



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

(21) BR 112021002327-5 A2



(22) Data do Depósito: 09/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 04/05/2021

(54) **Título:** DERIVADOS DE 6-(4-AMINO-3-METIL-2-OXA-8-AZAESPIRO[4,5]DECAN-8-IL)-3-(2,3-DICLOROFENIL)-2-METILPIRIMIDIN-4(3H)-ONA E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO INIBIDORES DE PTPN11(SHP2) PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

(51) **Int. Cl.:** C07D 491/10; C07D 401/04; A61K 31/513; A61K 31/438; A61P 35/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 10/08/2018 US 62/717,588; 30/11/2018 US 62/773,921.

(71) **Depositante(es):** NAVIRE PHARMA, INC..

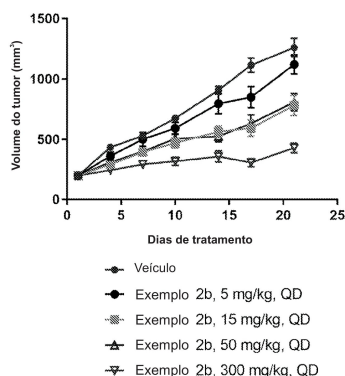
(72) **Inventor(es):** PHILIP JONES; BARBARA CZAKO; CHRISTOPHER L. CARROLL; PIJUS MANDAL; JASON CROSS.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019045903 de 09/08/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2020/033828 de 13/02/2020

(85) **Data da Fase Nacional:** 08/02/2021

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE 6-(4-AMINO-3-METIL-2-OXA8-AZAESPIRO[4,5]DECAN-8-IL)-3-(2,3-DICLOROFENIL)-2-METILPIRIMIDIN-4(3H)-ONA E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO INIBIDORES DE PTPN11(SHP2) PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER. A presente invenção refere-se a derivados de 6-(4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e compostos relacionados que são úteis como inibidores de PTPN11 (SHP2) para o tratamento ou prevenção de câncer e outras doenças mediadas por PTP. Um composto preferido é, por exemplo, 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-azaespiro[4,5]decan-8-il)-3-(Ra)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (exemplo 18b) com uma IC50 de 3 nM em um ensaio de inibição de enzima PTPN11-E76K mutante.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “**DERIVADOS DE 6-(4-AMINO-3-METIL-2-OXA-8-AZAESPIRO[4,5]DECAN-8-IL)-3-(2,3-DICLOROFENIL)-2-METILPIRIMIDIN-4(3H)-ONA E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO INIBIDORES DE PTPN11(SHP2) PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER**”.

REFERÊNCIAS CRUZADAS AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório dos EUA No. 62 / 717.588, depositado em 10 de agosto de 2018 e do Pedido Provisório dos EUA No. 62 / 773.921, depositado 30 de novembro de 2018, cada um dos quais é incorporado neste documento por referência em sua totalidade e para todos os fins.

DECLARAÇÃO QUANTO AOS DIREITOS AS INVENÇÕES FEITAS SOB PESQUISA E DESENVOLVIMENTO PATROCINADOS PELO GOVERNO FEDERAL

[002] NÃO APLICÁVEL

REFERÊNCIA A UMA “LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS”, UMA TABELA OU UM APÊNDICE DE LISTAGEM DE COMPUTADOR APRESENTADOS EM UM DISCO COMPACTO

[003] NÃO APLICÁVEL

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] A presente invenção refere-se a compostos e compostos com base em pirimidinonas e sua aplicação como produtos farmacêuticos para o tratamento de doenças. Métodos de inibição da atividade de PTPN11 (SHP2) em um indivíduo humano ou animal também são fornecidos para o tratamento de doenças tais como câncer, incluindo leucemia e melanoma e cânceres de mama, pulmão e cólon.

[005] A fosforilação da tirosila regula os processos celulares humanos desde a diferenciação celular até o crescimento e apoptose e outros. A fosforilação da tirosila é regulada pelas proteínas tirosina quinases (PTK) e proteínas tirosina fosfatases (PTP). É considerado que a

quebra da regulação governada pela atividade PTK e PTP pode levar ao câncer. Os inibidores de PTK têm sido desenvolvidos como potenciais agentes terapêuticos para o câncer. Estudos recentes também descrevem um papel para PTPs na regulação celular. (AJ Barr et al. *Cell* 2009, 136, 352-363. JN Andersen et al *Mol. Cell. Biol.* 2001, 21, 7117-7136).

[006] A proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 11 (PTPN 11, também conhecida como Src Homology-2 phosphatase (SHP2)) é uma proteína tirosina fosfatase não receptora codificada pelo gene PTPN11. Este PTP contém dois domínios em tandem de homologia 2 de Src (SH2), que funcionam como domínios de ligação de fosfo-tirosina, um domínio catalítico e uma cauda C-terminal. No estado basal, a proteína tipicamente existe em uma conformação inativa e auto-inibida com o domínio SH2 N-terminal bloqueando o sítio ativo. Quando estimulada por transdução de sinal mediada por citocinas e a ligação do fator de crescimento de proteínas fosforiladas aos domínios SH2, a autoinibição é liberada, tornando o sítio ativo disponível para defosforilação de substratos de PTPN 11 (MG Mohl, BG Neel, *Curr. Opin. Genetics Dev.* 2007, 17, 23 30. KS Grossmann, *Adv. Cancer Res.* 2010, 106, 53-89. WQ Huang et. al. *Curr. Cancer Drug Targets* 2014, 14, 567-588. C. Gordon et. al. *Cancer Metastasis Rev.* 2008, 27, 179-192.).

[007] Mutações na linhagem germinativa e somática em PTPN11 têm sido relatadas em várias doenças humanas resultando em ganho de função na atividade catalítica, incluindo Síndrome de Noonan e Síndrome de Leopard; assim como cânceres múltiplos, tais como leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma, síndrome mielodisplásica, leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células B, melanoma, leucemia mieloide aguda e cânceres de mama, pulmão e cólon (MG Mohl, BG Neel, *Curr. Opin. Genetics. Dev.* 2007, 17, 23 30). Estudos recentes demons-

traram que mutações únicas em PTPN11 são capazes de induzir a síndrome de Noonan, doença mieloproliferativa tipo JMML e leucemia aguda em camundongos. Essas mutações interrompem a auto-inibição entre os domínios N-SH2 e o sítio catalítico, permitindo o acesso constitutivo de substratos ao sítio catalítico da enzima (E. Darian et al, *Proteins*, 2011, 79, 1573-1588. ZH Yu et al, *JBC*, 2013, 288, 10472, W Qiu et al *BMC Struct. Biol.* 2014, 14, 10).

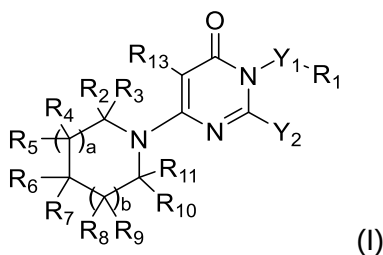
[008] PTPN11 é amplamente expresso na maioria dos tecidos e desempenha um papel regulatório em vários eventos de sinalização celular que são importantes para uma diversidade de funções celulares que incluem a proliferação, diferenciação, manutenção do ciclo celular, transição EMT, ativação mitogênica, controle metabólico, regulação da e migração celular, através de várias vias de sinalização, incluindo as vias Ras-MAPK, JAK-STAT ou PI3K-AKT (Tajan, M. et. al. *Eur. J. Medical Genetics*, 2015, 58, 509-525. Prahallad, A. et al. *Cell Reports*, 2015, 12, 1978-1985).

[009] Além disso, há evidências crescentes de que PTPN11/ SHP2 está implicado na evasão imunológica durante a tumorigênese e, portanto, um inibidor de SHP2 poderia estimular a resposta imunológica em pacientes com câncer (*Cancer Res.* 1 de fevereiro de 2015; 75 (3): 508-18. T Yokosuka T, *J Exp Med.* 2012, 209 (6), 1201. S Amarnath *Sci Transl Med.* 201 1, 3, 11ra120. T Okazaki, *PNAS* 2001, 98:24, 13866-71).

[0010] Novos compostos e composições farmacêuticas, alguns dos quais foram descobertos inibir PTPN11 (SHP2), foram descobertos, juntamente com métodos de síntese e uso dos compostos, incluindo métodos para o tratamento de doenças mediadas por PTP em um paciente por administração os compostos.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0011] Em certas modalidades da presente invenção, os compostos são representados pela Fórmula I:



ou um sal ou tautômero dessa, em que os subscritos a e b, Y₁, Y₂, e R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ e R₁₃ são como fornecidos aqui.

[0012] Em certas modalidades, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que inclui um composto que possui a Fórmula I, junto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0013] Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos de inibição da atividade de PTPN11 (SHP2) em um indivíduo humano ou animal para o tratamento de doenças tais como câncer, incluindo leucemia e melanoma e cânceres de mama, pulmão e cólon.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0014] A FIG. 1 mostra uma inibição do crescimento do tumor dependente da dose por 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 2b) no modelo de xenoenxerto KYSE520.

[0015] FIG. 2 mostra uma inibição do crescimento tumoral dependente da dose por 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 10b) no modelo de xenoenxerto KYSE520.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

I. GERAL

[0016] Certos compostos de Fórmula I aqui descritos podem possuir atividade inibidora de PTPN11 útil e podem ser usados no tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição em que PTPN11 desempenha um papel ativo. Assim, em um aspecto amplo, certas modalidades também fornecem composições farmacêuticas que compreendem um ou

mais compostos aqui descritos juntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável, assim como métodos de preparação e uso dos compostos e composições. Certas modalidades fornecem métodos para inibir PTPN11. Outras modalidades fornecem métodos para tratar um distúrbio mediado por PTPN11 em um paciente que necessite de tal tratamento, compreendendo a administração ao dito paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou composição de acordo com a presente invenção. Também é fornecido o uso de certos compostos aqui descritos para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição melhorada pela inibição de PTPN11. Em particular, a doença medida por PTPN11 é o câncer.

II. DEFINIÇÕES

[0017] Como usadas aqui, as expressões abaixo têm os significados indicados.

[0018] Quando faixas de valores são descritas e a notação "de n_1 a n_2 " ou "entre n_1 e n_2 " é usada, onde n_1 e n_2 são os números, a menos que especificado de outra forma, esta notação pretende incluir os próprios números e o intervalo entre eles. Este intervalo pode ser integral ou contínuo entre e incluir os valores finais. A título de exemplo, o intervalo "de 2 a 6 carbonos" pretende incluir dois, três, quatro, cinco e seis carbonos, uma vez que os carbonos vêm em unidades inteiras. Compare, a título de exemplo, o intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que pretende incluir 1 μM , 3 μM e tudo entre até qualquer número de algarismos significativos (por exemplo, 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

[0019] A expressão "cerca de", como usada aqui, pretende qualificar os valores numéricos que ele modifica, denotando tal valor como variável dentro de uma margem de erro. Quando nenhuma margem de erro particular, tal como um desvio padrão para um valor médio dado em um gráfico ou tabela de dados, é citado, a expressão "cerca de" deve ser entendida como significando aquele intervalo que englobaria o valor

citado e o intervalo que seria incluído pelo arredondamento para cima ou para baixo daquele número, levando em consideração os números significativos.

[0020] A expressão "acila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a uma carbonila ligada a uma alquenila, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterociclo ou qualquer outra porção onde o átomo ligado a carbonila é carbono. Um grupo "acetila" se refere a um grupo -C(O)CH_3 . Um grupo "alquilcarbonila" ou "alcanoila" se refere a um grupo alquila acoplado a porção molecular parental através de um grupo carbonila. Exemplos de tais grupos incluem metilcarbonila e etilcarbonila. Exemplos de grupos acila incluem formila, alcanoila e aroila.

[0021] A expressão "alquenila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que possui uma ou mais ligações duplas e contém de 2 a 20 átomos de carbono. Em certas modalidades, a dita alquenila compreenderá de 2 a 6 átomos de carbono. A expressão "alquenileno" se refere a um sistema de ligação dupla de carbono-carbono ligado em duas ou mais posições, como etenileno $\text{[(-CH=CH -), (-C::C-)]}$. Exemplos de radicais alquenila adequados incluem etenila, propenila, 2-metilpropenila, 1, 4-butadienila e similares. A menos que especificado de outra forma, a expressão "alquenila" pode incluir grupos "alquenileno".

[0022] A expressão "alquinila" se refere a um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada com pelo menos 2 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla e que possui o número de átomos de carbono indicado (isto é, C_{2-6} significa de dois a seis carbonos). Alquinila pode incluir qualquer número de carbonos, tais como C_2 , C_{2-3} , C_{2-4} , C_{2-5} , C_{2-6} , C_{2-7} , C_{2-8} , C_{2-9} , C_{2-10} , C_3 , C_{3-4} , C_{3-5} , C_{3-6} , C_4 , C_{4-5} , C_{4-6} , C_5 , C_{5-6} e C_6 . Exemplos de grupos alquinila incluem, mas não estão limitados a, acetilenila, propinila, 1-butinila, 2-butinila, butadi-inila, 1-pentinila, 2-pen-

tinial, isopentinila, 1,3-pentadi-inila, 1, 4-pentadi-inila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila 1, 3-hexadi-inila, 1, 4-hexadi-inila, 1, 5-hexadinila, 2,4-hexadi-inila ou 1,3,5-hexatri-inila.

[0023] A expressão "alcoxila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um radical de éter alquílico, em que a expressão alquila é como definida abaixo. Exemplos de radicais de éter alquílico adequados incluem metoxila, etoxila, n-propoxila, isopropoxila, n-butoxila, iso-butoxila, sec-butoxila, terc-butoxila e similares.

[0024] A expressão "alquila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um radical alquila de cadeia linear ou ramificada que contém de 1 a 20 átomos de carbono. Em certas modalidades, a dita alquila compreenderá de 1 a 10 átomos de carbono. Em outras modalidades, a dita alquila compreenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Os grupos alquila são opcionalmente substituídos como definido aqui. Exemplos de radicais alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, iso-amila, hexila, octia, nonila e similares. A expressão "alquileno", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo alifático saturado derivado de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada acoplado em duas ou mais posições, tal como metileno ($-\text{CH}_2-$). A menos que especificado de outra forma, a expressão "alquila" pode incluir grupos "alquileno".

[0025] A expressão "alquilamino", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo alquila ligado à porção molecular parental através de um grupo amino. Os grupos alquilamino adequados podem ser mono- ou dialquilados, formando grupos tais como, por exemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino e similares.

[0026] A expressão "alquiltio", como usada aqui, sozinha ou em

combinação, se refere a um radical alquil tioéter (R-S-) em que a expressão alquila é como definida acima e em que o enxofre pode ser unicamente ou duplamente oxidado. Exemplos de radicais alquil tioéter adequados incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonila, etanosulfinila e similares.

[0027] As expressões "amido" e "carbamoila", como usados aqui, sozinhos ou em combinação, referem-se a um grupo amino conforme descrito abaixo ligado à fração molecular parental através de um grupo carbonil, ou vice-versa. O grupo "amido", como usada aqui, inclui grupos "C-amido" e "N-amido". A expressão "C-amido", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo $-C(O)N(RR')$ com R e R' como definidos aqui ou como definidos pelos grupos "R" especificamente enumerados designados. Em algumas modalidades, o grupo "amido" inclui $-C(O)NH_2$, C_{1-4} alquilamido e $di(C_{1-4}alquil)amido$. A expressão " C_{1-4} alquilamido", como usada aqui, se refere a $-C(O)NH(C_{1-4}alquil)$, em que C_{1-4} alquila é como aqui definida. A expressão "N-amido", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo $RC(O)N(R)$ -, com R e R' como definidos aqui ou como definido pelos grupos "R" especificamente enumerados designados. A expressão "acilamino" como usada aqui, sozinha ou em combinação, abrange um grupo acila acoplado à porção parental através de um grupo amino. Um exemplo de um grupo "acilamino" é acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

[0028] A expressão "amino", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a $-NRR'$, em que R e R' são independentemente selecionados entre hidrogênio, alquila, acila, heteroalquila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído. Adicionalmente, R e R' podem se combinar para formar uma heterocicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído.

[0029] A expressão "arila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico que contém um, dois ou três anéis, em que tais sistemas de anel policíclico são fundidos entre si. A expressão "arila" abrange grupos aromáticos, tais como fenila, nafila, antracenila e fenantrila.

[0030] A expressão "arilalquenila" ou "aralquenila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à porção molecular parental através de um grupo alquenila.

[0031] A expressão "arilalcoxila" ou "aralcoxila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à porção molecular parental através de um grupo alcoxila.

[0032] A expressão "arilalquila" ou "aralquila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à porção molecular parental através de um grupo alquila.

[0033] A expressão ariloxila, como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo arila ligado à porção molecular parental através de um óxi.

[0034] A expressão "carbamato", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um éster de ácido carbâmico (-NHCOO-) que pode ser ligado à porção molecular parental a partir da extremidade de nitrogênio ou ácido e que é opcionalmente substituído conforme definido aqui.

[0035] A expressão "O-carbamila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo -OC(O)NRR' , - com R e R' como definidos aqui.

[0036] A expressão "N-carbamila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo ROC(O)NR' -, com R e R' como definidos aqui.

[0037] A expressão "carbonila", como usada aqui, quando sozinha inclui formil[-C(O)H] e em combinação é um grupo -C(O)- .

[0038] A expressão "carboxila" ou "carbóxi", como usada aqui, se refere a $-C(O)OH$ ou o ânion "carboxilato" correspondente, tal como em um sal de ácido carboxílico. Um grupo "O-carbóxi" se refere a um grupo $RC(O)O-$, onde R é como definido aqui. Um grupo "C-carbóxi" se refere a grupos $-C(O)OR$ em que R é como definido aqui.

[0039] A expressão "ciano", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a $-CN$.

[0040] A expressão "cicloalquila" ou, alternativamente, "carbociclo", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo alquila monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado ou parcialmente saturado em que cada porção cíclica contém de 3 a 12 átomos de carbonos no anel e que podem opcionalmente ser um sistema de anel benzo fundido que é opcionalmente substituído como definido aqui. A expressão "cicloalquenila" se refere a um grupo cicloalquila que possui uma ou duas ligações duplas. Em certas modalidades, a dita cicloalquila (ou cicloalquenila) compreenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila, tetra-idronaftila, indanila, octa-hidronaftila, 2,3-di-hidro-1H-indenila, adaman-tila e similares. "Bicíclico" e "tricíclico", como usados aqui, pretendem incluir ambos os sistemas de anéis fundidos, tais como deca-hidronaftaleno, octa-hidronaftaleno, assim como o tipo multicíclico (multicêntrico) saturado ou parcialmente insaturado. O último tipo de isômero é exemplificado em geral por biciclo[1,1,1]pentano, cânfora, adamantano e biciclo[3,2, 1] octano.

[0041] A expressão "éster", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo carbóxi que liga duas porções ligadas a átomos de carbono.

[0042] A expressão "éter", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo óxi que liga duas porções ligadas a átomos

de carbono.

[0043] A expressão "halo" ou "halogênio", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0044] A expressão "haloalcoxila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo haloalquila ligado à porção molecular parental através de um átomo de oxigênio.

[0045] A expressão "haloalquila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um radical alquila que possui o significado definido acima, em que um ou mais hidrogênios são substituídos por um halogênio. São abrangidos especificamente os radicais mono-haloalquila, di-haloalquila e poli-haloalquila. Um radical mono-haloalquila, por exemplo, pode ter um átomo de iodo, bromo, cloro ou flúor dentro do radical. Os radicais di-halo e poli-haloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de diferentes radicais halo. Exemplos de radicais haloalquila incluem fluormetila, difluormetila, trifluormetila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoretila, heptafluorpropila, difluoroclorometila, diclorofluormetila, difluoretila, difluorpropila, dicloroetila e dicloropropila. "Haloalquileno" se refere a um grupo haloalquila ligado em duas ou mais posições. Os exemplos incluem fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) e similares.

[0046] A expressão "heteroalquila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a uma cadeia linear ou ramificada estável, ou combinações das mesmas, totalmente saturada ou que contém entre 1 a 3 graus de insaturação, consistindo no número declarado de átomos de carbono e de um a três heteroátomos selecionados entre N, O e S, e em que os átomos de N e S podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo N pode ser opcionalmente quatemizado. O(s) heteroátomo(s) pode(m) ser colocado(s) em qualquer posição no interior do grupo heteroalquila. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos,

como, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

[0047] A expressão "heteroarila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, refere-se a um anel hetero-monocíclico insaturado de 3 a 15 membros, ou um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, em que pelo menos um dos anéis fundidos é aromático, que contém pelo menos um átomo selecionado de N, O e S. Em certas modalidades, a dita heteroarila compreenderá entre 1 a 4 heteroátomos como membros do anel. Em outras modalidades, a dita heteroarila compreenderá de 1 a 2 heteroátomos como membros do anel. Em certas modalidades, a dita heteroarila compreenderá de 5 a 7 átomos. A expressão também abrange grupos policíclicos fundidos em que os anéis heterocíclicos são fundidos com anéis de arila, em que os anéis de heteroarila são fundidos com outros anéis de heteroarila, em que anéis de heteroarila são fundidos com anéis de heterocicloalquila, ou em que os anéis heteroarila são fundidos com anéis cicloalquila. Exemplos de grupos heteroarila incluem pirrolila, pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazolila, piranila, furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, indolila, isoindolila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, quinoxalinila, quinazolinila, indazolila, benzotriazolila, benzodioxolila, benzopiraniila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzofurila, benzotienila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, tetra-hidroquinolinila, tetrazolopiridazinila, tetra-hidroisoquinolinila, tienopiridinila, furopiridinila, pirrolopiridinila e similares. Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, dibenzofuranila, acridinila, fenantridinila, xantenila e similares.

[0048] As expressões "heterocicloalquila" e, indistintamente, "heterociclo", como usadas aqui, sozinhas ou em combinação, cada uma se refere a um grupo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou

totalmente insaturado (mas não aromático) monocíclico, bicíclico ou tricíclico que contém pelo menos um heteroátomo como um membro do anel, em que cada dito heteroátomo pode ser selecionado independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em certas modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 1 a 4 heteroátomos como membros do anel. Em outras modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 1 a 2 heteroátomos como membros do anel. Em certas modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 3 a 8 membros do anel em cada anel. Em outras modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 3 a 7 membros do anel em cada anel. Em ainda outras modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 5 a 6 membros do anel em cada anel. "Heterocicloalquila" e "heterociclo" pretendem incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de membros de anel de nitrogênio terciário e sistemas de anel fundido carbocíclico e benzo fundido; adicionalmente, ambas as expressões também incluem sistemas em que um anel heterociclo é fundido a um grupo arila, conforme definido aqui ou um grupo heterociclo adicional. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem aziridinila, azetidinila, 1,3-benzodioxolila, di-hidroisoindolila, di-hidroisoquinolinila, di-hidrocinolinila, di-hidrobenzodioxinila, di-hidro[1,3]oxazolo[4,5-b] iridinila, benzotiazolila, di-hidroindolila, di-hidropiridinila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxolanila, isoindolinila, morfolinila, pirrolidinila, tetra-hidropiridinila, piperidinila, tiomorfolinila e similares. Os grupos heterociclo são opcionalmente substituídos, a menos que especificamente proibido.

[0049] A expressão "hidrazinila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a dois grupos amino unidos por uma ligação simples, ou seja, -NN-.

[0050] A expressão "hidroxila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a -OH.

[0051] A expressão "hidroxialquila", como usada aqui, sozinha ou

em combinação, se refere a um grupo hidroxila ligado à porção molecular parental através de um grupo alquila.

[0052] A expressão "imino-hidroxila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a $=N(OH)$ e $=N-O-$.

[0053] A expressão "amino inferior", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a $-NRR$, em que R e R' são independentemente selecionados entre hidrogênio e alquila inferior, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído.

[0054] A expressão "mercaptila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo $RS-$, onde R é como aqui definido.

[0055] A expressão "nitro", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a NO_2 .

[0056] As expressões "óxi" ou "oxa", como usadas aqui, sozinhas ou em combinação, se referem a $-O-$.

[0057] A expressão "oxo", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a $=O$.

[0058] A expressão "per-haloalcoxila" se refere a um grupo alcoxila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio.

[0059] A expressão "per-haloalquila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo alquila onde todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio.

[0060] A expressão "anel" ou, equivalentemente, "ciclo", como usada aqui, em referência a uma estrutura química ou uma porção dela, significa um grupo no qual cada átomo é um membro de uma estrutura cíclica comum. Um anel pode ser saturado ou insaturado, incluindo aromático, a menos que seja fornecido de outra forma, e pode ter entre 3 e 9 membros. Se o anel for um heterociclo, ele pode conter entre 1 e 4 heteroátomos ou grupos que compreendem heteroátomos selecionados entre B, N, O, S, $C(O)$, $S(O)_m$. A menos que especificamente proibido,

um anel é opcionalmente substituído.

[0061] As expressões "sulfonato", "ácido sulfônico" e "sulfônico", como usadas aqui, sozinhas ou em combinação, se referem ao grupo -SO₃H e seu ânion já que o ácido sulfônico é usado na formação de sal.

[0062] A expressão "sulfanila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a -S-.

[0063] A expressão "sulfinila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a -S(O)-.

[0064] A expressão "sulfonila", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a -S(O)₂-.

[0065] A expressão "N-sulfonamida" se refere a um grupo RS(=O)₂NR' com R e R' como definidos aqui.

[0066] A expressão "S-sulfonamido" se refere a um grupo -S(=O)₂NRR', com R e R' como definidos aqui.

[0067] A expressão "tautômero", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um de dois ou mais isômeros que se interligam rapidamente. Geralmente, essa interligação é suficientemente rápida para que um tautômero individual não seja isolado na ausência de outro tautômero. A proporção da quantidade de tautômeros pode ser dependente da composição do solvente, força iônica e pH, assim como de outros parâmetros da solução. A proporção da quantidade de tautômeros pode ser diferente em uma solução particular e no microambiente de um sítio de ligação biomolecular na dita solução. Exemplos de tautômeros que são bem conhecidos na técnica incluem tautômeros ceto / enol, enamina / imina e lactama / lactima. Exemplos de tautômeros que são bem conhecidos na técnica também incluem tautômeros 2-hidroxipiridina / 2(1H)-piridona e 2-aminopiridina / 2(1H)-iminopiridona.

[0068] As expressões "tia" e "tio", como usadas aqui, sozinhas ou em combinação, se referem a um grupo -S- ou um éter em que o oxigênio é substituído por enxofre. Os derivados oxidados do grupo tio, ou

seja sulfinila e sulfonila, estão incluídos na definição de tia e tio.

[0069] A expressão "tiol", como usada aqui, sozinha ou em combinação, se refere a um grupo -SH.

[0070] A expressão "tiocarbonila", conforme usado aqui, quando sozinha inclui tioformil C (S) H e em combinação é um grupo C (S).

[0071] A expressão "N-tiocarbamila" se refere a um grupo ROC(S)NR', com R e R' como definidos aqui.

[0072] A expressão "O-tiocarbamila" se refere a um grupo OC(S)NRR', com R e R' como definidos aqui.

[0073] A expressão "tiocianato" se refere a um grupo -CNS.

[0074] Qualquer definição aqui pode ser usada em combinação com qualquer outra definição para descrever um grupo estrutural do composto. Por convenção, o elemento final de qualquer definição é aquele que se liga à porção parental. Por exemplo, o grupo do composto de alquilamido representaria um grupo alquila acoplado à molécula parental através de um grupo amido e a expressão alcoxialquila representaria um grupo alcoxila ligado à molécula parental através de um grupo alquila.

[0075] Quando um grupo é definido como "nulo", o que significa é que o referido grupo está ausente.

[0076] A expressão "opcionalmente substituído" significa que o grupo anterior pode ser substituído ou não substituído. Quando substituídos, os substituintes de um grupo "opcionalmente substituído" podem incluir, sem limitação, um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir dos seguintes grupos ou um determinado conjunto designado de grupos, sozinhos ou em combinação: alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcanóila inferior, heteroalquila inferior, haloalquila inferior, haloalquenila inferior, haloalquinila inferior, perhaloalquila inferior, perhaloalcoxila inferior, fenila, arila, ariloxila, alcoxila in-

ferior, haloalcoxila inferior, oxo, aciloxila inferior, carbonila, carboxila, alquilcarbonila inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrogênio, halogênio, hidroxila, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfônico, silila trissubstituída, N3, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinila, tiofeno, furanila, carbamato inferior e ureia inferior. Onde estruturalmente viável, dois substituintes podem ser unidos para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido com cinco, seis ou sete membros consistindo de zero a três heteroátomos, por exemplo, formando metilenodioxila ou etilenodioxila. Um grupo opcionalmente substituído pode ser não substituído (por exemplo, -CH₂CH₃), totalmente substituído (por exemplo, -CF₂CF₃), monossubstituído (por exemplo, -CH₂CH₂F) ou substituído em um nível em qualquer lugar entre totalmente substituído e monossubstituído (por exemplo, -CH₂CF₃). Quando os substituintes são citados sem qualificação quanto à substituição, ambas as formas substituídas e não substituídas são abrangidas. Quando um substituinte é qualificado como "substituído", a forma substituída é especificamente pretendida. Além disso, diferentes conjuntos de substituintes opcionais para uma porção particular podem ser definidos conforme necessário; nesses casos, a substituição opcional será conforme definida, muitas vezes imediatamente após a frase, "opcionalmente substituído por."

[0077] A expressão R ou a expressão R', aparecendo por si só e sem uma designação de número, a menos que definido de outra forma, se refere a uma porção selecionada entre hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída. Tais grupos R e R' devem ser entendidos como opcionalmente substituídos como aqui definido. Quer um grupo R tenha uma designação numérica ou não, cada grupo R, incluindo R, R' e Rⁿ onde n = (1, 2, 3, n), cada substituinte e cada termo

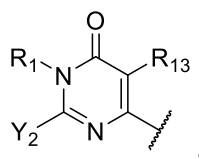
deve ser entendido como independente de todos os outros em termos de seleção de um grupo. Se qualquer variável, substituinte ou termo (por exemplo, arila, heterociclo, R, etc.) ocorrer mais de uma vez em uma fórmula ou estrutura genérica, sua definição em cada ocorrência é independente da definição em todas as outras ocorrências. Os versados na técnica reconhecerão ainda que certos grupos podem estar ligados a uma molécula parental ou podem ocupar uma posição em uma cadeia de elementos de qualquer extremidade conforme escrito. Por exemplo, um grupo assimétrico tal como $-C(O)N(R)-$ pode ser ligado à fração parental no carbono ou no nitrogênio.

[0078] A expressão "ligação" se refere a uma ligação covalente entre dois átomos, ou duas porções, quando os átomos unidos pela ligação são considerados parte de uma subestrutura maior. Uma ligação pode ser simples, dupla ou tripla, a menos que especificado de outra forma. Uma linha tracejada entre dois átomos em um desenho de uma molécula indica que uma ligação adicional pode estar presente ou ausente naquela posição.

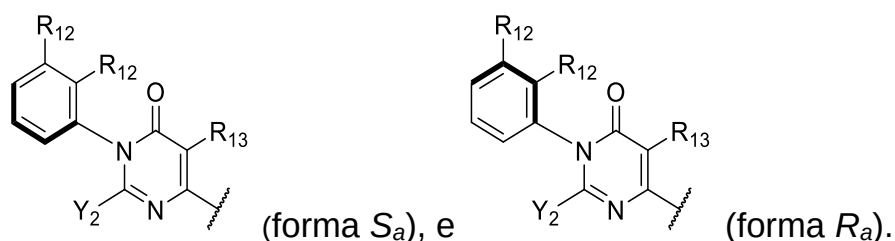
[0079] Centros assimétricos existem nos compostos aqui divulgados. Esses centros são designados pelos símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração dos substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Deve ser entendido que a invenção abrange todas as formas isoméricas estereoquímicas, incluindo as formas diastereoisoméricas, enantioméricas e epiméricas, bem como os isômeros d e os isômeros l e suas misturas. Os estereoisômeros individuais de compostos podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente que contêm centros quirais ou por preparação de misturas de produtos enantioméricos seguidos por separação, tal como conversão em uma mistura de diastereoisômeros seguida por separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta de enantiômeros em colunas cromatográficas quirais ou qualquer outro

método apropriado conhecido na técnica. Os compostos de partida de estereoquímica particular ou estão disponíveis comercialmente ou podem ser feitos e resolvidos por técnicas conhecidas. Além disso, os compostos descritos aqui podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui todos os isômeros *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, *entgegen* (*E*) e *zusammen* (*Z*), assim como as suas misturas apropriadas. Além disso, os compostos podem existir como tautômeros; todos os isômeros tautoméricos são fornecidos por esta invenção. Além disso, os compostos divulgados neste documento podem existir em formas não solvatadas, assim como solvatadas, com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água, etanol e similares. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas.

[0080] Isômeros conformacionais existem nos compostos aqui descritos. Quando R_1 é arila ou heteroarila na fórmula:



o grupo arila ou heteroarila podem estar orientados em conformações diferentes em relação à porção de pirimidinona, como representado por:



Essas fórmulas são designadas pelos símbolos " S_a " ou " R_a ", dependendo da conformação do grupo arila ou heteroarila em relação à porção de pirimidinona. Exemplos de formas " S_a " e " R_a " podem ser encontrados nos Exemplos 1 a 20.

[0081] A expressão "doença", como usada aqui, é pretendida ser geralmente sinônimo e é usado alternativamente com as expressões

"distúrbio", "síndrome" e "condição" (como em condição médica), em que todas refletem uma condição anormal do corpo humano ou do animal ou de uma de suas partes que prejudica o funcionamento normal, é tipicamente manifestada por sinais e sintomas distintos e faz com que o ser humano ou animal tenha uma duração ou qualidade de vida reduzidas.

[0082] A expressão "terapia de combinação" significa a administração de dois ou mais agentes terapêuticos para tratar uma condição terapêutica ou distúrbio descritos na presente descrição. Tal administração abrange a coadministração destes agentes terapêuticos de uma maneira substancialmente simultânea, tal como em uma única cápsula com uma proporção fixa de ingredientes ativos ou em múltiplas cápsulas separadas para cada ingrediente ativo. Além disso, tal administração também abrange o uso de cada tipo de agente terapêutico de maneira sequencial. Em qualquer dos casos, o regime de tratamento proporcionará efeitos benéficos da combinação de fármacos no tratamento das condições ou distúrbios aqui descritos.

[0083] "Inibidor de PTPN11" é usado aqui para se referir a um composto que exibe uma IC_{50} em relação à atividade de PTPN11 de não mais do que cerca de 100 μM e mais tipicamente não mais do que cerca de 50 μM , conforme medido no ensaio de PTPN11 descrito geralmente aqui. " IC_{50} " é aquela concentração de inibidor que reduz a atividade de uma enzima (por exemplo, PTPN11) para a metade do nível máximo. Certos compostos aqui descritos foram descobertos inibição contra PTPN11. Em certas modalidades, os compostos exibirão uma IC_{50} em relação a PTPN11 de não mais do que cerca de 50 μM ; em outras modalidades, os compostos exibirão uma IC_{50} em relação ao PTPN11 de não mais do que cerca de 10 μM ; em ainda outras modalidades, os compostos exibirão uma IC_{50} com respeito a PTPN11 de não mais do que cerca de 1 μM ; em ainda outras modalidades, os compostos exibirão

uma IC₅₀ em relação ao PTPN11 de não mais do que cerca de 200 nM, conforme medido no ensaio de PTPN11 aqui descrito.

[0084] A frase "terapeuticamente eficaz" pretende qualificar a quantidade de ingredientes ativos usados no tratamento de uma doença ou distúrbio ou na efetivação de um ponto final clínico.

[0085] A expressão "terapeuticamente aceitável" se refere aos compostos (ou sais, profármacos, tautômeros, formas zwitteriônicas, etc.) que são adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade indevida, irritação e resposta alérgica, são proporcionais com uma relação benefício/risco razoável e são eficazes para o uso pretendido.

[0086] Conforme usado aqui, a referência a "tratamento" de um paciente pretende incluir a profilaxia. O tratamento também pode ser de natureza preventiva, ou seja, pode incluir a prevenção de doenças. A prevenção de uma doença pode envolver proteção completa contra a doença, por exemplo, como no caso da prevenção da infecção por um patógeno, ou pode envolver a prevenção da progressão da doença. Por exemplo, a prevenção de uma doença pode não significar o encerramento completo de qualquer efeito relacionado com as doenças em qualquer nível, mas em vez disso, pode significar a prevenção dos sintomas de uma doença em um nível clinicamente significativo ou detectável. A prevenção de doenças também pode significar a prevenção da progressão de uma doença para um estágio posterior da doença.

[0087] A expressão "paciente" é geralmente sinônimo da expressão "indivíduo" e inclui todos os mamíferos, incluindo humanos. Exemplos de pacientes incluem humanos, gado, tal como vacas, cabras, ovelhas, porcos e coelhos e animais de companhia, tais como cães, gatos, coelhos e cavalos. De preferência, o paciente é um humano.

[0088] A expressão "profármaco" se refere a um composto que se

torna mais ativo *in vivo*. Certos compostos aqui descritos também podem existir como profármacos. Os profármacos dos compostos aqui descritos são formas modificadas estruturalmente do composto que rapidamente sofrem alterações químicas sob condições fisiológicas para fornecer o composto. Além disso, os profármacos podem ser convertidos no composto por métodos químicos ou bioquímicos em um ambiente *ex vivo*. Por exemplo, os profármacos podem ser convertidos lentamente em um composto quando colocados em um reservatório de adesivo transdérmico com uma enzima ou reagente químico adequados. Os profármacos são geralmente úteis porque, em algumas situações, podem ser mais fáceis de administrar do que o composto ou o medicamento original. Eles podem, por exemplo, estar biodisponíveis por administração oral, ao passo que o medicamento original não está. O profármaco também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco original. Uma grande variedade de derivados de profármaco são conhecidos na técnica, tais como aqueles que dependem de clivagem hidrolítica ou ativação oxidativa do profármaco. Um exemplo, sem limitação, de um profármaco seria um composto que é administrado como um éster (o "profármaco"), mas então é metabolicamente hidrolisado no ácido carboxílico, a entidade ativa. Exemplos adicionais incluem derivados de peptidila de um composto.

[0089] Os compostos aqui descritos podem existir como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui os compostos listados acima na forma de sais, incluindo sais de adição ácida. Os sais adequados incluem aqueles formados com ácidos orgânicos e inorgânicos. Esses sais de adição ácida serão normalmente farmacêuticamente aceitáveis. No entanto, os sais de sais não farmacêuticamente aceitáveis podem ser úteis na preparação e purificação do composto em ques-

tão. Os sais de adição básica também podem ser formados e ser farmacologicamente aceitáveis.

[0090] A expressão "sal terapeuticamente aceitável", como usada aqui, representa sais ou formas zwitteriônicas dos compostos aqui descritos que são solúveis ou dispersíveis em água ou óleo e terapeuticamente aceitáveis como definido aqui. Os sais podem ser preparados durante o isolamento e a purificação finais dos compostos ou separadamente pela reação do composto apropriado na forma de base livre com um ácido adequado. Sais de adição ácida representativos incluem acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digliconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, hidriodeto, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartarato, L-tartarato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato (p-tosilato) e undecanoato. Além disso, os grupos básicos nos compostos aqui divulgados podem ser quaternizados com cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; e brometos de benzila e fenetila. Exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição terapeuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, e ácidos fosfóricos e orgânicos, tais como oxálico, maleico, succínico e cítrico. Os sais também podem ser formados pela coordenação dos compostos com um metal alcalino ou íon alcalino-terroso. Portanto, a presente invenção contempla os sais de sódio, potássio, magnésio e

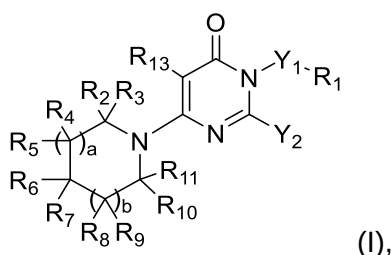
cálcio dos compostos aqui descritos e similares.

[0091] Os sais de adição básica podem ser preparados durante o isolamento e purificação final dos compostos pela reação de um grupo carboxila com uma base adequada, tal como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion de metal ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os cátions de sais terapeuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, assim como cátions de amina quaternária não tóxica, como amônia, tetrametilamônia, tetraetilamônia, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolino, diciclohexilamina, procaína, dibenzilamina, *N,N*-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina, e *N,N'*-dibenziletlenodiamina. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição básica incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina e piperazina.

[0092] Um sal de um composto pode ser feito pela reação do composto apropriado na forma de base livre com o ácido apropriado.

III. COMPOSTOS

[0093] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto representado pela Fórmula I:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

subscrito a é 0 ou 1;

subscrito b é 0 ou 1;

Y_1 é uma ligação direta ou $CR_{17}R_{18}$;

Y_2 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, amino, C_{1-4} alquilC(O)O-, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila e um grupo heteroarila que possui 5 a 10 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S; a dita arila ou heteroarila de R_1 é opcionalmente substituída com 1 a 5 grupos R_{12} selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, e $S(O)_2R_{14}$;

R_2 , R_3 , R_{10} e R_{11} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, e C_{3-8} cicloalquila.

R_4 , R_5 , R_8 R_9 são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, amino, hidróxi, C_{3-8} cicloalquila, halo e C_{1-4} alquilamino;

R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila, e C_{1-4} alquilamino;

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo, e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um a cinco grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila;

ou R_6 e R_7 juntos com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros, que possui 0 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do

anel 3 selecionados independentemente entre N, C(O), O e S(O)_m;

subscrito m é 0, 1 ou 2;

o dito anel saturado ou insaturado formado por R₆ e R₇ é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

quaisquer dois grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ podem formar um anel com 5 a 6 membros, possuindo 0 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S;

quaisquer dois grupos R₂, R₄, R₆, R₈, e R₁₀ podem formar uma ligação direta ou uma ponte com 1 ou 2 átomos de carbono;

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉, -C(O)NR₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈cicloalquila, arila, heterociclila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P, heteroarila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P; em que o subscrito q é um número inteiro entre 0 a 6; e em que a arila, heteroarila, heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano e oxo;

R₁₄, R₁₅ e R₁₆ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀aril e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados indepen-

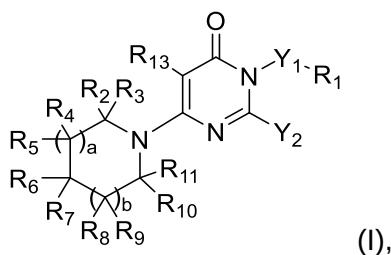
dentemente do grupo que consiste em amido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcóxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

R₁₇ e R₁₈ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila e CF₃;

R₁₉ e R₂₀ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila; e

cada R₂₁ é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila.

[0094] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um composto representado pela Fórmula I:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

subscrito a é 0 ou 1;

subscrito b é 0 ou 1;

Y₁ é uma ligação direta ou CR₁₇R₁₈;

Y₂ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, amino, C₁₋₄alquilC(O)O-, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

R₁ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila e um grupo heteroarila que possui 5 a 10 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S; a dita arila ou heteroarila de R₁ é opcionalmente substituída com 1 a 5 grupos R₁₂ selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋

4alcoxila, C₁₋₄hidroxialquila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, e S(O)₂R₁₄;

R₂, R₃, R₁₀ e R₁₁ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, e C₃₋₈cicloalquila.

R₄, R₅, R₈ R₉ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, amino, hidróxi, C₃₋₈cicloalquila, halo e C₁₋₄alquilamino;

R₆ é selecionado do grupo que consiste em amino, C₁₋₄aminoalquila, e C₁₋₄alquilamino;

R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo, e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um a cinco grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila; ou

R₆ e R₇ juntos com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros, que possui 0 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel 3 selecionados independentemente entre N, C(O), O e S(O)_m;

subscrito m é 0, 1 ou 2;

o dito anel saturado ou insaturado formado por R₆ e R₇ é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

quaisquer dois grupos R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} podem formar um anel com 5 a 6 membros, possuindo 0 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S;

quaisquer dois grupos R_2 , R_4 , R_6 , R_8 , e R_{10} podem formar uma ligação direta ou uma ponte com 1 ou 2 átomos de carbono;

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila, $-NH-NHR_{19}$, $-NHR_{19}$, $-OR_{19}$, $-NHC(O)R_{19}$, $-NHC(O)NHR_{19}$, $-NHS(O)_2NHR_{19}$, $-NHS(O)_2R_{19}$, $-C(O)OR_{19}$, $-C(O)NR_{19}$, R_{20} , $-C(O)NH(CH_2)_qOH$, $-C(O)NH(CH_2)_qR_{21}$, $-C(O)R_{21}$, $-NH_2$, $-OH$, $-S(O)_2NR_{19}R_{20}$, C_{3-8} cicloalquila, arila, heterociclila que possui 1a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P, heteroarila que possui 1a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P; em que o subscrito q é um número inteiro entre 0 a 6; e em que a arila, heteroarila, heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, $-OH$, $-NH_2$, $-OR_{21}$, halo, ciano e oxo;

R_{14} , R_{15} e R_{16} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{6-10} aril e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila;

R_{17} e R_{18} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila e CF_3 ;

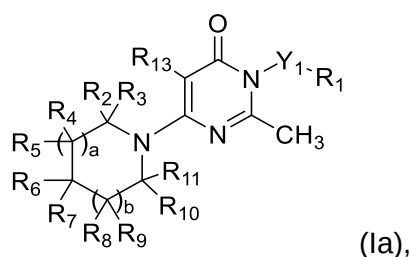
R_{19} e R_{20} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{3-6} cicloalquila; e

cada R_{21} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, $-OH$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{3-6} cicloalquila.

[0095] Em algumas modalidades da Fórmula I, Y_1 é uma ligação direta. Em alguns modalidades, Y_1 é $CR_{17}R_{18}$. Em algumas modalidades, R_{17} e R_{18} são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila e CF_3 . Em algumas modalidades, R_{17} e R_{18} são, cada um, independentemente, hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, Y_1 é $-CH_2$.

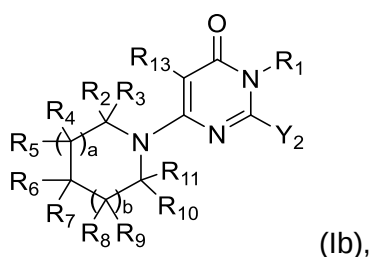
[0096] Em algumas modalidades da Fórmula I, Y_2 é C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, Y_2 é metila.

[0097] Em algumas modalidades, o composto é representado pela Fórmula Ia:



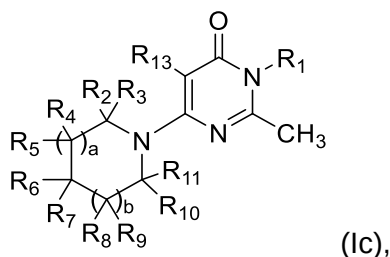
em que os subscritos a e b, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{13} são como definidos e descritos aqui.

[0098] Em algumas modalidades, o composto é representado pela Fórmula Ib:



em que os subscritos a e b, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , e R_{13} são como definidos e descritos aqui.

[0099] Em algumas modalidades, o composto é representado pela Fórmula Ic:



em que os subscritos a e b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, e R₁₃ são como definidos e descritos aqui.

[00100] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, os subscritos a e b são cada um 1.

[00101] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila, C₃₋₈cicloalquila, heterociclila com 3 a 6 membros que possui 1-3 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S; em que a heterociclila e cicloalquila são substituídas com 0 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano e oxo. Em algumas modalidades, R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila e C₃₋₈cicloalquila. Em algumas modalidades, R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, e C₁₋₆haloalquila. Em algumas modalidades, R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁₋₄alquila, e C₁₋₄haloalquila. Em algumas modalidades, R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em -CH₂OH, CF₂OH, e -CHFOH. Em algumas modalidades, R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, Cl, Br, metila e CF₃. Em algumas modalidades, R₁₃ é hidrogênio. Em algumas modalidades, R₁₃ é Cl. Em algumas modalidades, R₁₃ é Br. Em algumas modalidades, R₁₃ é metila. Em algumas modalidades, R₁₃ é CF₃.

[00102] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila e um

grupo heteroarila com 5 a 9 membros que possui 1 a 4 grupos de heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S; e é opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$ e $S(O)_2R_{14}$.

[00103] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e um grupo heteroarila com 5 a 9 membros que possui 1 a 4 grupos de heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O, e S; e é opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, e $S(O)_2R_{14}$; e R_{14} , R_{15} e R_{16} são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquil, C_{3-8} cicloalquil, C_{6-10} arila e heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amido, amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00104] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e um

grupo heteroarila com 5 a 9 membros que possui 1 a 4 grupos de heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O, e S; e é opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos R_{12} grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, ciano, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}hidroxialquila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$, $C_{3-8}cicloalquila$, $C_{3-8}cicloalquenila$, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, e $S(O)_2R_{14}$; e R_{14} , R_{15} e R_{16} são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, $C_{1-4}alquila$, $C_{3-8}cicloalquila$, $C_{6-10}arila$ e heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e $C_{1-4}alquila$.

[00105] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib, e Ic, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$ e OR_{14} .

[00106] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$ e OR_{14} ; e R_{14} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $C_{1-4}alquila$, $C_{3-8}cicloalquila$,

C₆₋₁₀arila e heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00107] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; e R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀arila e heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00108] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; e R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00109] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que

possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R_{12} grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} ; e R_{14} é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila.

[00110] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} ; e R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00111] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} ; e R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos

como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00112] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; e R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00113] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; e R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido e C₁₋₄alquila.

[00114] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que

possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} aminoalquila.

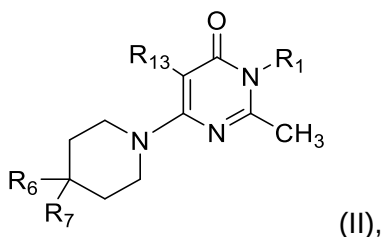
[00115] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_2 , R_3 , R_{10} e R_{11} são independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em certas modalidades, R_2 , R_3 , R_{10} e R_{11} são cada um hidrogênio.

[00116] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_4 , R_5 , R_8 e R_9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, amino, hidróxi, C_{3-8} cicloalquila e C_{1-4} alquilamino. Em certas modalidades, R_4 , R_5 , R_8 e R_9 são independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila. Em certas modalidades, R_4 , R_5 , R_8 e R_9 são, cada um, hidrogênio.

[00117] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} aminoalquila; e R_4 , R_5 , R_8 e R_9 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, amino, hidróxi, C_{3-6} cicloalquila e C_{1-4} alquilamino.

[00118] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia, Ib e Ic, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são, cada um, hidrogênio.

[00119] Em algumas modalidades, o composto é representado pela Fórmula II:



em que R_1 , R_6 , R_7 e R_{13} são como definidos e aqui descritos.

[00120] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila e C_{1-4} alquilamino; e R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituído com um a três substituintes selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila. Em algumas modalidades, R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila e C_{1-4} alquilamino; e R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila.

[00121] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila e metilamina. Em algumas modalidades, R_6 é amino ou C_{1-4} aminoalquila. Em certas modalidades, R_6 é amino, aminometila ou metilamina. Em certas modalidades, R_6 é amino ou aminometila. Em certas modalidades, R_6 é amino. Em certas modalidades, R_6 é aminometila.

[00122] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C_{1-4} alquila,

C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituída com um ou dois grupos selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila. Em algumas modalidades, R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros. Em algumas modalidades, R₇ é hidróxi, C₁₋₄alquila ou C₁₋₄hidroxialquila. Em certas modalidades, R₇ é C₁₋₄alquila. Em certas modalidades, R₇ é metila. Em certas modalidades, R₇ é etila.

[00123] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ é C₁₋₄aminoalquila; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituída com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00124] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ é aminometila; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros.

[00125] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ é amino; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituída com um a três grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00126] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ é amino; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila

com 5 a 6 membros.

[00127] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ é amino; e R₇ é C₁₋₄hidroxialquila. Em algumas modalidades, R₆ é amino; e R₇ é hidroximetila. Em algumas modalidades, R₆ é amino; e R₇ é C₁₋₄alquila. Em certas modalidades, R₆ é amino; e R₇ é metila. Em algumas modalidades, R₆ é amino; e R₇ é etila. Em algumas modalidades, R₆ é aminometila; e R₇ is C₁₋₄alquila. Em certas modalidades, R₆ é aminometila; e R₇ é metila. Em algumas modalidades, R₆ é aminometila; e R₇ é etila.

[00128] Em qualquer uma das modalidades acima, o amido de R₇ pode ser especificamente -C(O)NH₂.

[00129] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S(O)_m e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00130] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O) e O e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00131] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado com 3 a 7 membros que possui 1

a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S(O)_m e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00132] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O) e O e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00133] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N and O e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00134] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel de cicloalquila com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00135] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel de cicloalquila com 4 a 6 membros que é

opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00136] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila; R₆ é selecionado do grupo que consiste em amino, C₁₋₄aminoalquila e C₁₋₄alquilamino; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em amido, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00137] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; R₁₄ é fenila ou

uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcóxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila; R₆ é amino ou aminometila; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila e C₁₋₄hidroxialquila.

[00138] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄; R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcóxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila; e R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S(O)_m e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00139] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que

possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$ e OR_{14} ; R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em $C_{1-4}alquilamido$, amino, halo, hidróxi, ciano, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}haloalcoxila$, $C_{1-4}alquilamino$ e $C_{1-4}aminoalquila$; e R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O) e O e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}alquilamino$ e $C_{1-4}aminoalquila$.

[00140] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 R_{12} grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$ e OR_{14} ; R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em $C_{1-4}alqui-$

lamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila; e R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel de cicloalquila com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

[00141] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquil e C₁₋₄aminoalquila; R₆ é selecionado do grupo que consiste em amino, C₁₋₄aminoalquila e C₁₋₄alquilamino; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo e hidróxi, a selecionado do grupo que consiste em amido, C₁₋₄alquil, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00142] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄aminoalquila; R₆ é amino or aminometila; e R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila e C₁₋₄hidroxialquila.

[00143] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$ e $C_{1-4}aminoalquila$; e R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S(O)_m e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, $C_{1-4}alquil$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}alquilamino$ e $C_{1-4}aminoalquila$.

[00144] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$ e $C_{1-4}aminoalquila$; e R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O) e O e que é opcionalmente substituído com um ou dois independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}alquilamino$ e $C_{1-4}aminoalquila$.

[00145] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente

selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $\text{di}(C_{1-4}\text{alquil})\text{amino}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} aminoalquila; e R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel de cicloalquila com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído com um ou dois independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00146] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila, pirazolila, pirazinila, piridazinila e 1,2,4-triazinila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R_{12} , em que cada R_{12} é como definido e descrito aqui. Em algumas modalidades, R_1 é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e 1,2,4-triazinila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R_{12} , em que cada R_{12} é como definido e descrito aqui. Em algumas modalidades, R_1 é fenila ou piridila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R_{12} , em que cada R_{12} é como definido e descrito aqui.

[00147] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e 1,2,4-triazinila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $\text{di}(C_{1-4}\text{alquil})\text{amino}$, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} .

[00148] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e 1,2,4-triazinila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados

do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄aminoalquila.

[00149] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou piridila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄.

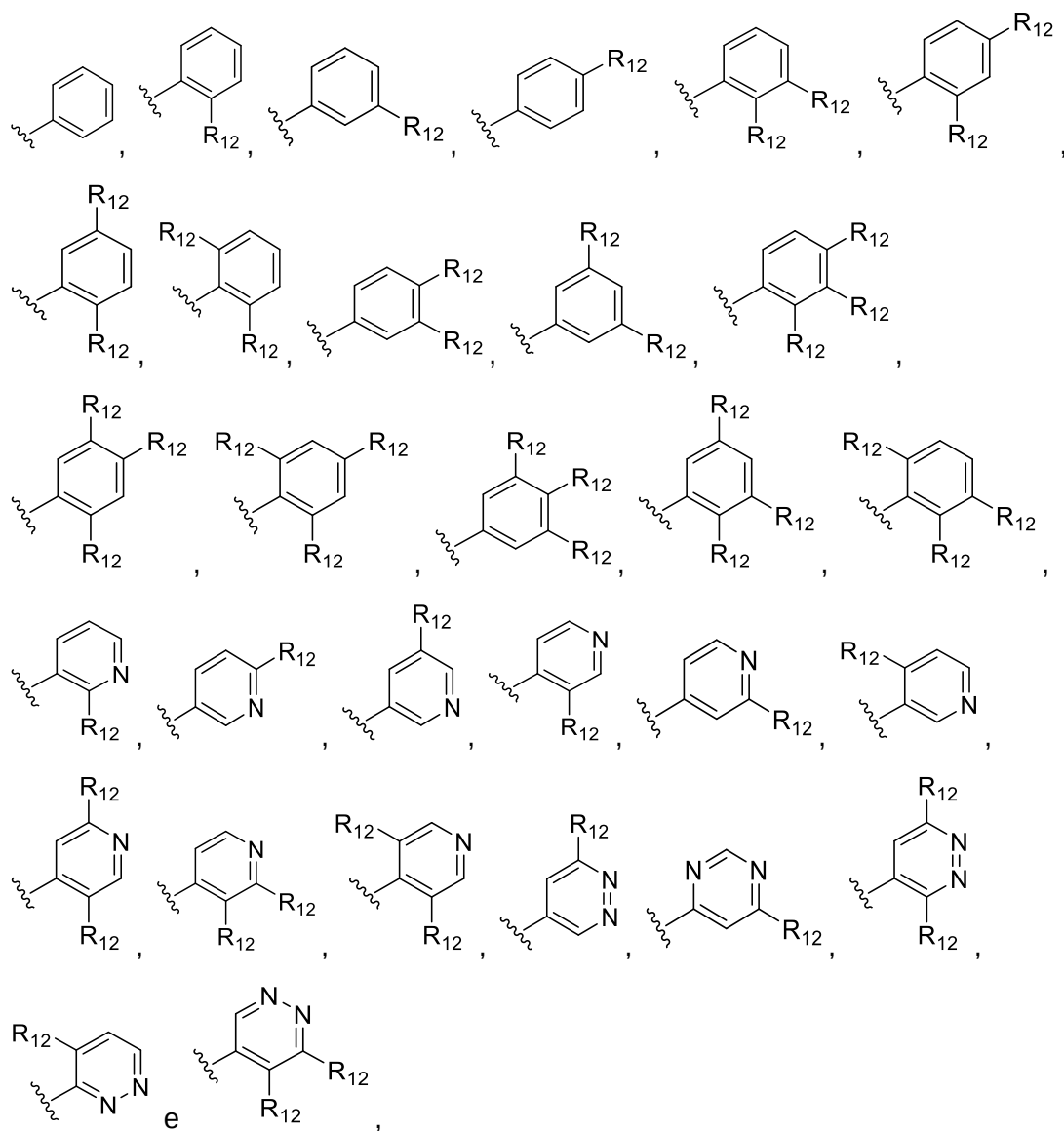
[00150] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila ou piridila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄aminoalquila.

[00151] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é fenila e é opcionalmente substituída com 1-3 R₁₂, cada um dos quais é independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄. Em algumas modalidades, R₁ é fenila e é opcionalmente substituída com 1-3 R₁₂, cada um dos quais é independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄alcoxila. Em algumas modalidades, R₁ é fenila e é opcionalmente substituída com 1-3 R₁₂, cada um dos quais é independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00152] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é piridila e é opcionalmente substituída com 1-3 R₁₂, cada um dos quais é independentemente selecionados do grupo que consiste

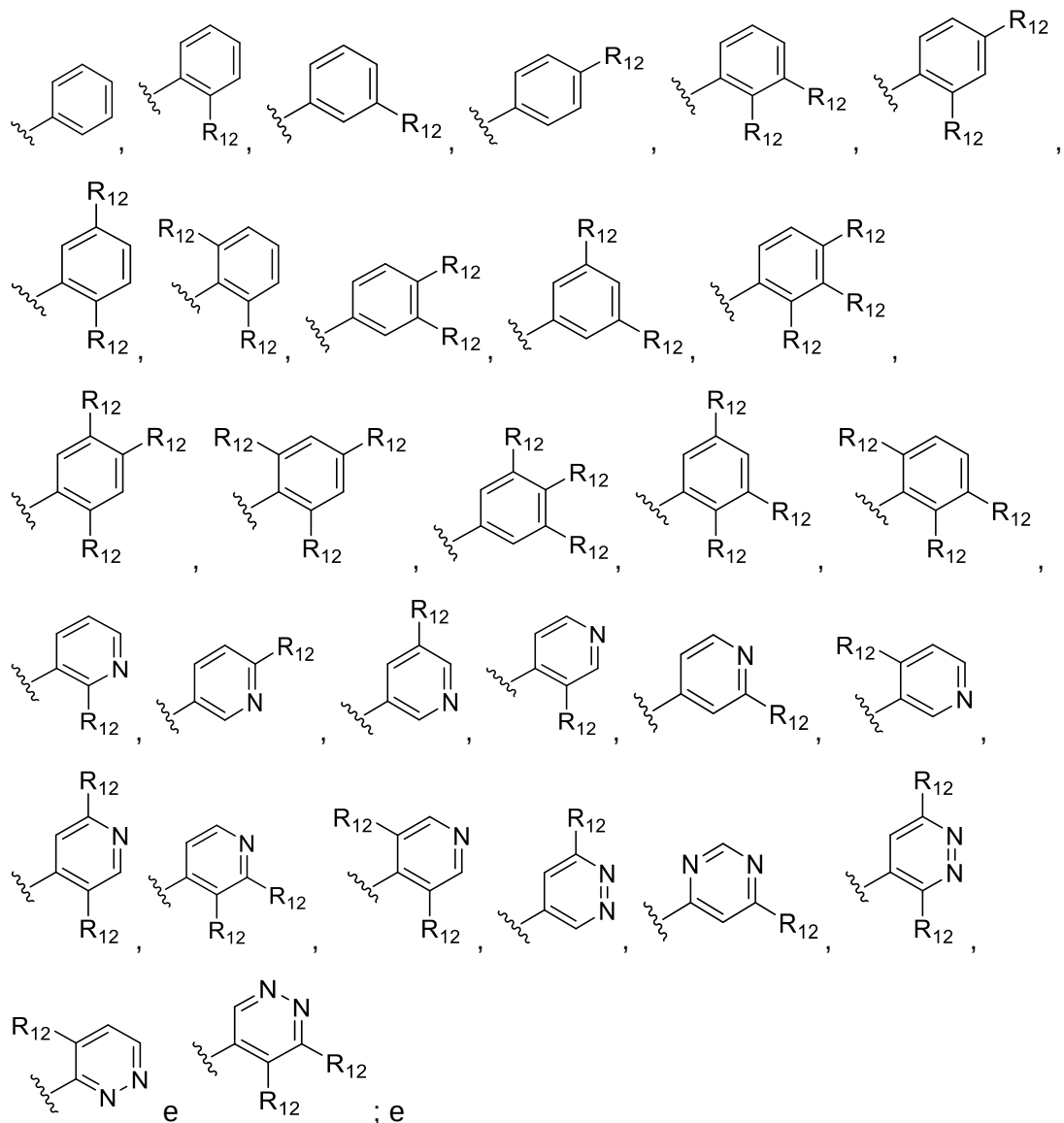
em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄. Em algumas modalidades, R₁ é piridila e é opcionalmente substituído com 1-3 R₁₂, cada um dos quais é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄alcóxila. Em algumas modalidades, R₁ é piridila e é opcionalmente substituído com 1-3 R₁₂, cada um dos quais é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcóxila.

[00153] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é selecionado do grupo que consiste em:



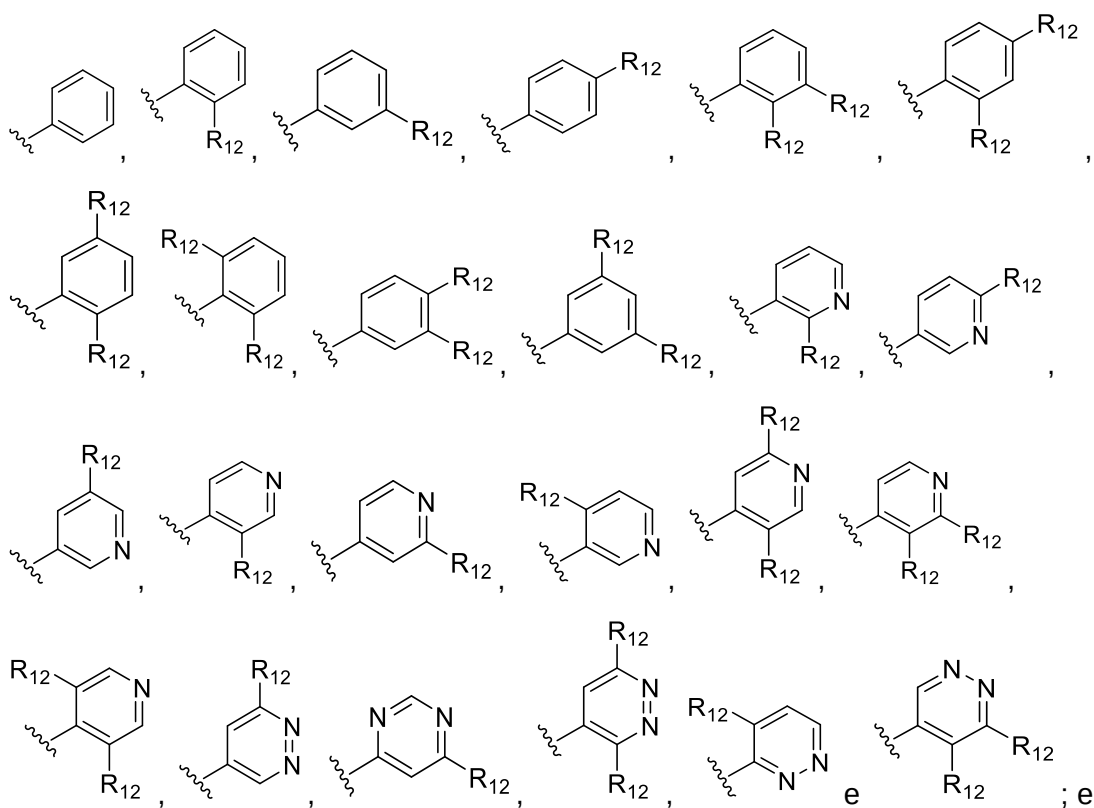
em que cada R_{12} é como definido e descrito aqui.

[00154] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em:



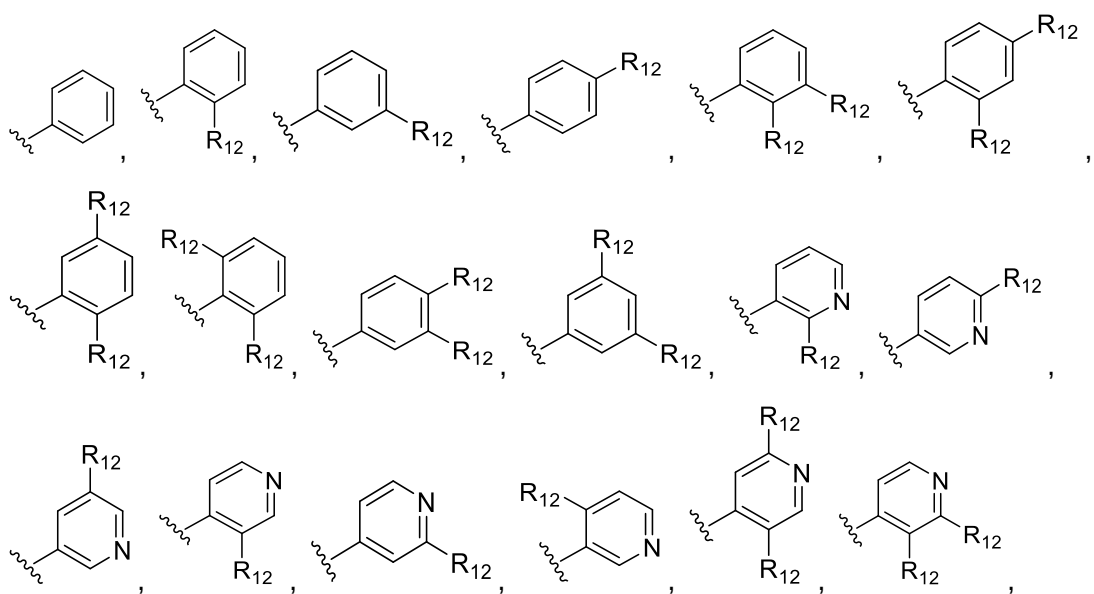
cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} , em que R_{14} é como definido e descrito aqui.

[00155] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em:

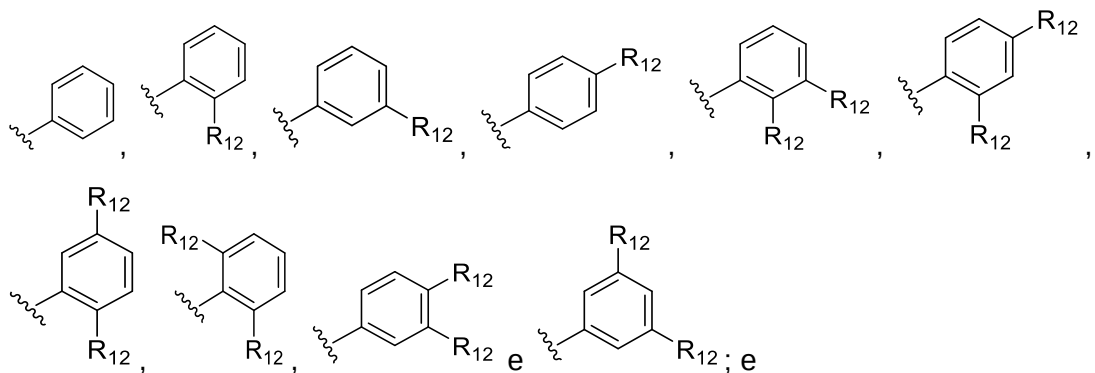


cada R_{12} é independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} aminoalquila.

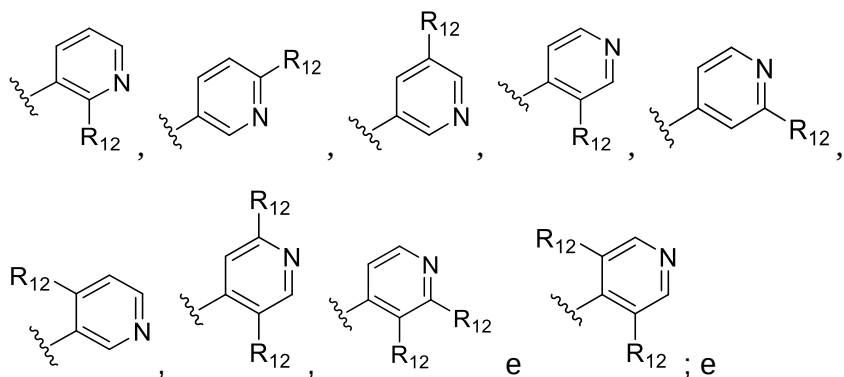
[00156] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em:



[00157] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é selecionado do grupo que consiste em:



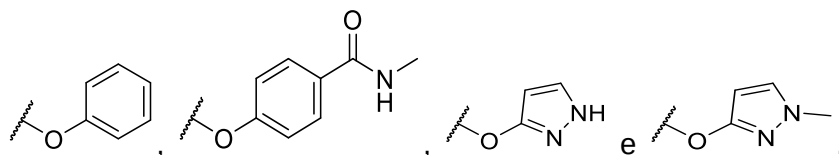
[00158] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é selecionado do grupo que consiste em:



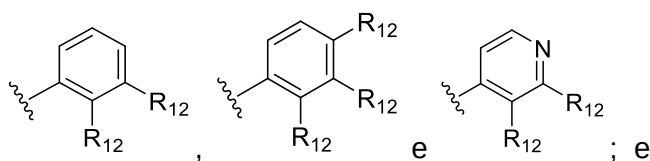
[00159] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I,

Ia-Ic e II, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} . Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} . Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} alcoxila. Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila e C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 e CF_3 .

[00160] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CF_3 ,

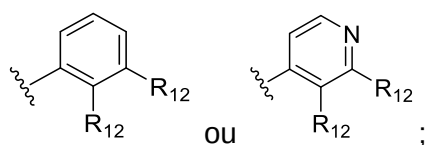


[00161] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é selecionado do grupo que consiste em:



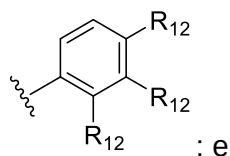
cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} , em que R_{14} é como definido e descrito aqui.

[00162] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é representado por:



cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila e C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 e CF_3 . Em algumas modalidades, cada R_{12} é Cl.

[00163] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é representado por:



cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila e C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 e CF_3 . Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente Cl ou Br.

[00164] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_{14} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila. Em algumas modalidades, R_{14} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R_{14} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e uma heteroarila com 5 a

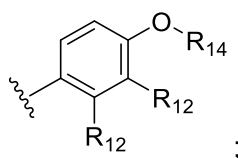
10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00165] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁₄ é independentemente fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila. Em algumas modalidades, R₁₄ é independentemente fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila. Em algumas modalidades, R₁₄ é independentemente fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00166] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁₄ é fenila ou pirazolila, cada uma dos quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila. Em algumas modalidades, R₁₄ é fenila, opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila. Em algumas modalidades, R₁₄ é fenila, substituído com C₁₋₄alquilamido. Em algumas

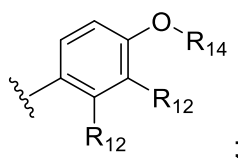
modalidades, R_{14} é fenila substituído com $-C(O)NHMe$. Em algumas modalidades, R_{14} é fenila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila, opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila substituído com C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila substituída com metila. Em algumas modalidades, R_{14} é *N*-metilpirazolila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila.

[00167] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é representado por:



cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} aminoalquila; e R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila.

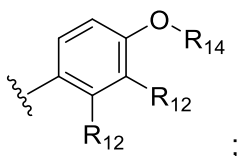
[00168] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R_1 é representado por:



cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos

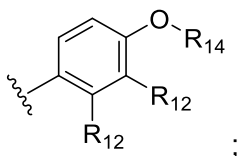
independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00169] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é representado por:



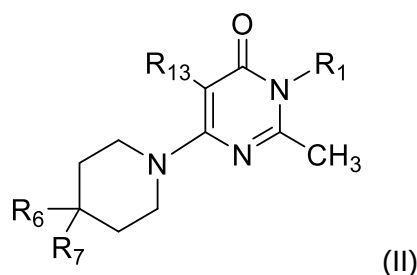
cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e OR₁₄; e R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00170] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas I, Ia-Ic e II, R₁ é representado por:



cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e OR₁₄; e R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em fenila, fenila substituído com C₁₋₄alquilamido, pirazolila e pirazolila substituído com C₁₋₄alquila. Em algumas modalidades, cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ e CF₃; e R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em fenila, MeNHC(O)-fenila, pirazolila e N-metilpirazolila. Em algumas modalidades, cada R₁₂ é Cl; e R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em fenila, MeNHC(O)-fenila, pirazolila e N-metilpirazolila.

[00171] Em certas modalidades, o composto é representado pela Formula II:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ;

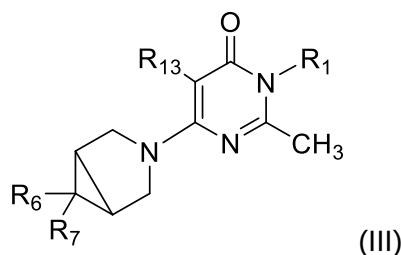
R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila e C_{1-4} alquilamino;

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, amido, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila;

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila; e

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila.

[00172] Em certas modalidades, o composto é representado por Formula III:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ;

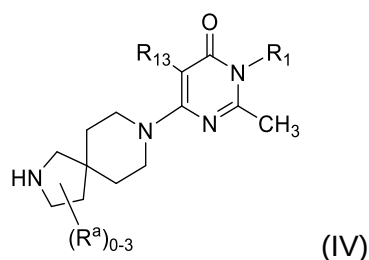
R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila e C_{1-4} alquilamino;

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, amido, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila;

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila; e

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila.

[00173] Em certas modalidades, o composto é representado pela Fórmula IV:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

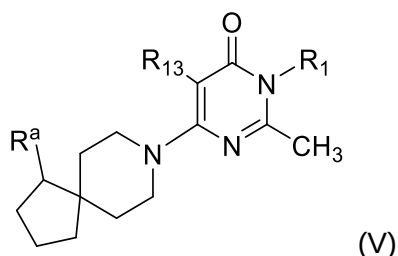
cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ;

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila; e

cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00174] Em certas modalidades, o composto é representado pela Fórmula V:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

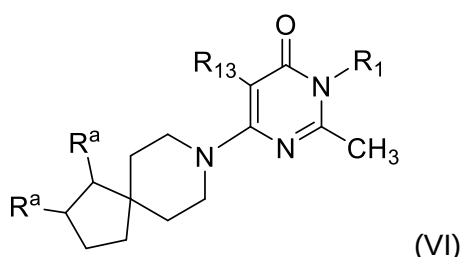
cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila; e

R^a é selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila.

[00175] Em certas modalidades, o composto é representado pela fórmula VI:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e

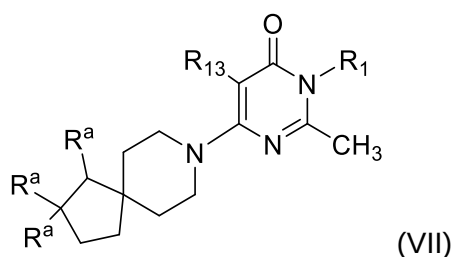
R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados

do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila; e

cada R^a é selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00176] Em certas modalidades, o composto é representado pela fórmula VII:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R₁ é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R₁₂;

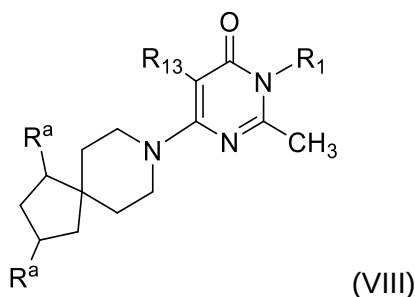
cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e OR₁₄; e

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila e C₃₋₈cicloalquila;

R₁₄ é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila; e

cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

[00177] Em certas modalidades, o composto é representado pela fórmula VIII:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

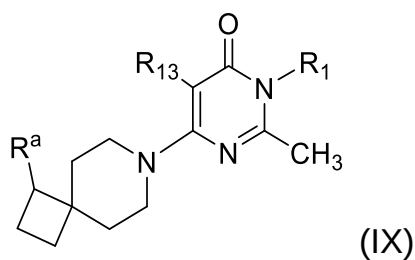
cada R_1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila; e

cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila.

[00178] Em certas modalidades, o composto é representado pela fórmula IX:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

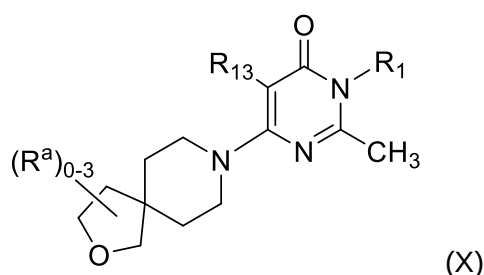
cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila; e

R^a é selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C_{1-4} alquila e C_{1-4} alcoxila.

[00179] Em certas modalidades, o composto é representado pela fórmula X:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 a 3 R_{12} ;

cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e

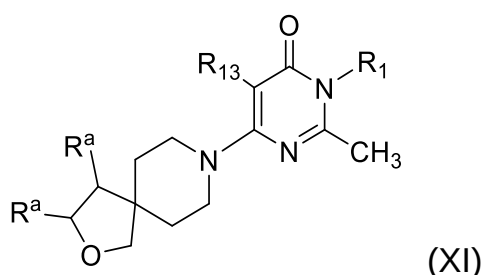
R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquil, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila;

e

R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00180] Em certas modalidades, o composto é representado pela fórmula XI:



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 0 to 3 R_{12} ;

cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} ; e

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila;

R_{14} é fenila ou pirazolila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila;

e

R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00181] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, R_1 , R_6 , R_7 , R_{12} , R_{13} e R_{14} podem ter os significados descritos em qualquer uma ou mais das modalidades citadas acima.

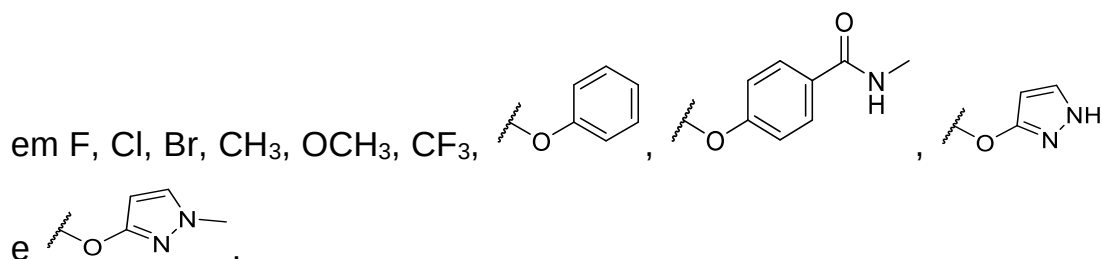
[00182] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-

XI, R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila e C_{3-8} cicloalquila. Em algumas modalidades, R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila. Em algumas modalidades, R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C_{1-4} alquila e C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades, R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, Cl, Br, metila e CF_3 . Em algumas modalidades, R_{13} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R_{13} é Cl. Em algumas modalidades, R_{13} é Br. Em algumas modalidades, R_{13} é metila. Em algumas modalidades, R_{13} é CF_3 .

[00183] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 1 a 3 R_{12} . Em algumas modalidades, R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 2 ou 3 grupos R_{12} . Em algumas modalidades, R_1 é fenila substituído com 2 ou 3 grupos R_{12} . Em algumas modalidades, R_1 é fenila substituído com 2 R_{12} . Em algumas modalidades, R_1 é fenila substituído com 3 R_{12} . Em algumas modalidades, R_1 é piridila substituído com 2 R_{12} .

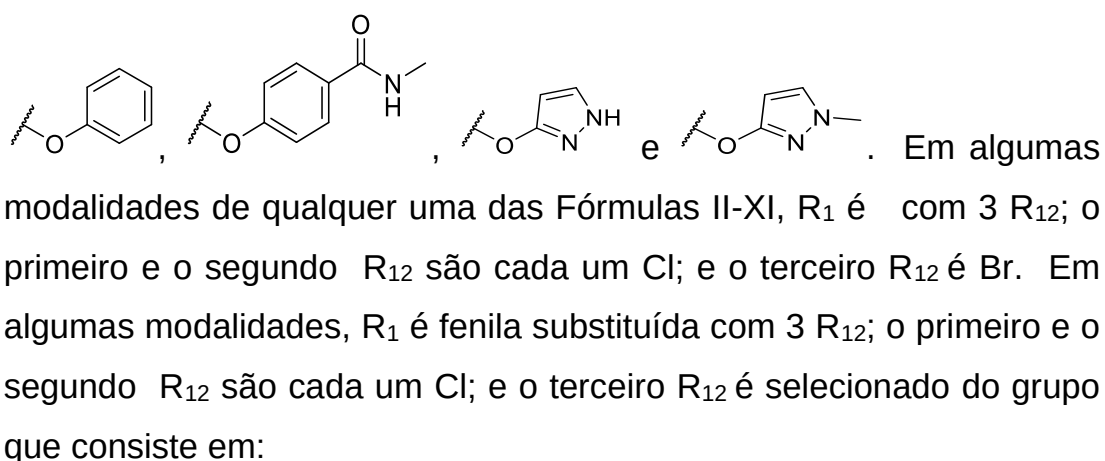
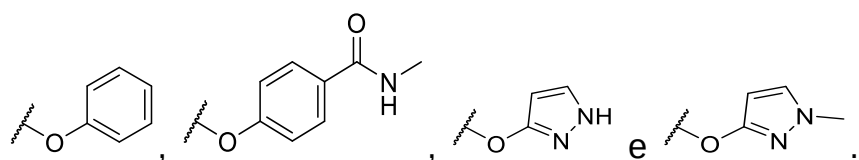
[00184] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila e OR_{14} . Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} haloalquila e C_{1-4} alcoxila. Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila e C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 e CF_3 .

[00185] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste



[00186] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, R₁ é fenila substituído com 2 R₁₂; e cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH₃, OCH₃ e CF₃. Em algumas modalidades, R₁ é fenila substituído com 2 R₁₂; e cada R₁₂ é Cl.

[00187] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, R₁ é fenila substituída com 3 R₁₂; e cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CF₃,



[00188] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas II-XI, R₁₄ é fenila, opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila. Em algumas modalidades, R₁₄ é fenila, substituída com C₁₋₄alquilamido. Em algumas modalidades, R₁₄ é fenila substituída com -C(O)NHMe. Em algumas modalidades, R₁₄ é

fenila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila, opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila substituído com C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila substituído com metila. Em algumas modalidades, R_{14} é *N*-metilpirazolila. Em algumas modalidades, R_{14} é pirazolila.

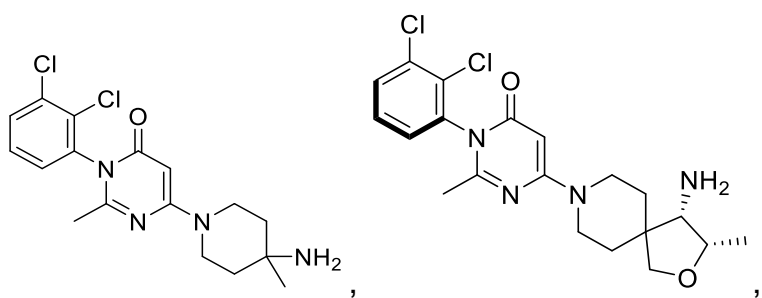
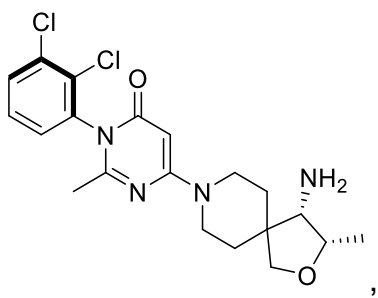
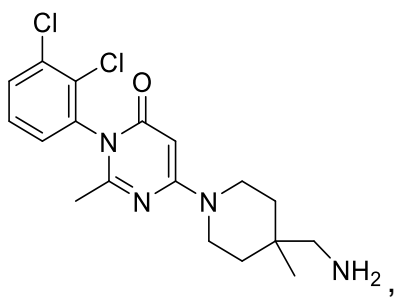
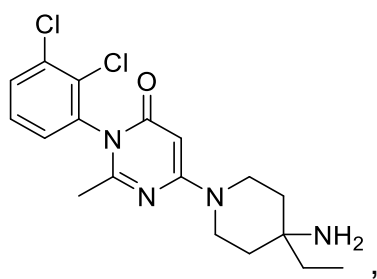
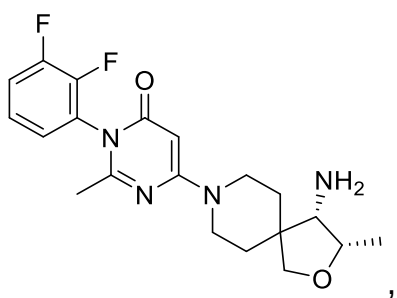
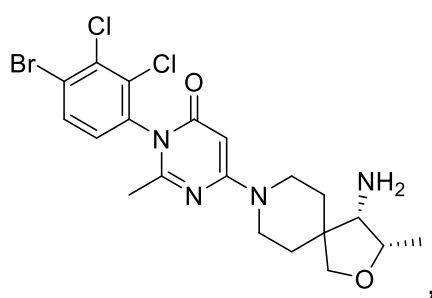
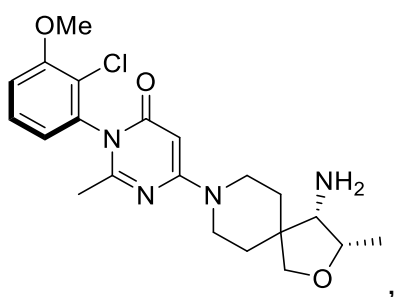
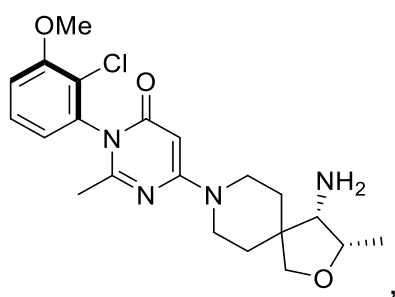
[00189] Em algumas modalidades da Fórmula II ou III, R_6 é amino ou C_{1-4} aminoalquila. Em certas modalidades, R_6 é amino ou aminometila. Em certas modalidades, R_6 é amino. Em certas modalidades, R_6 é aminometila.

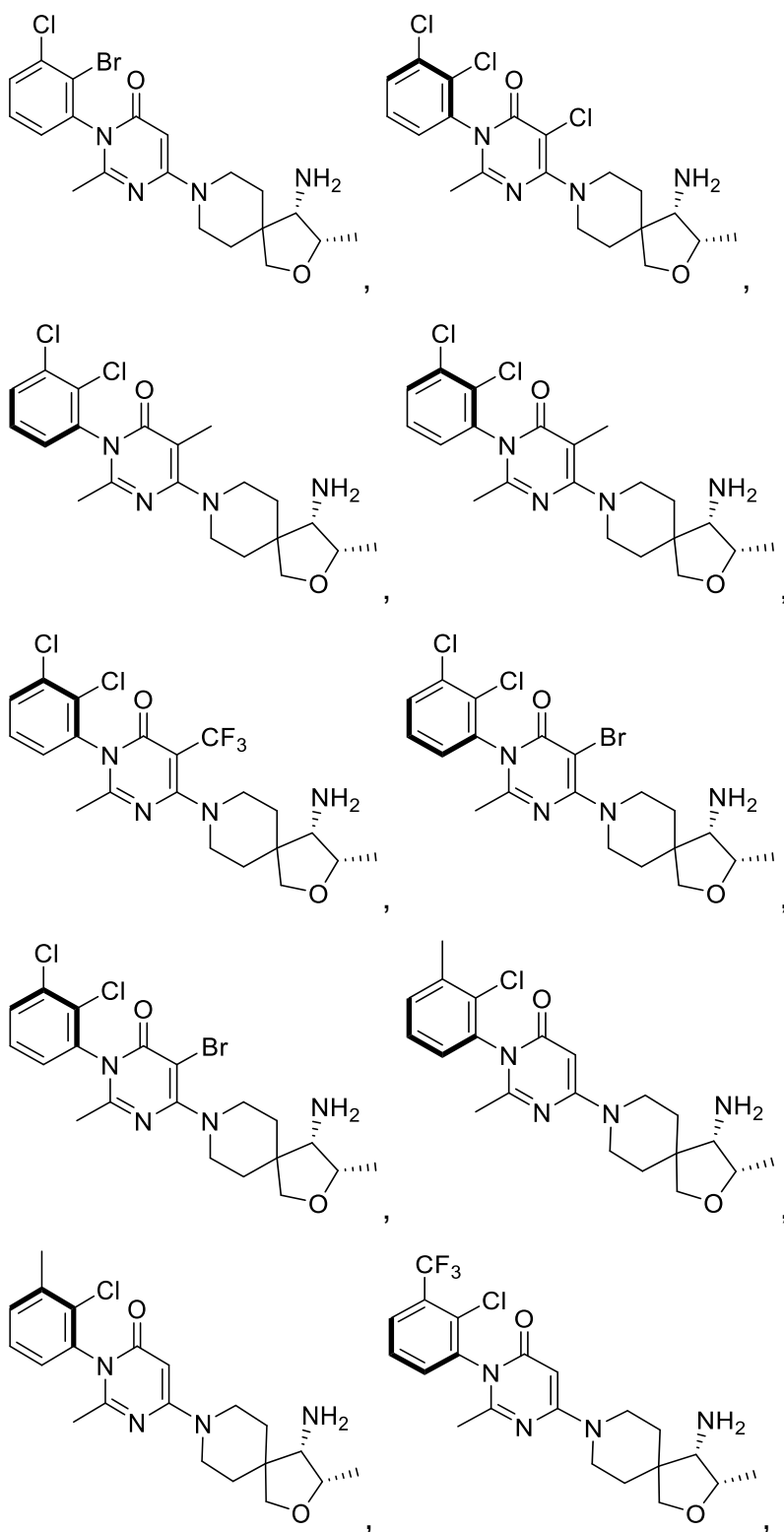
[00190] Em algumas modalidades da Fórmula II ou III, R_7 é hidróxi, C_{1-4} alquila ou C_{1-4} hidroxialquila. Em certas modalidades, R_7 é C_{1-4} alquila. Em certas modalidades, R_7 é metila. Em certas modalidades, R_7 é etila.

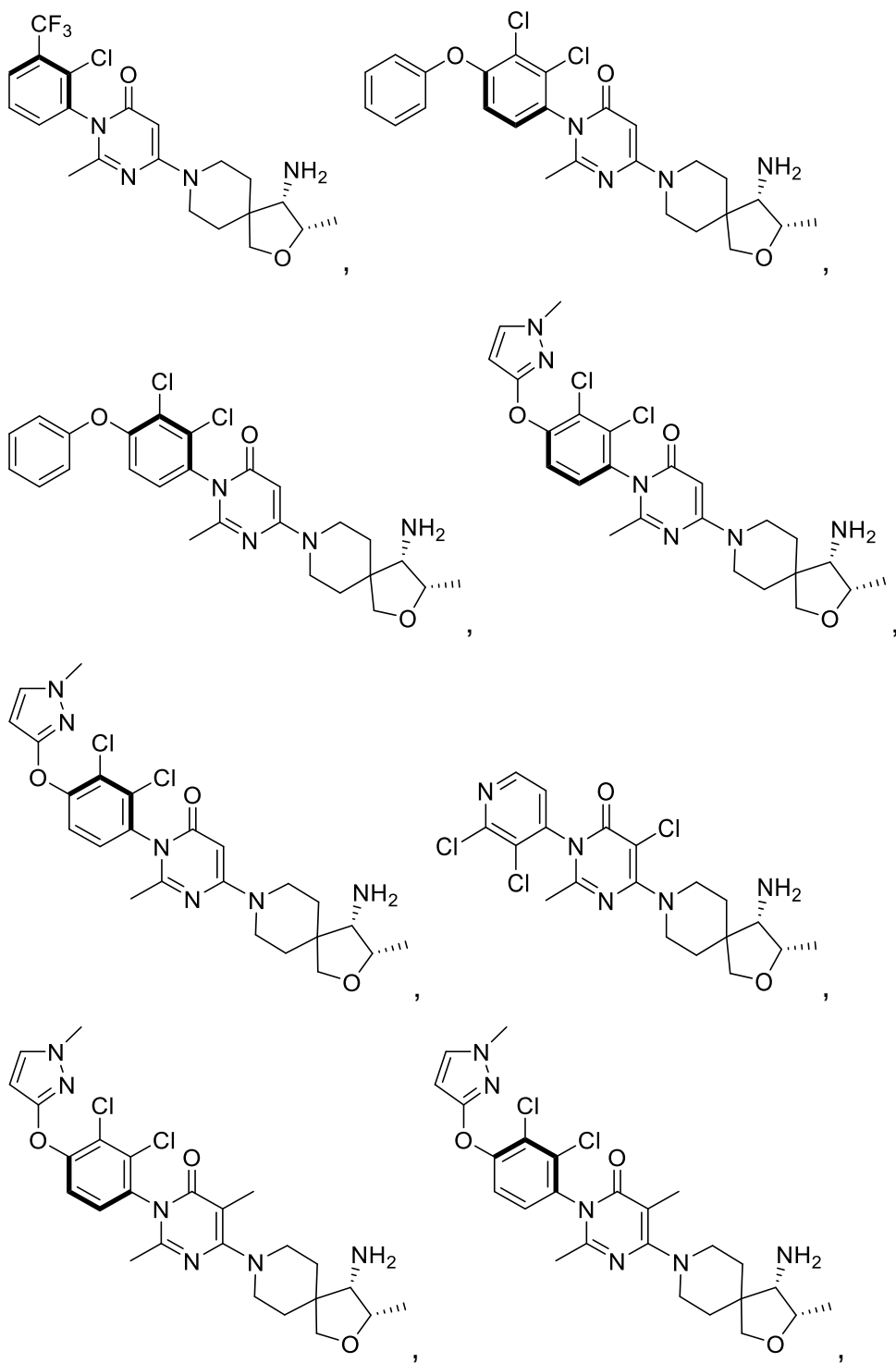
[00191] Em algumas modalidades da Fórmula II ou III, R_6 é amino; e R_7 é C_{1-4} alquila. Em certas modalidades, R_6 é amino; e R_7 é metila. Em algumas modalidades, R_6 é amino; e R_7 é etila. Em algumas modalidades, R_6 é aminometila; e R_7 é C_{1-4} alquila. Em certas modalidades, R_6 é aminometila; e R_7 é metila.

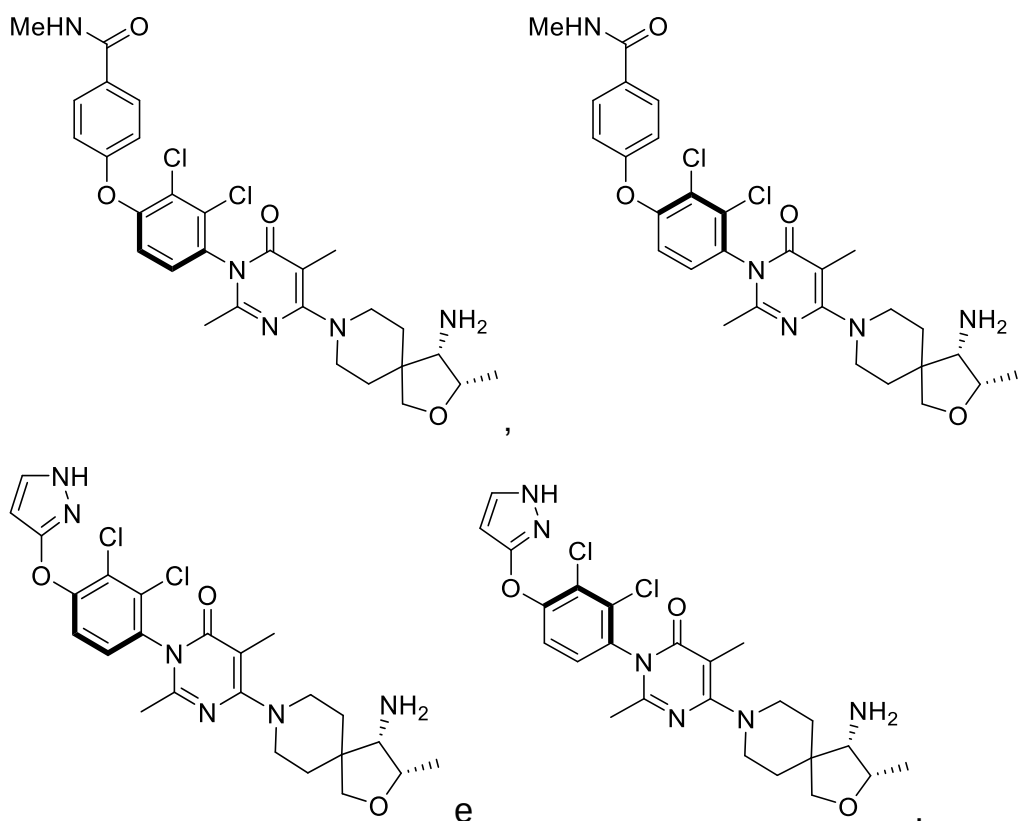
[00192] Em algumas modalidades de qualquer uma das Fórmulas IV-XI, cada R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila e C_{1-4} haloalquila. Em algumas modalidades, cada R^a é independentemente amino ou C_{1-4} alquila. Em algumas modalidades, cada R^a é independentemente amino ou metila.

[00193] Em algumas modalidades, o composto é representado pela fórmula selecionada do grupo que consiste em:









[00194] Também são fornecidas modalidades em que as modalidades acima podem ser combinadas com qualquer uma ou mais dessas modalidades, desde que a combinação não seja mutuamente exclusiva.

[00195] Como usado aqui, duas modalidades são “mutuamente exclusivas” quando uma é definida ter alguma coisa que é diferente da outra. Por exemplo, uma modalidade em dois grupos se combinam para formar uma cicloalquila é mutuamente exclusiva com uma modalidade na qual um grupo é etila e o outro grupo é hidrogênio. Similarmente, uma modalidade em que um grupo é CH_2 e é mutuamente exclusivo com uma modalidade em que o mesmo grupo é NH .

[00196] Também é fornecido um composto selecionado a partir dos Exemplos aqui descritos.

IV. COMPOSIÇÃO

[00197] Também é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto como aqui descrito, juntamente com um veículo farmacologicamente aceitável.

[00198] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração oral.

[00199] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração parenteral.

[00200] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração intravenosa.

[00201] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração subcutânea.

[00202] Em certas modalidades, a composição farmacêutica oral é selecionada entre um comprimido e uma cápsula.

[00203] Embora seja possível que os compostos da presente invenção sejam administrados como o produto químico bruto, também é possível apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Consequentemente, são fornecidas aqui formulações farmacêuticas que compreendem um ou mais de certos compostos aqui divulgados, ou um ou mais dos seus sais, ésteres, profármacos, amidas ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis, juntamente com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos. Os veículos devem ser "aceitáveis" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não deletérios para o receptor dos mesmos. A formulação adequada depende da via de administração selecionada. Qualquer uma das técnicas, veículos e excipientes bem conhecidos pode ser usado como adequado e como entendido na técnica. As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser fabricadas de qualquer maneira conhecida na técnica, por exemplo, por meio de mistura convencional, dissolução, granulação, fabricação de drágea, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou processos de compressão.

[00204] As formulações incluem aquelas adequadas para adminis-

tração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-articular e intramedular), intraperitoneal, transmurcosa, transdérmica, retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), embora a via mais adequada possa depender, por exemplo, da condição e distúrbio do receptor. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Tipicamente, esses métodos incluem a etapa de associar um composto da presente invenção ou seu sal, éster, amida, pró-droga ou solvato farmaceuticamente aceitável ("ingrediente ativo") com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas pela colocação em associação, uniformemente e intimamente do ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, formatar o produto na formulação desejada.

[00205] As formulações dos compostos aqui descritos adequados para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, tais como cápsulas, pastilhas ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo. O ingrediente ativo também pode ser apresentado na forma de bolus, xarope ou pasta.

[00206] As preparações farmacêuticas que podem ser utilizadas por via oral incluem comprimidos, cápsulas push-fit feitas de gelatina, assim como cápsulas moles seladas feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. Os comprimidos podem ser feitos por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos podem ser preparados pela compressão em uma máquina adequada do ingrediente ativo em uma forma de fluxo

livre, tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com aglutinantes, diluentes inertes ou lubrificantes, agentes tensoativos ou dispersantes. Os comprimidos moldados podem ser feitos pela moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou ranhurados e podem ser formulados de modo a fornecer uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo neles contido. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para tal administração. As cápsulas push-fit podem conter os ingredientes ativos em mistura com uma carga, tal como lactose, aglutinantes, tal como amidos e/ou lubrificantes, tal como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, podem ser adicionados estabilizadores. Os núcleos das drágeas são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, podem ser utilizadas soluções concentradas de açúcar, que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes e pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações das doses dos compostos ativos.

[00207] Os compostos podem ser formulados para administração parentérica por injeção, por exemplo, por injeção em bolus ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes com múltiplas doses, com um conservante adicionado. As composições podem assumir a forma de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes de formulação, tais

como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos selados, e podem ser armazenadas na forma de pó ou em uma condição seca por congelamento (liofilizada) exigindo apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, soro fisiológico ou água esterilizada sem pirogênios, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões extemporâneas para injeção podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito.

[00208] As formulações para administração parenteral incluem soluções para injeção estéreis aquosas e não aquosas (oleosas) dos compostos ativos que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. Os solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, tais como óleo de gergelim ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, como oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomas. As suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetilcelulose de sódio, sorbitol ou dextran. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizadores adequados ou agentes que aumentam a solubilidade do composto para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

[00209] Além das formulações descritas anteriormente, os compostos também podem ser formulados como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implante (por exemplo, por via subcutânea ou intramuscular) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca

iônica ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

[00210] Para administração bucal ou sublingual, as composições podem assumir a forma de comprimidos, drágeas, pastilhas ou géis formulados de maneira convencional. Tais composições podem compreender o ingrediente ativo em uma base aromatizada, tal como sacarose e acácia ou tragacanto.

[00211] Os compostos também podem ser formulados em composições retais, tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais para supositório, tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou outros glicerídeos.

[00212] Certos compostos aqui descritos podem ser administrados topicamente, isto é, por administração não sistêmica. Isso inclui a aplicação de um composto aqui descrito externamente à epiderme ou cavidade bucal e a instilação de tal composto no ouvido, olho e nariz, de modo que o composto não entre significativamente na corrente sanguínea. Em contraste, a administração sistêmica se refere à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

[00213] As formulações adequadas para administração tópica incluem preparações líquidas ou semilíquidas adequadas para penetração através da pele até o local da inflamação, tais como géis, linimentos, loções, cremes, pomadas ou pastas e gotas adequadas para administração no olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo para administração tópica pode compreender, por exemplo, de 0,001% a 10% p/p (em peso) da formulação. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode compreender até 10% p/p. Em outras modalidades, pode compreender menos de 5% p/p. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode compreender de 2% p/p a 5% p/p. Em outras modalidades, pode compreender de 0,1% a 1% p/p da formulação.

[00214] Para administração por inalação, os compostos podem ser

convenientemente liberados a partir de um insuflador, nebulizadores pressurizados ou outro meio conveniente de aplicar um spray em aerosol. As embalagens pressurizadas podem compreender um propelente adequado, como diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetrafluoretano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerosol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo uma válvula para distribuir uma quantidade medida. Alternativamente, para administração por inalação ou insuflação, os compostos de acordo com a invenção podem assumir a forma de uma composição de pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto e uma base de pó adequada, tal como lactose ou amido. A composição em pó pode ser apresentada na forma de dosagem unitária, por exemplo, cápsulas, cartuchos, embalagens de gelatina ou blister a partir das quais o pó pode ser administrado com a ajuda de um inalador ou insuflador.

[00215] As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose eficaz, como aqui descrito abaixo, ou uma fração apropriada da mesma, do ingrediente ativo.

[00216] Deve ser entendido que, além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações descritas acima podem incluir outros agentes convencionais na técnica, levando em consideração o tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles adequados para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

[00217] Os compostos podem ser administrados por via oral ou através de injeção em uma dose entre 0,1 a 500 mg/kg por dia. O intervalo de dosagem para humanos adultos é geralmente de 5 mg a 2 g/dia. Comprimidos ou outras formas de apresentação fornecidas em unidades distintas podem conter convenientemente uma quantidade de um ou mais compostos que seja eficaz em tal dosagem ou como um múltiplo da mesma, por exemplo, unidades contendo 5 mg a 500 mg, geralmente cerca de 10 mg a 200 mg.

[00218] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais transportadores para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

V. MÉTODOS

[00219] A presente invenção também se refere a um método para inibir pelo menos uma função de PTPN11, compreendendo a etapa de contatar PTPN11 com um composto como aqui descrito. O fenótipo celular, proliferação celular, atividade de PTPN11, alteração na produção bioquímica produzida por PTPN11 ativo, expressão de PTPN11 ou ligação de PTPN11 com um parceiro de ligação natural podem ser monitorados. Esses métodos podem ser modos de tratamento de doenças, ensaios biológicos, ensaios celulares, ensaios bioquímicos ou similares.

[00220] Também é fornecido aqui um método de tratamento de uma doença mediada por PTPN11 que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como aqui descrito ou um sal ou tautômero do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

[00221] Em certas modalidades, a doença é câncer.

[00222] Em certas modalidades, o câncer é selecionado entre câncer de mama, câncer de cólon, leucemia ou melanoma.

[00223] Também é fornecido aqui um método de tratamento de uma doença mediada por PTP, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como aqui descrito ou um sal ou tautômero do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

[00224] Em certas modalidades, a doença é selecionada entre a Síndrome de Noonan e Síndrome de Leopard.

[00225] Em certas modalidades, a doença é câncer.

[00226] Em certas modalidades, o câncer é selecionado entre câncer

de mama, câncer de cólon, leucemia ou melanoma.

[00227] Também é fornecido aqui um composto como descrito aqui para uso como um medicamento.

[00228] Também é fornecido aqui um composto como descrito aqui para uso como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por PTPN11.

[00229] Também é fornecido aqui um composto como descrito aqui para uso como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por PTP.

[00230] Também é fornecido o uso de um composto como descrito aqui como um medicamento.

[00231] Também é fornecido o uso de um composto como descrito aqui como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por PTPN11.

[00232] Também é fornecido o uso de um composto como descrito aqui para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por PTPN11.

[00233] Também é fornecido o uso de um composto como descrito aqui para o tratamento de uma doença mediada por PTPN11.

[00234] Também é fornecido o uso de um composto como descrito aqui para o tratamento de uma doença mediada por PTP.

[00235] Também é fornecido aqui um método de inibição de PTPN11 compreendendo o contato de PTPN11 com um composto como aqui descrito ou um sal ou tautômero do mesmo.

[00236] Também é fornecido aqui um método de inibição de PTP que compreende o contato de PTP com um composto como aqui descrito, ou um sal ou tautômero do mesmo.

[00237] Também é fornecido aqui um método para alcançar um efeito em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como aqui descrito ou

um sal ou tautômero do mesmo, a um paciente, em que o efeito é o aumento da cognição.

[00238] Em certas modalidades, a doença mediada por PTPN11 é selecionada entre Síndrome de Noonan e Síndrome de Leopard.

[00239] Em certas modalidades, a doença mediada por PTPN11 é o câncer.

[00240] Em certas modalidades, a doença mediada por PTPN11 é selecionada entre câncer de mama, câncer de cólon, leucemia ou melanoma.

[00241] Também é fornecido um método de modulação de uma função mediada por PTPN11 em um indivíduo, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como aqui divulgado.

Administração e Terapia de Combinação

[00242] Os compostos podem ser administrados de vários modos, por exemplo, oralmente, topicamente ou por injeção. A quantidade precisa de composto administrada a um paciente será da responsabilidade do médico assistente. O nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dietas, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, o distúrbio preciso a ser tratado e a gravidade da indicação ou condição a ser tratada. Além disso, a via de administração pode variar dependendo da condição e de sua gravidade.

[00243] Em certos casos, pode ser apropriado administrar pelo menos um dos compostos aqui descritos (ou seu sal, éster, tautômero ou profármaco farmaceuticamente aceitáveis) em combinação com outro agente terapêutico. Apenas a título de exemplo, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente ao receber um dos compostos

aqui descritos for hipertensão, então pode ser apropriado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, apenas a título de exemplo, a eficácia terapêutica de um dos compostos aqui descritos pode ser aumentada pela administração de um adjuvante (isto é, por si só o adjuvante pode ter apenas um benefício terapêutico mínimo, mas em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico para o paciente é aumentado). Ou, apenas a título de exemplo, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado pela administração de um dos compostos aqui descritos com outro agente terapêutico (o que também inclui um regime terapêutico) que também tem benefício terapêutico. Apenas a título de exemplo, em um tratamento para diabetes que envolve a administração de um dos compostos aqui descritos, o benefício terapêutico aumentado pode resultar também pelo fornecimento ao paciente de outro agente terapêutico para diabetes. Em qualquer caso, independentemente da doença, distúrbio ou condição a ser tratada, o benefício geral experimentado pelo paciente pode simplesmente ser aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

[00244] Exemplos específicos, não limitantes de possíveis terapias de combinação incluem o uso de certos compostos da invenção com fármacos anticâncer (quimioterápicos). As classes de fármacos anticâncer incluem, mas não estão limitadas a: agentes alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos, inibidores de checkpoint, alcalóides e terpenóides de planta, inibidores de topoisomerase, antibióticos citotóxicos, inibidores de aromatase, inibidores de angiogênese, antiesteroides e antian-drogênicos, Inibidores de mTOR, inibidores de tirosina quinase e outros.

[00245] Para uso no câncer e doenças neoplásicas, um inibidor de PTPN11 (SHP2) pode ser usado de maneira ideal em conjunto com um ou mais dos seguintes exemplos não limitantes de agentes anticâncer:

(1) agentes alquilantes, incluindo, mas não se limitando a

carmustina, clorambucil (LEUKERAN), cisplatina (PLATIN), carboplatina (PARAPLATIN), oxaliplatina (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfan (MYLERAN), dacarbazina, ifosfamida, lomustina (CCNU), melfalan (ALKERAN) (temolarbazina (ALKERAN) TEMODAR), tiotepa e ciclofosfamida (ENDOXAN);

(2) antimetabolitos, incluindo, mas não se limitando a cladribina (LEUSTATINA), mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), citosina arabinosídeo (citarabina, ARA-C), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracil (5-FU, CARAC), capecitabina (XELODA), leucovorina (FUSILEY), metotrexato (RHEUMATREX), raltitrexed;

3) antimitóticos, que são frequentemente alcalóides e terpenóides de plantas ou seus derivados, incluindo, mas não se limitando a taxanos, tais como docetaxel (TAXITERE) e paclitaxel (ABRAXANE, TAXOL); alcalóides da vinca, tais como vincristina (ONCOVIN), vinblastina, vindesina e vinorelbina (NAVELBINE);

(4) inibidores de checkpoint, tais como anticorpos anti-PD-1 ou PD-L1, pembrolizumabe (KEYTRUDA), nivolumabe (OPDIVO), MEDI4736 e MPDL3280A; anticorpo ipilimumab anti-CTLA-4 (YERVOY); e aqueles que têm como alvo LAG3 (proteína 3 do gene de ativação de linfócitos), KIR (receptor tipo imunoglobulina de célula killer), 4-1BB (membro 9 da superfamília do fator de necrose do tumor), TIM3 (imunoglobulina de célula T e domínio 3 que contém mucina) e OX40 (membro 4 da superfamília do receptor do fator de necrose do tumor);

(5) inibidores da topoisomerase, incluindo, mas não se limitando a camptotecina (CTP), irinotecano (CAMPTOSAR), topotecano (HYCAMTIN), teniposídeo (VUMON) e etoposídeo (EPOSINA);

(6) antibióticos citotóxicos, incluindo, mas não se limitando a actinomicina D (dactinomicina, COSMEGEN), bleomicina (BLENOXANE), doxorubicina (ADRIAMICINA), daunorrubicina (CERUBI-

DINA), epirubicina (ELLENCE), fludarabinina (FLUDARAIT), idarubicina (FLUDARAIT), mitoxantrona (NOYANTRONE), plicamicina;

(7) inibidores da aromatase, incluindo, mas não se limitando a aminoglutetimida, anastrozol (ARIMIDEX), letrozol (FEMARA), vorozol (RIYIZOR), exemestano (AROMASIN);

(8) inibidores da angiogênese, incluindo, mas não se limitando a genisteína, sunitinibe (SUTENT) e bevacizumabe (AVASTIN);

(9) antiesteroides e antiandrogênicos tais como aminoglutetimida (CITDREN), bicalutamida (CASODEX), ciproterona, flutamida (EULEXIN), nilutamida (NILANDRON);

(10) inibidores da tirosina quinase, incluindo, mas não se limitando a imatinibe (GLEEVEC), erlotinibe (TARCEVA), lapatinibe (TYKERB), sorafenibe (NEXAVAR) e axitinibe (INLYTA);

(11) inibidores de mTOR, como everolimus, temsirolimus (TORISEL) e sirolimus;

(12) anticorpos monoclonais, como trastuzumab (HERCEPTIN) e rituximab (RITUXAN);

(13) outros agentes, como amsacrina; Vacina Bacillus Calmette-Guerin (BCG); busrelina (ETILAMIDA); cloroquina (ARALEN); clodronato, pamidronato e outros bisfosfonatos; colchicina; demetoxiviridina; dicloroacetato; estramustina; Filgrastim (NEUPOGEN); fludrocortisona (FLORINEF); goserelina (ZOLADEX); interferon; leucovorin; leuprolide (LUPRON); levamisole; lonidamina; mesna; metformina; mitotane (o,p'-DDD, LISODREN); nocodazol; octreotida (SANDOSTATINA); perifosina; porfímero (particularmente em combinação com foto e radioterapia); suramina; tamoxifeno; dicloreto de titanoceno; tretinoína; esteróides anabolizantes, tais como fluoximesterona (HALOTESTIN); estrogênios, tal como estradiol, dietilestilbestrol (DES) e dienestrol; progestinas, tais como acetato de medroxiprogesterona (MPA) e megestrol; e testosterona.

[00246] Em qualquer caso, os múltiplos agentes terapêuticos (pelo menos um dos quais é um composto aqui descrito) podem ser administrados em qualquer ordem ou mesmo simultaneamente. Se simultaneamente, os vários agentes terapêuticos podem ser fornecidos em uma única forma unificada ou em várias formas (a título de exemplo apenas, como uma única pílula ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser administrado em doses múltiplas ou ambos podem ser administrados em doses múltiplas. Se não for simultâneo, o intervalo entre as doses múltiplas pode ser qualquer período de tempo variando de alguns minutos a quatro semanas.

[00247] Assim, em outro aspecto, certas modalidades fornecem métodos para o tratamento de distúrbios mediados por PTPN11 em um indivíduo humano ou animal necessitado de tal tratamento, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade de um composto aqui descrito, eficaz para reduzir ou prevenir o dito distúrbio no indivíduo, em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento do dito distúrbio que seja conhecido na técnica. Em um aspecto relacionado, certas modalidades fornecem composições terapêuticas que compreendem pelo menos um composto aqui descrito em combinação com um ou mais agentes adicionais para o tratamento de distúrbios mediados por PTPN11.

[00248] Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos são usados para tratar uma condição de doença que compreende a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a condição é um câncer que tenha desenvolvido resistência a fármacos quimioterápicos e/ou radiação ionizante.

[00249] Em algumas modalidades, os métodos aqui descritos são

usados para tratar uma condição de doença, compreendendo a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que a condição é um câncer que tenha desenvolvido resistência a fármacos quimioterápicos e/ou radiação ionizante.

[00250] Os compostos, composições e métodos aqui descritos são úteis para o tratamento de doenças. Em certas modalidades, a doença é uma proliferação celular desregulada, que inclui o câncer. O câncer pode ser dependente de hormônio ou resistente a hormônio, tal como no caso dos cânceres de mama. Em certas modalidades, o câncer é um tumor sólido. Em outras modalidades, o câncer é um linfoma ou leucemia. Em certas modalidades, o câncer tem um fenótipo resistente a fármaco de um câncer aqui descrito ou conhecido na técnica. A invasão do tumor, o crescimento do tumor, a metástase do tumor e a angiogênese também podem ser tratados usando as composições e métodos aqui descritos. Neoplasias pré-cancerosas também são tratadas usando as composições e métodos aqui descritos.

[00251] Os cânceres a serem tratados pelos métodos aqui descritos incluem câncer de cólon, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de pulmão e câncer de próstata; cânceres da cavidade oral e faringe (lábio, língua, boca, laringe, faringe), esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, cólon, reto, fígado e vias biliares; pâncreas, osso, tecido conjuntivo, pele, colo do útero, útero, endométrio, testículo, bexiga, rim e outros tecidos urinários, incluindo carcinoma de células renais (RCC); cânceres de olho, cérebro, medula espinhal e outros componentes dos sistemas nervosos central e periférico, assim como estruturas associadas, como as meninges; e tireóide e outras glândulas endócrinas. A expressão "câncer" também abrange cânceres que não neces-

sariamente formam tumores sólidos, incluindo doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin, mieloma múltiplo e doenças malignas hematopoiéticas, incluindo leucemias (Leucemia Linfocítica Crônica (CLL), Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Crônica (CML), Leucemia Mielóide Aguda (AML)) e linfomas, incluindo linfocíticos, granulocíticos e monocíticos. Tipos adicionais de cânceres que podem ser tratados usando os compostos e métodos da invenção incluem, mas não estão limitados a adenocarcinoma, angiossarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basais, blastoglioma, condrossarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craniofaringioma, melanoma cutâneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrionário, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrossarcoma, câncer gástrico, câncer do trato geniturinário, glioblastoma multiforme, câncer de cabeça e pescoço, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, leucemias, lipossarcoma, câncer do sistema linfático, linfomas, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, carcinoma medular da tireoide, meduloblastoma, mesotelioma, meningioma, mielomas, mixossarcoma, neuroblastoma, neurofibrossarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogênico, câncer epitelial de ovário, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, paraganglioma, tumores da paratireoide, feocromocitoma, pinealoma, plasmocitoma, retinoblastoma, rhabdomiosarcoma, carcinoma de glândula sebácea, carcinoma seminoma, cânceres de pele, melanoma, carcinoma pulmonar de células pequenas, carcinoma pulmonar de células não pequenas, carcinoma de células escamosas, carcinoma das glândulas sudoríparas, sinoviom, câncer de tireoide, melanoma uveal e tumor de Wilms.

[00252] Em certas modalidades, as composições e métodos aqui descritos são úteis para prevenir ou reduzir a invasão tumoral e a metástase tumoral.

[00253] Além de serem úteis para o tratamento de humanos, certos compostos e formulações aqui descritos também podem ser úteis para o tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores e similares. Os animais mais preferidos incluem cavalos, cães e gatos.

VI. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

[00254] A quiralidade da molécula é descrita pela especificação de sua configuração usando a convenção de Cahn-Ingold-Prelog, usando os descritores *R* e *S* para a quiralidade central e *R_a* e *S_a* para a quiralidade axial. PAC, 1996, 68, 2193, Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996), doi:**10.1351/pac199668122193**; Preferred IUPAC Names Chapter 9, September, 2004. Cahn, C.K. Ingold and V. Prelog, *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 5, 385-415, 511 (1966); V. Prelog and G. Helmchen, *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21, 567-583 (1982).

ESQUEMAS SINTÉTICOS

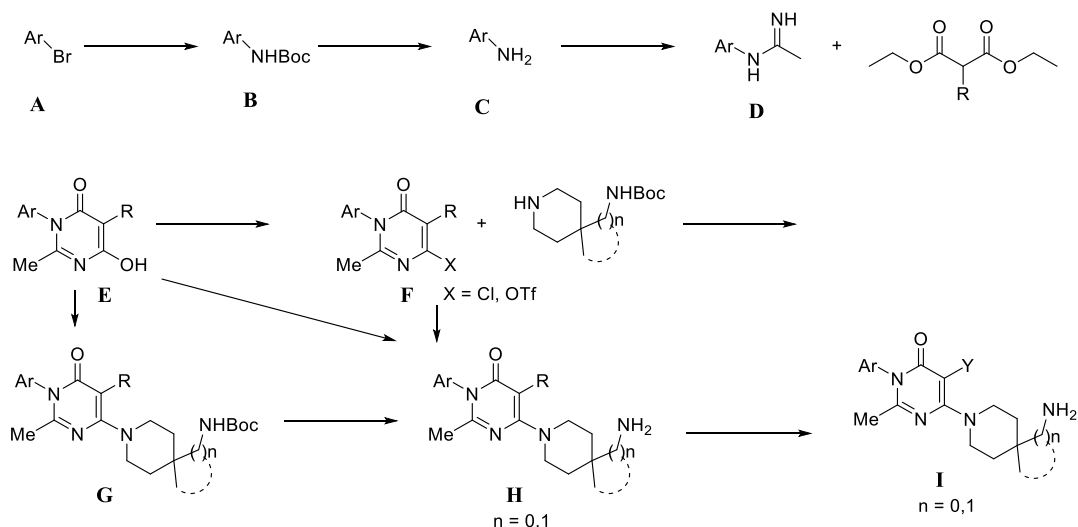
[00255] Os esquemas a seguir podem ser usados para praticar a presente invenção.

Métodos Sintéticos Gerais para a Preparação de Compostos

[00256] O esquema a seguir pode ser usado como guia para preparar os compostos da presente invenção.

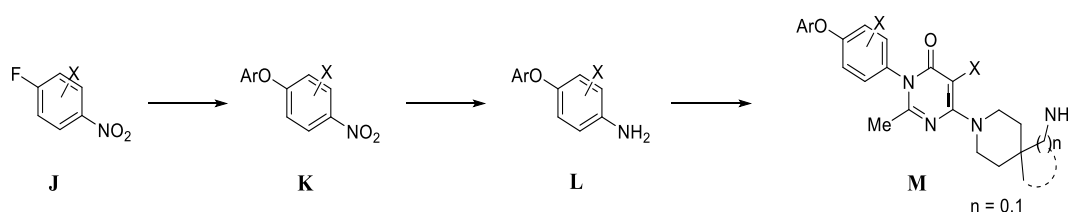
[00257] Lista de abreviações: Pd₂dba₃ – Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio; Xantphos – 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; HCl = cloreto de hidrogênio; TFA = ácido trifluoracético; POCl₃ – Oxicloreto de Fósforo (V); Tf₂O – Anidrido trifluormetanosulfônico; DIEA – Diisopropil etilamina; DCM = diclorometano; BOP – (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio); DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; NBS – *N*-Bromoosuccinimida; e NCS – *N*-Cloro-succinimida .

Esquema I



[00258] Haleto de arila **A** pode ser transformado na amina protegida correspondente **B** usando um catalisador de “Pd” e um ligante tal como Pd₂dba₃ e Xantphos. Amina **B** pode ser desprotegida para fornecer **C** e a acetimidamida **D** correspondente pode ser formada pelo tratamento da amina **C** com acetonitrila e um ácido tal como HCl. 6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona **E** substituída com arila é formada pela reação de **D** com o malonato desejado para fornecer **E**. **E** pode ser transformado no haleto correspondente pelo tratamento com um reagente, por exemplo, POCl₃ ou triflato pelo Tf₂O e DIEA em DCM. A reação S_NAr subsequente pode fornecer a amina protegida **G** que pode ser transformada na amina desprotegida **H**. **F** pode ser transformado diretamente em **H** em uma reação S_NAr. A conversão direta de **E** para **H** pode ser realizada pela aplicação de reagentes tais como BOP e DBU. **H** pode ser adicionalmente funcionalizado para o derivado de brometo, cloreto ou CF₃ correspondentes (**I**) pela aplicação de um reagente tal como NBS, NCS ou bis(((trifluormetil)sulfinil)óxi)zinco na presença de hidroperóxido de *tert*-butila.

Esquema II



[00259] O derivado de fluornitrobenzeno **J** pode ser transferido para o éter correspondente **K** usando álcool ou fenol e uma base tal como hidreto de sódio sob condições de reação de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. O derivado nitro pode ser reduzido para a amina **L** usando um agente redutor tal como $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. O composto **L** pode ser, subsequentemente, transformado no derivado de pirimidinona **M** como descrito no Esquema I.

[00260] Será apreciado que outras vias sintéticas podem estar disponíveis para a prática da presente invenção.

[00261] A invenção é ilustrada ainda pelos exemplos a seguir, que podem ser sintetizados e isolados como bases livres ou como sais, por exemplo, sais de TFA ou HCl.

VII. EXEMPLOS

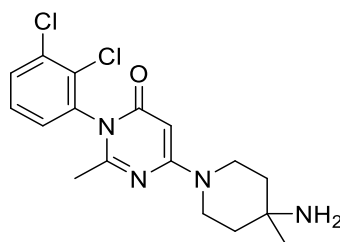
Lista de Abreviações

[00262] mg – miligrama; mL – mililitro; μl = microlitro; M = molar; mmol – milimol; h = hora; min. = minuto; Rt – Temperatura Ambiente; N₂ = nitrogênio; HCl = cloreto de hidrogênio; H₂O = água; MS = espectrometria de massa; ES⁺ = ionização positiva por electrospray; ¹H-RMN = ressonância nuclear magnética de próton; MHz = megahertz; DMSO-d₆ = sulfóxido de dimetila deuterado-6; H = hidrogênio; rt = temperatura ambiente; °C = graus Celsius; Br₂ = bromo; NaOH = hidróxido de sódio; NaHSO₃ = bissulfito de sódio; K₂CO₃ = carbonato de potássio; NMP = N-Metil-2-pirrolidona; BOP – (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfônio); DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIEA – Diisopropil etilamina; MW = micro-onda; KF = fluoreto de potássio; Pd(dppf)Cl₂ = dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]palá-

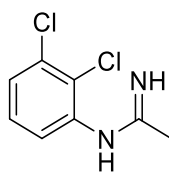
dio(II); Pd₂dba₃ – Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio; POCl₃ – oxicloreto de fósforo(V); PE = éter de petróleo; EA = acetato de etila; CDCl₃ = clorofórmio deuterado; MeOH = metanol; D₂O = água deuterada; HPLC = cromatografia líquida de alta pressão; DMSO = sulfóxido de dimetila; MeCN (ou ACN) = acetonitrila; NIS = N-iodosuccinimida; DMF = dimetilformamida; K₃PO₄ = fosfato de potássio, tribásico; Et₂O – éter dietílico; EtOAc – acetato de etila; EtOH – Etanol; NaOMe – Metóxido de sódio; NaOEt – Etóxido de sódio; NCS - *N*-Clorosuccinimida; TBDMS = TBS = *tert*-butildimetilsilila; TFA = ácido trifluoracético; DCM = diclorometano; Xantphos – 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

EXEMPLO 1

sal de TFA de 6-(4-Amino-4-metilpiperidin-1-yl)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: N-(2,3-Diclorofenil)acetimidamida



Método A

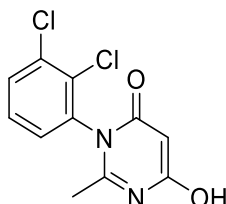
[00263] A uma mistura de 2,3-dicloroanilina (1,6 g, 10 mmol) e MeCN (615 mg, 15,0 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) foi adicionado AlCl₃ (1,46 g, 1,10 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada por 10 min depois ela foi aquecida até 100°C por 18h em um tubo lacrado. A reação foi resfriada até a rt, água com gelo (30 mL) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com DCM (50 mL × 2). Subsequentemente, NaOH 2M foi adicionado para ajustar o pH para 10 e a fase aquosa foi extraída com DCM (50 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas

sobre MgSO_4 e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo bege (950 mg, 47%). MS (ES+) $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$ necessário: 202, encontrado: 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$. O produto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

Método B

[00264] Em um vaso de reação de alta pressão MeCN (123 mL) foi borbulhado com gás HCl por 15 segundos a 0°C para dar uma solução saturada. 2,3-Dicloroanilina (7,30 mL, 61,7 mmol) foi adicionada e um precipitado sólido branco se formou. O vaso foi lacrado e a mistura foi aquecida a 120°C por 16h. A mistura de reação foi resfriada até a rt e o precipitado branco foi coletado por filtração a vácuo. O sólido foi lavado com Et_2O (20 mL x 3) e seco sob vácuo para fornecer o composto do título (14,5 g, 98% de rendimento) como um sólido branco. MS (ES+) $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$ necessário: 202, encontrado: 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 3-(2,3-Diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



Método A

[00265] A uma solução de N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida (950 mg, 4,68 mmol) em 2-metoxietanol (10 mL) foi adicionado malonato de dietila (2,99 g, 18,7 mmol) e NaOMe em MeOH (4M, 4,7 mL, 18 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C por 16h. A mistura de reação foi resfriada até a rt, ela foi vertida sobre água (50 mL) e foi extraída com Et_2O (50 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH~2 com HCl (6M, aq.) e o precipitado sólido foi coletado por filtração para fornecer o composto do título (1g, 77%) como um sólido branco. MS (ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ necessário: 270, encontrado: 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

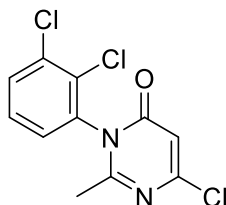
Método B

[00266] A uma suspensão de N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida (30

g, 125 mmol) em EtOH (125 mL) foram adicionados malonato de dietila (38,2 mL, 250 mmol) em NaOEt (20% em EtOH) (140 mL, 376 mmol) e a mistura resultante foi agitada em um tubo selado a 120°C por 18h. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Água (30 mL) foi adicionada ao resíduo, a mistura foi resfriada para 0 °C e a mistura foi acidificada para pH~2 com HCl (6M, aq). A mistura foi deixada aquecer até a rt e agitada por 1h. O sólido foi coletado por filtração a vácuo, ele foi lavado com Et₂O (20 mL x 2) e seco sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (26,3 g, 77%) como um sólido escuro (mistura de enantiômeros). MS (ES⁺) C₁₁H₈Cl₂N₂O₂ necessário: 270, encontrado: 271 [M+H]⁺.

[00267] O composto da Etapa 2 pode existir como uma mistura de 3-(S_a)-(2,3-Diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapa 3: 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidina-4(3H)-ona

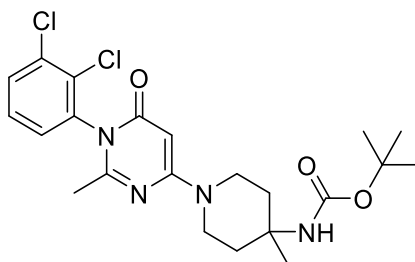


[00268] Uma mistura de 1-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidino-4,6(1H,5H)-diona (250 mg, 0,92 mmol) em POCl₃ (5 mL) foi aquecida a 100°C por 4 h. A mistura de reação foi resfriada até a rt, ela foi concentrada sob pressão reduzida e ela foi lentamente adicionada à água com gelo. A mistura foi extraída com EtOAc (15 mL x 3). A camada orgânica foi seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (EtOAc em PE, 20 a 50%) para fornecer o composto do título como um sólido bege (100 mg, 37,5%) (mistura de enantiômeros). MS (ES⁺) C₁₁H₇Cl₃N₂O necessário: 288, encontrado: 289[M+H]⁺.

[00269] O composto da Etapa 3 pode existir como uma mistura de 6-

Cloro-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 6-cloro-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapa 4: (1-(1-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butila



[00270] Uma mistura de 6-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,35 mmol), (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butila (89 mg, 0,42 mmol) e DIEA (134 mg, 1,04 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada a 100°C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água, ela foi extraída com EtOAc (15 mL × 3). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título. MS (ES⁺) C₂₂H₂₈Cl₂N₄O₃ necessário: 466, encontrado: 467[M+H]⁺. O produto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

[00271] O composto da Etapa 4 pode existir como uma mistura de (1-(1-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butila e (1-(1-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butila.

Etapa 5: sal de TFA de 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

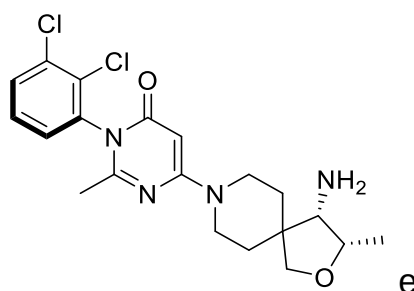
[00272] A uma solução de (1-(1-(2,3-diclorofenil)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il)-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butila (0,35 mmol, bruto) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (1 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por prep-HPLC (Fase móvel: A = 0,01% TFA/H₂O, B = MeCN; Gradiente: B = 60% - 95% em

18 min; Coluna: Venusil CBP C18 (L) C18, 10 um, 21,2 mm x 250 mm, Cat. NO.: VX902520-L) para fornecer o composto do título como um sólido branco (110 mg, 86%); MS (ES+) $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$ necessário: 366, encontrado: 367 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 3H), 7,80 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,08 – 3,82 (m, 2H), 3,34 – 3,29 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,71 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 1,37 (s, 3H).

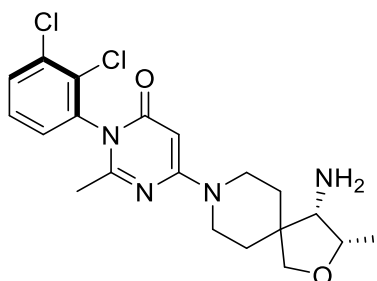
[00273] O composto do Exemplo 1 pode existir como uma mistura de sal de TFA de 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e sal de TFA de 6-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

EXEMPLO 2a e 2b

6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 2a):



6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 2b):



[00274] A uma suspensão de 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 1, Etapa 2, 3,50 g, 12,9 mmol) e di-hidrocloreto de(3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (3,45 g, 14,2 mmol) em MeCN (43 ml) foram adicionados DBU (6,23 mL, 41,3

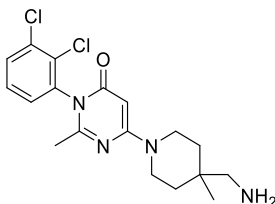
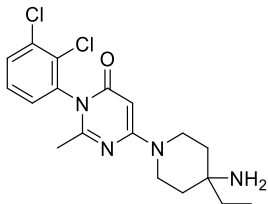
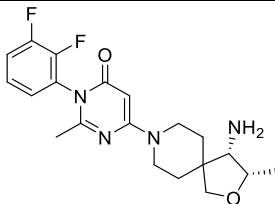
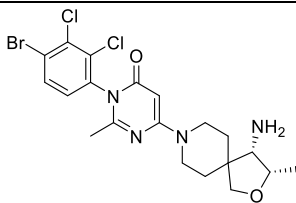
mmol) e BOP (6,85 g, 15,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada em rt por 24h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (2 - 15% MeOH com 2% NH₄OH em DCM) para fornecer o composto do títulos como uma mistura de diastereoisômeros (4,2 g, 77% de rendimento) como um sólido quase branco. A mistura de diastereoisômeros foi separada por Chiral SFC (Fase móvel: CO₂/metanol (isopropilamina 0,25%) = 60/40; Taxa de fluxo: 80 g/min; 5 min; Temperatura da coluna: 25°C; Pressão retrógrada: 100 bar; Coluna: ES Industries ChromegaChiral CCS, 2,0 x 25,0 cm) para fornecer o composto do título, Exemplo **2a** (19,7 g, 48%) como um sólido branco e Exemplo **2b** (11,6 g, 28%) como um sólido branco.

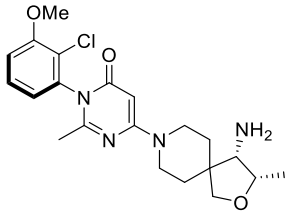
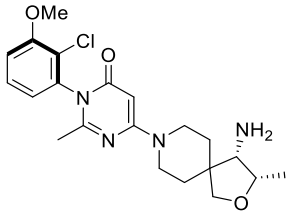
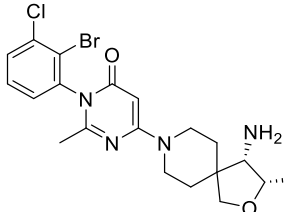
[00275] **Exemplo 2a** 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES⁺) C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₂ necessário: 422, encontrado: 423 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,21 – 4,16 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 13,1, 9,1, 3,8 Hz, 1H), 3,31 (ddd, J = 13,3, 9,4, 3,2 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 9,4, 3,9 Hz, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 3H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00276] **Exemplo 2b** 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES⁺) C₂₀H₂₄Cl₂N₄O₂ necessário: 422, encontrado: 423 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,29 (ddd, J = 13,3, 9,5, 3,3 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,84 (ddd, J = 13,4, 9,4, 3,9 Hz, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00277] Os Exemplos a seguir foram sintetizados com métodos sintéticos que eram similares àqueles usados para os Exemplos 1 e 2 e podem ser feitos de modo geral pelos métodos aqui descritos. Os exemplos podem ser feitos como bases livres ou sais de TFA.

Tabela 1: Exemplos 3 a 8

Ex #	Estrutura e Nome IUPAC	Mass Calc.	Mass [M+H] ⁺
3	 <p>6-[4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona</p>	380	381
4	 <p>6-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona</p>	380	381
5	 <p>6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-3-(2,3-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona</p>	390	391
6	 <p>6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il]-3-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-dihidropirimidin-4-ona</p>	500/502	501/503

Ex #	Estrutura e Nome IUPAC	Mass Calc.	Mass [M+H] ⁺
7a	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(S _a)-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	418	419
7b	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R _a)-(2-cloro-3-metoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	418	419
8	 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2-bromo-3-clorofenila)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona	466	467

[00278] O composto do Exemplo 3 pode existir como uma mistura de 6-[4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il]-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-di-hidropirimidin-4-ona e 6-[4-(aminometil)-4-metilpiperidin-1-il]-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-di-hidropirimidin-4-ona.

[00279] O composto do Exemplo 4 pode existir como uma mistura de 6-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-di-hidropirimidin-4-ona e 6-(4-amino-4-etilpiperidin-1-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-3,4-di-hidropirimidin-4-ona.

[00280] O composto do Exemplo 5 pode existir como uma mistura de 6-[(3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(S_a)-(2,3-difluorfenil)-2-metil-3,4-di-hidropirimidin-4-ona e 6-[(3S,4S)-4-

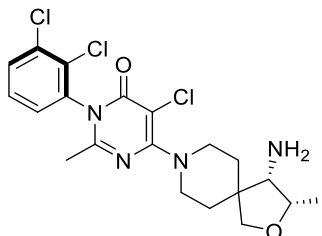
amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il]-3-(*R_a*)-(2,3-difluorfenil)-2-metil-3,4-di-hidropirimidin-4-ona.

[00281] O composto do Exemplo 6 pode existir como uma mistura de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona e 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(4-bromo-2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona.

[00282] O composto of Exemplo 8 pode existir como uma mistura de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2-bromo-3-clorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona e 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2-bromo-3-chlorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona.

EXEMPLO 9

6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona



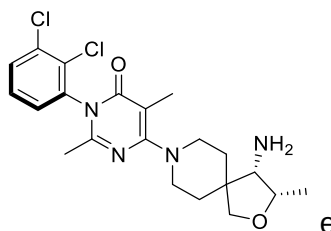
[00283] A uma solução de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3*H*)-ona (Exemplo 2b; 2,5 g, 5,9 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado NCS (946 mg, 7,09 mmol) e a mistura resultante foi agitada em rt por 10 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (2 - 15 % MeOH com 2% NH₄OH em DCM) para fornecer o composto do título (2,1 g, 78% de rendimento) como um sólido branco. MS (ES⁺) C₂₀H₂₃Cl₃N₄O₂ necessário: 456, encontrado: 457 [M+H]⁺;

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H),

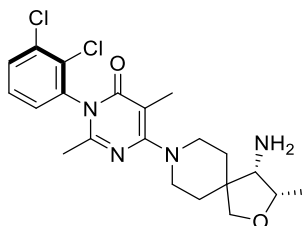
3,96 – 3,87 (m, 2H), 3,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,53 – 3,46 (m, 2H), 3,40 (ddd, J = 12,9, 9,3, 3,1 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (ddd, J = 13,2, 9,3, 3,6 Hz, 1H), 1,71 – 1,65 (m, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 1H), 1,54 – 1,48 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EXEMPLO 10a e 10b

6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 10a):

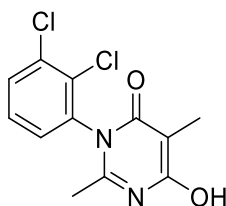


6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 10b):



Método A

Etapas 1: 3-(2,3-Diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



[00284] A uma suspensão de cloridrato de N-(2,3-diclorofenil)acetimidamida (Exemplo 1, Etapa 1) (44 g, 184 mmol) em EtOH (184 mL) foram adicionados d 2-metilmalonato de dietila (62,6 ml, 367 mmol) e EtONa (206 ml, 551 mmol) e a mistura resultante foi agitada em um tubo selado a 120°C por 18h. A mistura de reação foi deixada esfriar até a

temperatura ambiente e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. Água (200 mL) foi adicionada, a mistura foi resfriada para 0°C e HCl (6 M) foi adicionado para ajustar o pH para 2. A reação foi deixada aquecer até a rt e foi agitada por 1h. A mistura de reação foi filtrada através de papel de fibra de vidro, o sólido foi lavado com Et₂O, coletado e seco sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (44,6 g, 156 mmol, 85% de rendimento) como um sólido amarelo claro. MS (ES⁺) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂ necessário: 284, encontrado: 285 [M+H]⁺.

[00285] O composto da Etapa 1 pode existir como uma mistura de 3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapa 2: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 10a) e 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 10b)

[00286] A uma suspensão de 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (30 g, 105 mmol) e dicloridrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (28,1 g, 116 mmol) em acetonitrila (351 mL) foram adicionados DBU (50,8 mL, 337 mmol) e BOP (51,2 g, 116 mmol) e a mistura resultante foi agitada em rt por 24h. Dicloridrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (12,8 g, 52,5 mmol) e DBU (15,8 mL, 105 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em rt por um adicional de 24h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi fracionado entre DCM (200 mL) e água (200 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (200 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (2 - 15 % MeOH com 2% NH₄OH em DCM) para fornecer o

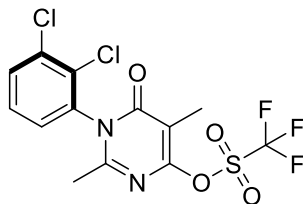
composto dos títulos como uma mistura de diastereoisômeros como um sólido quase branco. A mistura de diastereoisômeros foi separada por Chiral SFC (Fase móvel: CO₂ / metanol (isopropilamina 0,25%) = 60/40; Taxa de fluxo: 80 g/min; 5 min; Temperatura da coluna: 25°C; Pressão retrógrada: 100 bar; Coluna: Chiral Technologies Chiralpak AD-H, 2,1 x 25,0 cm) para fornecer o composto do título do Exemplo **10a** (19,51 g, 42%, 98% ee) como um sólido branco (um único diastereoisômero) e Exemplo **10b** (19.25 g, 42%, >99% ee) como um sólido branco (um único diastereoisômero).

[00287] **Exemplo 10a** 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES⁺) C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂ necessário: 436, encontrado: 437 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,21 (ddd, J = 12,9, 9,3, 3,2 Hz, 1H), 3,13 (ddd, J = 12,9, 9,4, 3,0 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 13,3, 9,5, 3,6 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 13,1, 9,1, 3,7 Hz, 1H), 1,57 – 1,52 (m, 1H), 1,52 – 1,47 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00288] **Exemplo 10b** 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES⁺) C₂₁H₂₆Cl₂N₄O₂ necessário: 436, encontrado: 437 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 – 7,77 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,50 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 13, 9,5, 2,5 Hz, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,0, 9,5, 2,5 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,78 (ddd, J = 13,2, 9,5, 3,7 Hz, 1H), 1,66 (ddd, J = 13,2, 9,5, 3,7 Hz, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,28 (bs, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Método B

Etapas 1: trifluormetanosulfonato de 1-(*R_a*)-(2,3-Diclorofenil)-2,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropirimidin-4-il



[00289] A uma mistura de 3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona e 3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona (Exemplo 10, Método A, Etapa 1) (100 g, 351 mmol) e DIPEA (183 mL, 1,05 mol,) em DCM (1,00 L) foi adicionado Tf₂O (116 mL g, 701 mmol, 116 mL) por gotejamento a -25°C. A mistura resultante foi agitada a -25°C ~ -20°C por 1h e a 20°C por 18h. Dois lotes da mistura de reação foram combinados. À mistura de reação foi adicionada água (1 L), a mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (1 L × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1M HCl (1 L, aq), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc em PE, 20%) para fornecer uma mistura de diastereoisômeros (144 g, 336 mmol, 47,8% de rendimento) como um sólido marrom. A mistura de diastereoisômeros foi separada por SFC (Coluna: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm, 10um); Fase móvel: [Neu-IPA]; B%: 15%-15%, 2,9min, 1100min) para fornecer o composto do título (56,4 g, 18%, ee = 99,5%) como um sólido marrom. MS (ES⁺) C₁₃H₉Cl₂F₃N₂O₄S necessário: 416, encontrado: 417 [M+H]⁺.

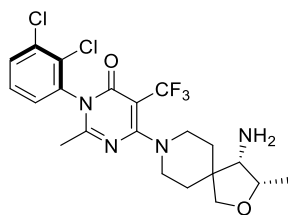
Etapas 2: 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona (Exemplo 10b)

[00290] A uma solução de (3*S*,4*S*)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (23,3 g, 95,6 mmol, 1,05 eq, 2HCl) em DMF (50,0 mL) foi adicionado DIPEA (47,1 g, 364 mmol, 63,5 mL) e uma solução de trifluormetanosulfonato de 1-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-

hidropirimidin-4-ila (38,0 g, 91,1 mmol, 1,00 eq) em DMF (200 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 15°C por 18h e (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (1,11 g, 4,55 mmol, 2HCl) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a 25°C por 15h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. K₂CO₃ (15%, 500 mL, aq.) foi adicionado e a fase aquosa foi extraída com DCM (200 mL × 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (400 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, MeOH em DCM, 5 a 20%) seguida por cromatografia de coluna em fase reversa (0,1% NH₃•H₂O, MeCN: H₂O (65:35). O resíduo foi dissolvido em MeOH quente (250 mL), à solução resultante foi adicionado carbono ativado (2,70 g) e a mistura foi agitada a 60°C por 15 min. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título Exemplo **10b** (26,5 g, 66,5%) como um sólido quase branco.

EXEMPLO 11

sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona

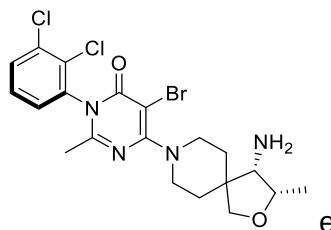


[00291] Uma suspensão de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 9) (35 mg, 0,083 mmol), TFA (9,6 µL, 0,12 mmol) e bis(((trifluorometil)sulfinil)óxi)zinco (55 mg, 0,16 mmol) em DCE (591 µL) foi sonicada para dar uma suspensão uniforme, depois resfriada para °C e hidroperóxido de *tert*-butila (34 µL, 0,25 mmol) foi adicionado por gotejamento. A mistura resultante foi aquecida até a rt e agitada por

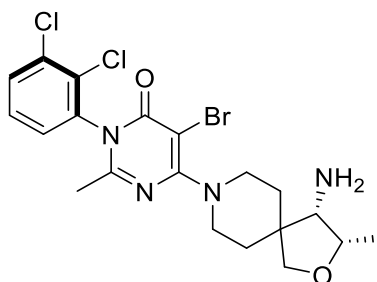
2h. Água (1 mL) foi adicionada, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (1 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado HPLC preparativa mass-triggered (Fase móvel: A = 0,1% TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/MeCN; Gradiante: B = 20 - 50%; 20 min; Coluna: XBridge C18, 5 µm, 19 mm x 150 mm) para fornecer o composto do título (15 mg, 30% de rendimento) como um sólido branco (diastereoisômero único): MS (ES⁺) C₂₁H₂₃Cl₂F₃N₄O₂ necessário: 490, encontrado: 491 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 3H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 3,96 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,44 (m, overlap H₂O, 1H), 3,32 – 3,16 (m, overlap H₂O, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,78 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

EXEMPLO 12 a e 12b

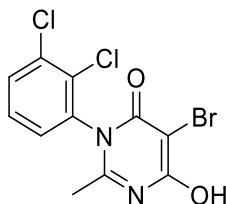
6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(S_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 12a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(R_a)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 12b):



Etapa 1: 5-Bromo-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[00292] A uma solução de 3-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 1, Etapa 2) (540 mg, 2 mmol) em DCM (8 mL) foi adicionado uma solução de NBS (356 mg, 2 mmol) em DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada em rt por 2h. A mistura de reação foi filtrada para fornecer o composto do título como um sólido branco (680 mg, 97,1%). MS (ES+) $C_{11}H_7BrCl_2N_2O_2$ necessário: 350, encontrado: 351[M+H]⁺.

[00293] O composto da Etapa 1 pode existir como uma mistura de 5-bromo-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 5-bromo-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapa 2: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 12a) e 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 12b)

[00294] 5-Bromo-3-(2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (80 mg, 0,23 mmol), (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (67 mg, 0,27 mmol), BOP (121 mg, 0,27 mmol) e DBU (174 mg, 1,14 mmol) em MeCN (2 mL) foi agitada em rt por 2h. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (NH_4HCO_3) para fornecer um sólido. A mistura de diastereoisômeros foi separada por Chiral SFC (Fase móvel: CO_2 / metanol (0,2% MEA) = 30 / 70; Taxa de fluxo: 80 g/min; 5 min; Temperatura da coluna: 35°C; Pressão retrógrada: 100 bar; Coluna: AD 20*250mm, 10 um (Daicel) para fornecer o Exemplo

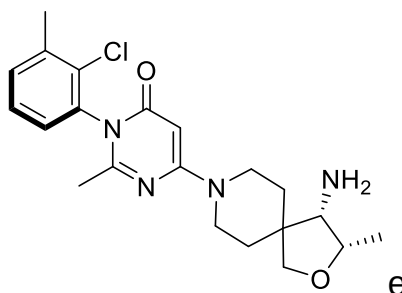
12a como um sólido branco (18 mg, 16%) e Exemplo **12b** como um sólido branco (15 mg, 13%).

[00295] **Exemplo12a** 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(*S_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) $C_{20}H_{23}BrCl_2N_4O_2$ necessário: 500, 502, encontrado: 501, 503 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,83 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 3H), 2,91 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

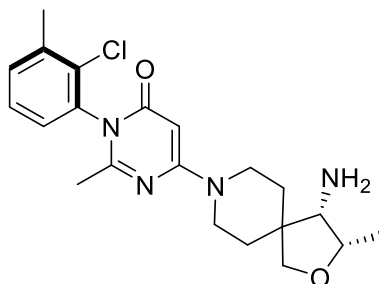
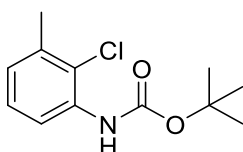
[00296] **Exemplo 12b** 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-bromo-3-(*R_a*)-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) $C_{20}H_{23}BrCl_2N_4O_2$ necessário: 500, 502, encontrado: 501, 503 $[M+H]^+$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,83 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,53 – 3,36 (m, 3H), 2,91 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,81 (ddd, $J = 13,0, 9,3, 3,4$ Hz, 1H), 1,69 (ddd, $J = 12,9, 9,1, 3,6$ Hz, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

EXEMPLO 13a e 13b

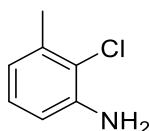
sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 13a):



sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-a

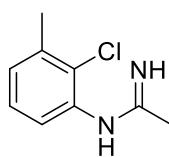
(Exemplo 13b):**Etapa 1: 2-cloro-3-metilfenilcarbamato de *terc*-butila**

[00297] Uma mistura de 1-bromo-2-cloro-3-metilbenzeno (4,0 g, 19,6 mmol), Pd₂dba₃ (1014 mg, 0,98 mmol), Xantphos (566 mg, 0,98 mmol), carbamato de *terc*-butila (3,41 g, 29,4 mmol) e Cs₂CO₃ (9,58 g, 29,4 mmol) em dioxana (120 mL) foi agitada a 110°C por 2h e depois resfriada até a rt. Água (150 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (150 mL × 2). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (PE, 100%) para fornecer o composto do título (4,2 g, 89%). MS (ES⁺)C₁₂H₁₆ClNO₂ necessário: 241, encontrado: 187 [M-55+H]⁺.

Etapa 2: 2-cloro-3-metilanilina

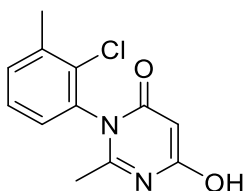
[00298] Uma mistura de 2-cloro-3-metilfenilcarbamato de *terc*-butila (4,2 g, 17,4 mmol) em 2M HCl (40 mL em MeOH) foi agitada em rt por 1h. A mistura foi concentrada, lavada com Et₂O (40 mL) e seca sob vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (2,3 g, 93%). MS (ES⁺) C₇H₈ClN necessário: 141, encontrado: 142 [M+H]⁺.

Etapa 3: N-(2-cloro-3-metilfenil)acetimidamida



[00299] Uma mistura de 2-cloro-3-metilanilina (1,4 g, 9,93 mmol) em HCl (1N em CH₃CN, 15 ml) foi aquecida a 120°C por 4h. A mistura de reação foi resfriada até a rt, ela foi filtrada e o bolo filtrado foi lavado com Et₂O (15 mL). O bolo filtrado foi seco sob vácuo para fornecer o composto do título (1,2 g, 66%). MS (ES+) C₉H₁₁ClN₂ necessário: 182, encontrado: 183 [M+H]⁺.

Etapla 4: 3-(2-Cloro-3-metilfenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[00300] A uma solução de N-(2-cloro-3-metilfenil)acetimidamida (1,2 g, 6,6 mmol) em 2-metoxietan-1-ol (12 mL) foi adicionado malonato de dietila (4,22 g, 26,36 mmol) e CH₃ONa/CH₃OH (4M, 6,6 mL, 26 mmol). The mistura foi aquecida a 120°C por 16h. A mistura foi resfriada até a rt, ela foi vertida em água (50 mL) e a fase aquosa foi lavada com Et₂O (50 mL). A camada aquosa foi acidificada para pH~2 com 6N HCl e ela foi extraída com EtOAc (50 mL × 3). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi lavado com EtOAc para fornecer o composto do título (300 mg, 18%) como um sólido branco. MS (ES+) C₁₂H₁₁ClN₂O₂ necessário: 250, encontrado: 251[M+H]⁺.

[00301] O composto da Etapla 4 pode existir como uma mistura de 3-(S_a) (2-cloro-3-metilfenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(R_a) (2-cloro-3-metilfenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapla 5: sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 13a) e sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-

8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-3-(*R_a*)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 13b)

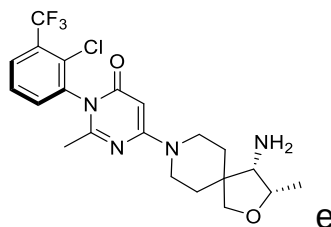
[00302] A uma suspensão de 3-(2-cloro-3-metilfenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (150 mg, 0,6 mmol) e di-hidrocloridrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (173 mg, 0,72 mmol) em MeCN (3 ml) foram adicionados DBU (183 mg, 1,2 mmol) e BOP (318 mg, 0,72 mmol) e a mistura resultante foi agitada em rt por 1h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (A: água(0,05% TFA), B: ACN), 18-28% B em 10 min, parada em 15 min. Coluna: Sunfire prep C18 10 µm ,OBD 19*250mm) para fornecer o composto do título como sal de TFA do Exemplo **13a**, (40 mg, 25%) e o composto do título como sal de TFA do Exemplo **13b** (60 mg, 38%).

[00303] **Exemplo 13a** sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₃H₂₈ClF₃N₄O₄ necessário: 402, encontrado: 403 [M+H]⁺; 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,92 (s, 3H), 7,49–7,48 (m, 1H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,29–7,28 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,21–4,19 (m, 2H), 3,87–3,85 (m, 1H), 3,70–3,68 (m, 1H), 3,41 – 3,39 (m, 2H), 3,05 – 3,02 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,69–1,68 (m, 3H), 1,55–1,53 (m, 1H), 1,21–1,20 (d, J= 7 Hz, 3H).

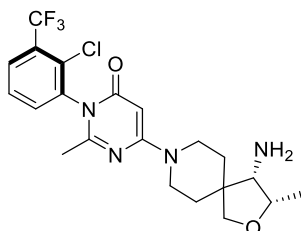
[00304] **Exemplo 13b** sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-3-(*R_a*)-(2-cloro-3-metilfenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₃H₂₈ClF₃N₄O₄ necessário: 402, encontrado: 403 [M+H]⁺; 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,01(s, 3H), 7,49–7,47 (m, 1H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,29–7,28 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,22–4,19 (m, 2H), 3,88–3,86 (m, 2H), 3,69 – 3,68 (m, 1H), 3,42 – 3,40 (m, 1H), 3,06 – 3,00 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,71–1,68 (m, 3H), 1,54–1,51 (m, 1H), 1,22–1,21 (d, J= 6 Hz, 3H).

Exemplo 14a e 14b

sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 14a):



sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 14b):



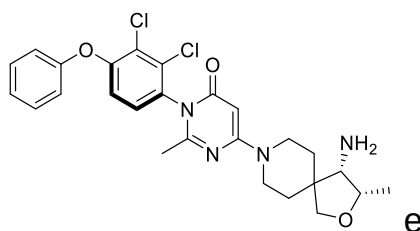
[00305] Os Exemplos 14a e 14b foram sintetizados com métodos sintéticos que foram similares àqueles usados para os Exemplos 13a e 13b e podem ser feitos de modo geral pelos métodos descritos aqui. Os Exemplos podem ser feitos como bases livres ou como sais de TFA.

[00306] **Exemplo 14a** sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES⁺) C₂₁H₂₄ClF₃N₄O₂ necessário: 456, encontrado: 457 [M+H]⁺.

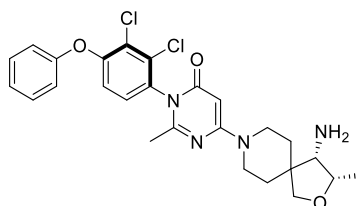
[00307] **Exemplo 14b** sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES⁺) C₂₁H₂₄ClF₃N₄O₂ necessário: 456, encontrado: 457 [M+H]⁺.

EXEMPLO 15a e 15b

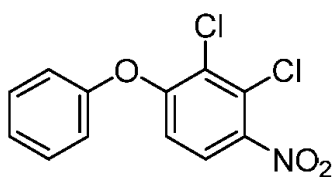
6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 15a):



6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 15b):

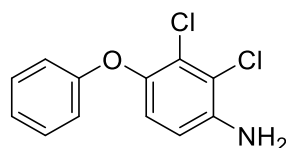


Etapa 1: 2,3-Dicloro-1-nitro-4-fenoxibenzeno



[00308] A uma solução de fenol (1,1 g, 12 mmol) em N,N-dimetilformamida seco (15 mL) foi adicionado NaH (520 mg, 13 mmol, 60%) em pequenas porções a 0° e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 10 min. 2,3-Dicloro-1-fluor-4-nitrobenzene (2,1 g, 10 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida até a rt e agitada por uma noite. A mistura foi purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc em PE, 0 a 15%) para fornecer o composto do título (2,0 g, 67%) como um sólido amarelo. MS (ES+) $C_{12}H_7Cl_2NO_3$ necessário 282; encontrado: 283.

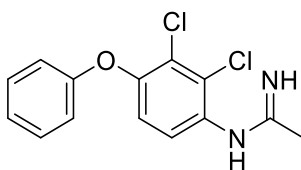
Etapa 2: 2,3-Dicloro-4-fenoxianilina



[00309] 2,3-Dicloro-1-nitro-4-fenoxibenzeno (1,8 g, 6,4 mmol) e $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (14,3 g, 64 mmol) em EtOH (20 mL) foi agitada a 85°C por 5h. A mistura resultante foi ajustada para pH>9 com $NaHCO_3$ aquoso

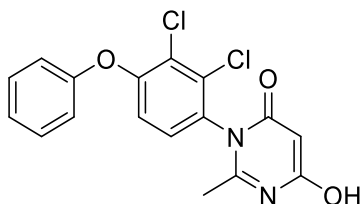
saturado, o sólido foi filtrado e lavado com EtOAc (50 mL × 3). A fase orgânica foi seca, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em gel de sílica (EtOAc em PE, 0 a 40%) para fornecer o composto do título (1,2 g, 73%) como um sólido escuro. MS (ES+) $C_{12}H_9Cl_2NO$ necessário 252; encontrado: 253.

Etapla 3: N-(2,3-Dicloro-4-fenoxifenil)acetimidamida



[00310] 2,3-Dicloro-4-fenoxianilina (1,0 g, 3,9 mmol) em HCl/MeCN (1M, 20 mL) foi aquecida em um tubo selado a 120°C por uma noite. A mistura foi resfriada até a rt, o sólido foi filtrado e lavado com MeCN (5 mL) para fornecer o composto do título (0,9 g, 70 %) como um sólido branco. MS (ES+) $C_{14}H_{12}Cl_2N_2$ necessário 293, encontrado: 294.

Etapla 4: 3-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[00311] A reação foi realizada como descrito para o Exemplo 1, Etapla 2, Método B para fornecer o composto do título (0,5 g, 54 %) como um sólido escuro. MS (ES+) $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$ necessário 361; encontrado 362.

[00312] O composto da Etapla 4 pode existir como uma mistura de 3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapla 5: 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

(Exemplo 15a) e 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 15b)

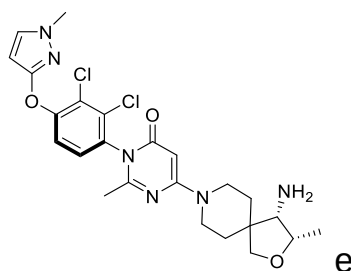
[00313] A reação foi realizada como descrito para o Exemplo 2, Etapa 1. A mistura de diastereoisômeros foi separada por Chiral SFC chiral-HPLC (co-solvente: MeOH (0,2% metanol-amônia), Coluna: AD-H, 4.6 x 100 mm) para fornecer os compostos dos Exemplos **15a** (25 mg, 18%) e **15b** (27 mg, 19%).

[00314] **Exemplo 15a** 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-yl)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃ necessário: 514, encontrado: 515 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9, 1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 5,51 (s, 1 H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,03 (d, J = 5 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,83-1,67 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6 Hz, 3H).

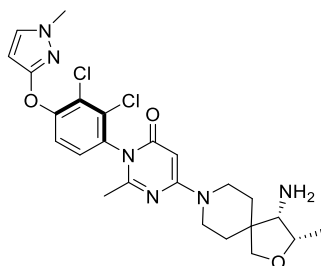
[00315] **Exemplo 15b** 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-fenoxifenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₃ necessário 514; encontrado: 515 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 1,89 – 1,61 (m, 4H), 1,23 (dd, J = 11,7, 6,4 Hz, 3H).

EXEMPLO 16a e 16b

sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 16a):



sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 16b):



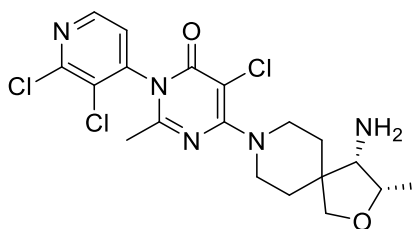
[00316] Exemplos 16a e 16b foram sintetizados com métodos sintéticos que foram similares àqueles usados para os Exemplos 15a e 15b e podem ser feitos de modo geral pelos métodos descritos aqui. Os Exemplos podem ser feitos como bases livres ou como sais de TFA.

[00317] **Exemplo 16a** sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)oxy)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)- t: MS (ES+) $C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_3$ necessário: 518, encontrado: 519 $[M+H]^+$.

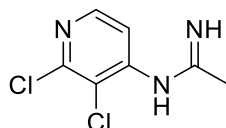
[00318] **Exemplo 16b** sal de TFA de 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) $C_{24}H_{28}Cl_2N_6O_3$ necessário: 518, encontrado: 519 $[M+H]^+$.

EXEMPLO 17

6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

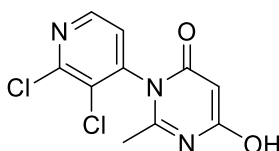


Etapa 1: N-(2,3-Dicloropiridin-4-il)acetimidamida



[00319] A uma solução de 2,3-dicloro-4-iodopiridina (1g mg, 3,6 mmol) em DMF (5 ml) foram adicionados cloridrato de acetimidamida (345 mg, 3,65 mmol), Cs_2CO_3 (2,4 g, 7,4 mmol) e Cu(I)I (70 mg, 0,36 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 90°C por 12h. A mistura de reação foi diluída com MeCN (20 ml), filtradas através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido cinza (0,83 g, 100%).

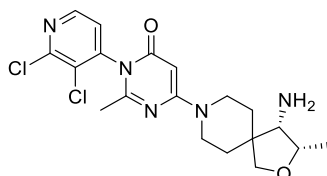
Etapa 2: 3-(2,3-Dicloropiridin-4-il)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[00320] A uma suspensão de N-(2,3-dicloropiridin-4-il)acetimidamida(1) (500 mg, 2,45 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado malonato de bis(2,4,6-triclorofenila) (1,2 g mg, 2,6 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 90°C por 2h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e lavada com água (5 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura (5 mL), seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (0 - 20 % MeOH em DCM para fornecer o composto do título (280 mg, 42% de rendimento) como um sólido laranja claro. MS (ES⁺) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ necessário: 271, encontrado: 272 [M+H]⁺.

[00321] O composto da Etapa 2 pode existir como uma mistura de 3-*(R_a)*-(2,3-Dicloropiridin-4-il)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 3-*(S_a)*-(2,3-dicloropiridin-4-il)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapa 3: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona



[00322] A 3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-6-hidróxi-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,37 mol), dicloridrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina (89 mg, 0,37 mmol), BOP (244 mg, 0,551 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado DBU (0,11 ml, 0,73 mmol) e a mistura resultante foi agitada em rt por 1h. O resíduo foi purificado HPLC preparativa mass-triggered (Fase móvel: A = 0,1% TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/MeCN; Gradiente: B = 10 - 50%; 20 min; Coluna: C18) para fornecer o composto do título (92 mg, 0,22 mmol, 59% de rendimento) como um sólido branco. MS (ES⁺) C₁₉H₂₃Cl₂N₅O₂ necessário: 423, encontrado: 424 [M+H]⁺.

[00323] O composto da Etapa 3 pode existir como uma mistura de 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-*(R_a)*-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-*(S_a)*-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapa 4: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

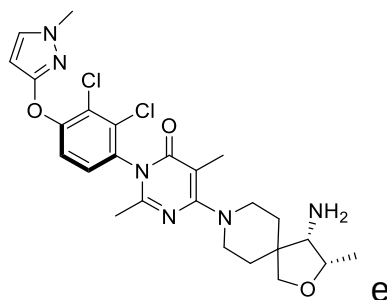
[00324] Um frasco foi carregado com 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (40 mg, 0,047 mmol), NCS (15 mg, 0,11 mmol) e DCM (1,0 ml). A mistura foi agitada em rt por 5 min. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado HPLC preparativa

mass-triggered (Fase móvel: A = 0,1% TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40%; 20 min; Coluna: C18) para fornecer o composto do título (12 mg, 0,026 mmol, 11% de rendimento) como um pó branco. MS (ES⁺) C₁₉H₂₂Cl₃N₅O₂ necessário: 457, encontrado: 458 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H); 7,94 (m, 2 H); 7,82 (m, 1H); 4,16 - 4,26 (m, 2 H); 3,86 (m, 1 H); 3,71 (d, *J* = 10 Hz, 1 H); 3,17 - 3,26 (m, 3 H); 2,81 (d, *J* = 10,68 Hz, 1 H), 2,06 (s, 3H), 1,73 - 1,81 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,22 (d, *J* = 5,0 Hz, 3 H).

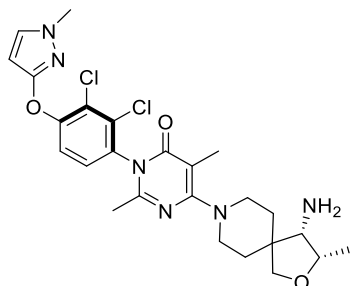
[00325] O composto da Exemplo 17 pode existir como uma mistura de 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(*S_a*)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e 6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-5-cloro-3-(*R_a*)-(2,3-dicloropiridin-4-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona.

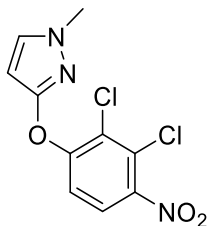
EXEMPLO 18a e 18b

6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*S_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenila)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 18a):

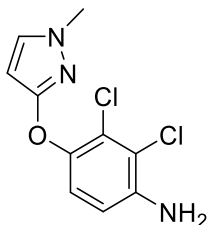


6-((3*S*,4*S*)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(*R_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenila)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 18b):



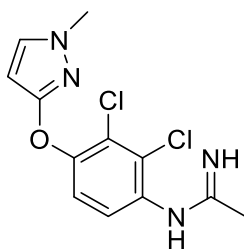
Etapla 1: 3-(2,3-Dicloro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-pirazol

[00326] Uma mistura de 2,3-dicloro-1-fluor-4-nitrobenzeno (1,3 g, 6,2 mmol), 1-metil-1,2-di-hidro-3H-pirazol-3-ona (729 mg, 7,4 mmol), K_2CO_3 (1,7 g, 12,4 mmol) em MeCN (30 mL) foi agitada em rt por 3 h. A mistura de reação foi vertida em água (50 ml) e extraída com EtOAc (100 mL $\times$ 3). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentrada e o resíduo foi purificado cromatografia em gel de sílica (EtOAc em PE, 10%) para fornecer o composto do título (1,5 g, 84%) como um sólido branco. MS (ES^+) $C_{10}H_7Cl_2N_3O_3$ necessário: 287; encontrado: 288 $[M+H]^+$.

Etapla 2: 2,3-Dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)anilina

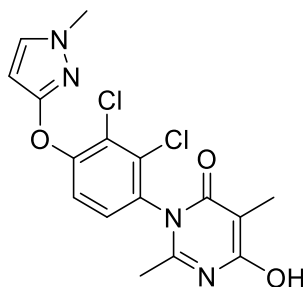
[00327] A uma solução de 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-pirazol (1,5 g, 5,2 mmol) em AcOH (10 mL) foi adicionado Fe (1,4 g, 26 mmol). A mistura resultante foi agitada a 60°C por 2h. A mistura de reação foi vertida sobre água e gelo (60 ml) e extraída com EtOAc (100 mL $\times$ 3). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (EtOAc em PE, 50%) para fornecer o composto do título (1,2 g, 90%) como um sólido amarelo. MS (ES^+) $C_{10}H_9Cl_2N_3O$ necessário: 257, encontrado: 258 $[M+H]^+$.

Etapla 3: N-(2,3-Dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil) acetimidamida



[00328] Uma mistura de 2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)anilina (1,2 g, 4,7 mmol) em HCl/CH₃CN (1 M, 10 mL) foi agitada em um tubo lacrado a 120°C por 24h. A mistura foi concentrada e o resíduo foi lavado com Et₂O (10 mL). O precipitado foi filtrado para fornecer o composto do título (1,2 g, 86%) como um sólido branco. MS (ES⁺) C₁₂H₁₂Cl₂N₄O necessário: 298, encontrado: 299[M+H]⁺.

Etapa 4: 3-(2,3-Dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-6-hidroxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



[00329] A uma solução de 2-metilmalonato de dietila (1,4 g, 8,0 mmol) em EtOH (6 mL) foi adicionado CH₃ONa/CH₃OH (4 M, 2 mL). A mistura foi agitada em rt por 10 min. N-(2,3-Dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenila)acetimidamida (600 mg, 2 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 120°C por 4h. A mistura foi vertida em água (30 mL) e extraída com Et₂O (30 mL × 2). O pH da camada aquosa foi ajustado para pH 5 com AcOH e extraída com EtOAc (80 mL × 3). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O produto bruto foi lavado com Et₂O (10 mL) para fornecer o composto do título (320 mg, 42%) como um sólido branco. MS (ES⁺) C₁₆H₁₄Cl₂N₄O₃ necessário: 380, encontrado: 381 [M+H]⁺.

[00330] O composto da Etapa 4 pode existir como uma mistura de 3-

(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona and 3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapas 5: 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 18a) e 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(R_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 18b)

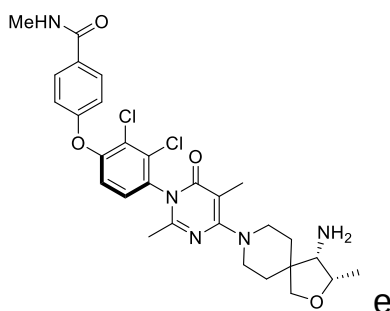
[00331] A uma suspensão de 3-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) e dicloridrato de (3S,4S)-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-4-amina d (126 mg, 0,52 mmol) em MeCN (8 ml) foi adicionado DBU (395 mg, 2,6 mmol) e BOP (230 mg, 0,52 mmol) e a mistura resultante foi agitada em rt por 48h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Fase móvel: A = 0,05% TFA/H₂O, B = MeCN; Gradiente: B = 21 - 31%; 10 min; Coluna: C18) e os diastereoisômeros foram separados usando uma Coluna Chiralpak OZ (20×250 mm) com CO₂ e 0,2% metanol amônia (45:55) como um eluente, a taxa de fluxo de 80 g/min e detecção por UV (214 nm) para fornecer o Exemplo **18a** (7 mg, 5%) e o Exemplo **18b** (9 mg, 7%) como um sólido branco.

[00332] **Exemplo 18a** 6-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-(S_a)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₃ necessário: 532 encontrado: 533 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 5,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 6H), 3,17-3,20 (m, 3H), 2,95-2,96 (m, 1H), 1,99 (s, 3 H), 1,90 (s, 3 H), 1,57-1,78 (m, 4H), 1,18 (s, 1 H), 1,12 (d, J = 6 Hz, 3H).

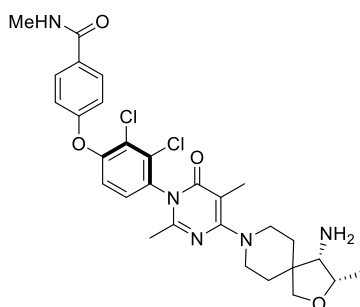
[00333] **Exemplo 18b** 6-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-3-((*R_a*)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona: MS (ES+) C₂₅H₃₀Cl₂N₆O₃ necessário: 532 encontrado: 533 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 5,96 (d, J = 3 Hz, 1H), 4,24-4,26 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 6H), 3,18-3,29 (m, 3H), 3,05-3,06 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,66-1,88 (m, 4H), 1,23 (d, J = 7 Hz, 3H).

EXEMPLO 19a e 19b

4-(4-(4-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)-(S_a)-(2,3-diclorofenóxi)-N-metilbenzamida (Exemplo 19a):



4-(4-(4-((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6*H*)-il)-(R_a)-(2,3-diclorofenóxi)-N-metilbenzamida (Exemplo 19b):



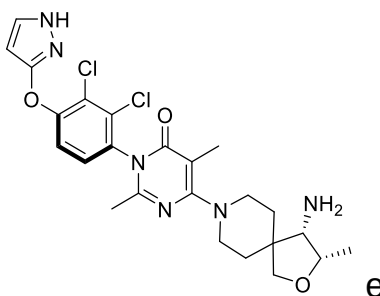
[00334] Exemplos 19a and 19b foram sintetizados om métodos sintéticos que foram similares àqueles usados para os Exemplos 15a e 15b e podem ser feitos de modo geral pelos métodos descritos aqui. Os Exemplos podem ser feitos como bases livres ou como sais de TFA.

[00335] **Exemplo 19a** 4-(4-(4-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-(S_a)-(2,3-diclorofenóxi)-N-metilbenzamida: MS (ES+) C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₄ necessário: 585, encontrado: 586 [M+H]⁺.

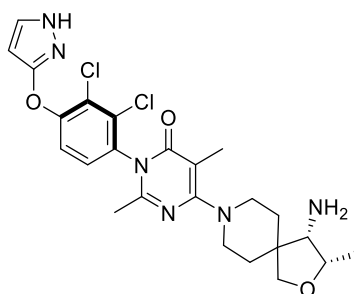
[00336] **Exemplo 19b** 4-(4-(4-((3S,4S)-4-Amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-(R_a)-(2,3-diclorofenóxi)-N-metilbenzamida: MS (ES+) C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₄ necessário: 585, encontrado: 586 [M+H]⁺.

EXEMPLO 20a e 20b

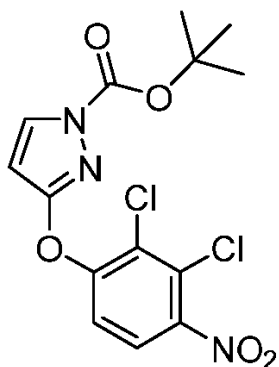
3-(4-((1H-Pirazol-3-il)óxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 20a):



3-(4-((1H-pirazol-3-il)óxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 20b):

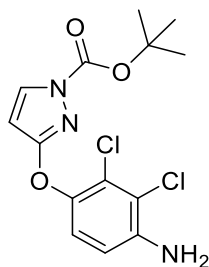


Etapa 1: 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenóxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila



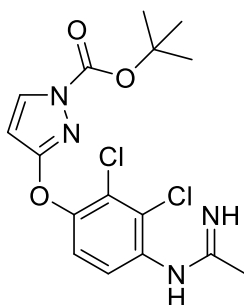
[00337] Uma mistura de 3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (687 mg, 3,73 mmol), 2,3-dicloro-1-fluor-4-nitrobenzeno (650 mg, 3,11 mmol) e K_2CO_3 (858 mg, 6,22 mmol) em DMSO (10 mL) foi agitada em rt por 4h. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e purificadas por cromatografia de coluna (EtOAc em PE; 20 a 50 %) para fornecer o composto do título (800 mg, 67%) como um sólido amarelo. MS (ES+) $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_5$ necessário: 373, encontrado: 318 $[M-56+H]^+$.

Etapla 2: 3-(4-amino-2,3-diclorofenóxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila



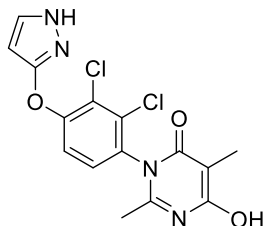
[00338] Uma suspensão de 3-(2,3-dicloro-4-nitrofenóxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (1,2 g, 3,2 mmol), Pt/C (200 mg) em EtOH (100 mL) foi agitada sob uma atmosfera de H_2 em rt por 16h. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrada para fornecer o composto do título (1,1 g, 100%) como um sólido bege. MS (ESI+) $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_3$ necessário: 343, encontrado: 288 $[M-56+H]^+$.

Etapla 3: N-(4-((1H-Pirazol-3-il)óxi)-2,3-diclorofenil)acetimidamida



[00339] Uma mistura de 3-(4-amino-2,3-diclorofenóxi)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (1,1 g, 3,2 mmol) em HCl/CH₃CN(1 M, 20 mL) foi agitada em um tubo selado a 110°C por 4h. A mistura foi concentrada para dar N-(4-((1H-pirazol-3-il)óxi)-2,3-diclorofenil)acetimidamida como um produto bruto. MS (ESI+) C₁₁H₁₀Cl₂N₄O necessário: 284, encontrado: 285 [M+H]⁺.

Etapla 4: 3-(4-((1H-Pirazol-3-il)óxi)-2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



[00340] A uma mistura de N-(4-((1H-pirazol-3-il)óxi)-2,3-diclorofenil)acetimidamida (600 mg, 2,11 mmol), 2-metilmalonato de dietila (1,84 g, 10,6 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado CH₃ONa/CH₃OH (4 M, 2,64 mL). A mistura foi agitada a 110°C por 5h. A mistura foi concentrada e dissolvida em água (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL) e ajustada para pH 5 com HCl 6 N. O sólido foi precipitado, ele foi coletado por filtração para dar o composto do título (300 mg, 38,7 %) como um sólido bege. MS (ESI+) C₁₅H₁₂Cl₂N₄O₃ necessário: 366, encontrado: 367 [M+H]⁺.

[00341] O composto da Etapa 4 pode existir como uma mistura de 3-(4-((1H-pirazol-3-il)óxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona e 3-(4-((1H-pirazol-3-il)óxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-hidróxi-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona.

Etapas 5: 3-(4-((1H-Pirazol-3-il)óxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 20a) and 3-(4-((1H-pirazol-3-il)óxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (Exemplo 20b)

[00342] O experimento foi realizado como descrito para os Exemplos 18a e 18b, Etapa 5. A mistura foi separada usando uma coluna Chiralpak OZ (20×250 mm) com CO₂ e 0,2% metanol amônia (50:50) como eluente, a taxa de fluxo de 80 g/min e detecção UV (214 nm) para fornecer o Exemplo **20a** (15 mg, 11%) e o Exemplo **20b** (13 mg, 11%) como um sólido branco.

[00343] **Exemplo 20a** 3-(4-((1H-Pirazol-3-il)óxi)-(S_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ necessário: 518, encontrado: 519 [M+H]⁺; 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,57 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 2H), 2,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[00344] **Exemplo 20b** 3-(4-((1H-Pirazol-3-il)óxi)-(R_a)-2,3-diclorofenil)-6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona: MS (ES+) C₂₄H₂₈Cl₂N₆O₃ necessário: 518, encontrado: 519 [M+H]⁺; 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,23 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,80 – 1,75 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

EXEMPLO 21: ENSAIO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

[00345] A atividade dos compostos nos Exemplos aqui descritos como inibidores de PTPN1 1 é ilustrada nos seguintes ensaios.

Ensaio enzimático de PTPN11

[00346] As proteínas PTPN11 humana recombinante e E76K mutante de extensão completa foram clonadas, expressas (sistema de E. coli) e isoladas por meio de uma purificação em duas etapas de afinidade de Ni seguidas pela cromatografia de exclusão de tamanho S75.

[00347] A atividade da fosfatase de PTPN11 de tipo selvagem de extensão completa (PTPN 11-WT) ou da enzima mutante PTPN11-E76K foi medida usando 6,8-difluor-4-metilumbeliferil fosfato fluorogênico (DiFMUP; Molecular Probes) como o substrato. A enzima (250 pM) foi incubada com ou sem concentrações crescentes de compostos em tampão de ensaio (HEPES 62,5 mM, NaCl 125 mM, EDTA 1 mM, TECP 1,25 mM, BSA 0,1%) durante 30 min em temperatura ambiente. A reação foi iniciada pela adição de DiFMUP (50 µM) em temperatura ambiente em uma placa preta de 384 poços com um volume final de reação de 20 µL em tampão de ensaio. Após 1 hora, o sinal de fluorescência de DiFMUP foi medido (Ex: 340/Em: 460) usando o leitor de placas Envision. As curvas de dose-resposta foram analisadas usando ajuste de curva de regressão de IC₅₀ (GeneData Screener). As curvas foram normalizadas para controles altos sem inibidor e controles baixos sem substrato. Os resultados são fornecidos abaixo na Tabela 2.

Tabela 2. Atividade Biológica para a inibição da enzima mutante PTPN11-E76K

Exemplo #	<u>IC₅₀</u>, nM
1	510
2a	7047
2b	122
3	310

Exemplo #	IC₅₀, nM
4	480
5	1172
6	203
7a	>10000
7b	153
8	360
9	45
10a	2583
10b	28
11	366
12a	3457
12b	20
13a	7500
13b	186
14a	>1000
14b	703
15a	>1000
15b	148
16a	9552
16b	92
17	618
18a	511
18b	3
19b	12
20b	5

Ensaio de acoplamento alvo de fosforilação de ERK (fosfo-ERK)

[00348] Células KYSE-520 (10k células/poço) são plaqueadas em um placa de 384 poços em 20 uL de meio (RPMI-1640, sem vermelho

de fenol, contendo 10% de FBS) e incubados a 37°C, CO₂ 5% 16h. DMSO (controle) ou concentrações crescentes de compostos são diluídas no meio, adicionados à placa de 384 poços (10 uL/poço, concentração final de DMSO de 1%), e as células são então incubadas com compostos por 2 h. Os níveis de Fosfo-ERK são medidos usando um kit TR-FRET (CisBio, 64ERKPEH) baseado em ERK1/2 HTRF seguindo as recomendações do fabricante e o sinal de fluorescência foi medido a 665 nm e 620 nm usando o leitor de placa Synergy Neo. As curvas de dose-resposta foram analisadas usando o ajuste de curva de regressão de IC₅₀ (GeneData Screener). As curvas foram normalizadas para controles altos sem inibidor e controles baixos com 1 µM de selumetinibe. Alguns compostos desta invenção mostraram IC₅₀ < 1µM.

Ensaio de formação de colônia

[00349] Células KYSE-520 (2.000 células/poço) são plaqueadas em placa de 6 poços contendo 2 mL de meio (RPMI-1640, contendo 10% de FBS), na presença de DMSO (controle; concentração final de 1%) ou concentração crescente de composto. Após 14 dias de cultura a 37°C em uma incubadora com 5% de CO₂ umidificado, as colônias são fixadas e coradas com 0,1% de cristal violeta e solução de etanol 15%. As placas são fotografadas e a área da colônia quantificada e normalizada para DMSO com ImageJ, Colony Area plugin. (Guzman, Camilo, PloS one 2014). Alguns compostos desta invenção exibiram IC₅₀ < 1µM.

EXEMPLO 22: ESTUDOS *IN VIVO*

[00350] A eficácia antitumor *in vivo* do Exemplo 2b foi avaliada em camundongos NSG (NOD scid gamma) com xenoenxertos KYSE520 implantados por via subcutânea. O Exemplo 2b foi administrado por gavagem oral uma vez por dia durante 21 dias em níveis de dosagem de 300 mg/kg, 50 mg/kg, 15 mg/kg e 5 mg/kg. O Exemplo 2b exibiu uma inibição do crescimento tumoral dependente da dose no modelo de xenoenxerto KYSE520 na dose tolerada, como mostrado na FIG. 1.

[00351] A eficácia antitumor *in vivo* do Exemplo 10b foi avaliada em camundongos NSG com xenoenxertos KYSE520 implantados por via subcutânea. O Exemplo 10b foi administrado por gavagem oral uma vez por dia durante 21 dias a 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 30 mg/kg, 10 mg/kg e 3 mg/kg. O Exemplo 10b exibiu uma inibição do crescimento do tumor dependente da dose no modelo de xenoenxerto KYSE520 na dose tolerada, como mostrado na FIG. 2.

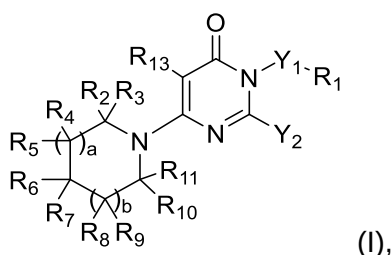
[00352] Todas as referências, patentes ou pedidos, norte-americanos ou estrangeiros, citados no pedido são aqui incorporados por referência, como se escritos neste documento em sua totalidade. Onde surgirem inconsistências, o material aqui descrito literalmente controla.

[00353] A partir da descrição anterior, aquele versado na técnica pode facilmente determinar as características essenciais desta invenção e, sem se afastar do espírito e escopo da mesma, pode fazer várias alterações e modificações na invenção para adaptá-la a vários usos e condições.

VIII. MODALIDADES

[00354] Para ilustração adicional, modalidades não limitantes adicionais da presente invenção são descritas abaixo.

[00355] Modalidade 1 é um composto representado pela Fórmula I



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

subscrito a é 0 ou 1;

subscrito b é 0 ou 1;

Y₁ é uma ligação direta ou CR₁₇R₁₈;

Y₂ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, amino, C₁₋₄alquilC(O)O-, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila e um grupo heteroarila que possui 5 a 10 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S; a dita arila ou heteroarila de R_1 é opcionalmente substituída com 1 a 5 grupos R_{12} selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, e $S(O)_2R_{14}$;

R_2 , R_3 , R_{10} e R_{11} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, e C_{3-8} cicloalquila.

R_4 , R_5 , R_8 R_9 são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, amino, hidróxi, C_{3-8} cicloalquila, halo e C_{1-4} alquilamino;

R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila, e C_{1-4} alquilamino;

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo, e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um a cinco grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila;

ou R_6 e R_7 juntos com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros, que possui 0 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do

anel 3 selecionados independentemente entre N, C(O), O e S(O)_m;

subscrito m é 0, 1 ou 2;

o dito anel saturado ou insaturado formado por R₆ e R₇ é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

quaisquer dois grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ podem formar um anel com 5 a 6 membros, possuindo 0 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S;

quaisquer dois grupos R₂, R₄, R₆, R₈, e R₁₀ podem formar uma ligação direta ou uma ponte com 1 ou 2 átomos de carbono;

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉, R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈cicloalquila, arila, heterociclila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P, heteroarila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P; em que o subscrito q é um número inteiro entre 0 a 6; e em que a arila, heteroarila, heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano e oxo;

R₁₄, R₁₅ e R₁₆ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀aril e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amido, amino, halo, hidróxi, ci-

ano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

R₁₇ e R₁₈ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila e CF₃;

R₁₉ e R₂₀ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila; e

cada R₂₁ é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila.

[00356] Modalidade **2** é o composto da modalidade **1**, em que:

subscrito a é 0 ou 1;

subscrito b é 0 ou 1;

Y₁ é uma ligação direta ou CR₁₇R₁₈;

Y₂ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, amino, C₁₋₄alquilC(O)O-, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

R₁ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila e um grupo heteroarila que possui 5 a 10 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S; a dita arila ou heteroarila de R₁ é opcionalmente substituída com 1 a 5 grupos R₁₂ selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄hidroxialquila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, e S(O)₂R₁₄;

R₂, R₃, R₁₀ e R₁₁ são cada um selecionados independente-

mente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, e C₃₋₈cicloalquila.

R₄, R₅, R₈ e R₉ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, amino, hidróxi, C₃₋₈cicloalquila, halo e C₁₋₄alquilamino;

R₆ é selecionado do grupo que consiste em amino, C₁₋₄aminoalquila, e C₁₋₄alquilamino;

R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ou hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em amido, C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um a cinco grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila; ou

R₆ e R₇ juntos com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros, que possui 0 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel 3 selecionados independentemente entre N, C(O), O e S(O)_m;

subscrito m é 0, 1 ou 2;

o dito anel saturado ou insaturado formado por R₆ e R₇ é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

quaisquer dois grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ podem formar um anel com 5 a 6 membros, possuindo 0 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S;

quaisquer dois grupos R₂, R₄, R₆, R₈, e R₁₀ podem formar uma ligação direta ou uma ponte com 1 ou 2 átomos de carbono;

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,

halo, ciano, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxi-alquila, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉, -C(O)NR₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈cicloalquila, arila, heterociclila que possui 1a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P, heteroarila que possui 1a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P; em que o subscrito q é um número inteiro entre 0 a 6; e em que a arila, heteroarila, heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano e oxo;

R₁₄, R₁₅ e R₁₆ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀aril e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila;

R₁₇ e R₁₈ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila e CF₃;

R₁₉ e R₂₀ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila; e

cada R₂₁ é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila.

[00357] Modalidade **3** é o composto da modalidade **1** ou **2**, em que os subscritos a e b são, cada um, 1.

[00358] Modalidade **4** é o composto de qualquer uma das modalidades **1** a **3**, em que Y₁ é uma ligação direta.

[00359] Modalidade **5** é o composto de qualquer uma das modalidades **1** a **4**, em que Y₂ é C₁₋₄alquila.

[00360] Modalidade **6** é o composto da modalidade **5**, em que Y_2 é metila.

[00361] Modalidade **7** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 6**, em que

R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{1-6} di-hidroxialquila, C_{3-8} cicloalquila, a heterociclila com 3 a 6 membros que possui 1-3 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S; em que a heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, –OH, –NH₂, –OR₂₁, halo, ciano e oxo.

[00362] Modalidade **8** é o composto da modalidade **7**, em que R_{13} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C_{1-6} alquila e C_{1-6} haloalquila.

[00363] Modalidade **9** é o composto da modalidade **8**, em que R_{13} é hidrogênio, Cl, Br, metila ou CF₃.

[00364] Modalidade **10** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 9**, em que

R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e um grupo heteroarila com 5 a 9 membros que possui 1 a 4 grupos de heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S; e é opcionalmente substituído com 1 a 5 R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄ e S(O)₂R₁₄.

[00365] Modalidade **11** é o composto da modalidade **10**, em que

R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que

possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquil$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$ e OR_{14} .

[00366] Modalidade **12** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 11**, em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são hidrogênios.

[00367] Modalidade **13** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 12**, em que:

R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, $C_{1-4}aminoalquila$ e $C_{1-4}alquilamino$; e

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em $C_{1-4}alquil$, $C_{1-4}hidroxialquila$, $C_{3-6}cicloalquila$, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, $C_{1-4}alquil$ e $C_{1-4}alcoxila$.

[00368] Modalidade **14** é o composto da modalidade **13**, em que

R_6 é amino ou aminometila; e

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, $C_{1-4}alquila$ e $C_{1-4}hidroxialquila$.

[00369] Modalidade **15** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 12**, em que

R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, $C(O)$, O e $S(O)_m$ e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, $C_{1-4}alquila$, $C_{1-4}alcoxila$, $C_{1-4}alquilamino$ e $C_{1-4}aminoalquila$.

[00370] Modalidade **16** é o composto da modalidade **15**, em que

R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N e O e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

[00371] Modalidade **17** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 12**, em que

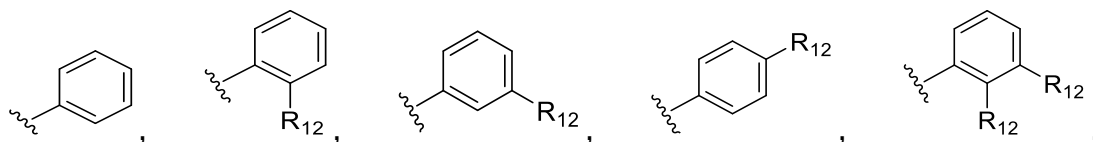
R_6 e R_7 junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel de cicloalquila com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila.

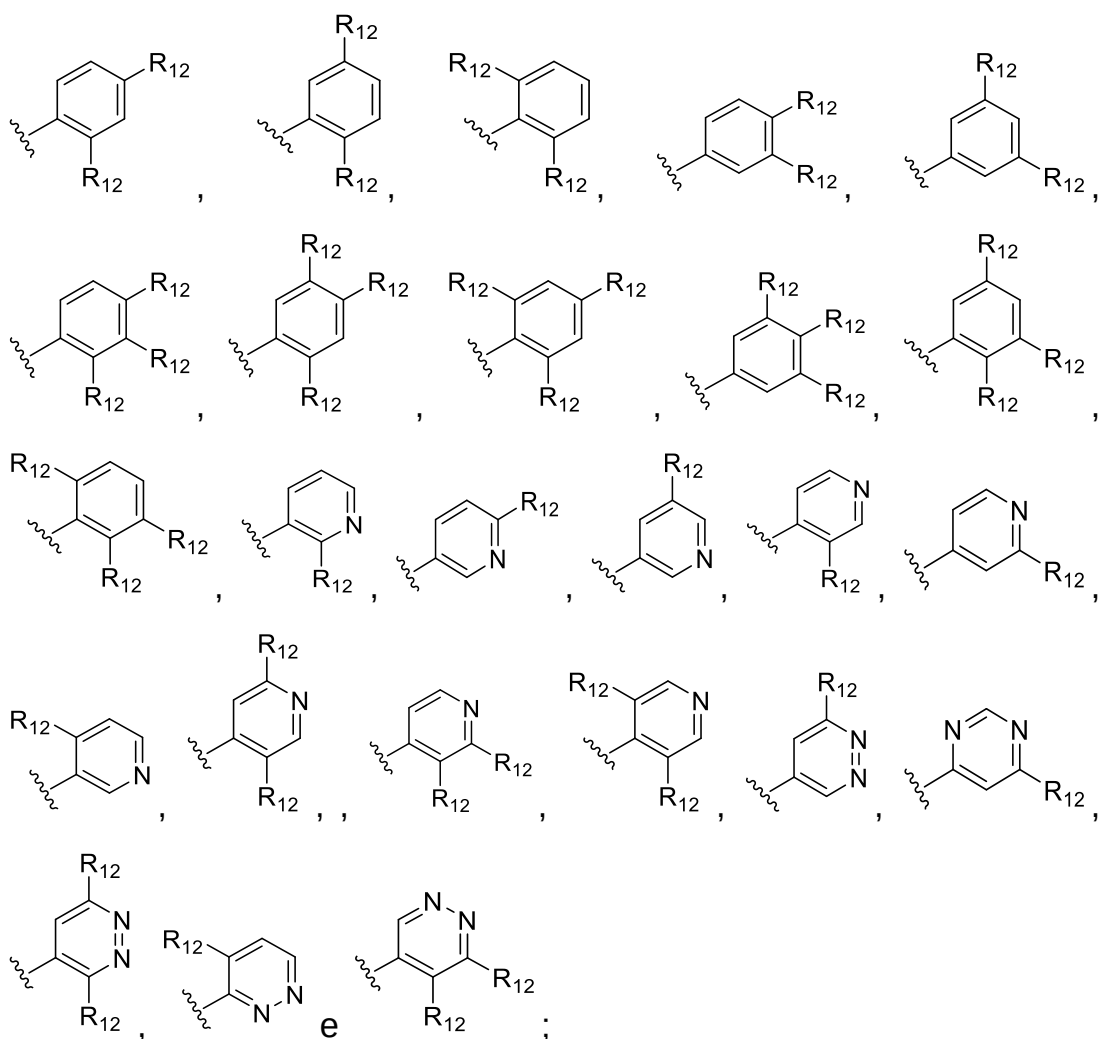
[00372] Modalidade **18** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 17**, em que

R_1 é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e 1,2,4-triazinila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} .

[00373] Modalidade **19** é o composto da modalidade **18**, em que R_1 é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 1 a 3 R_{12} .

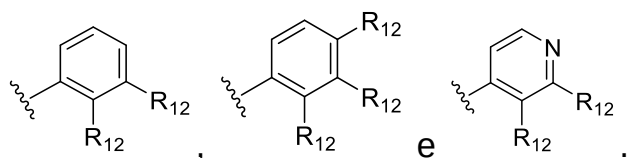
[00374] Modalidade **20** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 18**, em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em:





cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquila$, $C_{14}alcoxila$, $C_{1-4}haloalquila$, $C_{1-4}aminoalquila$ e OR_{14} .

[00375] Modalidade **21** é o composto da modalidade **20**, em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em:



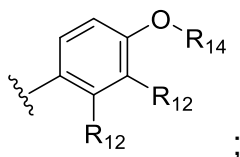
[00376] Modalidade **22** é o composto de qualquer uma das modalidades **1 a 21**, em que R_{14} é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente

selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00377] Modalidade **23** é o composto da modalidade **22**, em que R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00378] Modalidade **24** é o composto da modalidade **1**, em que R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

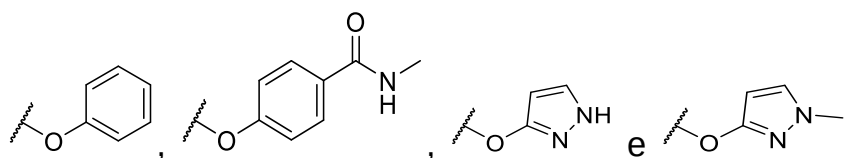
[00379] Modalidade **25** é o composto da modalidade **1**, em que R₁ é



cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄aminoalquila; e

R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

[00380] Modalidade **26** é o composto da modalidade **1**, em que cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CF₃,



[00381] Modalidade **28** é um composto da modalidade **1** ou **2**, para uso como um medicamento.

[00382] Modalidade **29** é um composto da modalidade **1** ou **2**, para uso no tratamento de uma doença direcionada por uma ou mais mutações de PTN11.

[00383] Modalidade **30** é um composto da modalidade **1** ou **2**, para uso no tratamento do câncer.

[00384] Modalidade **31** é o composto da modalidade **30**, em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia, melanoma, câncer de mama e câncer de cólon.

[00385] Modalidade **32** é um composto da modalidade **1** ou **2**, para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença ou condição melhorada pela inibição de PTPN11.

[00386] Modalidade **33** é uma composição farmacêutica que compreende um composto da modalidade **1** ou **2**, junto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00387] Modalidade **34** é um método de inibição de PTPN11 compreendendo contatar PTPN11 com um composto da modalidade **1** ou **2**.

[00388] Modalidade **35** é um método de tratamento de uma doença mediada por PTPN11 compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da modalidade **1** ou **2**, a um paciente necessitado.

[00389] Modalidade **36** é um método da modalidade **35**, em que a doença é o câncer.

[00390] Modalidade **37** é o método da modalidade **36**, em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia, melanoma, câncer de mama e câncer de cólon.

[00391] Modalidade **38** é um método de tratamento de uma doença mediada por PTPN11 compreendendo a administração de:

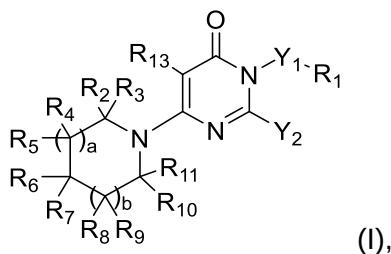
- a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da modalidade **1** ou **2**; e
- b. outro agente terapêutico.

[00392] Modalidade **39** é o método da modalidade **38**, em que a doença é o câncer.

[00393] Modalidade **40** é o método da modalidade **39**, em que the câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de mama, câncer de cólon, leucemia e melanoma.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I



ou seu sal, éster ou profármaco, em que:

subscrito a é 0 ou 1;

subscrito b é 0 ou 1;

Y₁ é uma ligação direta ou CR₁₇R₁₈;

Y₂ é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, amino, C₁₋₄alquilC(O)O-, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

R₁ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila e um grupo heteroarila que possui 5 a 10 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S; a dita arila ou heteroarila de R₁ é opcionalmente substituída com 1 a 5 grupos R₁₂ selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila, C₁₋₄hidroxialquila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila, C₃₋₈cicloalquila, C₃₋₈cicloalquenila, NR₁₅C(O)R₁₄, NR₁₅C(O)OR₁₄, NR₁₄C(O)NR₁₅R₁₆, NR₁₅S(O)R₁₄, NR₁₅S(O)₂R₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆, S(O)NR₁₅R₁₆, S(O)₂NR₁₅R₁₆, C(O)R₁₄, C(O)OR₁₄, OR₁₄, SR₁₄, S(O)R₁₄, e S(O)₂R₁₄;

R₂, R₃, R₁₀ e R₁₁ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, e C₃₋₈cicloalquila.

R₄, R₅, R₈ R₉ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcóxila,

amino, hidróxi, C₃₋₈cicloalquila, halo e C₁₋₄alquilamino;

R₆ é selecionado do grupo que consiste em amino, C₁₋₄aminoalquila, e C₁₋₄alquilamino;

R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo, e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um a cinco grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

ou R₆ e R₇ juntos com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros, que possui 0 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S(O)_m;

subscrito m é 0, 1 ou 2;

o dito anel saturado ou insaturado formado por R₆ e R₇ é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

quaisquer dois grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ podem formar um anel com 5 a 6 membros, possuindo 0 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S;

quaisquer dois grupos R₂, R₄, R₆, R₈, e R₁₀ podem formar uma ligação direta ou uma ponte com 1 ou 2 átomos de carbono;

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉, R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)

${}^2\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, C_{3-8} cicloalquila, arila, heterociclila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P, heteroarila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P; em que o subscrito q é um número inteiro entre 0 a 6; e em que a arila, heteroarila, heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}_{21}$, halo, ciano e oxo;

R_{14} , R_{15} e R_{16} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{6-10} aril e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amido, amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila;

R_{17} e R_{18} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila e CF_3 ;

R_{19} e R_{20} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{3-6} cicloalquila; e

cada R_{21} é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, $-\text{OH}$, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} hidroxialquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila e C_{3-6} cicloalquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

subscrito a é 0 ou 1;

subscrito b é 0 ou 1;

Y_1 é uma ligação direta ou $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$;

Y_2 é selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alquila, amino, C_{1-4} alquilC(O)O-, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila e um grupo heteroarila que possui 5 a 10 membros que possui 1 a 4 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S; a dita arila ou heteroarila de R_1 é opcionalmente substituída com 1 a 5 grupos R_{12} selecionados independentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$, e $S(O)_2R_{14}$;

R_2 , R_3 , R_{10} e R_{11} são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-4} alquila, e C_{3-8} cicloalquila;

R_4 , R_5 , R_8 e R_9 são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, amino, hidróxi, C_{3-8} cicloalquila, halo e C_{1-4} alquilamino;

R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila, e C_{1-4} alquilamino;

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ou hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em amido, C_{1-4} alquila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{3-6} cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um a cinco grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} haloalcoxila, C_{1-4} alquilamino e C_{1-4} aminoalquila; ou

R_6 e R_7 juntos com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros,

que possui 0 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel selecionados independentemente entre N, C(O), O e S(O)_m;

subscrito m é 0, 1 ou 2;

o dito anel saturado ou insaturado formado por R₆ e R₇ é não substituído ou substituído com 1 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila;

quaisquer dois grupos R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ podem formar um anel com 5 a 6 membros, possuindo 0 a 2 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S;

quaisquer dois grupos R₂, R₄, R₆, R₈, e R₁₀ podem formar uma ligação direta ou uma ponte com 1 ou 2 átomos de carbono;

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila, -NH-NHR₁₉, -NHR₁₉, -OR₁₉, -NHC(O)R₁₉, -NHC(O)NHR₁₉, -NHS(O)₂NHR₁₉, -NHS(O)₂R₁₉, -C(O)OR₁₉, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)NH(CH₂)_qOH, -C(O)NH(CH₂)_qR₂₁, -C(O)R₂₁, -NH₂, -OH, -S(O)₂NR₁₉R₂₀, C₃₋₈cicloalquila, arila, heterociclila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P, heteroarila que possui 1 a 5 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O, S e P; em que o subscrito q é um número inteiro entre 0 a 6; e em que a arila, heteroarila, heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos selecionados independentemente do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano e oxo;

R₁₄, R₁₅ e R₁₆ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila, C₃₋₈cicloalquila, C₆₋₁₀arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados inde-

pendentemente do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila;

R₁₇ e R₁₈ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₄alquila e CF₃;

R₁₉ e R₂₀ são cada um selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila; e

cada R₂₁ é selecionado independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₂₋₆alquenila, C₂₋₆alquinila e C₃₋₆cicloalquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os subscritos a e b são, cada um, 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y₁ é uma ligação direta.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y₂ é C₁₋₄alquila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que Y₂ é metila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila, C₁₋₆haloalquila, C₁₋₆hidroxialquila, C₁₋₆di-hidroxialquila, C₃₋₈cicloalquila, a heterociclila com 3 a 6 membros que possui 1-3 heteroátomos como vértices do anel selecionados entre N, O e S; em que a heterociclila e cicloalquila são substituídos com 0 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquila, -OH, -NH₂, -OR₂₁, halo, ciano e oxo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₁₃ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C₁₋₆alquila e C₁₋₆haloalquila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R_{13} é hidrogênio, Cl, Br, metila ou CF_3 .

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R_1 é selecionado do grupo que consiste em C_{6-10} arila e um grupo heteroarila com 5 a 9 membros que possui 1 a 4 grupos de heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S; e é opcionalmente substituído com 1 a 5 R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} hidroxialquila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila, C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} cicloalquenila, $NR_{15}C(O)R_{14}$, $NR_{15}C(O)OR_{14}$, $NR_{14}C(O)NR_{15}R_{16}$, $NR_{15}S(O)R_{14}$, $NR_{15}S(O)_2R_{14}$, $C(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)NR_{15}R_{16}$, $S(O)_2NR_{15}R_{16}$, $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, OR_{14} , SR_{14} , $S(O)R_{14}$ e $S(O)_2R_{14}$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que

R_1 é fenila ou um grupo heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S; e é opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos R_{12} independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} .

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} e R_{11} são hidrogênios.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R_6 é selecionado do grupo que consiste em amino, C_{1-4} aminoalquila e C_{1-4} alquilamino; e

R_7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, amido, ciano, halo e hidróxi, ou é selecionado do grupo que consiste em

C₁₋₄alquila, C₁₋₄hidroxialquila, C₃₋₆cicloalquila, fenila e heteroarila com 5 a 6 membros, qualquer uma dos quais é opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, ciano, trifluormetila, trifluormetoxila, C₁₋₄alquila e C₁₋₄alcoxila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que

R₆ é amino ou aminometila; e

R₇ é selecionado do grupo que consiste em hidróxi, C₁₋₄alquila e C₁₋₄hidroxialquila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado ou insaturado com 3 a 7 membros que possui 1 a 3 heteroátomos ou grupos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, C(O), O e S(O)_m e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que

R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão acoplados formam um anel saturado com 4 a 6 membros que possui 1 a 3 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N e O, e que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R₆ e R₇ junto com o átomo de carbono ao qual ambos estão

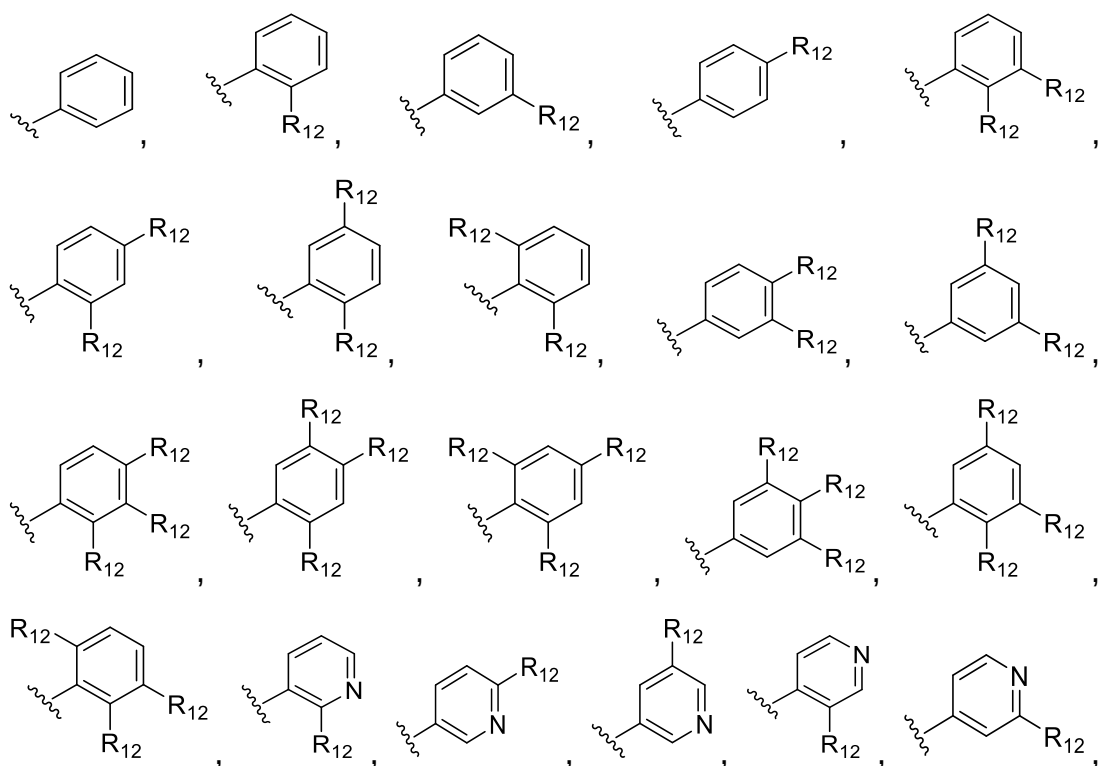
acoplados formam um anel de cicloalquila com 3 a 7 membros que é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em amino, halo, hidróxi, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

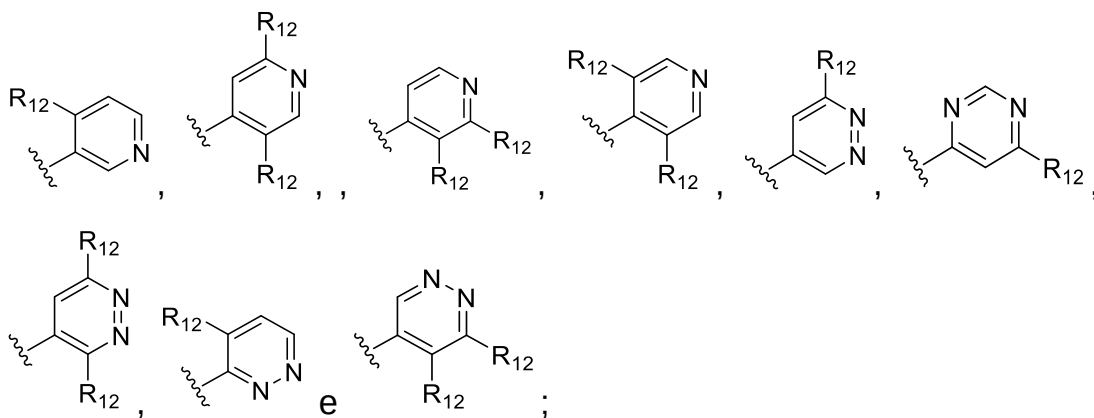
18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R₁ é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila e 1,2,4-triazinila; e é opcionalmente substituído com 1, 2, ou 3 grupos R₁₂ independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄aminoalquila e OR₁₄.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R₁ é fenila ou piridila, cada um dos quais é substituído com 1 a 3 R₁₂.

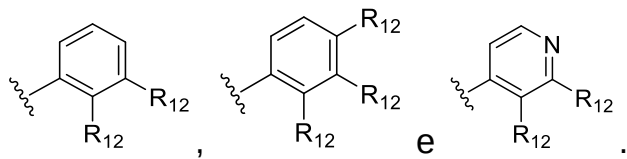
20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é selecionado do grupo que consiste em:





cada R_{12} é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquil)amino, C_{1-4} alquila, C_{14} alcoxila, C_{1-4} haloalquila, C_{1-4} aminoalquila e OR_{14} .

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que R_1 é selecionado do grupo que consiste em:



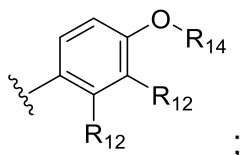
22. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R_{14} é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidróxi, ciano e C_{1-4} alquila.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁₄ é selecionado do grupo que consiste em C₆₋₁₀arila e uma heteroarila com 5 a 10 membros, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente

selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, amino, halo, hidróxi, ciano, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila, C₁₋₄haloalcoxila, C₁₋₄alquilamino e C₁₋₄aminoalquila.

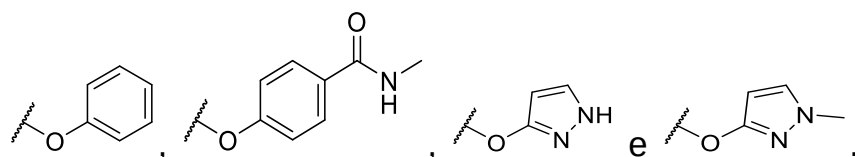
25. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é



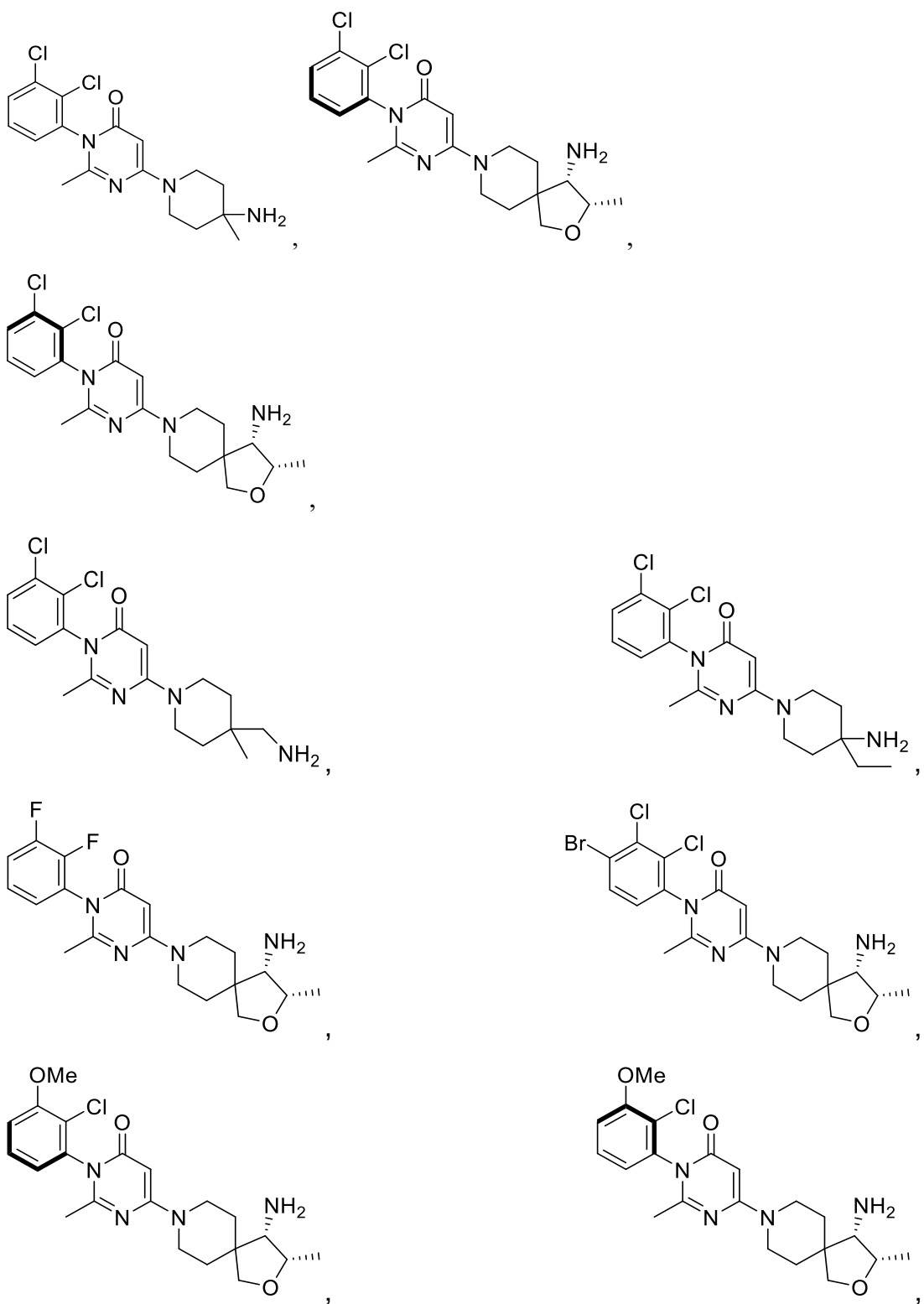
cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, hidróxi, amino, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquila, C₁₋₄alcoxila, C₁₋₄haloalquila e C₁₋₄aminoalquila; e

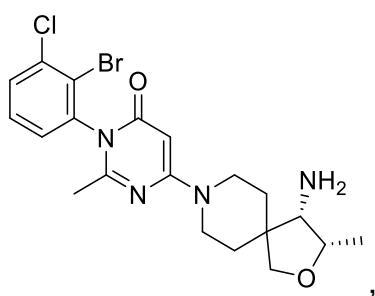
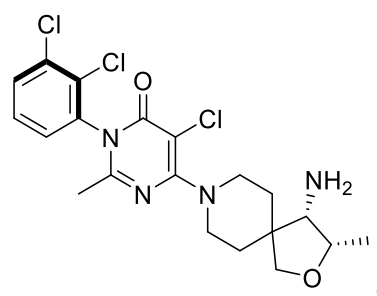
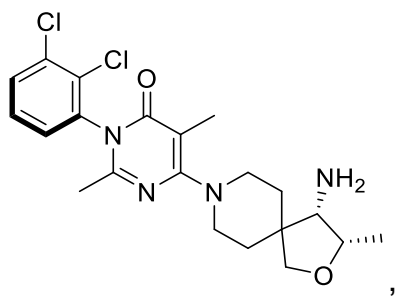
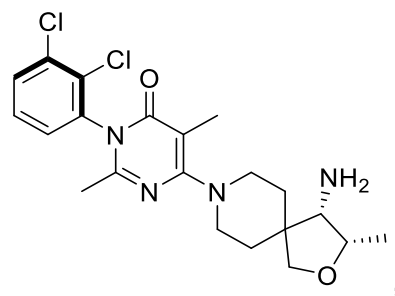
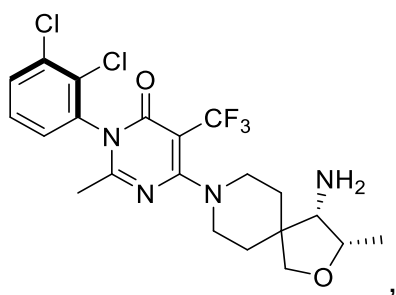
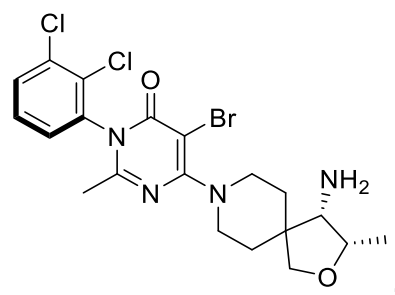
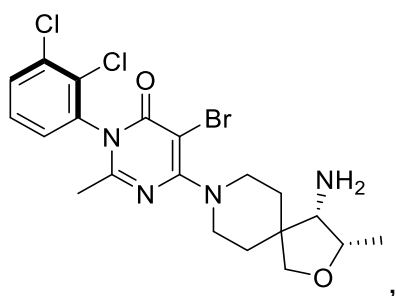
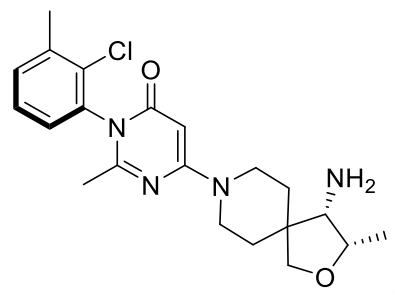
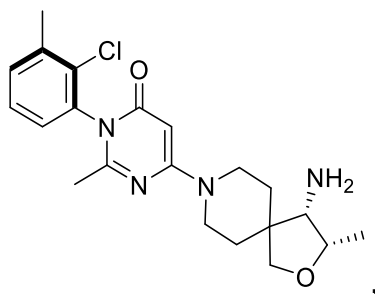
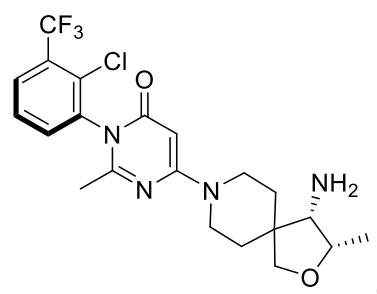
R₁₄ é fenila ou uma heteroarila com 5 a 6 membros que possui 1 a 4 heteroátomos como vértices do anel independentemente selecionados entre N, O e S, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em C₁₋₄alquilamido, halo, hidróxi, ciano e C₁₋₄alquila.

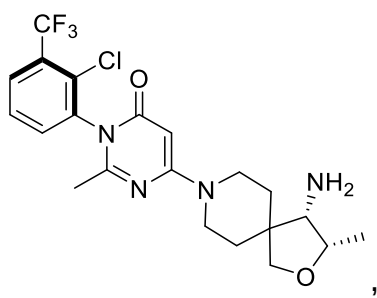
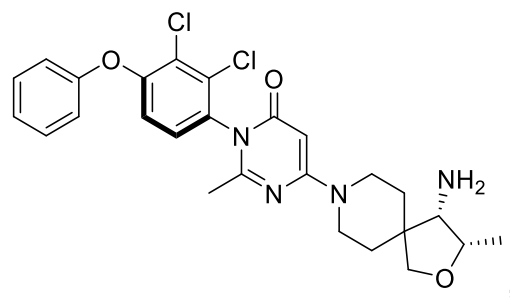
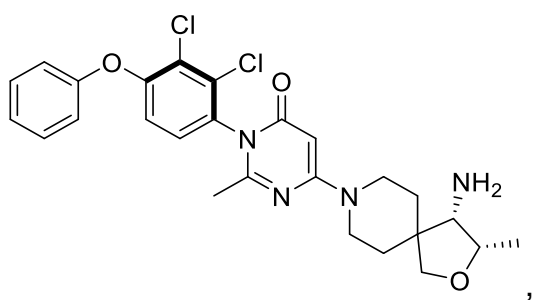
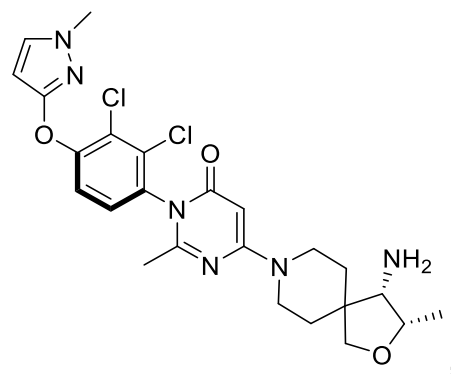
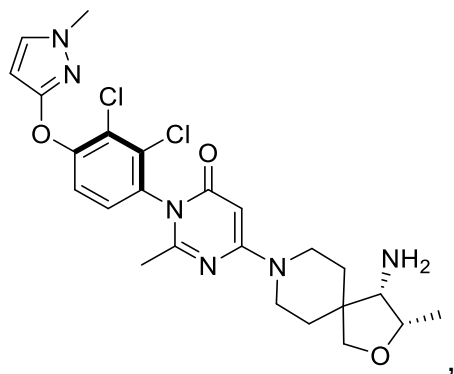
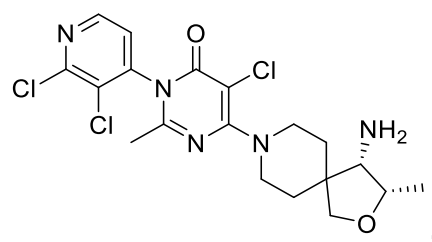
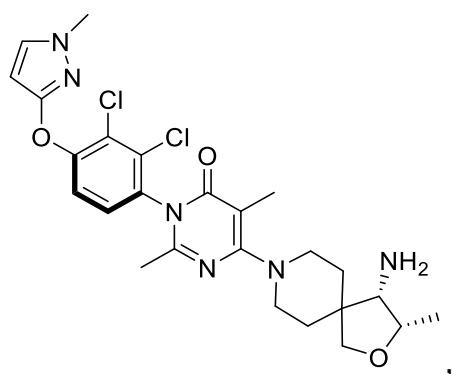
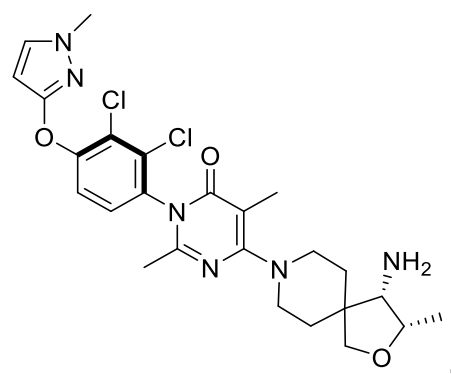
26. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada R₁₂ é independentemente selecionado do grupo que consiste em F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, CF₃,

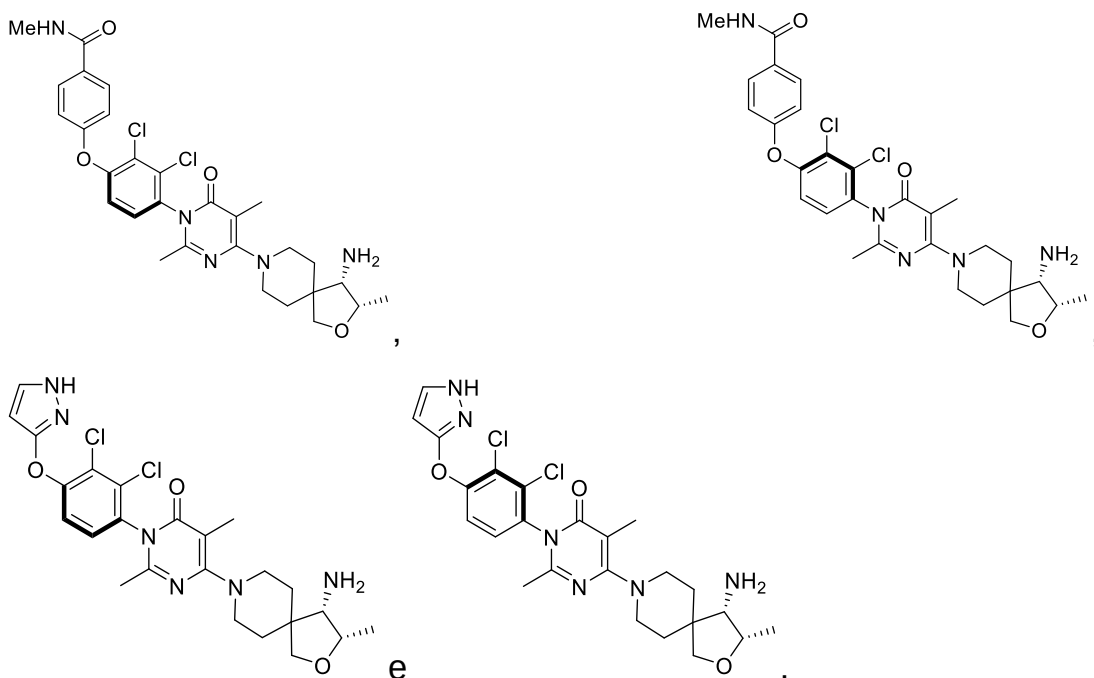


27. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que possui uma estrutura selecionada do grupo que consiste em:









28. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

29. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença direcionada por uma ou mais mutações de PTPN11.

30. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento do câncer.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em leucemia, melanoma, câncer de mama e câncer de cólon.

32. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma doença ou condição melhorada pela inibição de PTPN11.

33. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1, junto com um veículo farmacologicamente aceitável.

34. Método de inibição de PTPN11, caracterizado pelo fato de que compreende contatar PTPN11 com um composto como definido

na reivindicação 1.

35. Método de tratamento de uma doença mediada por PTPN11, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, a um paciente em necessidade do mesmo.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a doença é o câncer.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de mama, câncer de cólon, leucemia e melanoma.

38. Método de tratamento de uma doença mediada por PTPN11, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de:

a. uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1; e

b. outro agente terapêutico.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a doença é o câncer.

40. Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o câncer é selecionado do grupo que consiste em câncer de mama, câncer de cólon, leucemia e melanoma.

FIG. 1

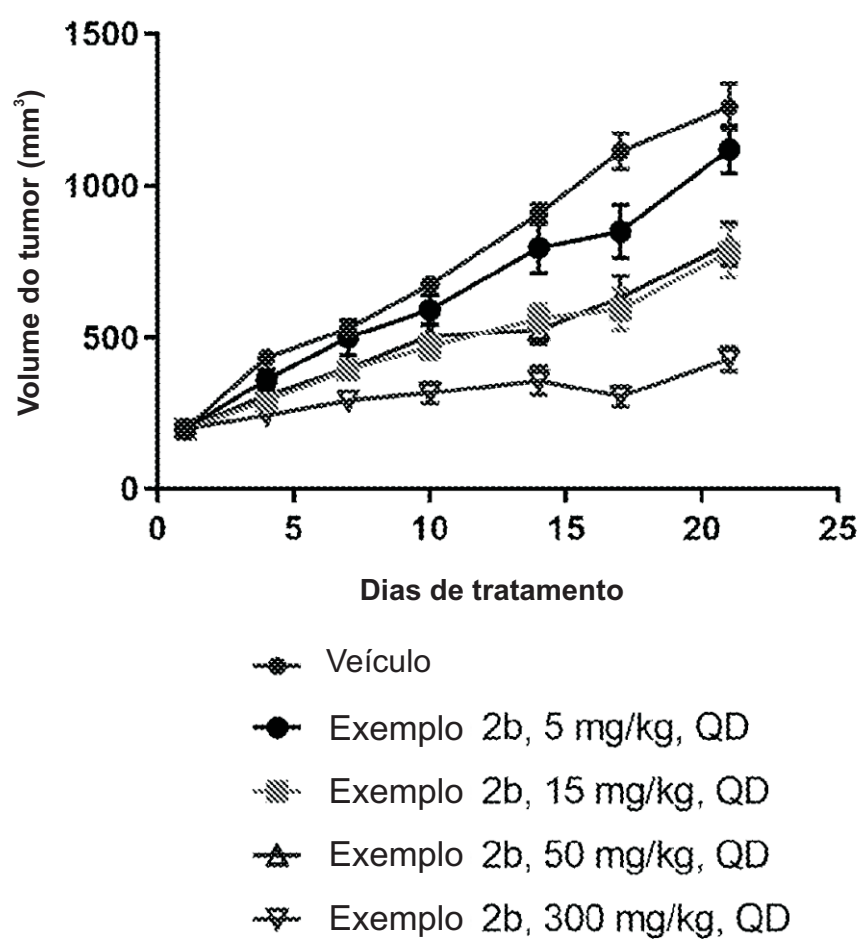
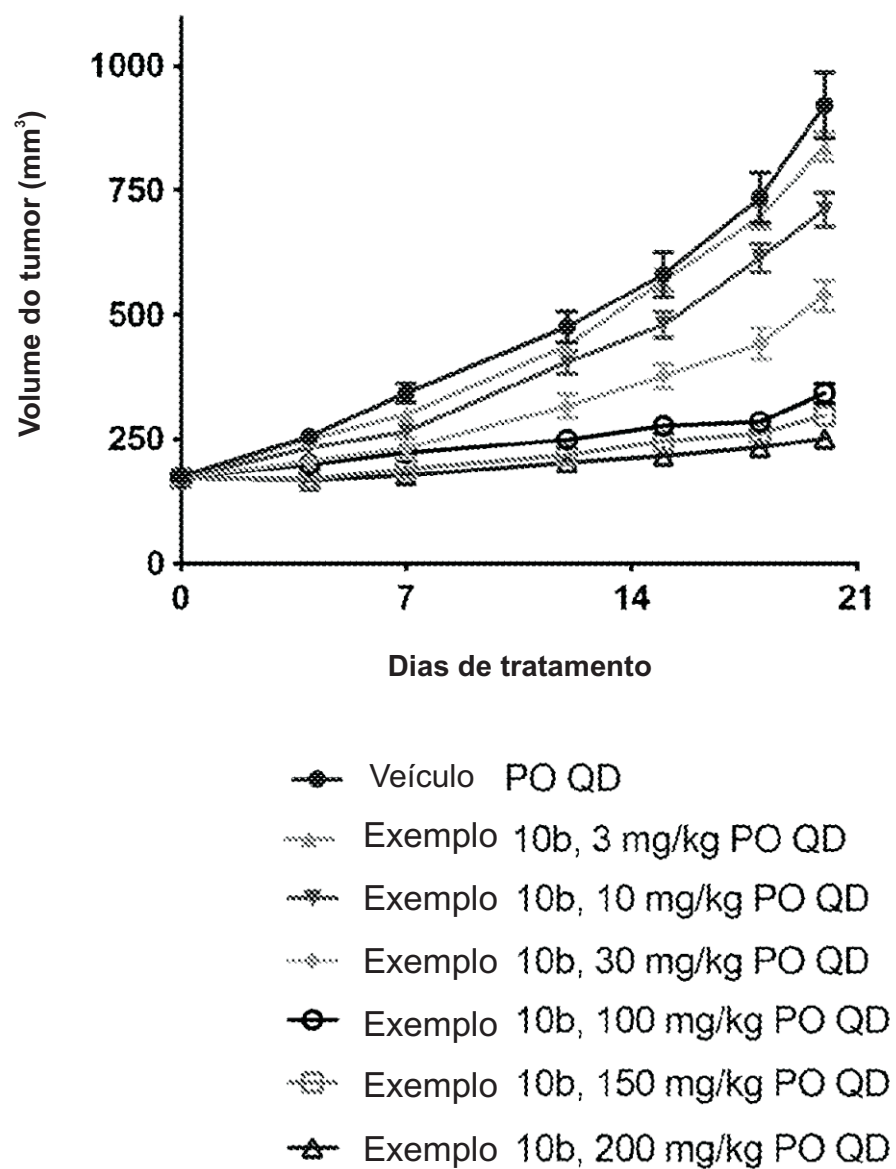


FIG. 2



RESUMO

Patente de Invenção: **“DERIVADOS DE 6-(4-AMINO-3-METIL-2-OXA-8-AZAESPIRO[4,5]DECAN-8-IL)-3-(2,3-DICLOROFENIL)-2-METILPIRIMIDIN-4(3H)-ONA E COMPOSTOS RELACIONADOS COMO INIBIDORES DE PTPN11(SHP2) PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER”**.

A presente invenção refere-se a derivados de 6-(4-amino-3-metil-2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-3-(2,3-diclorofenil)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona e compostos relacionados que são úteis como inibidores de PTPN11 (SHP2) para o tratamento ou prevenção de câncer e outras doenças mediadas por PTP. Um composto preferido é, por exemplo, 6-((3S,4S)-4-amino-3-metil-2-oxa-azaespiro[4,5]decan-8-il)-3-(Ra)-(2,3-dicloro-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)óxi)fenil)-2,5-dimetilpirimidin-4(3H)-ona (exemplo 18b) com uma IC₅₀ de 3 nM em um ensaio de inibição de enzima PTPN11-E76K mutante.