor de T67 beta-tubulina

(Tularik Inc., South San Francisco, CA); inibidor de VX-497 IMPDH (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA); VX-950/LY-570310 inibidor de serina protease (Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly e Co., Inc., Indianapolis, IN); IFN-alfa natural Omniferon (Viragen Inc., Plantation, FL); anticorpo monoclonal XTL-002 (XTL Biopharmaceuticals); composto VX-950, (Vertex Pharmaceuticals Inc.), composto SCH503034, (Schering-Plough Co.); e composto GS9137 (Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA).

Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe o uso de pelo menos um composto da presente invenção (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e de pelo menos um agente antiviral adicional para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção viral. É preferível que o(s) composto(s) da presente invenção seja selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), e o(s) agente(s) adicional(ais) antiviral(ais) possa(m) ser selecionado(s), sem limitação, de agentes anti-HCV ou anti-HIV. Em um exemplo, a presente invenção propõe o uso de pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h), (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e pelo menos um agente anti-HCV adicional para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV. Exemplos não limitantes de agentes anti-HCV incluem inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV (inibidores de polimerase do tipo nucleosídeo ou não nucleosídeo) ou inibidores de HCV protease. Em um outro exemplo, a presente invenção propõe o

uso de pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h),(ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e de pelo menos dois ou mais agentes anti-HCV adicionais para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV. Cada um dos agentes anti-HCV adicionais pode ser independentemente selecionado de inibidores de RNA polimerase dependente de RNA de HCV ou inibidores de HCV protease.

Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe o uso de pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h) (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e de pelo menos um agente anti-HIV para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HIV ou por HCV. Em uma outra modalidade ainda, a presente invenção propõe o uso de pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h) (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e de pelo menos um agente anti-hepatite A, anti-hepatite B, anti-hepatite D, anti-hepatite E, anti-hepatite G para a fabricação de um medicamento para o tratamento de hepatite viral. Em uma outra modalidade, a presente invenção propõe o uso de pelo menos um composto da presente invenção selecionado das Fórmulas I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h) (ou de um sal, solvato ou prodroga sua) e de pelo menos um agente para o tratamento de inflamação do fígado,

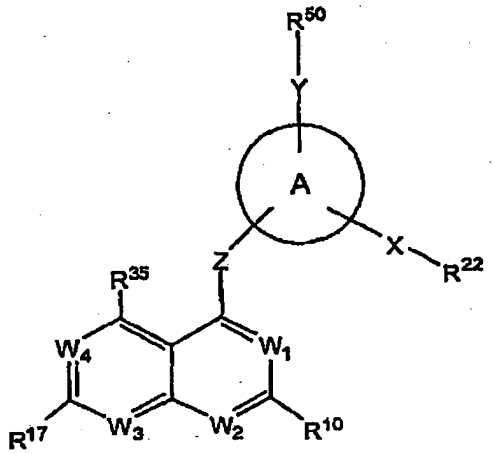
para a fabricação de um medicamento para o tratamento de Hepatite C.

A descrição acima da presente invenção propõe uma ilustração e descrição, mas não pretende ser exaustiva ou limitar a invenção àquela precisa descrita. São possíveis modificações e variações à luz das instruções dadas acima e podem ser adquiridas da colocação em prática da invenção. Portanto, deve se observar que o âmbito da invenção é definido pelas reivindicações e seus equivalentes.

PI0620440-6

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, tautômero do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto ou tautômero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem a Fórmula I,



I

em que:

cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

Z é uma ligação, $-CR^{41}R^{41'}-$ ou $-NR^{41}-$, sendo cada um de R^{41} e $R^{41'}$ independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila e alquinila;

A é um carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, sendo R^{18} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

cada um de R^{10}, R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}-$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila);

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-L_S-O-$, $-L_S-S-$, $-L_S-C(O)-$, $-L_S-N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)-$, $-L_S-C(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)O-$, $-L_S-OC(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'})$ $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, $-L_S-S(O)-$, $-L_S-SO_2-$, $-L_S-C(O)O-$ e $-L_S-OC(O)-$;

R^{22} é carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{26} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$.$-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}); ou então R^{22} é alquila, alquenila ou alquinila, sendo opcio-

nalmente substituído com um ou mais R^{2S}; ou então R^{22} é hidrogênio;

Y é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, -C(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, - OS(O), - C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, $-C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $- N(R^{15})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})N(R^{15''})-$, -S-, -C(S)=, -C(S)O-, -OC(S)-, $-C(S)N(R^{15})-$, $- N(R^{15})C(S)-$, $-N(R^{15})-$, $N(R^{15})S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $C(S)N(R^{15})O-$, e $-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$, sendo R^{15} e $R^{15'}$ independentemente selecionados a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila e alquinila;

R^{50} é $-L^1-A^1$, sendo A^1 selecionado do grupo que consiste em carbociclila, heterociclila, alquila, alquenila e alquinila, e L^1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno, sendo A^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})-$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_SR_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}), e sendo L^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e sendo R^{38} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mer-

capto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alcóxi, tioalcóxi, alquil-carbonila, alcóxi-carbonila, alquil-carbonilóxi, alquilamino, alcóxi-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila, heterociclil-alquila, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, alcóxi-alcóxi-alquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonilalquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carbonilóxi, alquil-carbonilóxi-alquila, alquilamino, alquilamino-alquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonilamino-alquila;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno, alquinileno, -S-, -O-, $-C(O)-$, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, -

$C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, $-O-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-C(O)O-$ e $-OC(O)-$;

cada um de R^{10}, R^{15}, R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfate e azido; e

cada um das frações carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonil-alquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carboniloxi, alquil-carboniloxi-alquila, alquilamino, alquilaminoalquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonil-aminoalquila.

2. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

Z é uma ligação, $-CR^{41}R^{41'}-$ ou $-NR^{41}-$, sendo R^{41} e $R^{41'}$ independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6;

A é um carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, sendo R^{18} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$ e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

cada um de R^{10}, R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, carbociclila C_3-C_6, heterociclila M_3-M_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O\ R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-L_S-O-$, $-L_S-S-$, $-L_S-C(O)-$, $-L_S-N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)-$, $-L_S-C(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)O-$, $-L_S-OC(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)-$ $-L_S-S(O)-$, $-L_S-SO_2-$, $-L_S-C(O)O-$ e $-L_S-OC(O)-$;

R^{22} é carbociclila ou heterociclila, e é opcional-

mente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{26} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S-R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18}); ou R^{22} é alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}; ou então R^{22} é hidrogênio;

Y é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, -C(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, -OS(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- -OC(O)O-, $-C(O)N(R^{15})-$ $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})O-$ $-N(R^{15})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})N(R^{15'})$, -S- -C(S)-, -C(S)O-, $-C(S)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(S)-$, $-N(R^{15})S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $-C(S)N(R^{15})O-$, e $-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$, sendo cada R^{15} e $R^{15'}$ independentemente selecionados a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, sendo A^1 selecionado do grupo que consiste em carbociclila, heterociclila, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6 e sendo L^1 selecionado do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6, sendo A^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, e R^{30} é independentemente selecionado a

cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S''}$ $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-$ $N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}) e sendo L^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e sendo R^{38} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_{S'}$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente sele-

cionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino alquila C_1-C_6;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, - C(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N($R_{S'}$)-, -C(=NR_S)N($R_{S'}$)-, - N($R_{S'}$)C(=NR_S)-, -S(O)-, $-SO_2-$ $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{10}, R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido; e

cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e em - L_E-Q-$L_{E'}$- (hete-

rociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituída a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_{1-6})-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6.

3. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

W_1, W_2 e W_3 são N;

W_4 é $C(R^{33})$;

Z é $-NR^{41}-$;

cada um de R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

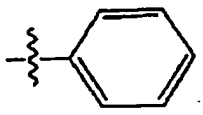
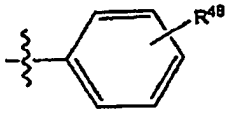
R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{10} é hidrogênio;

R^{17} é alquila C_1-C_6;

A é um carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é  ou  em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

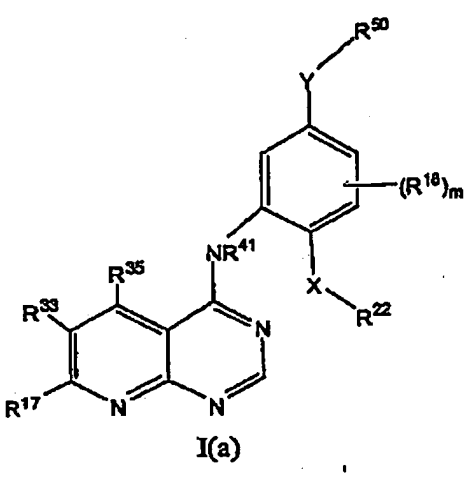
R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

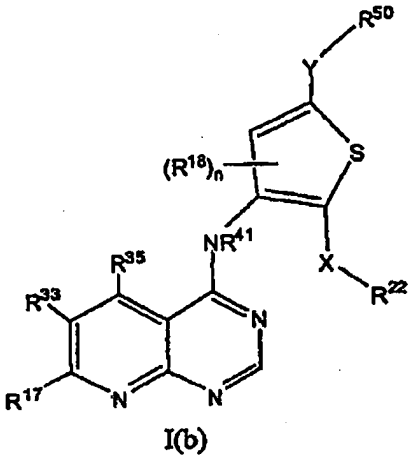
L^1 é uma ligação, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

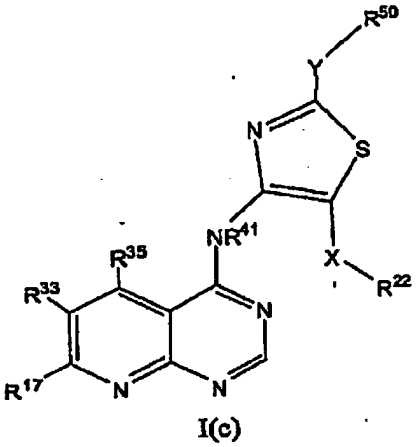
4. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma formula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d),



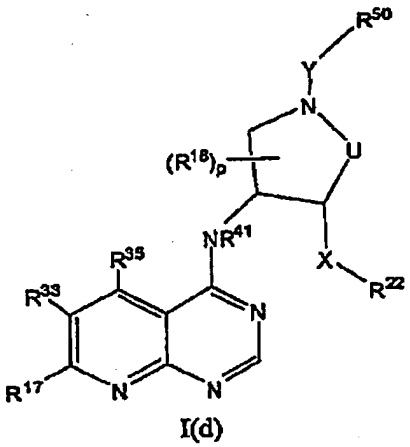
I(a)



I(b)



I(c)



I(d)

em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou um hete-

rociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

L^1 é uma ligação, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

R^{26} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-$

$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)O-R_S, -L_S-N($R_S R_{S'}$), -L_S-C(=NR_S)$R_{S'}$, -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO_2R_S, -L_S-C(O)N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)C(O)$R_{S'}$, -L_S-C(=NR_S)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N($R_{S'}$)C(=NR_S)$R_{S''}$, -L_S-N(R_S)C(O)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N(R_S)$SO_2R_{S'}$, -L_S-SO_2N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)SO_2N($R_{S'}R_{S''}$), -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)O-R_S, -L_S-N($R_S R_{S'}$), -L_S-C(=NR_S)$R_{S'}$, -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO_2R_S, -L_S-C(O)N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)C(O)$R_{S'}$, -L_S-C(=NR_S)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S- N($R_{S'}$)C(=NR_S)$R_{S'}$-, -L_S-N(R_S)C(O)N(R_S-$R_{S''}$), -L_S-N(R_S)$SO_2R_{S'}$, -L_S-SO_2N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)SO_2N($R_{S'}R_{S''}$), carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, -L_E-Q-$L_{E'}$-(C_3-C_{18} carbociclila) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente sele-

cionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, C_1-C_6 alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, amino-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, - C(O)N(R_S)- -N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N($R_{S'}$)-, -C(=NR_S)N($R_{S'}$)-, - N($R_{S'}$)C(=NR_S)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-SO_2- -SO_2-O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido;

cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente

substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonila-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

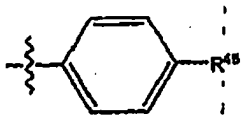
m é 0, 1, 2, ou 3;

n é 0 ou 1;

p é 0, 1, 2, ou 3; e

U é $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$ e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}.

5. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^{22} é  e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{48} hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi;

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcio-

nalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

6. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 3 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com pelo menos um R^{26}.

7. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 3 ou 5-6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26} que é selecionado de -C(O)-O-alquila C_1-C_6, -SO_2-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} ou -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18}, e sendo carbociclila C_3-C_{18} no -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} no -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18} substituídos ou não substituídos e sendo opcionalmente substituídos com pelo menos fosfato.

8. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{17} é alquila C_1-C_6, R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio, Y é -C(O)N(R^{15})-, e A^1 é carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

9. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26} que é selecionado de -C(O)-O-alquila C_1-C_6, -SO_2-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} ou -C(O)-

alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18}, e sendo carbociclila C_3-C_{18} no -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} no -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18} substituídos ou não substituídos e sendo opcionalmente substituídos com pelo menos fosfato.

10. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^{22} é  e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{48} hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi;

Y é -C(O)N(R^{15})- ou -N(R^{15})C(O)-, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é -A^1, sendo A^1 um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e sendo opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

11. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A^1 é um anel bicíclico tendo de 9 a 11 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, Y é -C(O)N(R^{15})-, R^{17} é alquila C_1-C_6, e cada um de R^{41}, R^{33} e R^{35} é independentemente hidrogênio ou halogênio.

12. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^{17} é alquila C_1-C_6;

R^{33} e R^{35} são hidrogênio;

R^{41} é hidrogênio;

R^{22} é 

, em que R^{48} é amino, e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

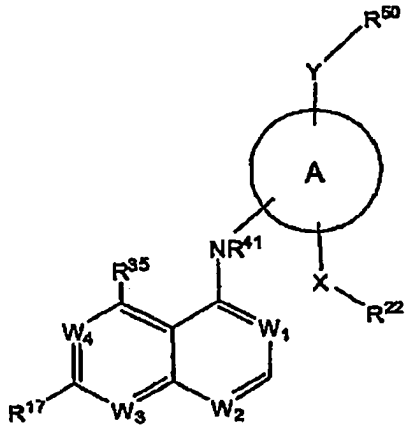
Y é $-C(O)N(R^{15})-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, em que A^1 é fenila, piridinila, tiazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, pirrolila, pirazinila, ciclobutila, ciclohexila ou naftila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, ou então

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico que tem de 9 a 11 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

13. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionado do grupo que consiste nas Fórmulas I(e)



I(c)

em que:

W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

A é um carbociclila C_5-C_{12} ou heterociclila M_5-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é uma ligação, $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é uma ligação, e A^1 é uma fração carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituída com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

R^{26} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_S-$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$,
$-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila

C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N($R_S R_{S'}$), -L_S-C(=NR_S)$R_{S'}$, -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO_2R_S, -L_S-C(O)N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)C(O)$R_{S'}$, -L_S-C(=NR_S)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N($R_{S'}$)C(=NR_S)$R_{S''}$, -L_S-N(R_S)C(O)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N(R_S)$SO_2R_{S'}$, -L_S-SO_2N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)SO_2N($R_{S'}R_{S''}$), -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N($R_S R_{S'}$), -L_S-C(=NR_S)R_S-, -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO_2R_S, -L_S-C(O)N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)C(O)R_S-, -L_S-C(=NR_S)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S- N($R_{S'}$)C(=NR_S)$R_{S''}$, -L_S-N(R_S)C(O)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N(R_S)$SO_2R_{S'}$, -L_S-SO_2N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)SO_2N($R_{S'}R_{S''}$), carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, -L_E-Q-$L_{E'}$-carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$- (heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente sele-

cionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_{2-6}, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, amino-alquila C_1-C_6, alquil(C_{1-6})-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

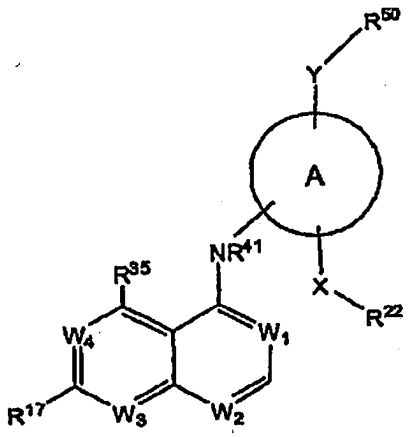
cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_1-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, - C(O)N(R_S)- -N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N($R_{S'}$)-, -C(=NR_S)N($R_{S'}$)-, -N($R_{S'}$)C(=NR_S)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-SO_2-, -SO_2-O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido; e cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-

M_{18}) é independentemente opcionalmente substituída a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6.

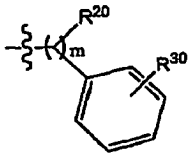
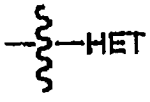
14. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável da reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(f),



I(e)

em que:

X é selecionado do grupo que consiste em O e S;

R^{50} é selecionado do grupo que consiste em  e  , em que HET é heterociclo opcionalmente substituído com R^{30};

R^{30} consiste em um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi, alcóxi-imino-alquila, ciano, alquilamino, haloalquil-cicloalquila, e aminocarbonila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

m é um número inteiro selecionado do grupo que consiste em zero e um;

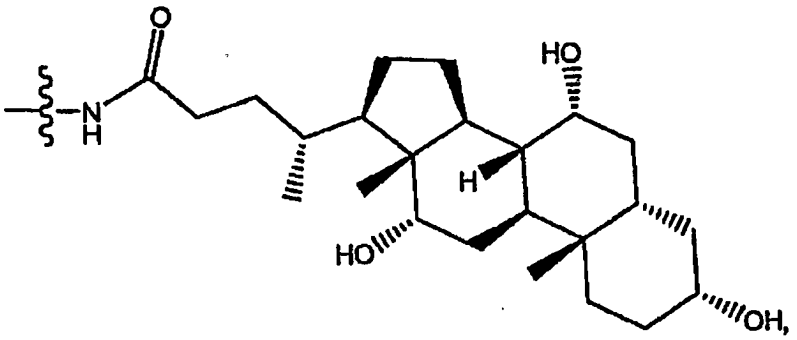
ou R^{50} e R^{15}, tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo monocíclico de 5-12 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, e S; sendo o heterociclo opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila; ou R^{15} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

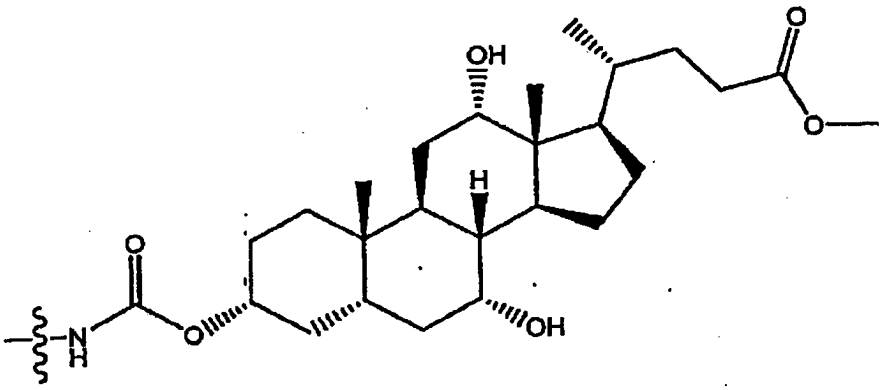
R^{17} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

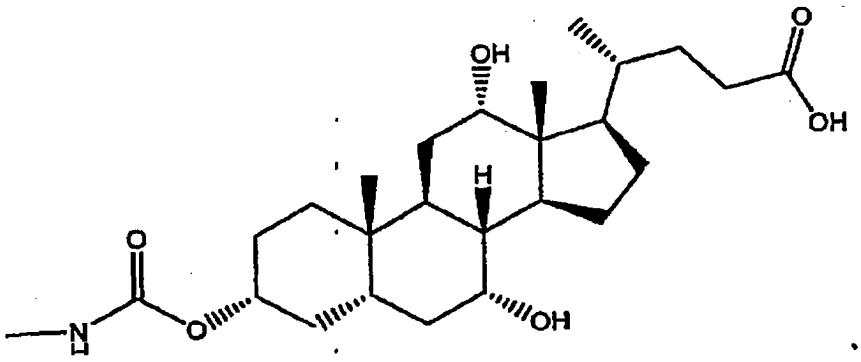
R^{22} é selecionado do grupo que consiste em arila e heterociclo; sendo R^{22} opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{26};

R^{26} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, heteroarila, alcóxi-carbonilamino, amino, al-

quila, heterociclo-carbonilamino, alquil-heteroaril-amino, amino-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino, halogênio, alquil-carbonilamino, aminoalquil-carbonilamino, alquil-sulfonilamino, haloalcoxi-carbonilamino, alquil-heteroaril-amino, alquilamino, alquil-aminocarbonila, alquil-aminoalcóxi-carbonila, morfolino-alcóxi-carbonilamino, alquil-heteroaril-alcóxi-carbonilamino, alquilamino-alcóxi-carbonilamino, alquilamino-hidróxi-alcóxi-carbonilamino, di-alquilamino, monoalquilamino, alcóxi-carbonilamino-imino, aminoimino, [2-(alquil-heteroaril-amino)-4-(halo-heteroaril-aminocarbonil)]-(ariltio)arilureído, heteroaril-carbonilamino, arilalquil-amino-carbonilamino, cicloalquil-amino-carbonilamino, heteroaril-alquilamino-carbonilamino, alcóxi-alquilamino-carbonilamino, arilalcóxi-carbonilamino, heteroaril-alcóxi-carbonilamino, heterociclo-alcóxi-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino-propilamino, aril-carbonilamino, alcóxi-alquil-carbonilamino, alcóxi-arilalquil-carbonilamino, hidróxi-alquilaril-alquil-carbonilamino,

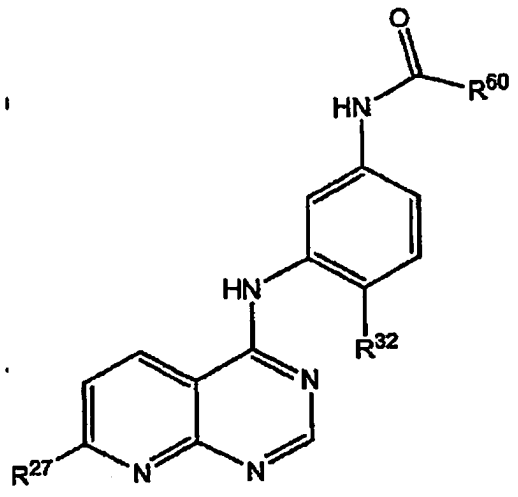






azido, alquil-aminoalquila, morfolino-carbonilamino, alquilamino-carbonilamino, arilalquil-amino-carbonilamino, e cicloalquil-alquilamino.

15. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Formula I(g),



I(g)

em que:

R^{27} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

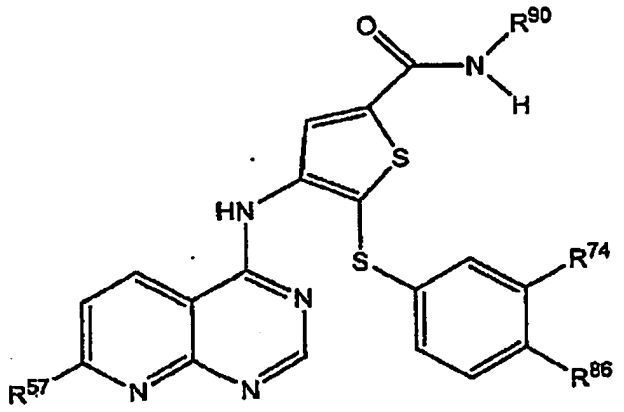
R^{32} é selecionado do grupo que consiste em arilsulfanila e ariloxi; sendo R^{32} opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{36};

R^{36} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, amino, dialquilamino, haloalcóxi-carbonilamino, alquila, e arilalcóxi;

R^{60} é selecionado do grupo que consiste em arila e heterociclo; sendo R60 opcionalmente substituído com R^{40};

R^{40} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, dialquilamino, monoalquilamino, hidróxi, alquil-carbonilamino, e alquila.

16. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(h),



I(h)

R^{57} é selecionado do grupo que consiste em alquila e hidróxi-alquila;

R^{74} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e hidróxi;

R^{86} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, haloalcóxi-carbonilamino, e amino;

R^{90} é selecionado do grupo que consiste em haloarila e arila.

17. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, tautômero ou sal de acordo com uma das reivindicações 1-16.

18. Uso de composto, tautômero ou sal de acordo com uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a inibição da replicação do vírus HCV.

19. Uso de um composto, tautômero ou sal de acordo com uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV.

20. Processo de fabricação de um composto de acordo com uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que compreende as etapas descritas em um dos esquemas 1-12.

PI0620440-6

RESUMO

"COMPOSTOS ANTIVIRAIS"

São propostos compostos efetivos na inibição da replicação do vírus da Hepatite C ("HCV") ou de outros vírus. Esta invenção é também voltada a composições compreendendo tais compostos, à co-formulação ou à co-administração de tais compostos com outros agentes antivirais ou terapêuticos, processos e intermediários para as sínteses de tais compostos, e métodos de uso de tais compostos para o tratamento de infecção por HCV ou de outras infecções virais.

PET Nº 0200801119222
(11/09/2008)
PI0620440-6

$-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila, heterociclil-alquila, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, alcóxi-alcóxi-alquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonilalquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carboniloxi, alquil-carboniloxi-alquila, alquilamino, alquilamino-alquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonilamino-alquila;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno, alquinileno, -S-, -O-, $-C(O)-$, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, $-O-S(O)-$, $-S(O)-O-$, $-C(O)O-$ e $-OC(O)-$;

cada um de R^{10}, R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído

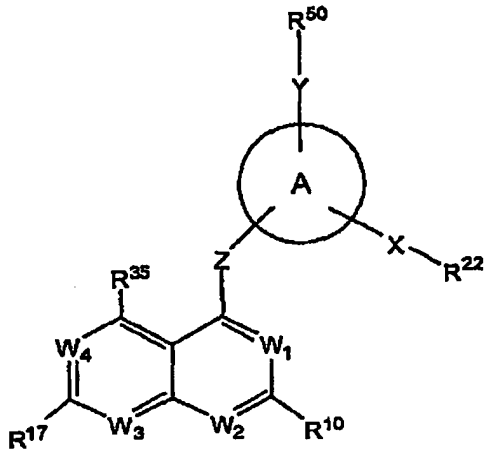
Composições Farmacêuticas e Usos

A presente invenção propõe composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção. Como um exemplo não limitante, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um ou mais compostos da presente invenção, em que cada composto é independentemente selecionado das Fórmulas I, I(a), I(b), I(c), I(d), I(e), I(f), I(g) ou I(h). É preferível que cada composto seja independentemente selecionado dos Exemplos 1-457

A presente invenção também propõe composições farmacêuticas compreendendo sais farmaceuticamente aceitáveis, solvatos ou prodrogas dos compostos da presente invenção. Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser íons duplos ou derivados de ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. É preferível que um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção conserve a eficácia biológica do ácido ou base livre do composto sem uma toxicidade, irritação ou resposta alérgica excessiva, tenha uma razão benefício/risco razoável e seja efetivo para o seu uso destinado e não seja indesejável biologi-camente ou de outro modo qualquer. Exemplos não limitantes dos sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sem limitação os seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspar-tato, benzoato, benzeno-sulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanepro-pionato, dodecilsulfato, etano-sulfonato, glucoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidróxi-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, tautômero do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto ou tautômero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem a Fórmula I,



I

em que:

cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

Z é uma ligação, $-CR^{41}R^{41'}-$ ou $-NR^{41}-$, sendo cada um de R^{41} e $R^{41'}$ independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila e alquinila;

A é um carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, sendo R^{18} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, -

L_S-$N(R_S)SO_2R_{S'}$, -L_S-$SO_2N(R_SR_{S'})$, e -L_S-$N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

cada um de R^{10}, R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, carbociclila, heterociclila, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-$C(O)R_S$, -L_S-$OC(O)R_S$, -L_S-$C(O)O$-R_S, -L_S-$N(R_SR_{S'})$, -L_S-$C(=NR_S)R_{S'}$, -L_S-$S(O)R_S$, -L_S-SO_2R_S, -L_S-$C(O)N(R_SR_{S'})$, -L_S-$N(R_S)C(O)R_{S'}$, -L_S-$C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, -L_S-$N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, -L_S-$N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, -$L_S$-$N(R_S)SO_2R_{S'}$-, -$L_S$-$SO_2N(R_SR_{S'})$, -$L_S$-$N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, -$L_E$-Q-$L_{E'}$-(carbociclila) e -$L_E$-Q-$L_{E'}$-(heterociclila);

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -L_S-O-, -L_S-S-, -L_S-$C(O)$-, -L_S-$N(R_S)$-, -L_S-$N(R_S)C(O)$-, -L_S-$C(O)N(R_S)$-, -L_S-$N(R_S)C(O)O$-, -L_S-$OC(O)N(R_S)$-, -L_S-$N(R_S)C(O)N(R_{S'})$ -L_S-$C(=NR_S)N(R_{S'})$-, -L_S-$N(R_{S'})C(=NR_S)$-, -L_S-$S(O)$-, -L_S-SO_2-, -L_S-$C(O)O$- e -L_S-$OC(O)$-;

R^{22} é carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{26} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-$C(O)R_S$, -L_S-$OC(O)R_S$, -L_S-$C(O)O$-R_S, -L_S-$N(R_SR_{S'})$, -L_S-$C(=NR_S)R_{S'}$, -L_S-$S(O)R_S$, -L_S-SO_2R_S, -L_S-$C(O)N(R_SR_{S'})$, -L_S-$N(R_S)C(O)R_{S'}$, -L_S-$C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, -L_S-$N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, -L_S-$N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$.-$L_S$-$N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, -$L_S$-$N(R_S)SO_2R_{S'}$, -$L_S$-$SO_2N(R_SR_{S'})$, -$L_S$-$N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, -$L_E$-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-

(heterociclila M_3-M_{18}); ou R^{22} é alquila, alquenila ou alquinila, sendo opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}; ou então R^{22} é hidrogênio;

Y é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, -O-, -C(O)-, $-S(O)_2-$, -S(O)-, $-OS(O)_2-$, - OS(O), -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, $-C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})N(R^{15'})-$, -S-, -C(S)=, -C(S)O-, -OC(S)-, $-C(S)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(S)-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $-C(S)N(R^{15})O-$, e $-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$, sendo R^{15} e $R^{15'}$ independentemente selecionados a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila e alquinila;

R^{50} é $-L^1-A^1$, sendo A^1 selecionado do grupo que consiste em carbociclila, heterociclila, alquila, alquenila e alquinila, e L^1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno, sendo A^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})-$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_SR_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}), e sendo L^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e sendo R^{38} independentemente selecionado a cada ocorrência do

grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alcóxi, tioalcóxi, alquil-carbonila, alcóxi-carbonila, alquil-carbonilóxi, alquilamino, alcóxi-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila, heterociclil-alquila, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, alcóxi-alcóxi-alquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonilalquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carbonilóxi, alquil-carbonilóxi-alquila, alquilamino, alquilamino-alquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonilamino-alquila;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno e alquinileno;

Q é independentemente selecionado a cada

ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno, alquenileno, alquinileno, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, -C(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N($R_{S'}$)-, -C(=NR_S)N($R_{S'}$)-, -N($R_{S'}$)C(=NR_S)-, - S(O)-, - SO_2-, -O-SO_2- -SO_2-O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{10}, R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfate e azido; e

cada um das frações carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e - L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, azido, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, tioalcóxi, alcoxialquila, tioalcóxi-alquila, alquil-carbonila, alquil-carbonil-alquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-carbonilalquila, alquil-carboniloxi, alquil-carboniloxi-alquila, alquilamino, alquilaminoalquila, alcóxi-carbonilamino, e alcóxi-carbonil-aminoalquila.

2. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que

cada um de W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente

selecionado de N ou $C(R^{33})$;

Z é uma ligação, $-CR^{41}R^{41'}-$ ou $-NR^{41}-$, sendo R^{41} e $R^{41'}$ independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6;

A é um carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}, sendo R^{18} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$ e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

cada um de R^{10}, R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, carbociclila C_3-C_6, heterociclila M_3-M_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O\ R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

X é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-L_S-O-$, $-L_S-S-$, $-L_S-C(O)-$, $-L_S-N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)-$

, $-L_S-C(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)O-$, $-L_S-OC(O)N(R_S)-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)-$ $-L_S-S(O)-$, $-L_S-SO_2-$, $-L_S-C(O)O-$ e $-L_S-OC(O)-$;

R^{22} é carbociclila ou heterociclila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{26} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S-R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}); ou R^{22} é alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}; ou então R^{22} é hidrogênio;

Y é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$ $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})-$ $-N(R^{15})C(O)-$, $-C(O)N(R^{15})O-$ $-N(R^{15})C(O)O-$, $-C(O)N(R^{15})N(R^{15'})$, $-S-$ $-C(S)-$, $-C(S)O-$, $-C(S)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(S)-$, $-N(R^{15})S(O)-$, $-N(R^{15})S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R^{15})-$, $-S(O)N(R^{15})-$, $-C(S)N(R^{15})O-$, e $-C(S)N(R^{15})N(R^{15'})-$, sendo cada R^{15} e $R^{15'}$ independentemente selecionados a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, sendo A^1 selecionado do grupo que consiste em carbociclila, heterociclila, alquila C_1-C_6,

alquenila C_2-C_6 e alquinila C_2-C_6 e sendo L^1 selecionado do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6, sendo A^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, e R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S''}$ $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}) e sendo L^1 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e sendo R^{38} independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_{S'}$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino alquila C_1-C_6;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, -S(O)-, $-SO_2-$ $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{10}, R^{15}, $R^{15'}$, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, e $R^{41'}$ é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado

do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido; e

cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e em -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituída a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_{1-6})-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6.

3. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

W_1, W_2 e W_3 são N;

W_4 é $C(R^{33})$;

Z é $-NR^{41}-$;

cada um de R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio ou alquila C_1-C_6;

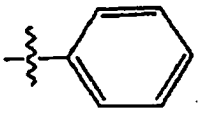
R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

R^{10} é hidrogênio;

R^{17} é alquila C_1-C_6;

A é um carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é  ou  em que R^{48} é hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

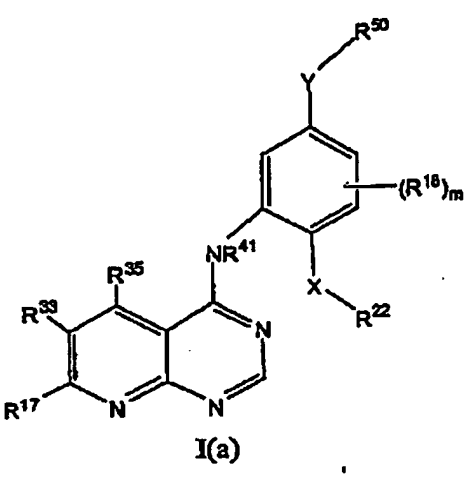
R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

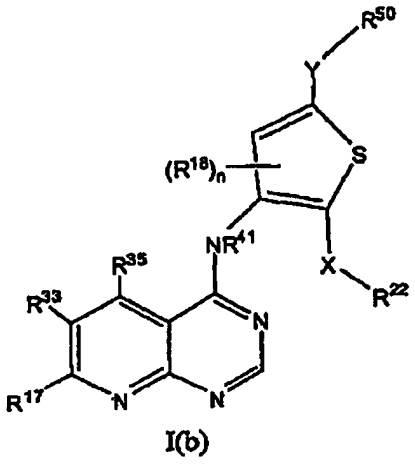
L^1 é uma ligação, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

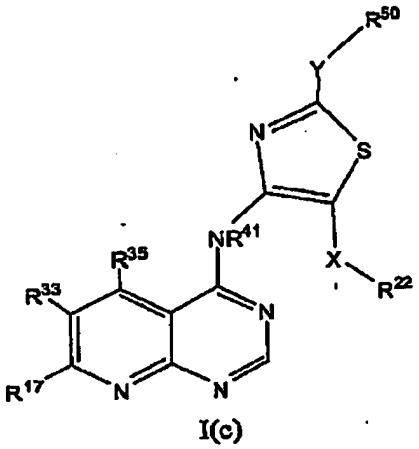
4. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma formula selecionada do grupo que consiste nas Fórmulas I(a), I(b), I(c) e I(d),



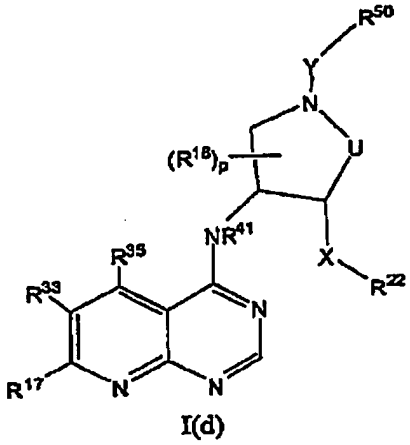
I(a)



I(b)



I(c)



I(d)

em que:

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou um

heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

L^1 é uma ligação, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)OR_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

R^{26} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-$

$N(R_S)SO_2N(R_S,R_S'')$, $-L_E-Q-L_E'-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_E'-$(heterociclila M_3-M_{18});

R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_S')$, $-L_S-C(=NR_S)R_S'$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_S,R_S'')$, $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S''$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S,R_S'')$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_S-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S,R_S'')$, $-L_E-Q-L_E'-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_E'-$(heterociclila M_3-M_{18});

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_S')$, $-L_S-C(=NR_S)R_S'$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_S')$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_S,R_S'')$, $-L_S-N(R_S')C(=NR_S)R_S'-$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_S-R_S'')$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_S-SO_2N(R_SR_S')$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_S,R_S'')$, carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, $-L_E-Q-L_E'-$(C_3-C_{18} carbociclila) e $-L_E-Q-L_E'-$(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno

C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, C_1-C_6 alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, amino-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, $-N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)-$, $-C(O)N(R_S)-$ $-N(R_S)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_S)-$, $-N(R_S)C(O)N(R_{S'})-$, $-C(=NR_S)N(R_{S'})-$, $-N(R_{S'})C(=NR_S)-$, -S(O)-, $-SO_2-$, $-O-SO_2-$ $-SO_2-O-$, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30} R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e

azido;

cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} em $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila C_3-C_{18}) e $-L_E-Q-L_{E'}-$(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonila-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

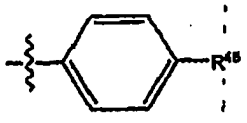
m é 0, 1, 2, ou 3;

n é 0 ou 1;

p é 0, 1, 2, ou 3; e

U é $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$ e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18}.

5. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^{22} é  e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{48} hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou

alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi;

Y é $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

6. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 3 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com pelo menos um R^{26}.

7. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 3 ou 5-6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26} que é selecionado de $-C(O)-O$-alquila C_1-C_6, $-SO_2$-alquila C_1-C_6, $-C(O)-$alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} ou $-C(O)-$alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18}, e sendo carbociclila C_3-C_{18} no $-C(O)-$alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} no referido $-C(O)-$alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18} estão substituídos ou não substituídos e sendo opcionalmente substituídos com pelo menos fosfato.

8. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{17} é alquila C_1-C_6, R^{41}, R^{33} e R^{35} são independentemente hidrogênio ou halogênio, Y é $-C(O)N(R^{15})-$, e A^1 é carbociclila C_5-C_6 ou heterociclila M_5-M_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

9. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{48} é substituído com pelo menos um R^{26} que é selecionado de -C(O)-O-alquila C_1-C_6, -SO_2-alquila C_1-C_6, -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} ou -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18}, e sendo carbociclila C_3-C_{18} no -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-M_{18} no -C(O)-alquileno(C_1-C_6)-heterociclila M_3-M_{18} substituídos ou não substituídos e sendo opcionalmente substituídos com pelo menos fosfato.

10. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^{22} é  e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, sendo R^{48} hidróxi, amino, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino ou alquil(C_1-C_6)-carboniloxi;

Y é -C(O)N(R^{15})- ou -N(R^{15})C(O)-, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é -A^1, sendo A^1 um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e sendo opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

11. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A^1 é um anel bicíclico tendo de 9 a 11 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais

R^{30}, R^{48} é amino e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26}, Y é $-C(O)N(R^{15})-$, R^{17} é alquila C_1-C_6, e cada um de R^{41}, R^{33} e R^{35} é independentemente hidrogênio ou halogênio.

12. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com uma das reivindicações 1-9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^{17} é alquila C_1-C_6;

R^{33} e R^{35} são hidrogênio;

R^{41} é hidrogênio;

R^{22} é  , em que R^{48} é amino, e R^{22} é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

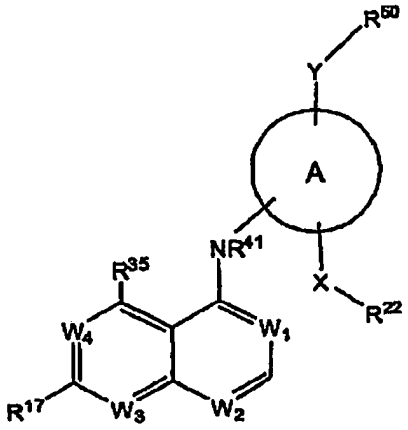
Y é $-C(O)N(R^{15})-$, em que R^{15} é hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6; e

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, em que A^1 é fenila, piridinila, tiazolila, tienila, furila, tetraidrofurila, pirrolila, pirazinila, ciclobutila, ciclohexila ou naftila, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}, ou então

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico que tem de 9 a 11 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}.

13. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula I(e)



I(c)

em que:

W_1, W_2, W_3 e W_4 é independentemente selecionado de N ou $C(R^{33})$;

cada um de R^{17}, R^{33} e R^{35} é independentemente selecionado a cada ocorrência de hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 ou cicloalquila C_3-C_6;

R^{41} é selecionado de hidrogênio ou alquila C_1-C_6;

A é um carbociclila C_5-C_{12} ou heterociclila M_5-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{18};

X é -S- ou -O-;

R^{22} é carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12}, e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{26};

Y é uma ligação, $-C(O)N(R^{15})-$ ou $-N(R^{15})C(O)-$, sendo R^{15} hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6;

R^{50} é $-L^1-A^1$, em que:

L^1 é alquileno C_1-C_6 e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é um carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é uma ligação, e A^1 é uma carbociclila C_4-C_{12} ou heterociclila M_4-M_{12} e é opcionalmente substituída com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é uma ligação, e A^1 é um anel bicíclico tendo de 6 a 12 átomos no anel e é opcionalmente substituído com um ou mais R^{30}; ou então

L^1 é alquileno C_1-C_6 opcionalmente substituído com um ou mais R^{38}, e A^1 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituído com um ou mais R^{30};

R^{18} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_{S'}$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, e $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$;

R^{26} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, $-L_S-O-R_S$, $-L_S-S-R_S$, $-L_S-C(O)R_S$, $-L_S-OC(O)R_S$, $-L_S-C(O)O-R_S$, $-L_S-N(R_SR_{S'})$, $-L_S-C(=NR_S)R_S-$, $-L_S-S(O)R_S$, $-L_S-SO_2R_S$, $-L_S-C(O)N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-L_S-C(=NR_S)N(R_{S'}R_{S'})$, $-L_S-N(R_{S'})C(=NR_S)R_{S''}$, $-L_S-N=C(NR_SR_{S'})(NR_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)C(O)N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_S-N(R_S)SO_2R_{S'}$, $-L_S-SO_2N(R_SR_{S'})$, $-L_S-N(R_S)SO_2N(R_{S'}R_{S''})$, $-L_E-Q-L_{E'}-$(carbociclila

C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

R^{30} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N($R_S R_{S'}$), -L_S-C(=NR_S)$R_{S'}$, -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO_2R_S, -L_S-C(O)N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)C(O)$R_{S'}$, -L_S-C(=NR_S)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N($R_{S'}$)C(=NR_S)$R_{S''}$, -L_S-N(R_S)C(O)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N(R_S)$SO_2R_{S'}$, -L_S-SO_2N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)SO_2N($R_{S'}R_{S''}$), -L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

R^{38} é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonilóxi, alquil(C_1-C_6)-amino, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, -L_S-O-R_S, -L_S-S-R_S, -L_S-C(O)R_S, -L_S-OC(O)R_S, -L_S-C(O)OR_S, -L_S-N($R_S R_{S'}$), -L_S-C(=NR_S)R_S-, -L_S-S(O)R_S, -L_S-SO_2R_S, -L_S-C(O)N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)C(O)R_S-, -L_S-C(=NR_S)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N($R_{S'}$)C(=NR_S)$R_{S''}$, -L_S-N(R_S)C(O)N($R_{S'}R_{S''}$), -L_S-N(R_S)$SO_2R_{S'}$, -L_S-SO_2N($R_S R_{S'}$), -L_S-N(R_S)SO_2N($R_{S'}R_{S''}$), carbociclila, heterociclila, carbociclil-alquila C_1-C_6, heterociclil-alquila C_1-C_6, -L_E-Q-$L_{E'}$-carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18});

L_S é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 e alquinileno C_2-C_6;

cada um de R_S, $R_{S'}$ e $R_{S''}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_6, alquenila C_{2-6}, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, amino-alquila C_1-C_6, alquil(C_{1-6})-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6;

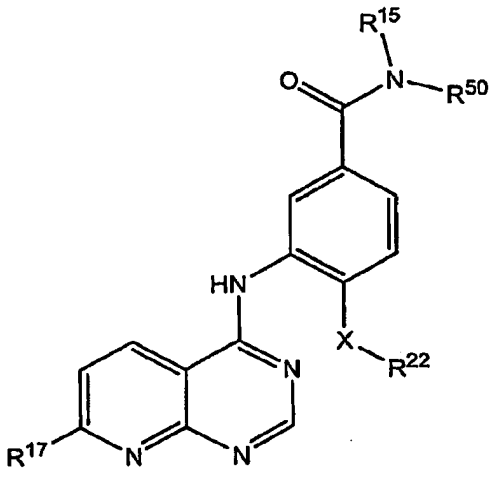
cada um de L_E e $L_{E'}$ é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6;

Q é independentemente selecionado a cada ocorrência do grupo que consiste em uma ligação, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_1-C_6, -S-, -O-, -C(O)-, -N(R_S)-, -N(R_S)C(O)-, - C(O)N(R_S)- -N(R_S)C(O)O-, -OC(O)N(R_S)-, -N(R_S)C(O)N($R_{S'}$)-, -C(=NR_S)N($R_{S'}$)-, -N($R_{S'}$)C(=NR_S)-, -S(O)-, -SO_2-, -O-SO_2-, -SO_2-O-, -O-S(O)-, -S(O)-O-, -C(O)O- e -OC(O)-;

cada um de R^{15}, R^{17}, R^{18}, R^{26}, R^{30}, R^{33}, R^{35}, R^{38}, e R^{41} é independentemente opcionalmente substituído a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, e azido; e cada fração carbociclila C_3-C_{18} e heterociclila M_3-

M_{18} em-L_E-Q-$L_{E'}$-(carbociclila C_3-C_{18}) e -L_E-Q-$L_{E'}$-(heterociclila M_3-M_{18}) é independentemente opcionalmente substituída a cada ocorrência com pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, oxo, tioxo, hidróxi, mercapto, nitro, ciano, amino, carbóxi, formila, fosfato, azido, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, tioalcóxi C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, tioalcóxi(C_1-C_6)-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carbonila, alquil(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonila, alcóxi(C_1-C_6)-carbonil-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-carboniloxi, alquil(C_1-C_6)carboniloxi-alquila C_1-C_6, alquil(C_1-C_6)-amino, alquil(C_1-C_6)-amino-alquila C_1-C_6, alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino, e alcóxi(C_1-C_6)-carbonilamino-alquila C_1-C_6.

14. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável da reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Fórmula I(f),

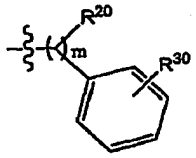


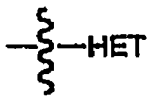
I(f)

em que:

X é selecionado do grupo que consiste em O e S;

R^{50} é selecionado do grupo que consiste em



e 

, em que HET é heterociclo opcionalmente substituído com R^{30};

R^{30} consiste em um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi, alcóxi-imino-alquila, ciano, alquilamino, haloalquil-cicloalquila e aminocarbonila;

R^{20} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

m é um número inteiro selecionado do grupo que consiste em zero e um;

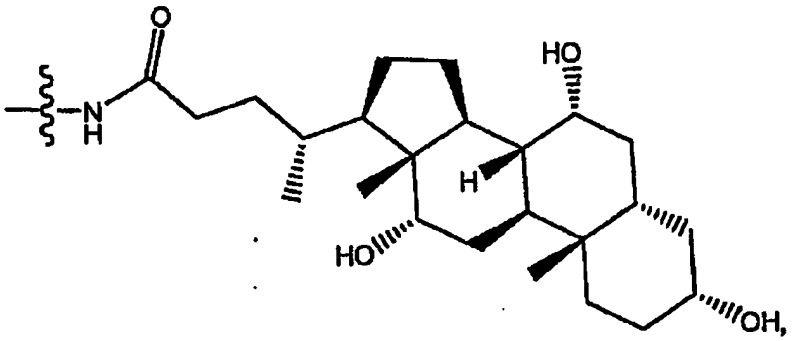
ou R^{50} e R^{15}, tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo monocíclico de 5-12 membros contendo um ou mais heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, e S; sendo o heterociclo opcionalmente substituído com pelo menos um grupo alquila; ou R^{15} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

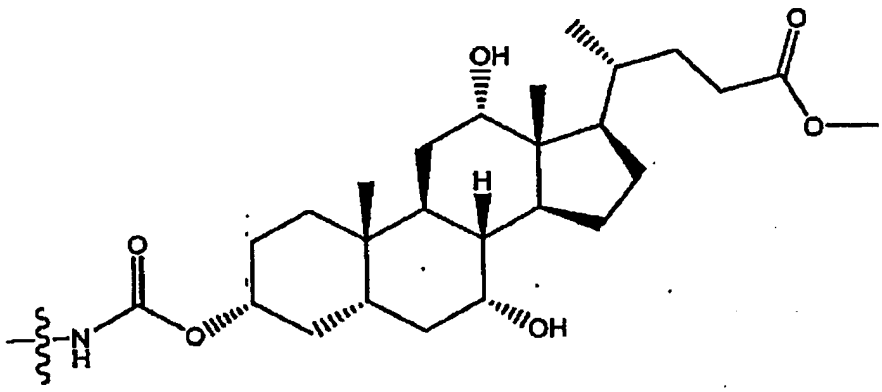
R^{17} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

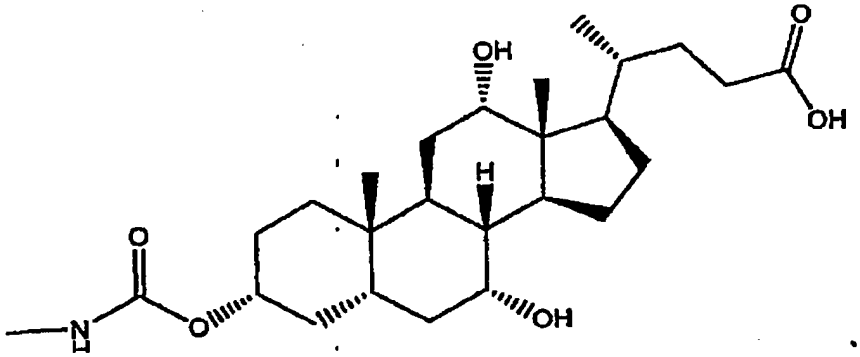
R^{22} é selecionado do grupo que consiste em arila e heterociclo; sendo R^{22} opcionalmente substituído com um ou

mais substituintes independentemente selecionados de R^{26};

R^{26} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, heteroarila, alcóxi-carbonilamino, amino, alquila, heterociclo-carbonilamino, alquil-heteroaril-amino, amino-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino, halogênio, alquil-carbonilamino, aminoalquil-carbonilamino, alquil-sulfonilamino, haloalcoxi-carbonilamino, alquil-heteroaril-amino, alquilamino, alquil-aminocarbonila, alquil-aminoalcóxi-carbonila, morfolino-alcóxi-carbonilamino, alquil-heteroaril-alcóxi-carbonilamino, alquilamino-alcóxi-carbonilamino, alquilamino-hidróxi-alcóxi-carbonilamino, dialquilamino, monoalquilamino, alcóxi-carbonilamino-imino, aminoimino, [2-(alquil-heteroaril-amino)-4-(halo-heteroaril-aminocarbonil)]-(ariltio)arilureído, heteroaril-carbonilamino, arilalquil-amino-carbonilamino, cicloalquil-amino-carbonilamino, heteroaril-alquilamino-carbonilamino, alcóxi-alquilamino-carbonilamino, arilalcóxi-carbonilamino, heteroaril-alcóxi-carbonilamino, heterociclo-alcóxi-carbonilamino, alcóxi-carbonilamino-propilamino, aril-carbonilamino, alcóxi-alquil-carbonilamino, alcóxi-arilalquil-carbonilamino, hidróxi-alquilaril-alquil-carbonilamino,

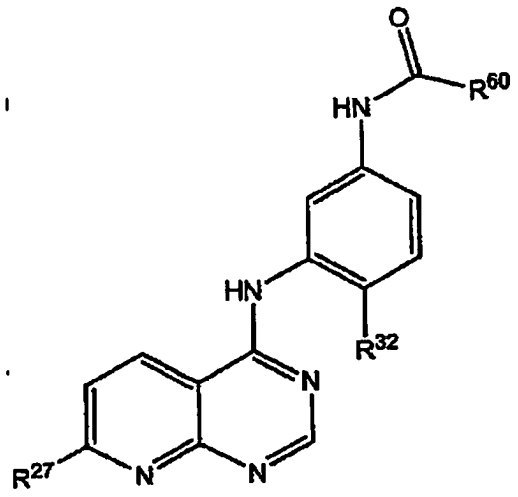






azido, alquil-aminoalquila, morfolino-carbonilamino, alquilamino-carbonilamino, arilalquil-amino-carbonilamino, e cicloalquil-alquilamino.

15. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do grupo que consiste na Formula I(g),



I(g)

em que:

R^{27} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e alquila;

R^{32} é selecionado do grupo que consiste em arilsulfanila e ariloxi; sendo R^{32} opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^{36};

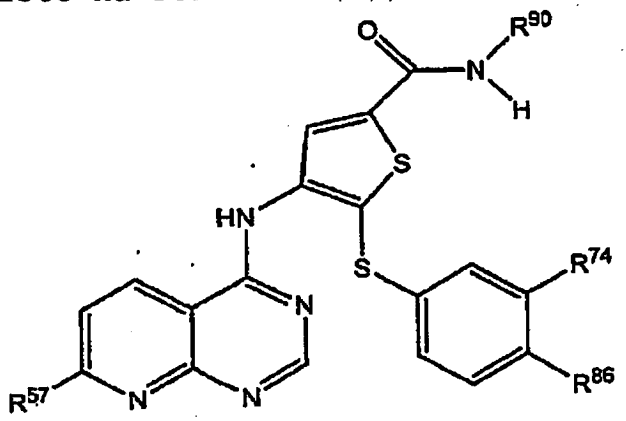
R^{36} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, amino, dialquilamino, haloalcóxi-carbonilamino, alquila, e arilalcóxi;

R^{60} é selecionado do grupo que consiste em arila e heterociclo; sendo R60 opcionalmente substituído com R^{40};

R^{40} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, dialquilamino, monoalquilamino, hidróxi, alquil-carbonilamino, e alquila.

16. Composto, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem uma fórmula selecionada do

grupo que consiste na Fórmula I(h),



I(h)

R^{57} é selecionado do grupo que consiste em alquila e hidróxi-alquila;

R^{74} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e hidróxi;

R^{86} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, haloalcóxi-carbonilamino, e amino;

R^{90} é selecionado do grupo que consiste em haloarila e arila.

17. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, tautômero ou sal, conforme definido em uma das reivindicações 1-16.

18. Uso de composto, tautômero ou sal, conforme definido em uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a inibição da replicação do vírus HCV.

19. Uso de um composto, tautômero ou sal, conforme definido em uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecção por HCV.

20. Processo de fabricação de um composto, de acordo com uma das reivindicações 1-16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas descritas em um dos esquemas 1-12.