

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

(21) **PI 0615615-0 A2**

(22) Data de Depósito: 29/08/2006
(43) Data da Publicação: 17/04/2012
(RPI 2154)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 265/00
C07D 237/02
A61K 31/535
A01N 43/58

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEOPLÁSTICA OU DISTÚRBIO PROLIFERATIVO EM HUMANOS À BASE DE MODULADORES DE THERAMUTEIN

(30) **Prioridade Unionista:** 29/08/2005 US 60/712,742,
09/09/2005 US 60/715,517, 23/11/2005 US 60/739,477

(73) **Titular(es):** Gérard M. Housey

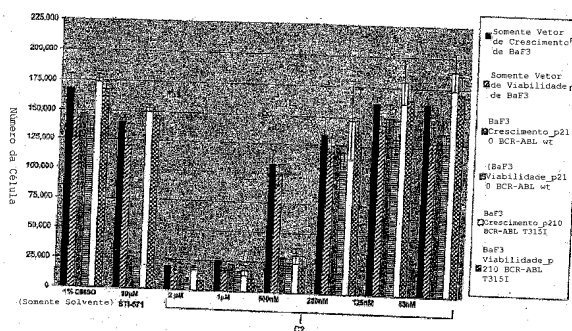
(72) **Inventor(es):** GERARD M. HOUSEY

(74) **Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006033890 de
29/08/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/037898de
05/04/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEOPLÁSTICA OU UM DISTÚRBIO PROLIFERATIVO EM HUMANOS À BASE DE MODULADORES DE THERAMUTEIN. Esta invenção está relacionada a agentes que são inibidores ou ativadores de formas variantes de proteínas endógenas e novos métodos de identificar essas variantes. De particular interesse são os inibidores e os ativadores de variantes de proteína endógena, codificados por genes que sofreram mutação, cujas variantes sempre surgem ou são pelo menos identificadas como surgidas após a exposição a um agente químico que é conhecido como um inibidor ou ativador da proteína endógena sem mutação correspondente.



**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E TRATAMENTO DE UMA DOENÇA
NEOPLÁSTICA OU UM DISTÚRBIO RPOLIFERATIVO EM HUMANOS À BASE
DE MODULADORES DE THERAMUTEIN**

Este requerimento é uma continuação parcial do
5 Requerimento Internacional PCT/US2005/18412, preenchido em
23 de maio de 2005, e reivindica prioridade à patente
norte-americana nº. 60/712.742, preenchida em 29 de agosto
de 2005, patente norte-americana nº 60/739.477, preenchida
em 23 de novembro de 2005, patente norte-americana nº
10 60/715.517, preenchida em 9 de setembro de 2005, patente
norte-americana nº 60/739.476, preenchida em 23 de novembro
de 2005, patente norte-americana nº 60/741.767, preenchida
em 2 de dezembro 2005, patente norte-americana nº
60/751.030, preenchida em 16 de dezembro de 2005, patente
15 norte-americana nº 60/783.106, preenchida em 13 de março de
2006, patente norte-americana nº 60/785.904, preenchida em
23 de março de 2006, patente norte-americana nº 60/785.817,
preenchida em 23 de março de 2006, patente norte-americana
nº. 60/785.817, preenchida em 32 de março de 2006 e patente
20 norte-americana nº. 60/789.379, preenchida em 4 de abril de
2006.

Antecedente da invenção

O desenvolvimento progressivo da resistência à droga
em um paciente é a marca registrada do tratamento crônico
25 com muitas classes de drogas, especialmente nas áreas
terapêuticas de câncer e doenças infecciosas. Foram
identificados mecanismos moleculares que mediam
determinados tipos de fenômenos de resistência à droga,
considerando que em outros casos os mecanismos de
30 resistência adquirida, bem como iniciais, permanecem
desconhecidos atualmente.

Um mecanismo de resistência induzida (adquirida) à
droga originalmente considerado relevante na área de
terapia do câncer envolve o aumento de expressão de uma

proteína conhecida como P-glicoproteína (P-gp). A P-gp está localizada na membrana celular e funciona como uma bomba de efluxo da droga. A proteína é capaz de bombear agentes químicos tóxicos, inclusive muitas drogas anticâncer clássicas, para fora da célula. Conseqüentemente, a 5 regulação para cima da P-glicoproteína geralmente resulta na resistência a várias drogas. A regulação para cima de P-glicoproteína nas células de tumor pode representar um mecanismo de defesa que evoluiu em células de mamíferos 10 para impedir o dano proveniente de agentes químicos tóxicos. Outras proteínas de resistência à droga relacionadas agora foram identificadas com funções semelhantes à P-gp, inclusive membros da família da proteína associada à resistência a várias drogas, como MRP1 15 E ABCG2. Em qualquer caso, com o advento do desenvolvimento dos compostos que são específicos para uma determinada proteína-alvo, e menos tóxicos, a importância da P-glicoproteína e proteínas transportadoras do tipo ABC (ATP-binding cassette) relacionadas na resistência à droga 20 clinicamente significativas diminuiu.

Outro possível mecanismo molecular de resistência adquirida à droga é que os caminhos do sinal alternativo são responsáveis pela sobrevivência e metabolismo 25 continuados das células, mesmo que a droga original ainda seja efetiva contra seu alvo. Além disso, as alterações no metabolismo intracelular da droga podem levar à perda de eficácia terapêutica também. Além disso, alterações na expressão do gene e também nos eventos de amplificação do gene podem ocorrer, resultando no aumento ou na diminuição 30 da expressão de uma determinada proteína-alvo e exigindo freqüentemente dosagens elevadas da droga para manter os mesmos efeitos. (Adcock e Lane, 2003)

A resistência à droga induzida pela mutação é um evento que ocorre com freqüência na área de doença

infecciosa. Por exemplo, foram desenvolvidas várias drogas que inibem a transcriptase viral reversa ou a protease viral codificada no genoma viral do HIV (deficiência imunológica humana). É bem estabelecido na literatura que o
5 tratamento repetido de pacientes com AIDS infectados pelo HIV que usam, por exemplo, um inibidor de transcriptase reversa por fim fornece um aumento das formas mutantes do vírus que têm sensibilidade reduzida à droga. As mutações que aumentaram no gene que codifica a transcriptase reversa
10 apresentam a forma mutante da enzima menos afetada pela droga.

A aparência da resistência à droga durante o curso do tratamento de HIV não surpreende, considerando a taxa na qual os erros são introduzidos no genoma do HIV. A enzima
15 de transcriptase reversa de HIV é conhecida por ser particularmente propensa a erros, com uma taxa de mutação avançada de cerca de $3,4 \times 10^{-5}$ mutações por par de base por ciclo de replicação (Mansky et al., J. Virol. 69:5087-94 (1995)). Entretanto, as taxas de mutação análogas para
20 genes endógenos codificados em células de mamíferos são mais do que uma ordem de magnitude inferior.

Nova evidência mostra que a resistência à droga também pode surgir a partir de evento mutacional que envolve o gene que codifica o alvo da droga (Gorre et al., Science,
25 2001; PCT/US02/18729). Nesse caso, a exposição do paciente a uma substância terapêutica específica como uma determinada droga para câncer que se destina a uma *proteína de interesse* (POI ou proteína-alvo) pode ser seguida pelo resultado de um grupo de células hospedeira de uma mutação
30 que ocorre no gene que codifica a proteína que é o alvo da substância terapêutica. O fato de o resultado dessa população de células resultar de um pequeno percentual de células pré-existentes no paciente que já hospeda uma mutação que fornece crescimento à POI resistente à droga ou

400
27

de essas mutações surgirem novamente durante ou após a exposição do animal ou ser humano a um agente terapêutico capaz de ativar ou inibir a POI citada é atualmente desconhecido. Em qualquer caso, os eventos dessa mutação
5 podem resultar em uma proteína alterada (definida abaixo com *theramutein*) que é menos afetada, ou talvez completamente não afetada, pela substância terapêutica citada.

A leucemia mielogenosa crônica (CML) é caracterizada
10 pela proliferação excessiva de progenitores mielóides que retêm a capacidade para diferenciação durante a fase estável ou crônica da doença. Várias linhas de evidência estabeleceram desregulação de tirosina cinase de Abl como o oncogene causador em determinadas formas de CML. A
15 desregulação é normalmente associada a uma translocação cromossômica conhecida como cromossomo Filadélfia (Ph), que resulta na expressão de uma proteína de fusão que consiste no produto do gene BCR fundido à tirosina cinase de Abelson, formando a p210^{BCR-Abl} que tem a atividade da
20 tirosina cinase. Uma proteína de fusão relacionada, denominada p190^{BCR-AbI}, que surge a partir de um diferente ponto principal no gene BCR, ocorre em pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL) do cromossomo Filadélfia positivo (Ph+) (Melo, 1994; Ravandi et al., 1999). A
25 transformação parece resultar da ativação de vários caminhos de sinal, inclusive aqueles que envolvem RAS, MYC e TUN. Imatinib mesylate ("STI-571" ou "Gleevec®") é um 2-fenilamino pirimidina que se destina ao sítio de ligação ATP do domínio de cinase de Abl (Druker et al, NEJM 2001,
30 pág. 1038). Subseqüentemente, também foi constatado por outros métodos como sendo um inibidor de receptor β de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), e a tirosina cinase Kit, esta última está envolvida no desenvolvimento de tumores estromais gastrointestinais

(consulte abaixo).

Até recentemente, não foi observado que durante o curso do tratamento com um inibidor específico de uma determinada proteína celular endógena que uma mutação em seu gene endógeno correspondente poderia levar à expressão de variantes da proteína cujo funcionamento celular fosse resistente ao inibidor. O trabalho de Charles Sawyers e de seus colegas (Gorre et al., Science 293:876-80 (2001); PCT/US02/18729) demonstrou pela primeira vez que o tratamento de um paciente com uma droga capaz de inibir a tirosina cinase p210^{Bcr-Abl} (isto é, STI-571) poderia ser seguido pela emergência de uma população clinicamente significativa de células no paciente que hospedasse uma mutação na gene codificador da proteína-alvo causadora de câncer p210^{Bcr-Abl}, que contém o domínio de tirosina cinase de Abelson. Várias dessas mutações elevaram as formas mutantes de p210^{Bcr-Abl} que eram menos responsivas ao tratamento de gleevec, que era a versão original causadora do câncer. Notavelmente, as mutações que surgiram conferiram à proteína mutante uma resistência relativa aos efeitos da droga inibidora da proteína cinase, enquanto mantinha um certo grau de especificidade de substrato original da proteína cinase mutante. Antes do trabalho de Gorre et al., os especialistas na arte acreditavam que os tipos de resistência que seriam observados nos pacientes expostos a um composto que inibia a proteína cinase de Abelson, como STI-571, teriam resultado de um ou mais mecanismos de resistência à droga listados acima ou por algum outro mecanismo ainda desconhecido, mas que em qualquer caso a resistência envolveria um alvo (proteína ou outros) que fosse distinto da POI-alvo da droga.

Conseqüentemente, a capacidade de tratar formas de proteínas mutantes relevantes clinicamente resistentes que são diferentes dos alvos de uma terapia existente seria

extremamente útil. Essas proteínas mudadas (theramuteins conforme definido abaixo) estão começando a ser reconhecidas e compreendidas como alvos importantes em cânceres recorrentes, e se tornarão importantes em outras doenças também. Há a necessidade de agentes terapêuticos que são ativos em relação a essas formas de proteínas celulares variantes resistentes à droga que podem surgir, portanto, durante ou após as terapias de droga normalmente efetivas. Um objetivo importante desta invenção é fornecer compostos que possam servir como agentes terapêuticos potenciais úteis na superação de resistência à droga induzida pela mutação em proteínas ocorrentes de maneira endógena.

Breve sumário da invenção

Esta invenção está relacionada a agentes que são inibidores ou ativadores de formas variantes de proteínas endógenas. De particular interesse são os inibidores e os ativadores de variantes de proteína endógena, codificados por genes que sofreram mutação, cujas variantes sempre surgem ou são pelo menos identificadas como surgidas após a exposição a um agente químico que é conhecido como um inibidor ou ativador da proteína endógena sem mutação correspondente. Esses tipos de variantes de proteína (proteínas mutantes) são denominados aqui "theramuteins" e podem ocorrer espontaneamente em um organismo (e serem mutações pré-existentes em alguns casos), ou as mutantes citadas podem surgir como resultado da pressão seletiva que resulta quando o organismo é tratado com um determinado agente químico capaz de inibir a forma sem mutação da theramutein citada (aqui denominada "prototheramutein"), Será compreendido que em alguns casos a prototheramutein pode ser uma forma de "tipo selvagem" de uma POI (por exemplo, uma proteína que surge em uma doença em razão da desregulação). Em outros casos, a prototheramutein será uma

variante causadora de doença de uma proteína de "tipo selvagem", tendo já mudada e contribuindo, portanto, com o desenvolvimento do estado enfermo como resultado da mutação anterior citada. Um exemplo do último tipo de
5 prototheramutein é a oncorproteína P210^{BCR-ABL}, e uma forma mutante dessa proteína que hospeda uma mutação de treonina (T) à isoleucina (I) na posição 315 é denominada P210^{BCR-ABL-T315I} e é um exemplo de theramutein. Conforme usada aqui, a designação "P210^{BCR-ABL}" é sinônimas ao termo "p210^{Bcr-Abl}", a
10 "proteína Bcr-Abl do tipo selvagem" e similares.

As theramuteins são uma classe rara de proteínas endógenas que hospedam mutações que reproduzem as citadas proteínas resistentes às drogas que são conhecidas por inibir ou ativar de maneira efetiva terapeuticamente suas
15 contrapartes sem mutação. Os genes endógenos que codificam algumas proteínas desse tipo são conhecidos atualmente como exibidores dessas mutações sob determinadas circunstâncias. Esta invenção é voltada às composições que inibem determinadas mutantes resistentes à droga (theramuteins) da
20 proteína tirosina cinase de Abelson, originalmente denominada P210-Bcr-Abl na literatura, que está envolvida no desenvolvimento de leucemia mielogênica crônica.

A presente invenção é particularmente dirigida à identificação de inibidores específicos ou ativadores
25 específicos de theramuteins. O uso do termo "específico" no contexto dos termos "inibidor" ou "ativador" (consulte as definições abaixo) significa que o inibidor ou o ativador citado liga-se à theramutein e inibe ou ativa o funcionamento celular da theramutein sem também ligar-se e
30 ativar ou inibir uma ampla variedade de outras proteínas ou não-proteínas-alvo na célula. O examinador experiente também estará ciente de que há um determinado grau de variabilidade na literatura médica em relação ao conceito de um *inibidor específico* ou um *ativador específico* e de

conceito relacionado de "especificidade" da proteína-alvo" ao discutir as ações dos inibidores ou ativadores de uma proteína. Conseqüentemente, para propósitos desta invenção, uma substância será um inibidor específico ou um ativador específico de uma determinada theramutein, se a substância citada for capaz de inibir ou ativar a theramutein citada em uma determinada concentração, de modo que uma fenoresposta correspondente seja modulada de maneira apropriada, sem ter um efeito apreciável na mesma concentração fornecida na fenoresposta (se houver) de uma célula de controle correspondente que não expressa essencialmente a theramutein ou sua prototheramutein correspondente.

Em determinadas representações, uma substância pode ser um modulador de prototheramutein e também de theramutein. Em outras representações, além de ser um modulador da prototheramutein e theramutein, uma substância também pode modular as atividades de proteínas que tenham funções similares. Conforme descrito acima, além de inibir a tirosina cinase p210^{Bcr Abl}, o mesilato de imatinib também é capaz de inibir o produto oncogênico c-kit (também uma tirosine cinase) que é expressada em excesso em determinados tumores estromais gastrointestinais, bem como o receptor β PDGF (também uma cinase tirosine), que é expressado em determinadas leucemias mielomonocíticas crônicas (CMML). Esse composto às vezes é denominado inibidor "específico moderadamente".

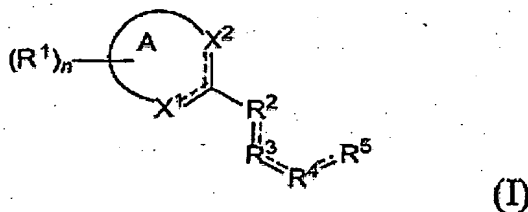
A invenção também fornece um método geral que pode ser usado para identificar substâncias que ativarão ou inibirão uma theramutein, na mesma intensidade, e preferencialmente em uma intensidade ainda maior do que uma substância de droga conhecida é capaz de inibir a forma do "tipo selvagem" correspondente dessa proteína. (O especialista também está ciente de que as formas do "tipo selvagem"

8

dessas proteínas já podem ter mudado no curso do surgimento da doença correspondente da qual a proteína participa.)

Em uma representação preferencial, a presente invenção fornece inibidores da theramutheïn P210^{BCR-ABL-T3151} tendo a

5 fórmula I



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

10 X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que
 15 consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)ₚC(O)(CH₂)ₑR¹¹, -(CH₂)ₚC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)ₚC(O)O(CH₂)ₑR¹¹, -(CH₂)ₚN(R¹¹)(CH₂)ₑC(O)R¹¹, -(CH₂)ₚN(R¹²)(R¹³), -(CH₂)ₚN(R¹¹)(CH₂)ₑR¹¹, -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -

20 SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel heterocíclico e adicionalmente ou alternativamente, dois grupos R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

25 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e

30 um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos

- com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes
- 5 que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;
p é 0 a 4;
q é 0 a 4;
- 10 R² é selecionado entre -CR²¹_a-, -NR²²_b- e -(C=R²³)-;
cada R²¹ é independentemente selecionado de H, halo, -NH₂, -N(H)(C₁₋₃ alquil), -N(C₁₋₃ alquil)₂, -O-(C₁₋₃ alquil), OH e C₁₋₃ alquil;
cada R²² é independentemente selecionado de H e C₁₋₃ alquil;
- 15 R²³ é selecionado de O, S, N-R⁰ e N-OR⁰;
R³ é selecionado de -CR³¹_e-, -NR³²_d-, -SO₂- e -(C=R³³)-;
cada grupo de R³¹ é selecionado de H, halo, -NH₂, -N(H)(R⁰), -N(R⁰)₂, -O-R⁰, OH e C₁₋₃ alquil;
cada grupo R³² é selecionado de H, alquil, cicloalquil,
- 20 alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aril e um anel heterocíclico;
R³³ é selecionado de O, S, N-R³⁴ e N-OR⁰;
R³⁴ é selecionado de H, NO₂, CN, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- 25 R⁴ é selecionado de -CR⁴¹_e-, -NR⁴²_r-, -(C=R⁴³)-, -SO₂- e -O-;
cada R⁴¹ é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
cada grupo R⁴² é selecionado de H, alquil, cicloalquil,
- 30 alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aril e um anel heterocíclico;
cada R⁴³ é selecionado de O, S, N-R⁰ e N-OR⁰; com a condição de que quando R² for -NR²²_b- e R⁴ for -NR⁴²_r-, R³ não será -NR³²_d-; que R³ e R⁴ não sejam simultaneamente selecionados

de $-(C=R^{33})-$ e $-(C=R^{43})-$, respectivamente; e que R^3 e R^4 não sejam simultaneamente selecionados de $-SO_2-$;

R^5 é selecionado de $-Y-R^6$ e $-Z-R^7$;

Y é selecionado de uma ligação química, O , NR^0 ,

5 R^6 é selecionado de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril e um anel heterocíclico;

Z é uma cadeia de hidrocarboneto de 1 a 4 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um ou mais entre halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 ,

10 $C(O)R^0$, $C(O)N(R^0)_2$, CN , CF_3 , $N(R^0)_2$, NO_2 e OR^0 ;

R^7 é H ou é selecionado de aril e um anel heterocíclico;

cada R^0 é independentemente selecionado de H , alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

a é 1 ou 2;

15 b é 0 ou 1;

c é 1 ou 2;

d é 0 ou 1;

e é 1 ou 2; e

f é 0 ou 1.

20 A invenção fornece uma maneira fundamentalmente nova de tratar câncer e outras doenças em que o tratamento com um composto de droga existente, por qualquer mecanismo, é seguido de resistência à droga mediada por theramutein (cl clinicamente significativa) identificável, ao fornecer

25 drogas alternativas que podem ser administradas quando as theramuteins surgem e são identificados como tal (Wakai et al., 2004, relata um exemplo em que uma theramutein pode surgir durante o curso de um regime de tratamento em andamento) ou antecipadamente antes do resultado de

30 populações clinicamente significativas de células que expressam theramutein. Além disso, onde um tratamento com a droga para uma determinada doença é menos efetivo em um subconjunto de indivíduos que expressa uma determinada theramutein de uma proteína objetivada pela droga, a

invenção permite a personalização de tratamentos para esses casos, fornecendo substâncias de droga alternativas que serão efetivas contra a theramutein citada.

5 A invenção fornece um método para determinar se um agente químico é pelo menos tão efetivo como um modulador de uma theramutein em uma célula quanto uma substância conhecida é um modulador de uma prototheramutein correspondente. Uma representação do método envolve o contato de uma célula de controle que expressa a
10 prototheramutein e é capaz de exibir uma característica fenotípica responsiva (vinculada ao funcionamento da prototheramutein na célula) com o modulador conhecido da prototheramutein em contato com uma célula de teste que expressa a theramutein e também é capaz de exibir a
15 característica responsiva fenotípica (vinculada ao funcionamento da theramutein na célula) com o agente químico e comparando a resposta da célula de teste tratada com a resposta da célula de controle tratada; para determinar que o agente químico é pelo menos tão efetivo
20 como um modulador da theramutein quanto a substância conhecida é um modulador da prototheramutein. Em outras determinadas representações, um tipo de célula de controle pode não expressar a prototheramutein de fato. Em outras representações, a célula de controle pode expressar
25 aproximadamente a mesma quantidade de prototheramutein que a célula de teste expressa de theramutein. Ainda em outras representações, a célula de controle pode ser capaz de apresentar característica fenotípica responsiva até aproximadamente a mesma intensidade que a célula de teste
30 sob determinadas condições.

As theramuteins da invenção que são de interesse específico são aquelas envolvidas em função regulatória, como enzimas, proteínas cinase, tirosinas cinase, tirosinas cinase receptoras, proteínas cinase de treonina serina,

proteínas cinase de especificidade dupla, proteases, metaloproteínases matriz, fosfatases, proteínas de controle de ciclo de célula, proteínas "docking" como os membros da família IRS, receptores de superfície de célula, proteínas G, canais de íon, proteínas de ligação de DNA e de RNA, polimerases e similares. Nenhuma limitação deve ser considerada no tipo de theramutein que possa ser usada na invenção. No presente momento, três theramuteins são conhecidas: BCR-ABL, c-Kit e EGFR.

Qualquer característica fenotípica responsiva que possa ser vinculada à presença da theramutein (ou prototheramutein) na célula pode ser empregada para uso no método, incluindo, por exemplo, propriedades de crescimento ou cultura, o estado de fosforilação (ou outra modificação) de um substrato da theramutein e qualquer tipo de característica transiente da célula, como será definido e descrito em detalhes.

Descrição das figuras

A figura 1 mostra o efeito no crescimento e a viabilidade de diferentes concentrações do Composto 2 (C2) para células Ba/F3 de controle de vetor não transformadas (que dependem de IL-3), bem como células Ba/F3 que expressam o "tipo selvagem" p210^{BCR-Abl} (denominadas células p210^{BCR-Abl-wt}) e células Ba/F3 que expressam a mutante resistente à droga p210^{BCR-Abl-T3151}. As contagens e a viabilidade de células foram determinadas em um contador de célula automatizado conforme descrito na especificação. As contagens de célula são mostradas pelas barras coloridas sólidas; a viabilidade da célula é mostrada pelas barras pontilhadas. Note que STI-571 inibe potencialmente o crescimento da linha de célula P210 (barras cinza), visto que é impossível inibir o crescimento da linha de célula T315I (barras branca) mesmo à concentração de 10 µM. C2 500 nM mostra o intervalo de especificidade maior nessa série

de resposta à dose. Compare STI-571 a 10 μ M com C2 a 500 nM na linha de célula T315I (barras brancas). Abreviações: DMSO: dimetilsulfóxido (solvente usado para dissolução da droga).

5 A figura 2 mostra o efeito no crescimento e na viabilidade de diferentes concentrações do Composto 6 (C6) para células Ba/F3 de controle de vetor não transformadas e também células Ba/F3 que expressam a mutante resistente à droga p210^{Bcr-Abl-T315I}. Todos os outros detalhes estão de
10 acordo com a figura 1.

A figura 2 mostra as várias determinações do intervalo de especificidade ao comparar os efeitos de vários compostos identificados na tela, considerando seus efeitos nas linhas de célula que expressam prototheramutein e
15 theramutein. O Composto 3 (C3) mostra o melhor exemplo de capacidade do método de identificar um composto que manifesta um efeito ainda maior na theramutein do que sua prototheramutein correspondente. (Painel E). Painel A: tratamentos de DMSO de controle; B: intervalo de
20 especificidade heteróloga; C: intervalo de especificidade heteróloga ligeiramente positiva; D: intervalo de especificidade homóloga muito positiva; E: intervalo de especificidade heteróloga positiva. Consulte o texto para obter explicações.

25 A figura 4 mostra uma auto-radiografia de tipo selvagem de P210 Bcr-Abl recombinante e domínios de cinase mutante T31rI analisados por atividade de autofosforilação. 200 ng de proteína foram pré-incubados com substâncias de teste por 10 minutos sob condições de reação de
30 autofosforilação e, em seguida, ATP radioetiquetada foi acrescentada, e as reações continuaram por 30 minutos a 30°C, após o que as amostras foram separadas por SDS-PAGE. Os géis eram prata manchados, secados sob vácuo e exposto a filme de raios X. Observe que desde que STI 571 de 10 μ M

seja efetivo contra a P210 Bcr-Abl do tipo selvagem, ela é virtualmente ineficaz contra o domínio de cinase T315I, mesmo a concentrações de até 100 μ M. C2 e C6 são os melhores compostos identificados, seguidos por C5, C7 e C4.

5 Todos os compostos foram testados positivamente até certo grau. A "linha de célula P210" refere-se às células que expressam p210^{BCR-ABL-wt}. A "linha de célula T315I" refere-se às células que expressam p210^{BCR-ABL-T315I}.

10 A figura 5 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

A figura 6 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

A figura 7 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

15 A figura 8 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

A figura 9 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

20 A figura 10 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

A figura 11 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

A figura 12 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

25 A figura 13 mostra as estruturas químicas de compostos representativos da presente invenção.

Descrição detalhada da invenção

O termo "halo" ou "halogênio" conforme usado aqui inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

30 O termo "alquil" conforme usado aqui considera radicais de alquil de cadeia contínua e ramificada substituídos e não substituídos que têm de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos preferenciais de alquil incluem metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, *tert*-butil e

similares. Além disso, o grupo de alquil pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre halo, CN, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, amino cíclico, NO₂ e OR.

5 O termo "cicloalquil" conforme usado aqui considera os radicais de alquil cíclicos substituídos e não substituídos. Os grupos preferenciais de cicloalquil são aqueles com um único anel que contém de 3 a 7 átomos de carbono e incluem ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil e
10 similares. Outros grupos de cicloalquil podem ser selecionados de sistemas bicíclicos de C₇ a C₁₀ ou de sistemas tricíclicos de C₉ a C₁₄. Além disso, o grupo de cicloalquil pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre halo, CN, CO₂R,
15 C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, amino cíclico, NO₂ e OR.

O termo "alquenil", conforme usado aqui, considera os radicais de alceno de cadeia contínua e ramificada substituídos e não substituídos. Os grupos de alquenil preferenciais são aqueles que contém de dois a seis átomos
20 de carbono. Além disso, o grupo de alquenil pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre halo, CN, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, amino cíclico, NO₂ e OR.

O termo "alquinil", conforme usado aqui, considera os radicais de alcino de cadeia contínua e ramificada substituídos e não substituídos. Os grupos de alquinil preferenciais são aqueles que contém de dois a seis átomos
25 de carbono. Além disso, o grupo de alquinil pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados entre halo, CN, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂,
30 amino cíclico, NO₂ e OR.

O termo "aralquil", conforme usado aqui, considera um grupo de alquil que tem como um substituinte um grupo aromático, cujo grupo pode ser substituído e não

243
8

substituído. O grupo de aralquil pode ser opcionalmente substituído no aril por um ou mais substituintes selecionados de halo, CN, CF₃, NR₂, amino cíclico, NO₂, OR, CF₃, -(CH₂)_xR, -(CH₂)_x C(O) (CH₂)_yR, -(CH₂)_xC(O)N(R') (R''), - (CH₂)_x C(O)O(CH₂)_yR, -(CH₂)_xN(R') (R''), -N(R)SO₂R, -O(CH₂)_xC(O)N(R') (R''), -SO₂N(R') (R''), -(CH₂)_xN(R)-(CH₂)_y-R, -(CH₂)_xN(R)-C(O)-(CH₂)_yR, -(CH₂)_xN(R)-C(O)-O-(CH₂)_y-R, -(CH₂)_x-C(O)-N(R)-(CH₂)_yR, -(CH₂)_x-C(O)N(R)-(CH₂)_y-R, -O-(CH₂)_x-C(O)-N(R)-(CH₂)_yR, alquil cicloalquil, aralquil, alquenil, alquinil, aril e um anel heterocíclico substituídos e não substituídos, em que o alquil, o cicloalquil, o aralquil, o alquenil, o alquinil, o aril e o anel heterocíclicos substituídos podem ser substituídos por um ou mais entre halo, CN, CF₃, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, amino cíclico, NO₂, e OR.

O termo "grupo heterocíclico" ou "anel heterocíclico", conforme usado aqui, considera os radicais cíclicos aromáticos e não aromáticos que têm pelo menos um heteroátomo como um membro do anel. Os grupos heterocíclicos preferenciais são aqueles que contêm 5 ou 6 átomos no anel que incluem pelo menos um heteroátomo e incluem aminas cíclicas como morfolino, piperidino, pirrolidina e similares e éteres cíclicos, como tetraidrofurano, tetraidropirano e similares. Os grupos heterocíclicos aromáticos, também denominados grupos de "heteroaril", consideram grupos heteroaromáticos de um único anel que podem incluir de um a três heteroátomos, por exemplo, pirrole, furano, tiofeno, imidazole, oxazole, tiazole, triazole, pirazole, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e similares. O termo heteroaril também inclui sistemas heteroaromáticos policíclicos que têm dois ou mais anéis nos quais dois átomos são comuns a dois anéis adjacentes (os anéis são "fundidos") em que pelo menos um dos anéis é um heteroaril, por exemplo, os outros

anéis podem ser cicloalquis, cicloalquenis, aril, heterociclos e/ou heteroarais. Exemplos de sistemas heteroaromáticos policíclicos incluem quinolina, isoquinolina, tetraidroisoquinolina, quinoxalina, quinaxolina, benzimidazole, benzofurano, purina, imidazopiridina, benzotriazole e similares. Além disso, os grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substituídos por halo, CN, CF₃, NR₂, amino cíclico, NO₂, OR, CF₃, - (CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR, - (CH₂)_xC(O)N(R')(R''), - (CH₂)_xC(O)O(CH₂)_yR, - (CH₂)_xN(R')(R''), -N(R)SO₂R, -O(CH₂)_xC(O)N(R')(R''), -SO₂N(R')(R''), - (CH₂)_xN(R)-(CH₂)_y-R, - (CH₂)_xN(R)-C(O)-(CH₂)_yR, - (CH₂)_xN(R)-C(O)-O-(CH₂)_yR, - (CH₂)_x-C(O)-N(R)-(CH₂)_y-R - (CH₂)_xC(O)N(R)-(CH₂)_y-R, -O-(CH₂)_x-C(O)-N(R)-(CH₂)_y-R, alquil substituído e não substituído, cicloalquil substituído e não substituído, aralquil substituído e não substituído, alquenil substituído e não substituído, alquinil substituído e não substituído, aril substituído e não substituído e um anel heterocíclico substituído e não substituído, em que o alquil substituído, o cicloalquil substituído, o aralquil substituído, o alquenil substituído, o alquinil substituído, o aril substituído e o anel heterocíclico substituído podem ser substituídos por um ou mais entre halo, CN, CF₃, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, cyclic-amino, NO₂ e OR.

O termo "amino cíclico", conforme usado aqui, considera os radicais cíclicos aromáticos e não aromáticos que têm pelo menos um nitrogênio como um membro do anel. Os grupos de amino cíclicos preferenciais são aqueles que contêm 5 ou 6 átomos no anel, o que inclui, pelo menos, um nitrogênio e inclui, morfolino, piperidino, pirrolidino, piperazino, imidazole, oxazole, tiazole, triazole, pirazole, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e similares. Além disso o amino cíclico pode ser

24
9

opcionalmente substituído por halo, CN, CF₃, NR₂, NO₂, OR, CF₃, alquil substituído e não substituído, cicloalquil substituído e não substituído, aralquil substituído e não substituído, alquenil substituído e não substituído, alquinil substituído e não substituído, aril substituído e não substituído e um anel heterocíclico substituído e não substituído, em que o alquil substituído, o cicloalquil substituído, o aralquil substituído, o alquenil substituído, o alquinil substituído, o aril substituído e o anel heterocíclico substituído podem ser substituídos por um ou mais entre halo, CN, CF₃, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, NO₂ e OR.

O termo "aril" ou "grupo aromático", conforme usado aqui, considera os grupos aromáticos de um único anel (por exemplo, fenil, piridil, pirazole, etc.) e sistemas de anel policíclico (naftil, quinolina, etc.). Os anéis policíclicos podem ter dois ou mais anéis em que dois átomos são comuns para dois anéis adjacentes (os anéis são "fundidos") em que pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo, os outros anéis podem ser cicloalquis, cicloalquenis, aril, heterociclos e/ou heteroarais. Além disso, os grupos de aril podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados entre halo, CN, CF₃, NR₂, amino cíclico, NO₂, OR, CF₃, - (CH₂)_xC(O)(CH₂)_yR, - (CH₂)_xC(O)N(R')(R''), - (CH₂)_xC(O)O(CH₂)_yR, - (CH₂)_xN(R')(R''), -N(R)SO₂R, -O(CH₂)_xC(O)N(R')(R''), -SO₂N(R')(R''), - (CH₂)_xN(R)-(CH₂)_yR, - (CH₂)_xN(R)-C(O)-(CH₂)_yR, - (CH₂)_xN(R)-C(O)-O-(CH₂)_yR, - (CH₂)_x-C(O)-N(R)-(CH₂)_yR, - (CH₂)_xC(O)N(R)-(CH₂)_yR, -O-(CH₂)_xC(O)-N(R)-(CH₂)_y-R, alquil substituído e não substituído, cicloalquil substituído e não substituído, aralquil substituído e não substituído, alquenil substituído e não substituído, alquinil substituído e não substituído, aril substituído e não substituído e um anel heterocíclico substituído e não

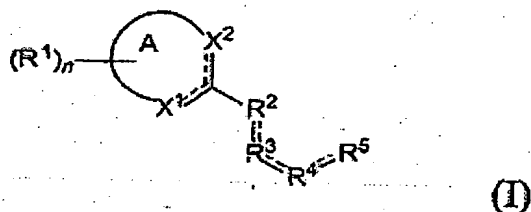
substituído, em que o alquil substituído, o cicloalquil substituído, o aralquil substituído, o alquenil substituído, o alquinil substituído, o aril substituído e o anel heterocíclico substituído podem ser substituídos por um ou mais entre halo, CN, CF₃, CO₂R, C(O)R, C(O)NR₂, NR₂, cyclic-amino, NO₂ e OR.

O termo "heteroátomo", particularmente como um heteroátomo de anel, refere-se a N, O e S.

Cada R é independentemente selecionado de H, alquil substituído e não substituído, cicloalquil substituído e não substituído, aralquil substituído e não substituído, aril substituído e não substituído e um anel heterocíclico substituído e não substituído, em que o alquil substituído, o cicloalquil substituído, o aralquil substituído, o aril substituído e o anel heterocíclico substituído podem ser substituídos por um ou mais halo, CN, CF₃, OH, CO₂H, NO₂, C₁₋₆ alquil, -O-(C₁₋₆ alquil), -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquil) e -N(C₁₋₆ alquil)₂. Cada R' e R" são independentemente selecionados de H ou alquil substituído e não substituído, cicloalquil substituído e não substituído, aralquil substituído e não substituído, aril substituído e não substituído e um anel heterocíclico substituído e não substituído, em que o alquil substituído, o cicloalquil substituído, o aralquil substituído, o aril substituído e o anel heterocíclico substituído podem ser substituídos por um ou mais halo, CN, CF₃, OH, CO₂H, NO₂, C₁₋₆ alquil, -O-(C₁₋₆ alquil), -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquil) e -N(C₁₋₆ alquil)₂; ou R' e R" podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter até três heteroátomos adicionais, cujos heteroátomos podem ser substituídos por C₁₋₆ alquil. Cada x e cada y são independentemente selecionados de 0 a 4.

Em uma representação preferencial, a presente invenção fornece inibidores da theramutein p210^{BCR-ABL-T315I} tendo a

fórmula I



em que:

- o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel
 5 bicíclico fundido de 7 a 12 membros;
 X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;
 X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;
 as linhas pontilhadas representam ligações duplas
 opcionais;
- 10 cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que
 consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,
 aralquil, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$,
 $(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})(CH_2)_qC(O)R^{11}$,
 $(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$,
 15 $SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel heterocíclico e
 adicionalmente ou alternativamente, dois grupos R¹ em
 átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6
 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
 n é 0 a 6,
- 20 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel
 heterocíclico;
 cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H,
 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e
 25 um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos
 com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5
 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo
 adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode
 opcionalmente ser substituído por um a três substituintes
 30 que são independentemente selecionados de alquil,

cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

- 5 R² é selecionado entre -CR²¹_a-, -NR²²_b- e -(C=R²³)-;
- cada R²¹ é independentemente selecionado de H, halo, -NH₂, -N(H)(C₁₋₃ alquil), -N(C₁₋₃ alquil)₂, -O-(C₁₋₃ alquil), OH e C₁₋₃ alquil;
- cada R²² é independentemente selecionado de H e C₁₋₃ alquil;
- 10 R²³ é selecionado de O, S, N-R⁰ e N-OR⁰;
- R³ é selecionado de -CR³¹_c-, -NR³²_d-, -SO₂- e -(C=R³³)-;
- cada grupo de R³¹ é selecionado de H, halo, -NH₂, -N(H)(R⁰), -N(R⁰)₂, -O-R⁰, OH e C₁₋₃ alquil;
- cada grupo R³² é selecionado de H, alquil, cicloalquil,
- 15 alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aril e um anel heterocíclico;
- R³³ é selecionado de O, S, N-R³⁴ e N-OR⁰;
- R³⁴ é selecionado de H, NO₂, CN, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- 20 R⁴ é selecionado de -CR⁴¹_e-, -NR⁴²_f-, -(C=R⁴³)-, -SO₂- e -O-;
- cada R⁴¹ é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- cada grupo R⁴² é selecionado de H, alquil, cicloalquil,
- 25 alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aril e um anel heterocíclico;
- cada R⁴³ é selecionado de O, S, N-R⁰ e N-OR⁰; com a condição de que quando R² for -NR²²_b- e R⁴ for -NR⁴²_f-, R³ não será -NR³²_d-; que R³ e R⁴ não sejam simultaneamente selecionados de -(C=R³³)- e -(C=R⁴³)-, respectivamente; e que R³ e R⁴ não sejam simultaneamente selecionados de -SO₂-;
- 30 R⁵ é selecionado de -Y-R⁶ e -Z-R⁷;
- Y é selecionado de uma ligação química, O, NR⁰,
- R⁶ é selecionado de alquil, cicloalquil, alquenil,

alquinil, aril e um anel heterocíclico;

Z é uma cadeia de hidrocarboneto de 1 a 4 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um ou mais entre halo,

alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 ,
5 $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$, CN , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^0)_2$, NO_2 e OR^0 ;

R^7 é H ou é selecionado de aril e um anel heterocíclico;
cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil,
cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

a é 1 ou 2;

10 b é 0 ou 1;

c é 1 ou 2;

d é 0 ou 1;

e é 1 ou 2; e

f é 0 ou 1.

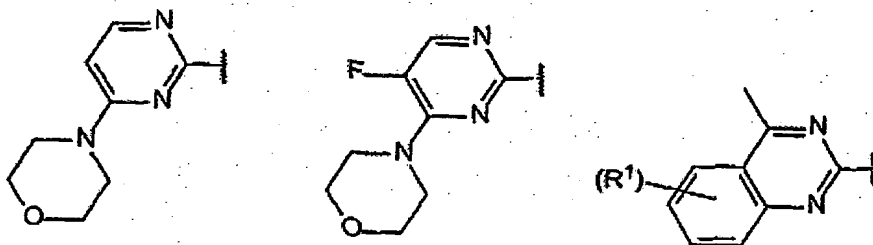
15 Um componente importante e explicação conceitual da invenção descrita aqui é que nem as posições R^2 nem R^3 dos compostos desta invenção são membros de qualquer estrutura de anel aromática ou não aromática. Constatamos que os compostos que têm as posições R^2 e/ou R^3 como membros de
20 qualquer estrutura de anel aromático ou não aromático não inibem efetivamente a theramutein T315I, considerando que os compostos da invenção que necessitam desse tipo de componente de anel nessas posições, além de terem outros grupos químicos preferenciais, são inibidores potentes da
25 theramutein T315I.

Em representações preferenciais da invenção, o anel A é um anel aromático.

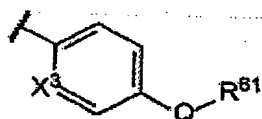
Nas representações preferenciais da invenção, X^1 ou X^2 é N. Em outra representação preferencial, X^1 e X^2 são N.

30 Nas representações particularmente preferenciais da invenção, o Anel A é um anel de piridina ou um anel de pirimidina. Ainda em representações preferenciais, o Anel A é selecionado das estruturas fornecidas a seguir:

200
8



Nas representações preferenciais da invenção, R^5 é um grupo que tem a fórmula



5 em que:

X^3 é N ou CH;

R^{61} é selecionado de aril e um anel heterocíclico;

Q é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que tem a fórmula $-O-$, $-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_i C(O)(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-$

10 $N(R^{62})-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i C(O)-N(R^{62})-(CH_2)_j$, $-(CH_2)_i C(O)O(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i N(R^{62})C(O)-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i OC(O)N(R^{62})-(CH_2)_f-$ e $-O-(CH_2)_i-C(O)N(R^{62})-(CH_2)_j$;

R^{62} é selecionado de H, alquil, aril e um anel heterocíclico;

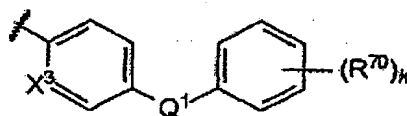
15 cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

h é 0 a 4;

i é 0 a 4; e

j é 0 a 4;

20 Nas representações preferenciais adicionais da invenção, R^5 é um grupo que tem a fórmula



em que:

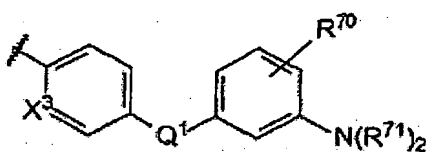
X^3 é N ou CH;

25 Q^1 é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que

tenha a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-,
-C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-C(O)-, -OC(O)NH-, e -O-C(O)NH-;
cada R⁷⁰ é selecionado de halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂, amino
cíclico, NO₂, OR⁷¹ e CF₃,

- 5 cada R⁷¹ é selecionado de H, alquil, aril, aralquil e um
anel heterocíclico; e
k é 0 a 4.

Nas representações preferenciais adicionais da
invenção, R⁵ é um grupo que tem a fórmula



10

em que

X³ é N ou CH;

Q¹ é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que
tenha a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-,

- 15 -C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-C(O)-, -OC(O)NH- e -O-C(O)NH-;

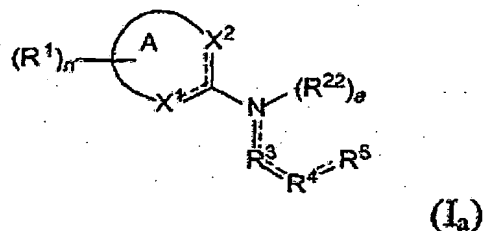
R⁷⁰ é selecionado entre halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂, amino
cíclico, NO₂, OR⁷¹ e CF₃; e

cada R⁷¹ é selecionado de H, alquil, aril, aralquil e um
anel heterocíclico.

- 20 Em representações particularmente preferenciais, uma ou
mais das seleções seguintes são feitas: Q¹ é -NH-; X³ é N;
cada R⁷¹ é independentemente selecionado de H, metil e etil
e, preferencialmente, cada R⁷¹ é metil; e/ou R⁷⁰ é
selecionado de OH, OCH₃, halo e CF₃.

- 25 Em uma representação preferencial, se R² ou R⁴ for
selecionado para ser -NR²²- ou -NR⁴²-, respectivamente, R³¹
não será selecionado de halo, -NH₂, -N(H)(R⁰), -N(R⁰)₂, -O-
R⁰ ou OH.

- 30 Em uma representação preferencial adicional, a
presente invenção fornece inibidores da theramutein p210^{BCR-}
ABL-T315I tendo a fórmula I_a



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

5 X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

10 cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pN(R¹¹)(CH₂)_qC(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

20 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

25 cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, 30 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂,

- OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;
p é 0 a 4;
q é 0 a 4;
cada R²² é independentemente selecionado de H e C₁₋₃ alquil;
- 5 R³ é selecionado de -CR³¹_c-, -NR³²_d-, -SO₂- e -(C=R³³)-;
cada grupo de R³¹ é selecionado de H, halo, -NH₂, -N(H)(R⁰), -N(R⁰)₂, -O-R⁰, OH e C₁₋₃ alquil;
cada grupo R³² é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aril e um anel heterocíclico;
- 10 R³³ é selecionado de O, S, N-R³⁴ e N-OR⁰;
R³⁴ é selecionado de H, NO₂, CN, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
R⁴ é selecionado de -CR⁴¹_e-, -NR⁴²_f-, -(C=R⁴³)-, -SO₂- e -O-;
- 15 cada R⁴¹ é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
cada grupo R⁴² é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, aril e um anel heterocíclico;
- 20 cada R⁴³ é selecionado de O, S, N-R⁰ e N-OR⁰;
sob a condição de que quando R⁴ for -NR⁴²_f-, R³ não será -NR³²_d-; e que R³ e R⁴ não sejam simultaneamente selecionados de -(C=R³³)- e -(C=R⁴³)-, respectivamente; e que R³ e R⁴ não sejam simultaneamente selecionados e -SO₂-;
- 25 R⁵ é selecionado de -Y-R⁶ e -Z-R⁷;
Y é selecionado de uma ligação química, O, N-R⁰,
R⁶ é selecionado de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril e um anel heterocíclico;
- 30 Z é uma cadeia de hidrocarboneto de 1 a 4 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um ou mais entre halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, C(O)N(R⁰)₂, CN, CF₃, N(R⁰)₂, NO₂ e OR⁰;
R⁷ é H ou é selecionado de aril e um anel heterocíclico;

cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

a é 1 ou 2;

b é 0 ou 1;

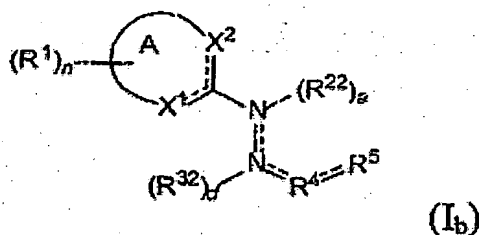
5 c é 1 ou 2;

d é 0 ou 1;

e é 1 ou 2; e

f é 0 ou 1.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutecin p210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula I_b



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, N- R^0 ou C- R^1 ;

X^2 é selecionado de N, N- R^0 ou C- R^1 ;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

20 cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})(CH_2)_qC(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

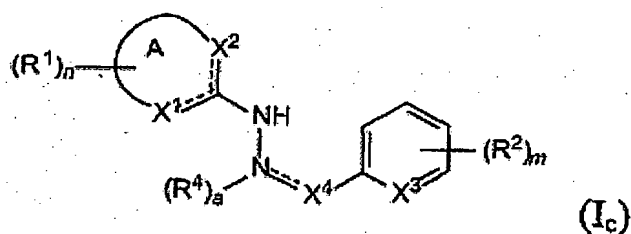
n é 0 a 6,

30 cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil,

- cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;
- p é 0 a 4;
- q é 0 a 4;
- cada R^{22} é independentemente selecionado de H e C_{1-3} alquil; cada grupo R^{32} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 , $C(O)R^0$, aril e um anel heterocíclico;
- R^4 é selecionado de $-CR^{41}_e-$, $-(C=R^{43})-$, $-SO_2-$, e $-O-$;
- cada R^{41} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO_2R^0 , $C(O)R^0$, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- cada R^{43} é selecionado de O, S, $N-R^0$ e $N-OR^0$;
- R^5 é selecionado de $-Y-R^6$ e $-Z-R^7$;
- Y é selecionado de uma ligação química, O, $N-R^0$,
- R^6 é selecionado de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril e um anel heterocíclico;
- Z é uma cadeia de hidrocarboneto de 1 a 4 átomos de carbono e opcionalmente substituído por um ou mais entre halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 , $C(O)R^0$, $C(O)N(R^0)_2$, CN, CF_3 , $N(R^0)_2$, NO_2 e OR^0 ;
- R^7 é H ou é selecionado de aril e um anel heterocíclico;
- cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

- a é 1 ou 2;
 b é 0 ou 1;
 c é 1 ou 2;
 d é 0 ou 1;
 5 e é 1 ou 2; e
 f é 0 ou 1.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein p210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula I_c.



em que

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

15 X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pN(R¹¹)(CH₂)_qC(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³)-N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de

25 R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel

30 heterocíclico;

287
9

cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;

10 p é 0 a 4;
 q é 0 a 4;
 X^3 é N, CH ou $C-R^2$;
 cada R^2 é independentemente selecionado do grupo que

15 consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{21} , $-(CH_2)_rC(O)(CH_2)_sR^{21}$, $-(CH_2)_rC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_sR^{21}$, $-(CH_2)_rN(R^{21})C(O)R^{21}$, $-(CH_2)_rN(R^{22})(R^{23})$, $-N(R^{21})SO_2R^{21}$, $OC(O)N(R^{22})(R^{23})$, $-SO_2N(R^{22})(R^{23})$, halo, aril e um anel

20 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^2 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5- ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
 cada R^{21} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

25 cada R^{22} e R^{23} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{22} e R^{23} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo

30 adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;

r é 0 a 4;

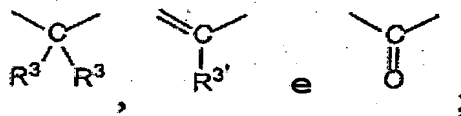
s é 0 a 4;

m é 0 a 4;

5 cada R^4 é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$, aril e um anel heterocíclico;

a é 0 ou 1;

X^4 é selecionado de

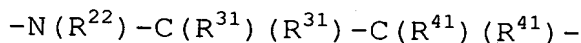
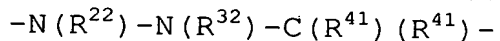
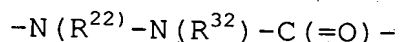
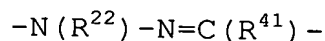


10 cada R^3 é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, $-\text{N}(\text{R}^0)_2$, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO_2R^0 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$, aralquil, aril e um anel heterocíclico,

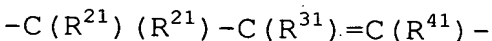
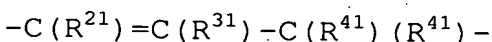
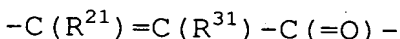
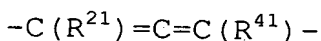
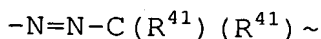
15 R^3 é selecionado de H, $-\text{N}(\text{R}^0)_2$, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico, e cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Nas representações preferenciais da invenção, R^2 , R^3 e R^4 da fórmula I são selecionados para produzir os seguintes grupos químicos:

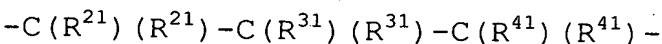
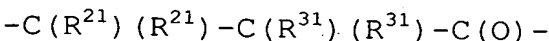
20

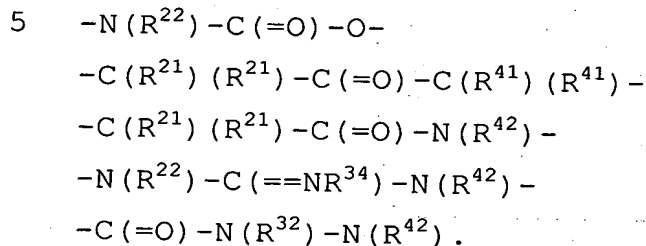
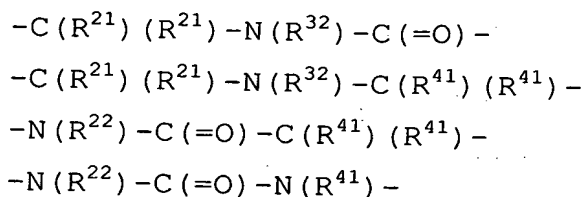


25

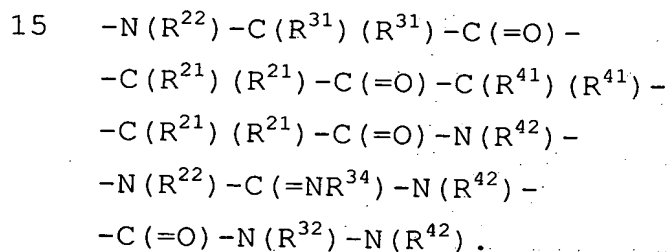
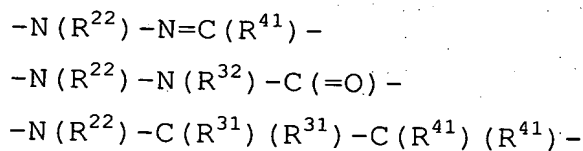


30





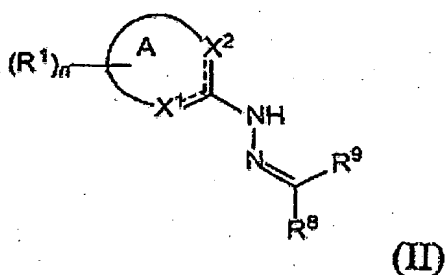
10 Os grupos químicos particularmente preferenciais para R^2 , R^3 e R^4 incluem:



20 Em outras representações preferenciais, R^6 ou R^7 é um grupo de aril que pode ser opcionalmente substituído. Os grupos de aril particularmente preferenciais incluem fenil e piridil substituídos ou não substituídos. Em representações adicionais ou alternativas, é preferido que os substituintes R^{21} e R^{22} sejam independentemente selecionados de grupos que tenham massa estérica pequena e que sejam preferencialmente selecionados de H e CH_3 e, mais preferencialmente, que sejam H.

25 Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein p210^{BCR-}ABL-T315I tendo a fórmula II

mm
8



em que

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel
bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

5 X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas
opcionais;

10 cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que
consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,
aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)ₚC(O)(CH₂)ₑR¹¹, -
(CH₂)ₚC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)ₚC(O)O(CH₂)ₑR¹¹, -
(CH₂)ₚN(R¹¹)(CH₂)ₑC(O)R¹¹, -(CH₂)ₚN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -
OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel
15 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de
R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5
ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

20 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil,
cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel
heterocíclico;

25 cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H,
alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e
um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos
com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5
a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo
adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode
opcionalmente ser substituído por um a três substituintes
que são independentemente selecionados de alquil,

244
8

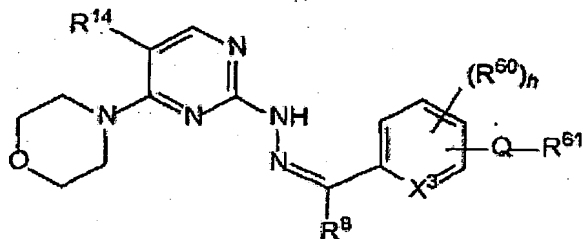
- cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
- 10 n é 0 a 6,
- cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H,
- 15 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode
- 20 opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;
- p é 0 a 4;
- 25 q é 0 a 4;
- R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO_2R^0 , $C(O)R^0$, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- X^3 is N, CH ou $C-R^{50}$;
- 30 cada R^{50} é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{51} , $-(CH_2)_rC(O)(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{51})C(O)R^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{52})(R^{53})$, $-N(R^{51})SO_2$

R^{51} , $OC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-SO_2N(R^{52})(R^{53})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^{50} em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5- ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

- 5 cada R^{51} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; cada R^{52} e R^{53} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{52} e R^{53} podem ser usados juntos
- 10 com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil,
- 15 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN , CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico; r é 0 a 4; s é 0 a 4; m é 0 a 4; e

- 20 cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula II_b



(II_b)

25

em que:

R^{14} é selecionado de H e F;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO_2R^0 , $C(O)R^0$, aralquil,

aril e um anel heterocíclico;

X^3 é N, CH ou $C-R^{60}$;

cada R^{60} é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , halo, aril e um anel heterocíclico;

R^{61} é selecionado de aril e um anel heterocíclico;

Q é selecionado de uma ligação química ou um grupo que tem a fórmula $-O-$, $-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_iC(O)(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-N(R^{62})-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_iC(O)-N(R^{62})-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_iC(O)O(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_jN(R^{62})C(O)-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_iOC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$ e $-O-(CH_2)_iC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$;

R^{62} é selecionado de H, alquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

h é 0 a 4;

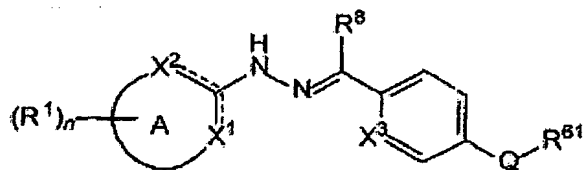
i é 0 a 4; e

j é 0 a 4;

Nas representações preferenciais dos compostos da fórmula II_b, R^{60} é selecionado de halo, CF_3 e OH. Em outras representações preferenciais, R^8 é selecionado de H e CH_3 .

Nas representações preferenciais dos compostos da fórmula II_b, X^3 é N. Nas representações preferenciais adicionais, Q é selecionado como sendo $-(CH_2)_i-N(R^{62})(CH_2)_f-$ e, particularmente nas representações preferenciais, Q é $-N(R^{62})-$.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula II_c.



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

5 X^2 é selecionado de N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,

10 aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_p C(O)(CH_2)_q R^{11}$, $-(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}$,

$(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_p N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2 R^{11}$, $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2 N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel

15 R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel

20 heterocíclico;

cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5

25 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes

que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , $CO_2 R^0$, $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;

30

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

R^8 é selecionado de H e metil;

X^3 é N ou CH;

R^{61} é selecionado de aril e um anel heterocíclico;

Q é selecionado de uma ligação química ou um grupo que tem a fórmula $-O-$, $-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_iC(O)(CH_2)_f-$, $-(CH_2)_i-N(R^{62})-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_iC(O)-N(R^{62})-(CH_2)_f-$, $-(CH_2)_iC(O)O(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_jN(R^{62})C(O)-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_iOC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j-$, e $-O-(CH_2)_i-C(O)N(R^{62})-(CH_2)_j$;

R^{62} é selecionado de H, alquil, aril e um anel heterocíclico;

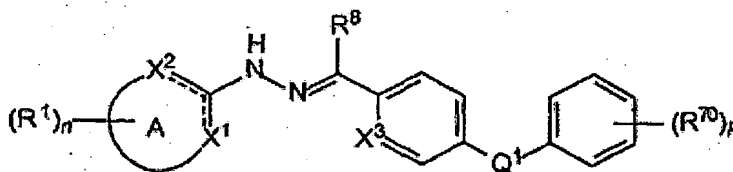
cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

h é 0 a 4;

i é 0 a 4; e

j é 0 a 4;

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula II_d



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

X^2 é selecionado de N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de

de 1-4
8

R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

5 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos

10 com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes

15 que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

20 cada R⁰ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

R⁸ é selecionado de H e CH₃;

X³ é N ou CH;

Q¹ é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que tem a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-, -C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-

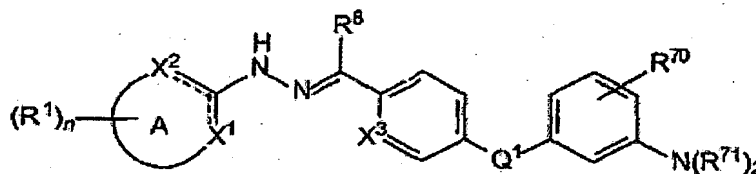
25 C(O)-, -OC(O)NH- e -O-C(O)NH-;

cada R⁷⁰ é selecionado entre halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂, amino cíclico, NO₂, OR⁷¹ e CF₃,

cada R⁷¹ é selecionado de H, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico; e

30 k é 0 a 4.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula II_e.

240
9

em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

5 X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

10 cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹, (CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel

15 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

20 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

25 cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil,

30 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

5 R^8 é selecionado de H e CH_3 ;

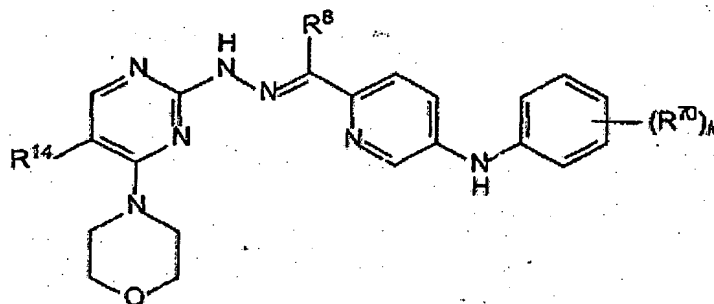
X^3 é N ou CH;

Q^1 é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que tem a fórmula -O-, $-CH_2-$, -NH-, $-C(O)-NH-$, $-C(O)O-$, $-NH-C(O)-$, $-OC(O)NH-$ e $-O-C(O)NH-$;

10 cada R^{70} é selecionado entre halo, alquil, CN, $N(R^{71})_2$, amino cíclico, NO_2 , OR^{71} e CF_3 ; e

cada R^{71} é selecionado de H e alquil.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula II_f



em que

R^{14} é selecionado de H e F;

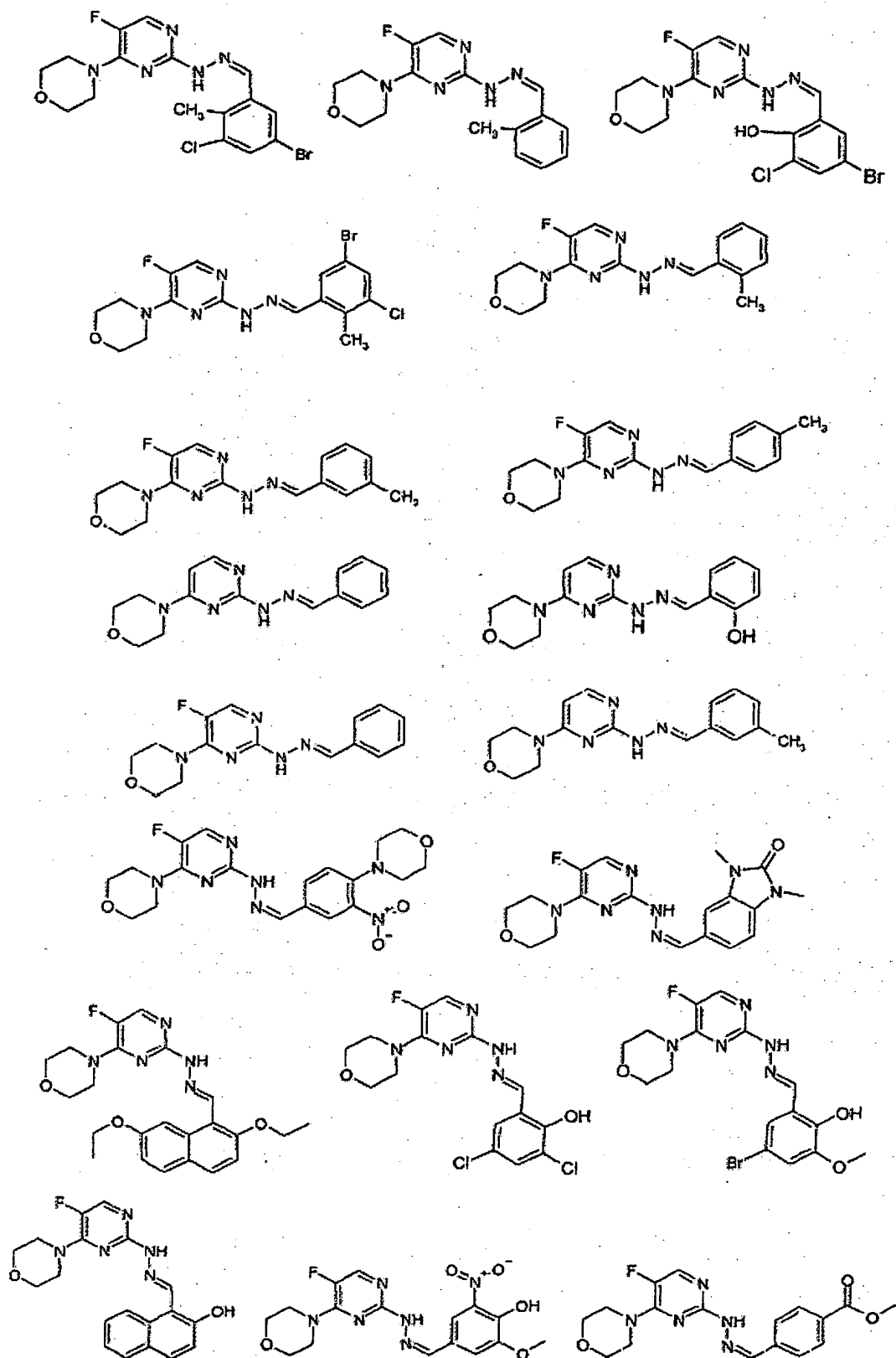
R^8 é selecionado de H e CH_3 ;

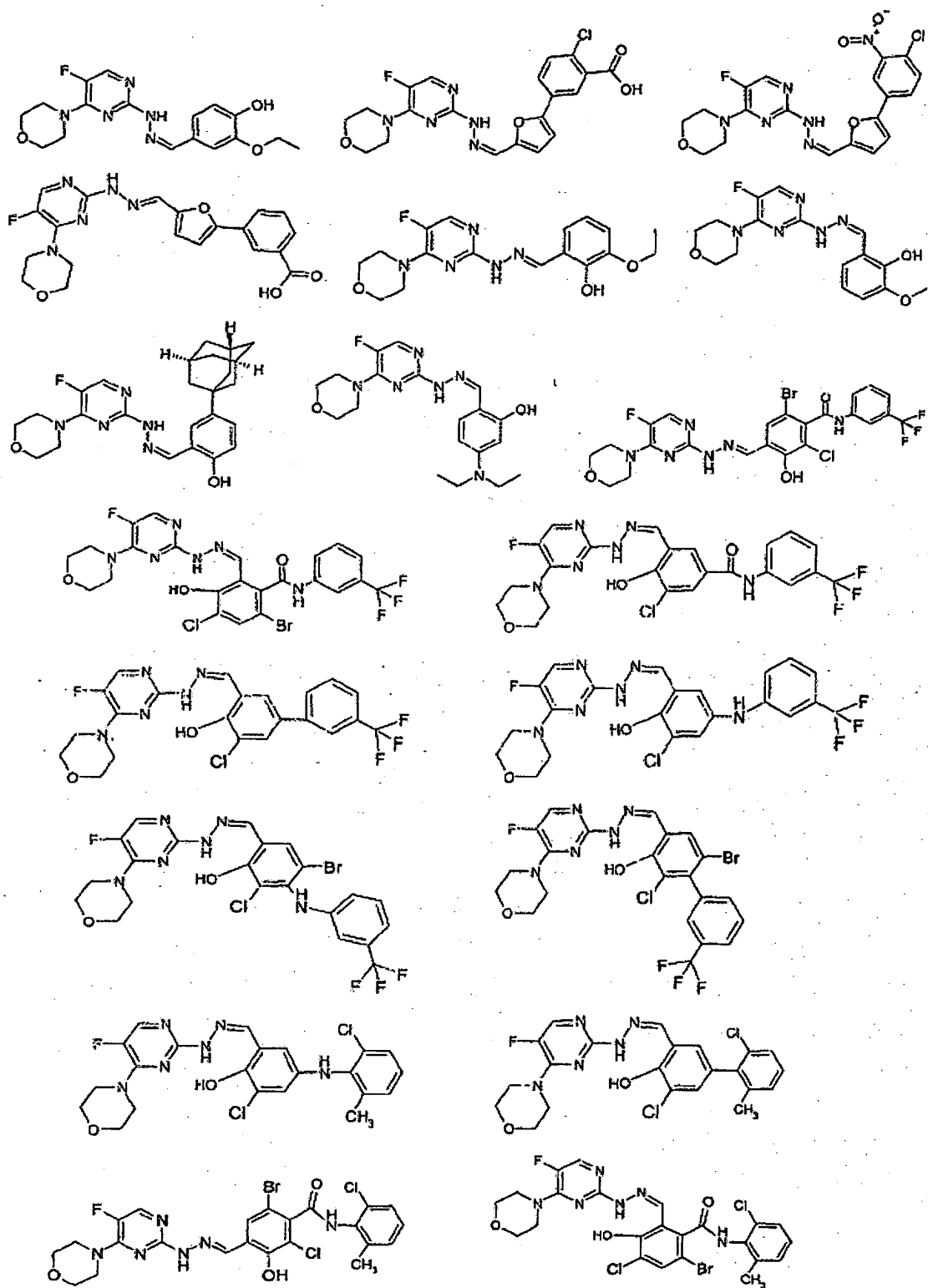
20 cada R^{70} é selecionado entre halo, alquil, CN, $N(R^{71})_2$, amino cíclico, NO_2 , OR^{71} e CF_3 ,

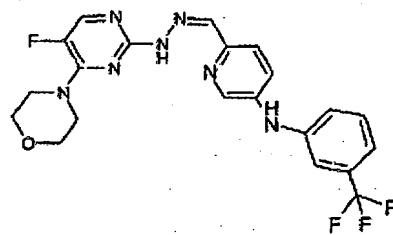
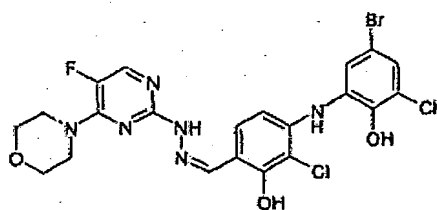
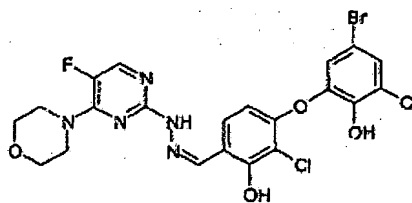
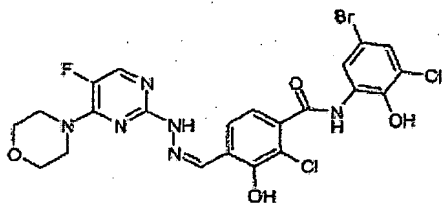
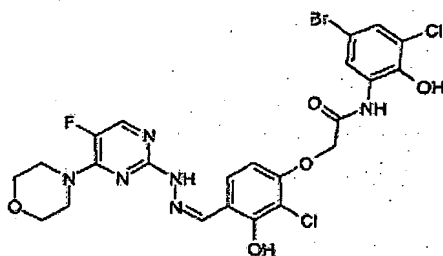
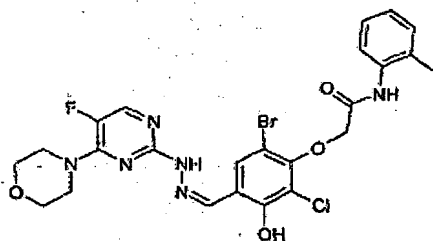
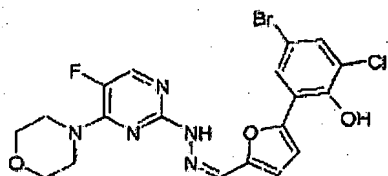
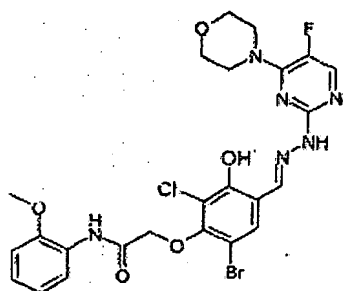
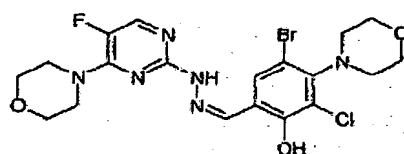
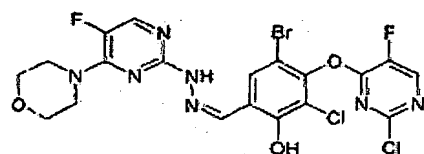
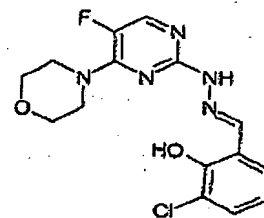
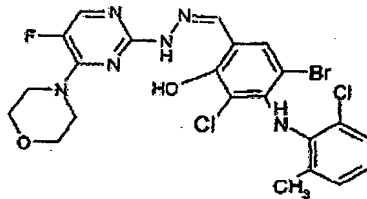
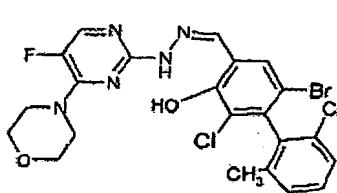
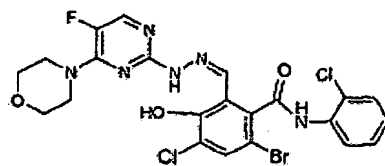
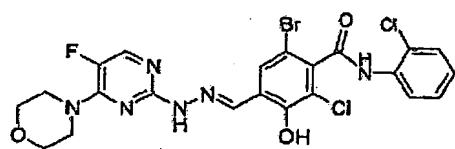
cada R^{71} é selecionado de H, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico; e

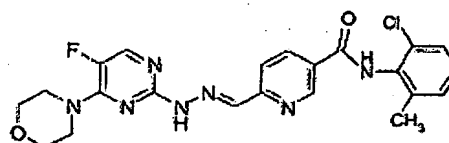
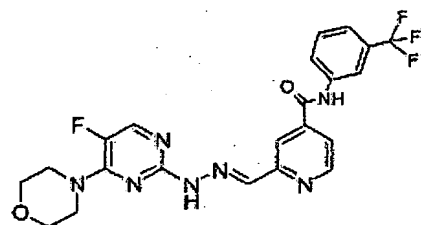
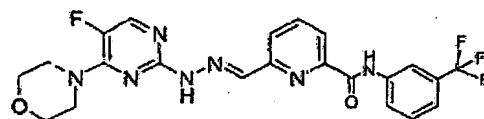
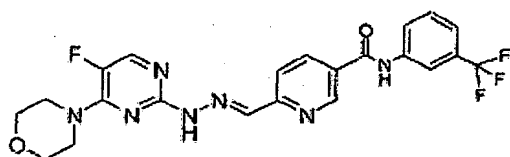
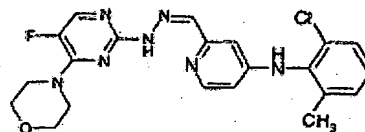
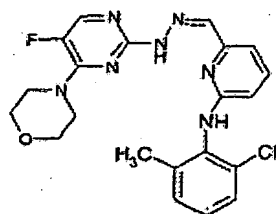
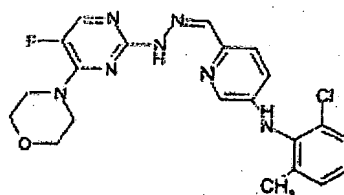
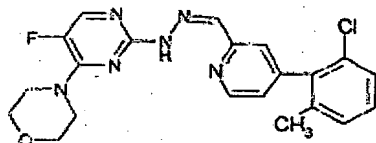
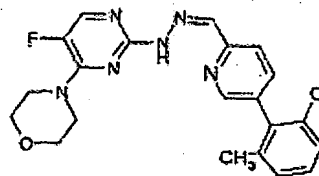
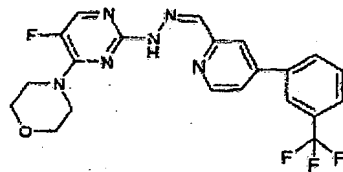
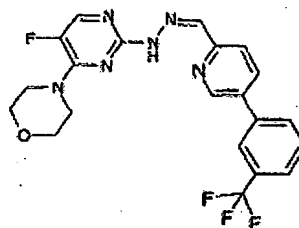
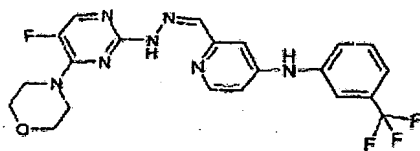
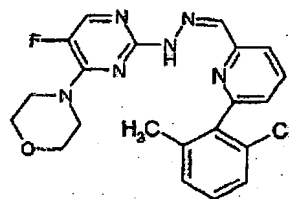
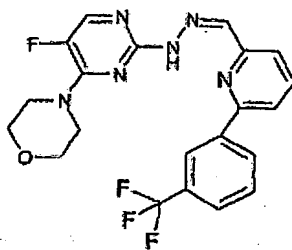
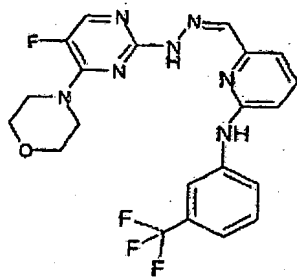
k é 0 a 4.

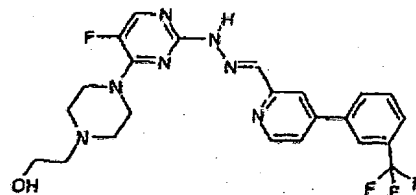
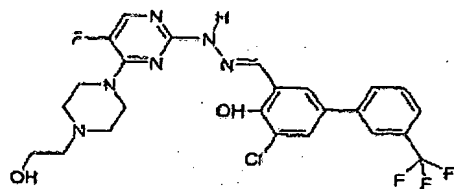
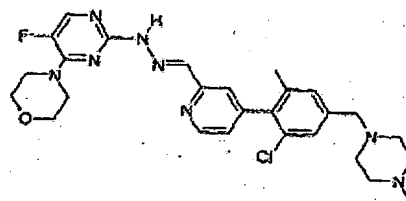
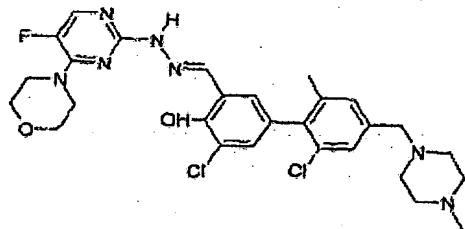
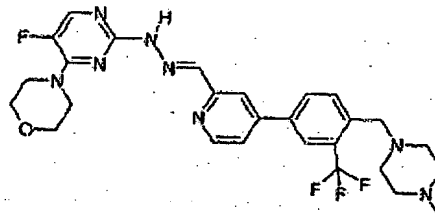
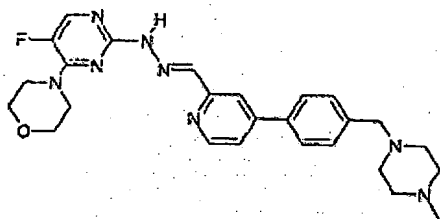
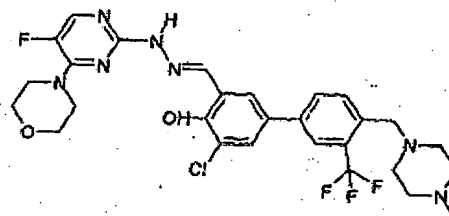
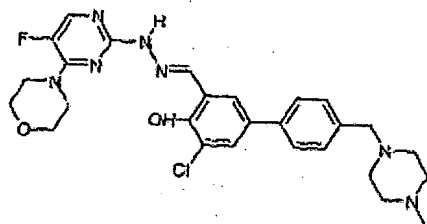
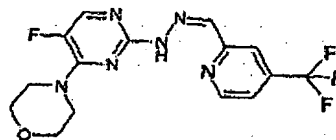
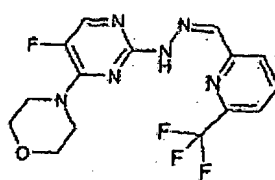
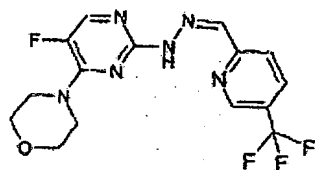
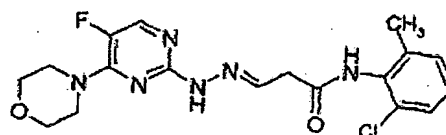
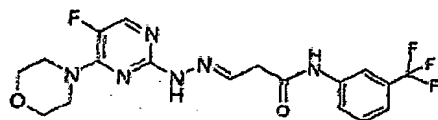
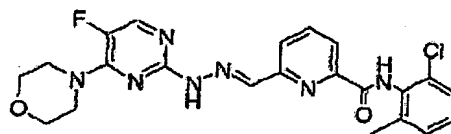
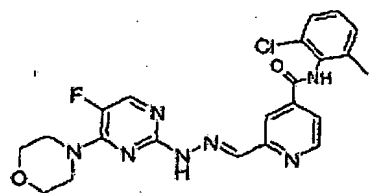
25 Compostos de exemplo da fórmula II, II_a, II_b, II_c, II_d, II_e ou II_f incluem as seguintes estruturas:

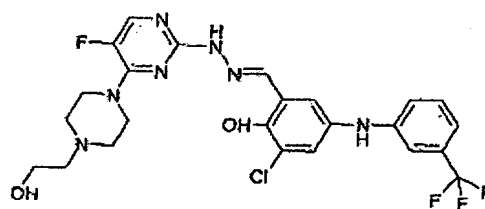
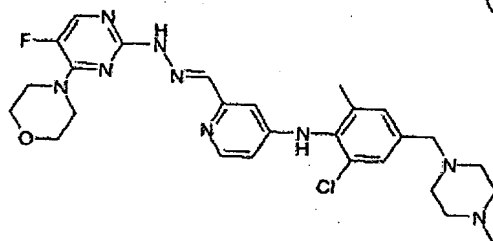
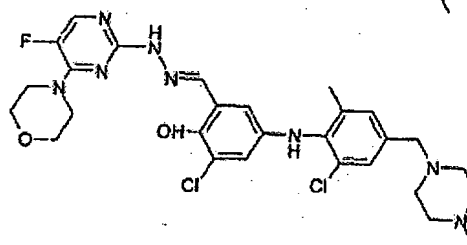
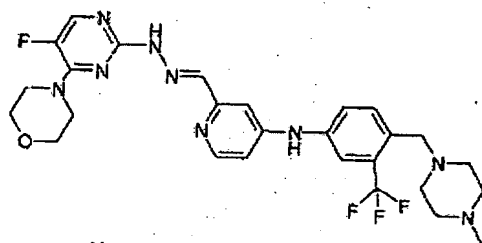
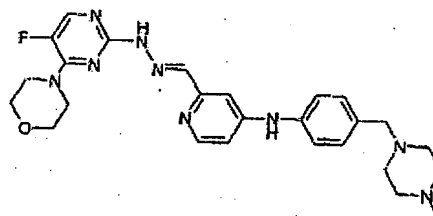
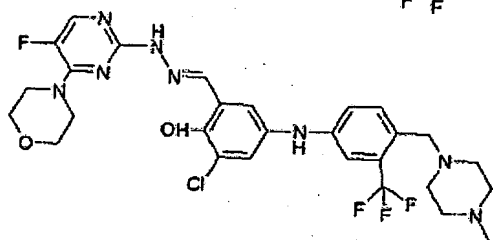
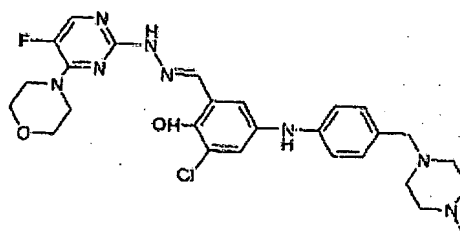
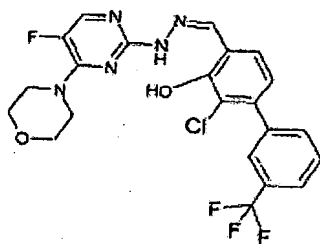
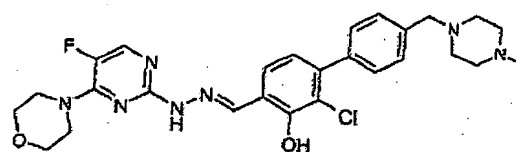
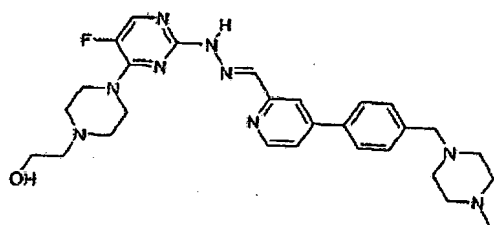
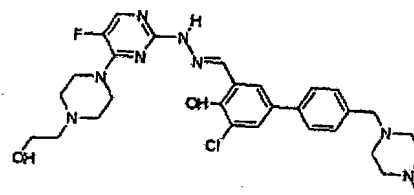
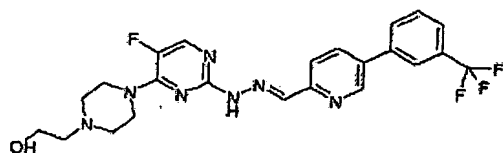
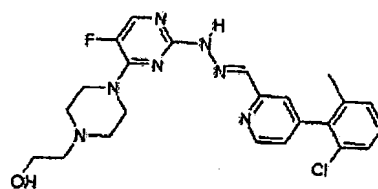
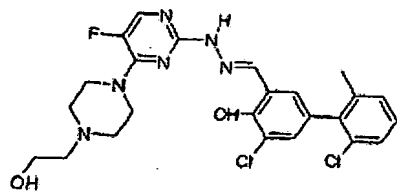


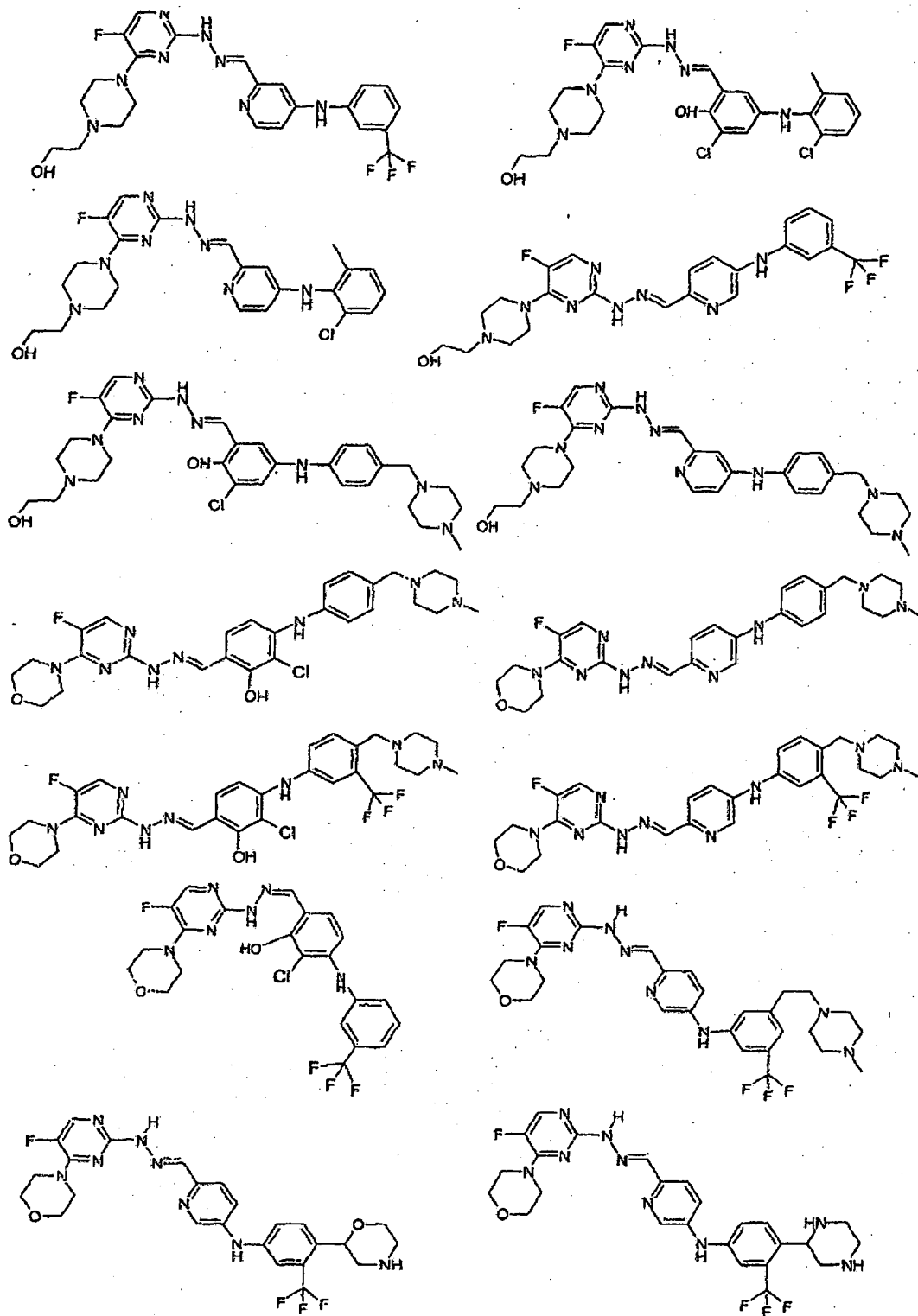


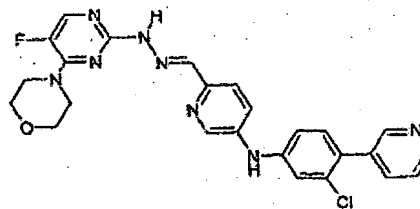
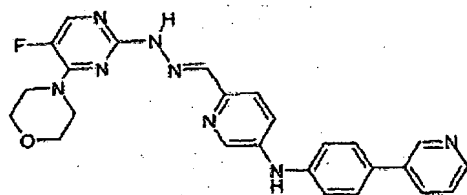
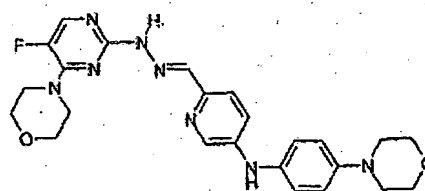
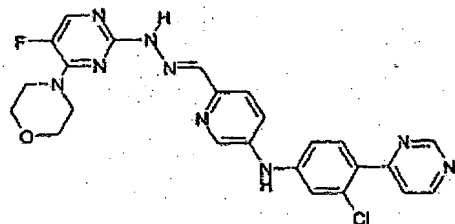
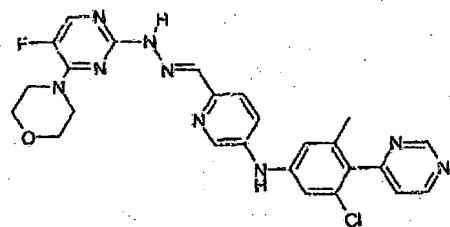
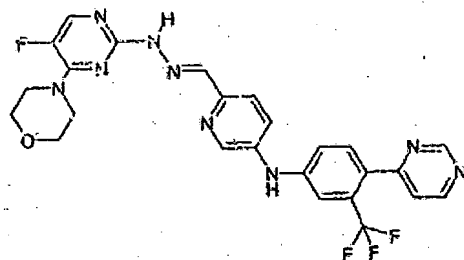
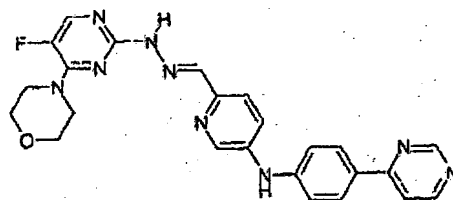
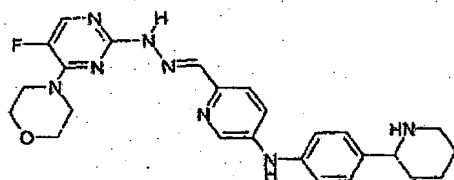
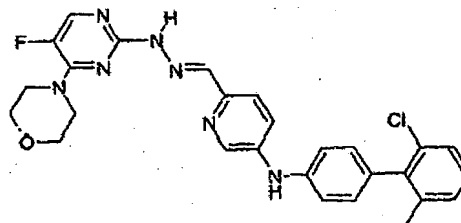
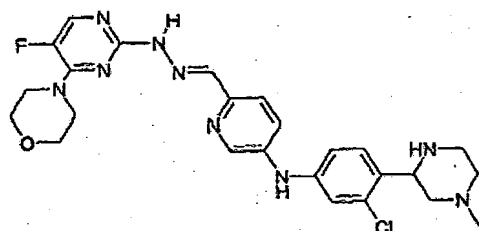
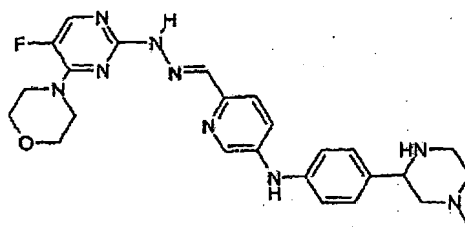
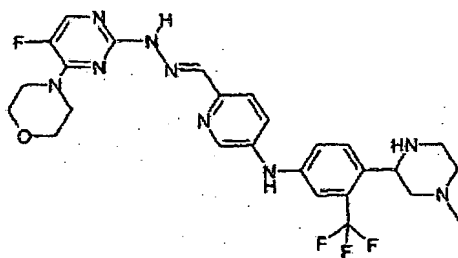
a
g

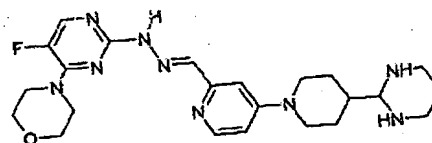
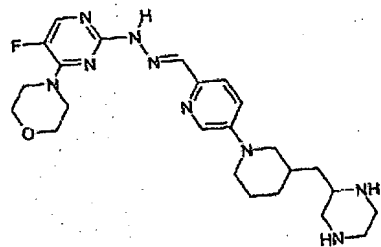
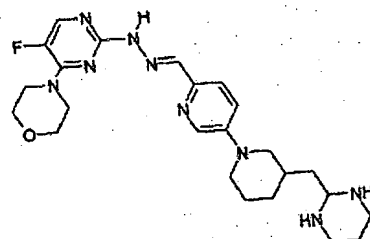
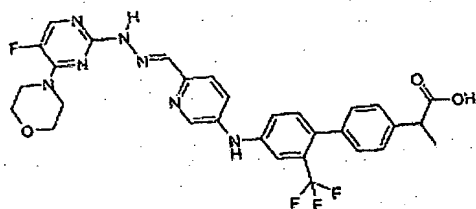
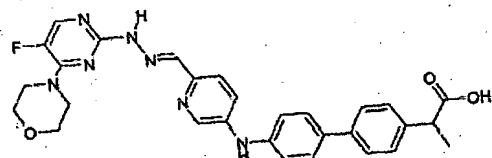
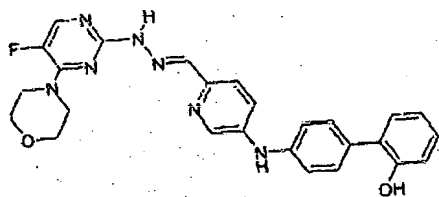
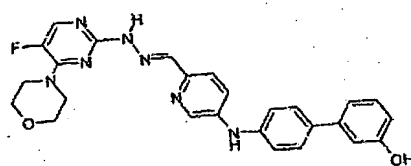
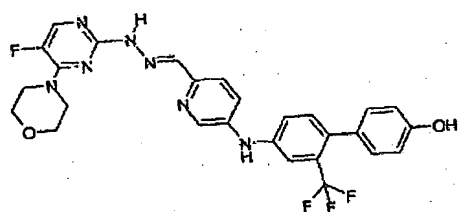
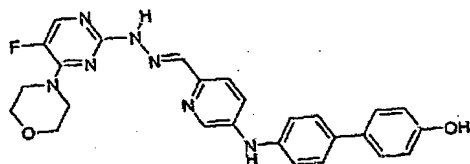
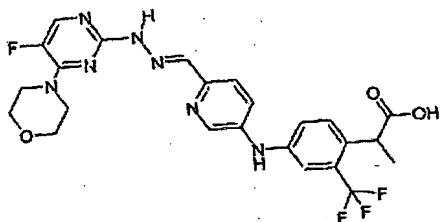
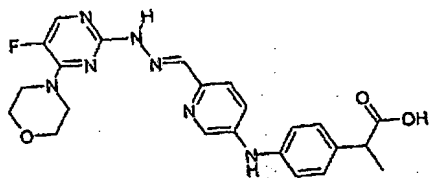
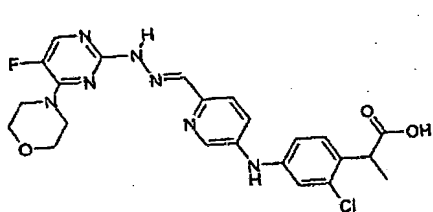
21
Q

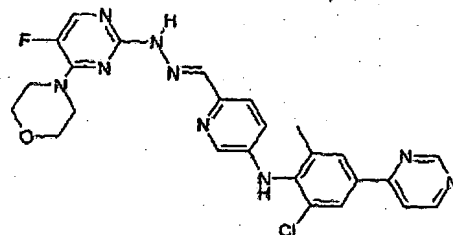
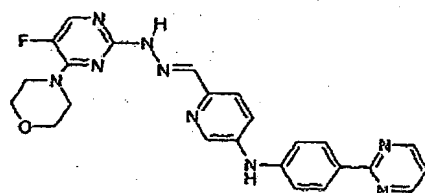
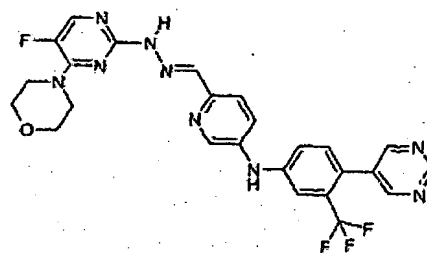
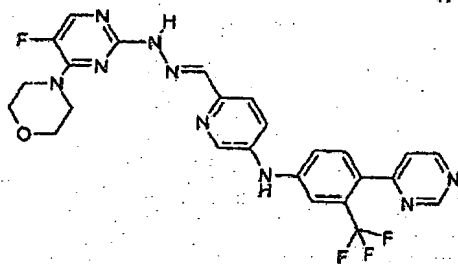
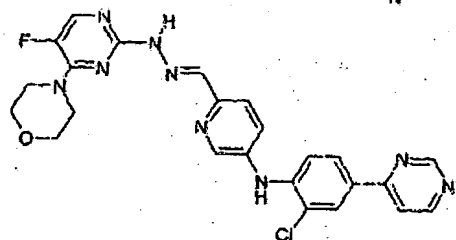
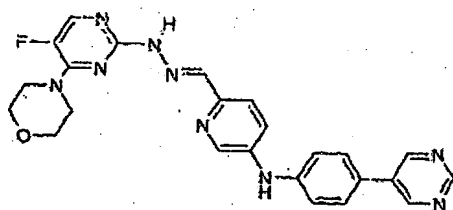
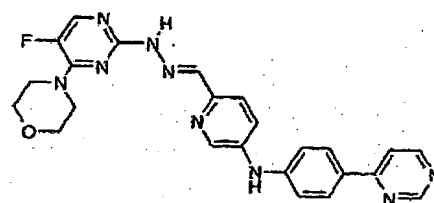
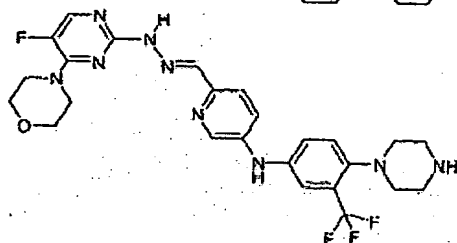
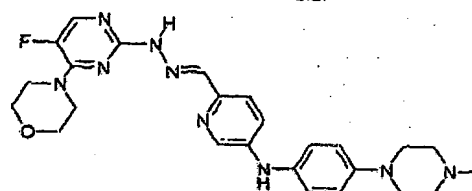
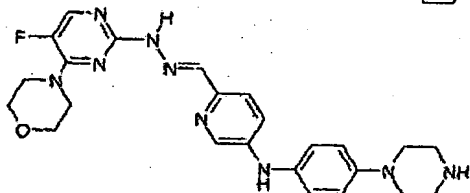
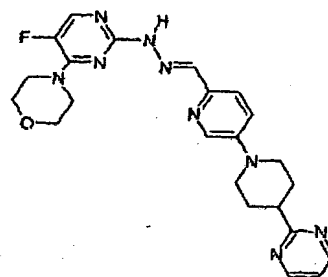
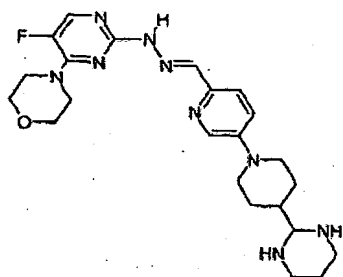
22
8

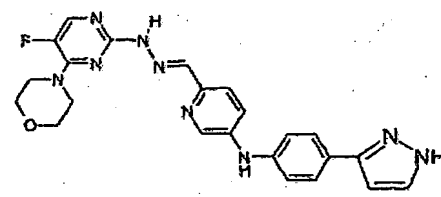
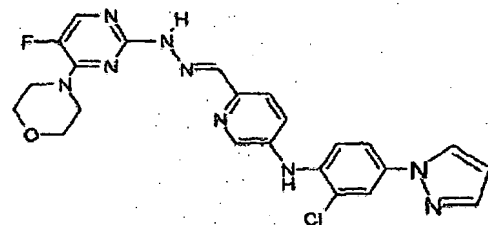
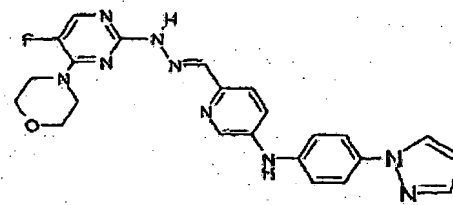
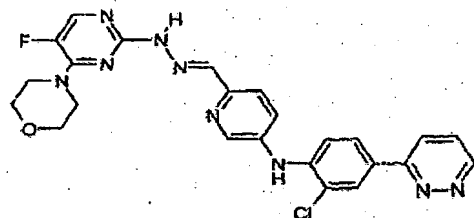
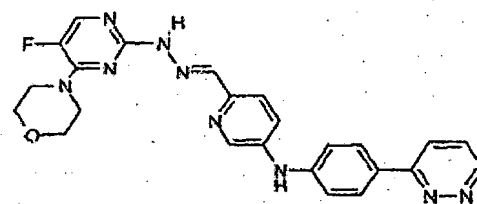
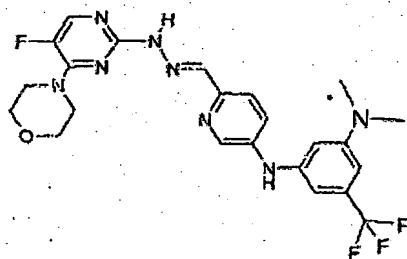
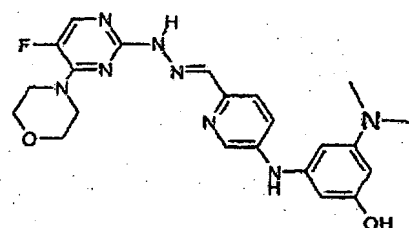
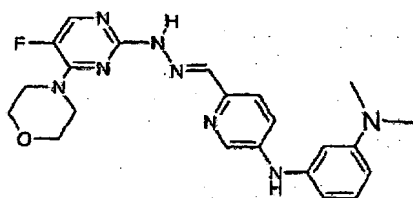
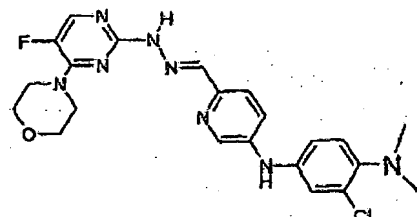
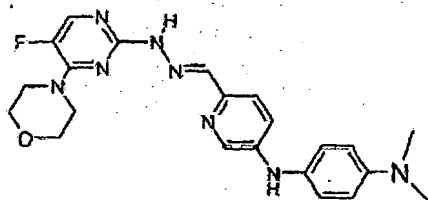
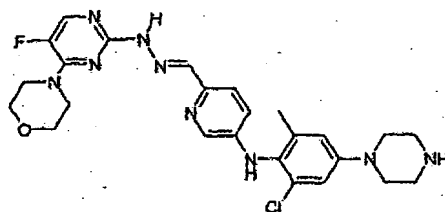
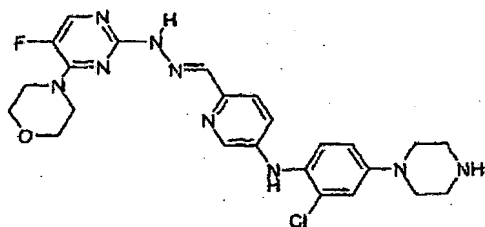


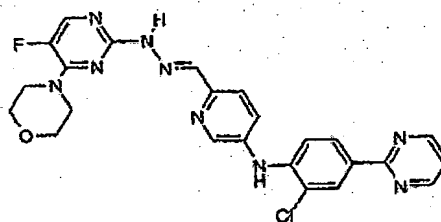
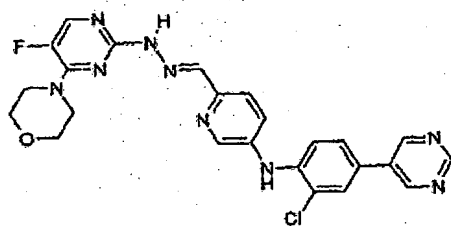
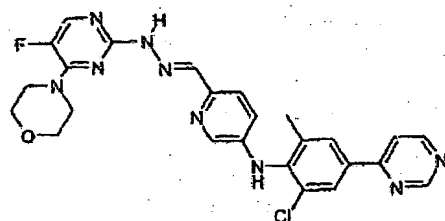
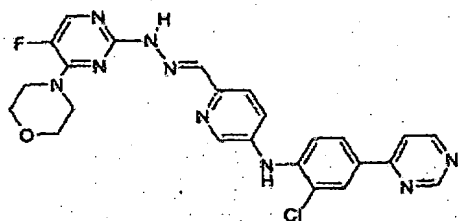
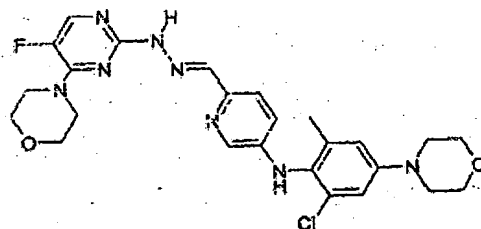
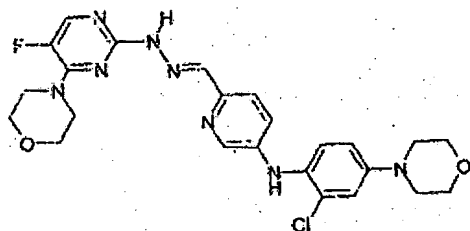
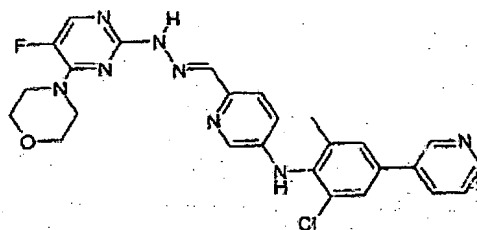
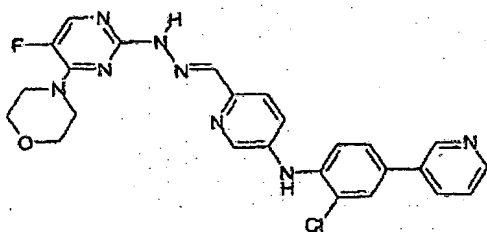
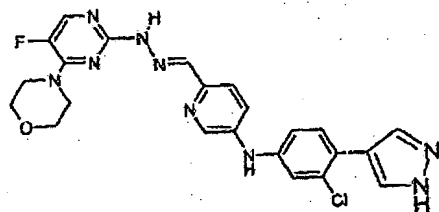
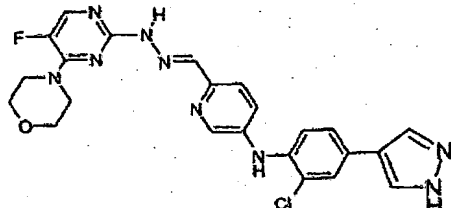
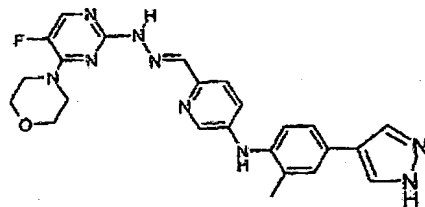
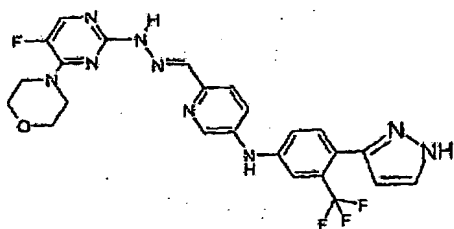
out
9

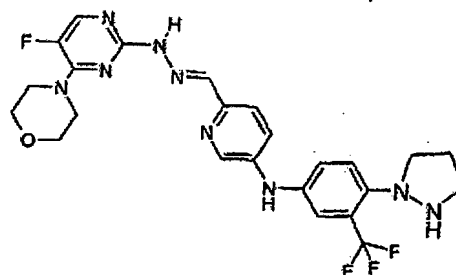
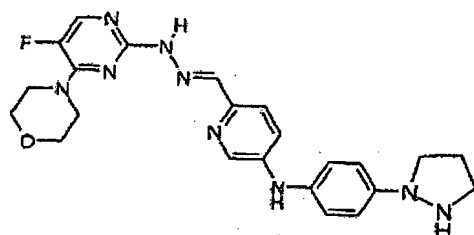
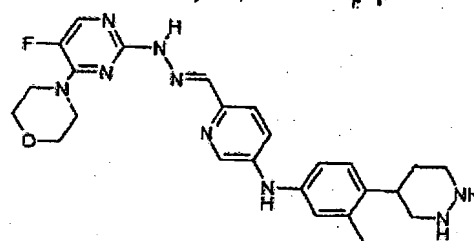
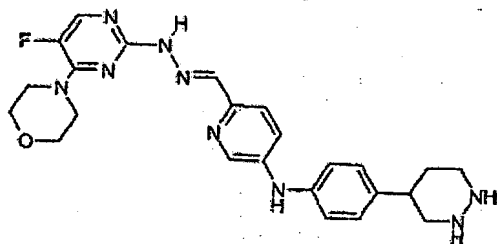
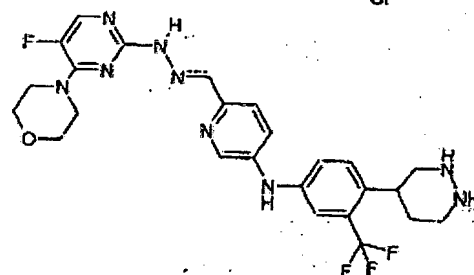
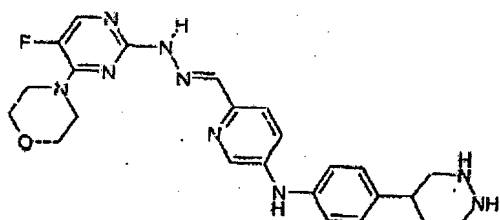
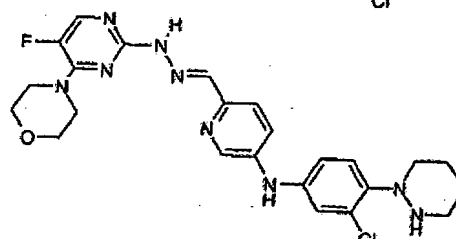
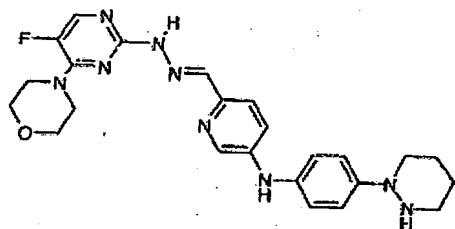
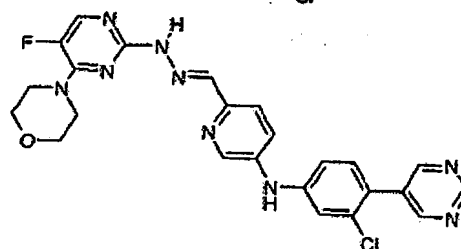
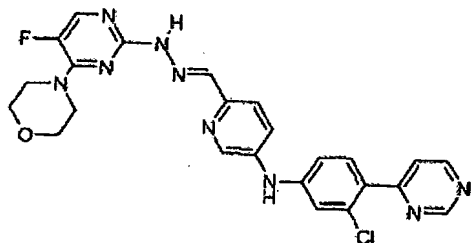
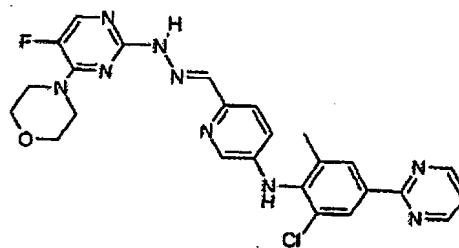
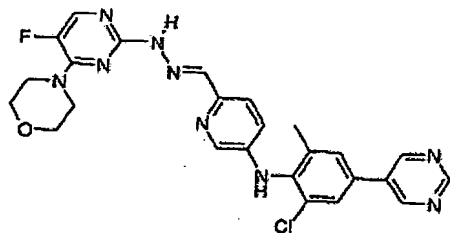


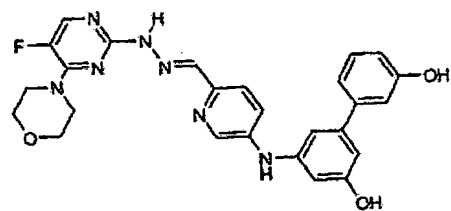
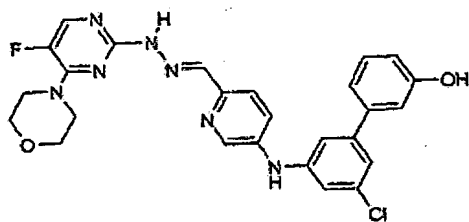
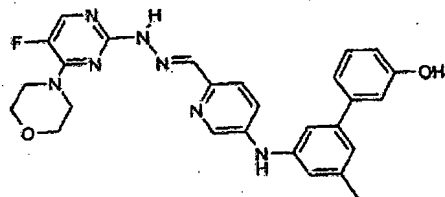
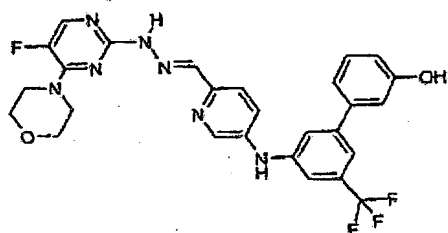
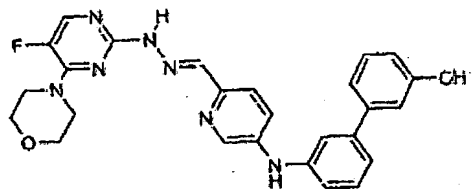
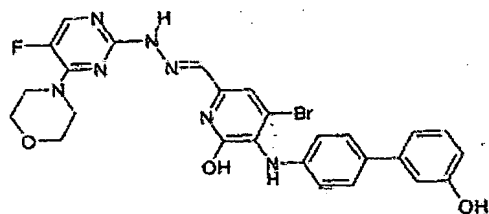
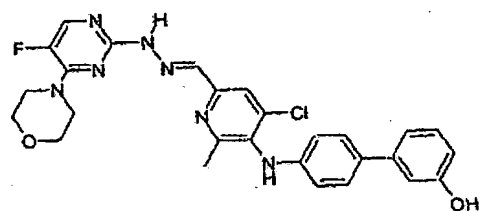
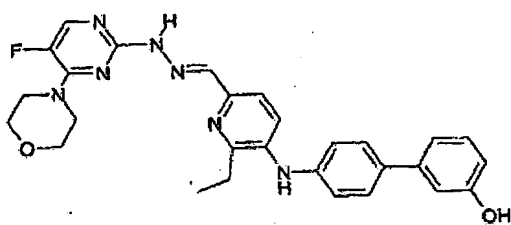
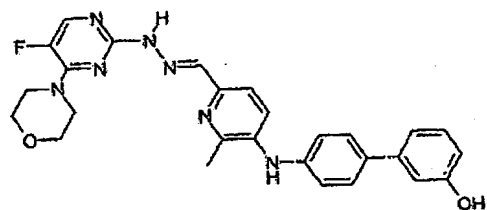
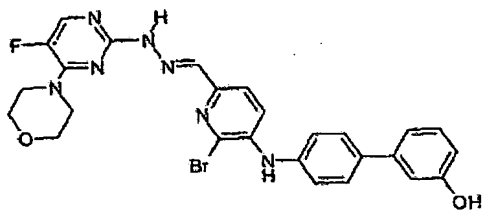
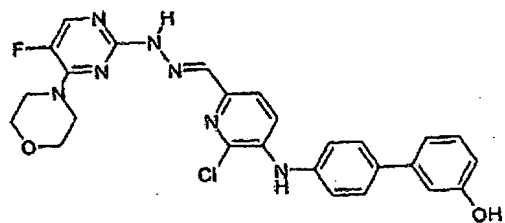
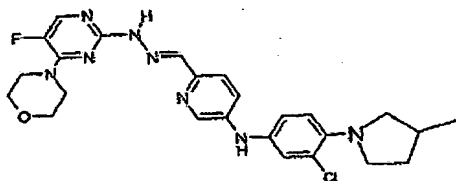


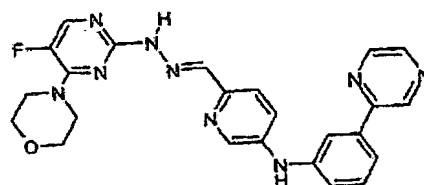
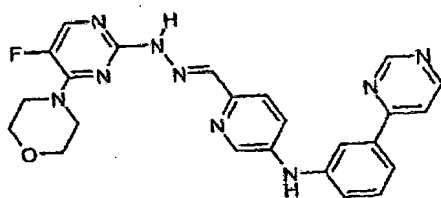
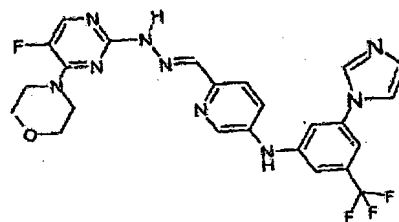
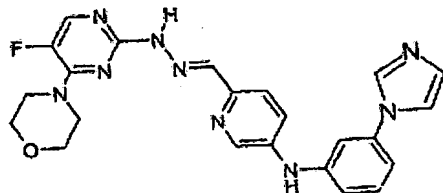
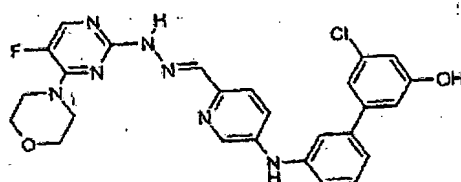
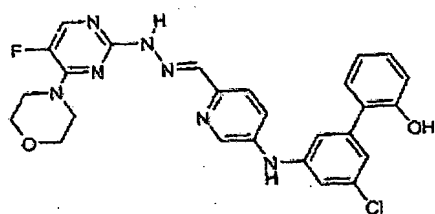
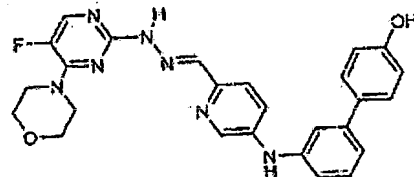
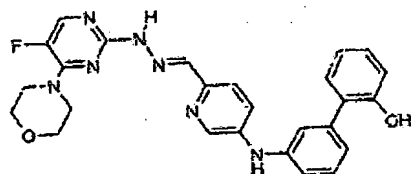
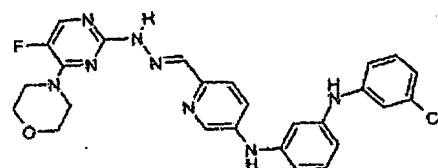
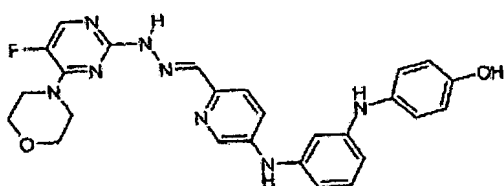
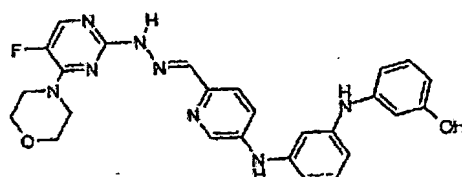
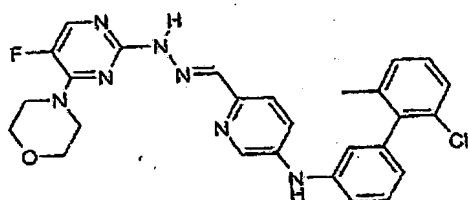
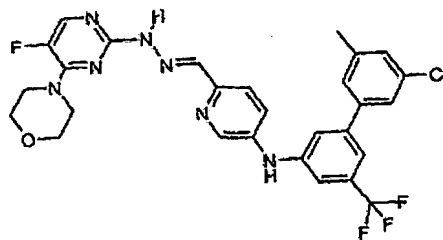
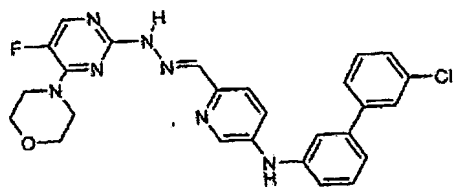


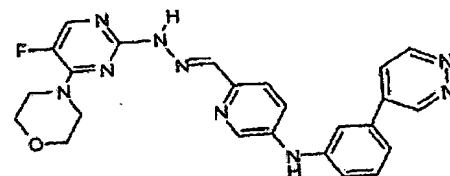
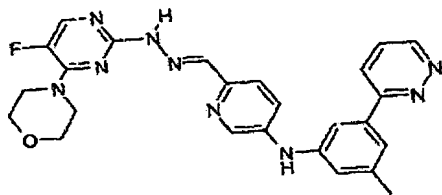
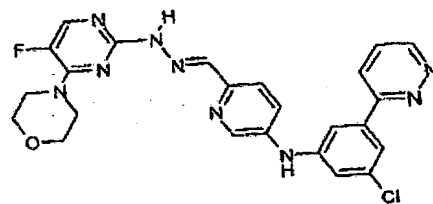
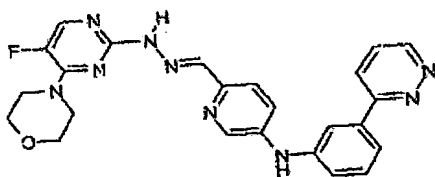
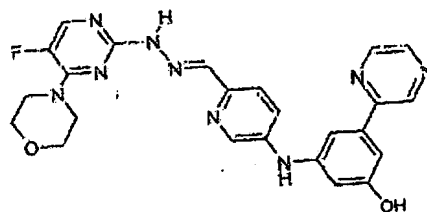
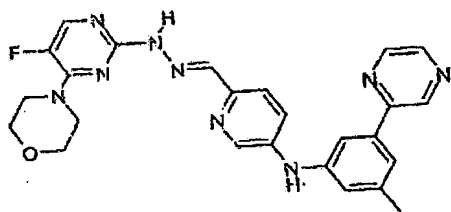
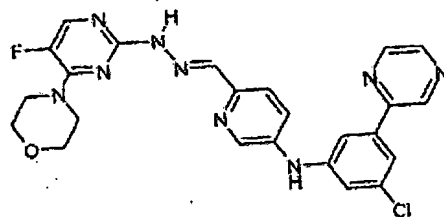
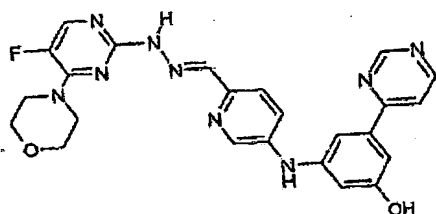
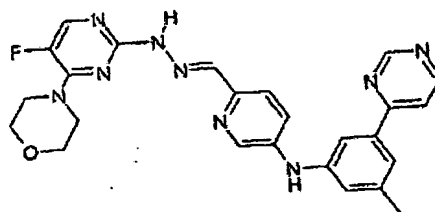
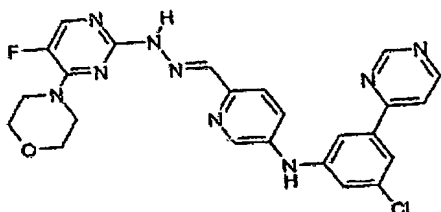
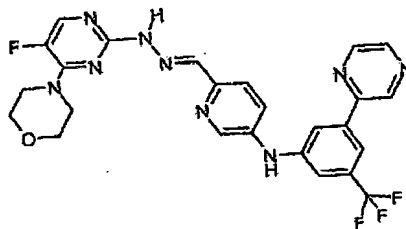
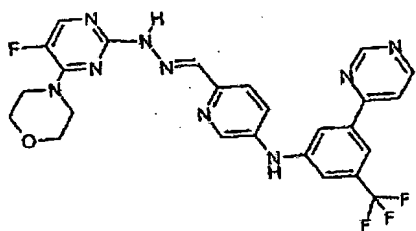


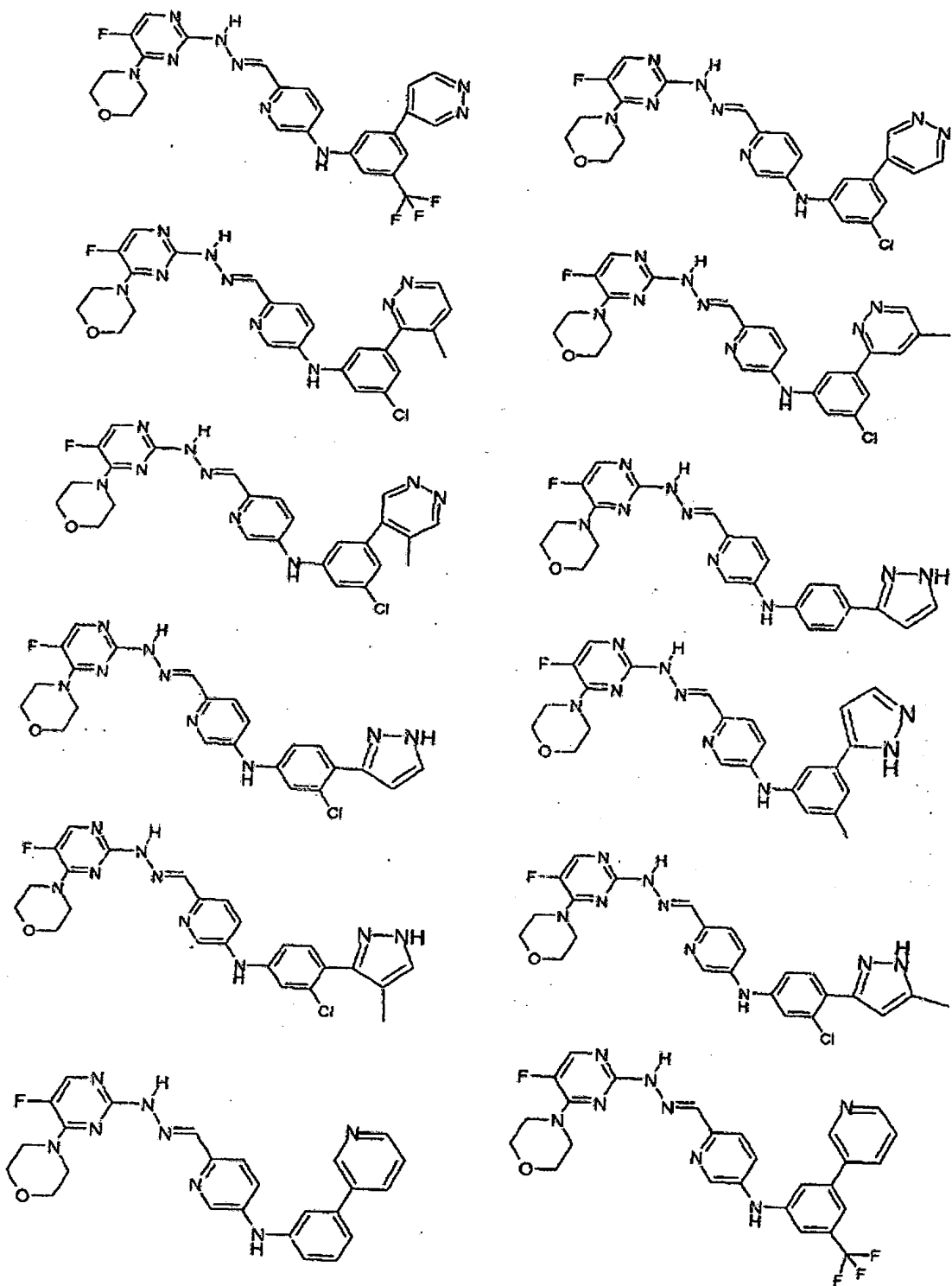


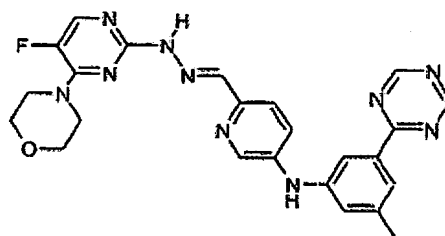
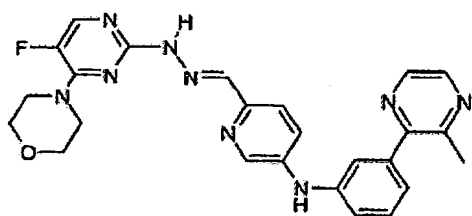
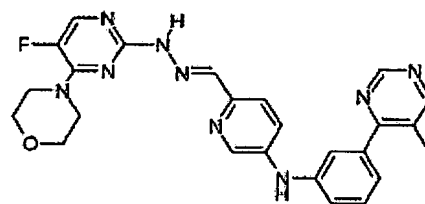
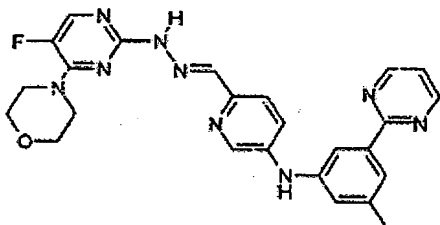
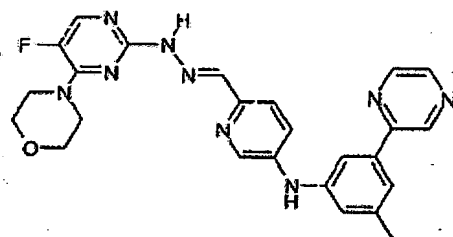
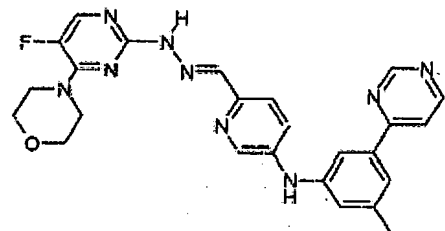
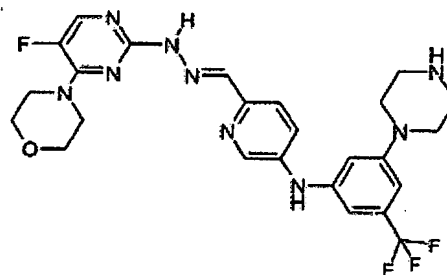
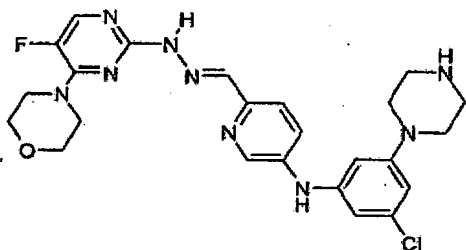
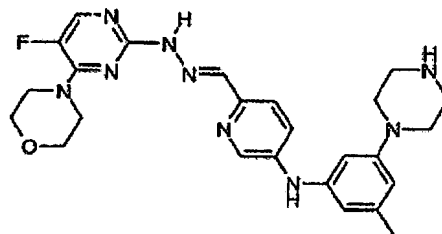
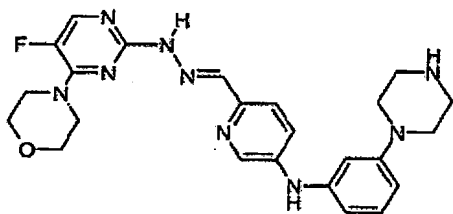
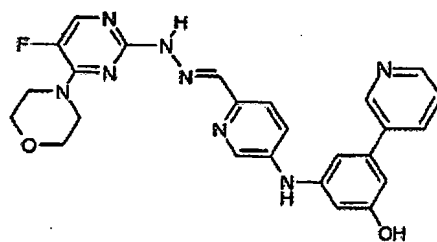
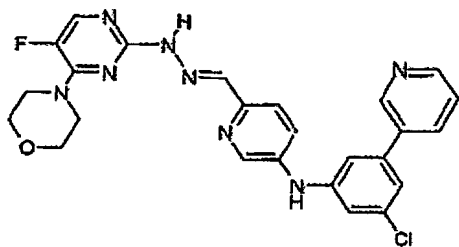


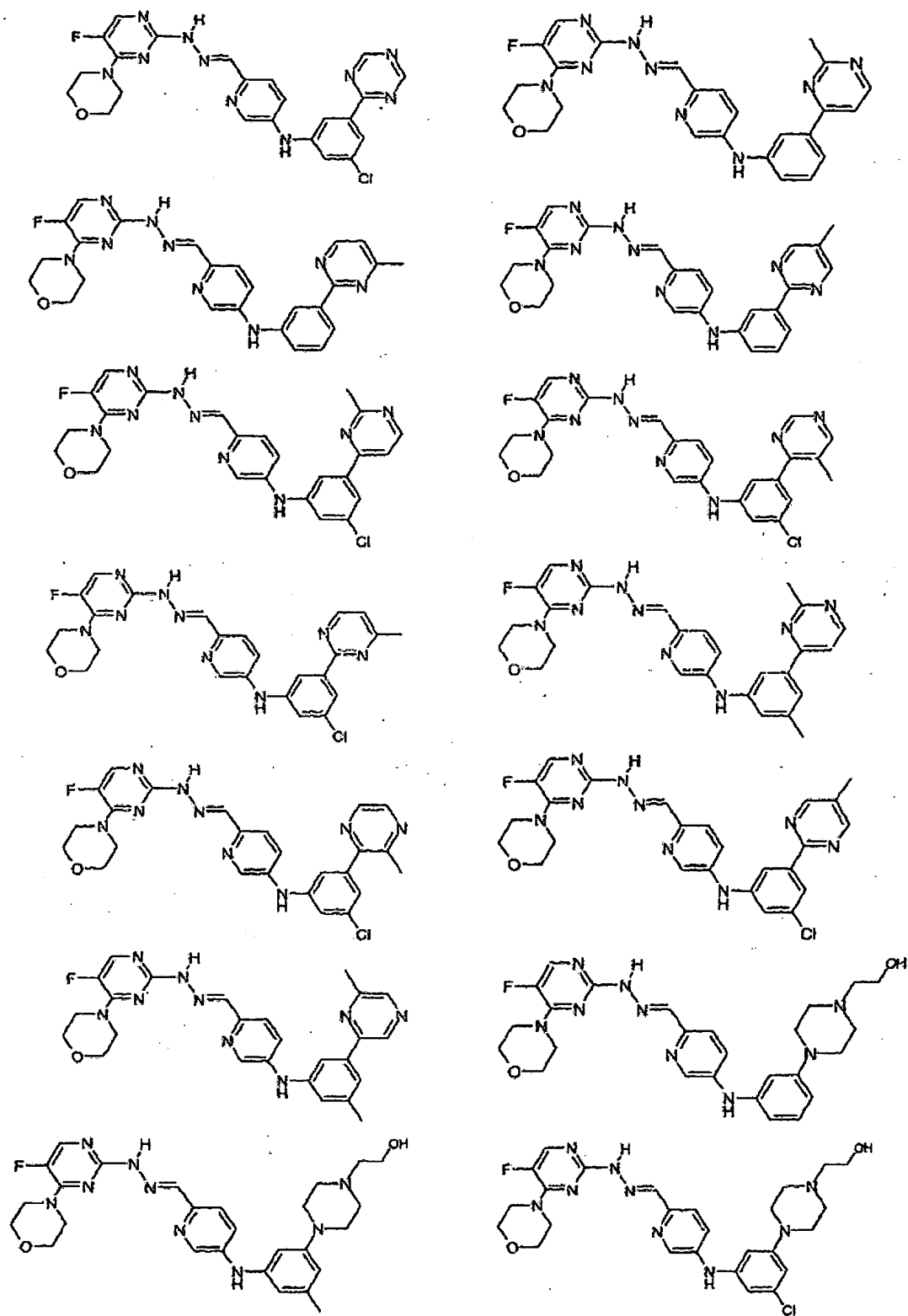


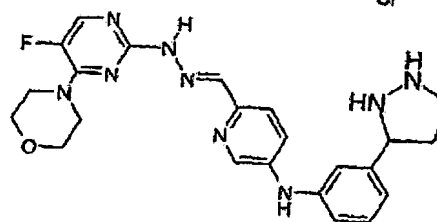
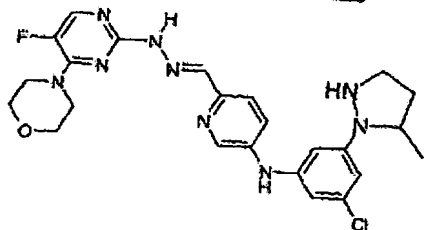
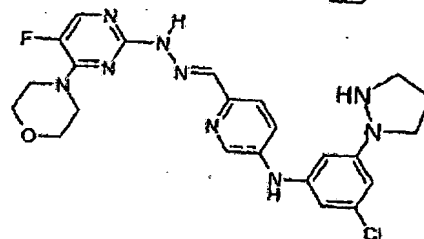
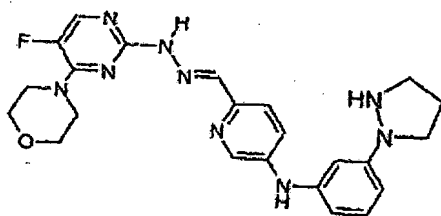
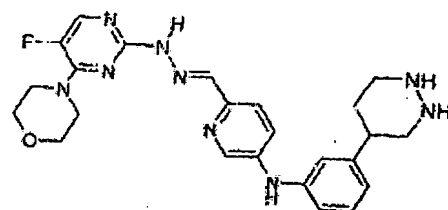
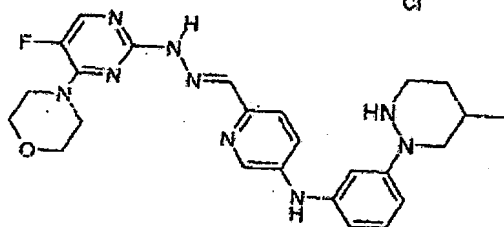
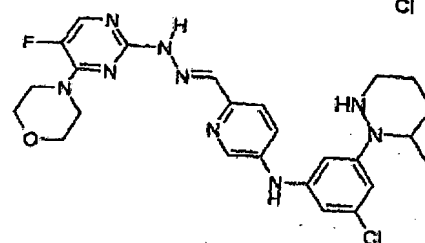
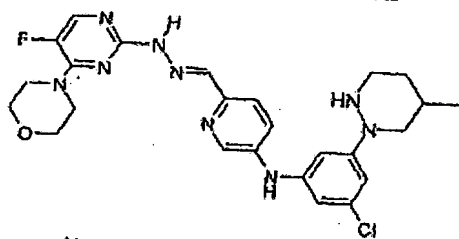
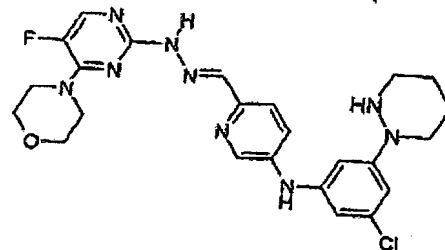
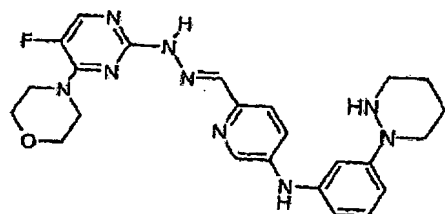
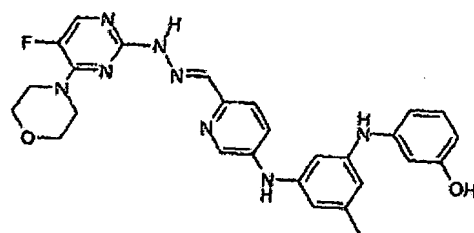
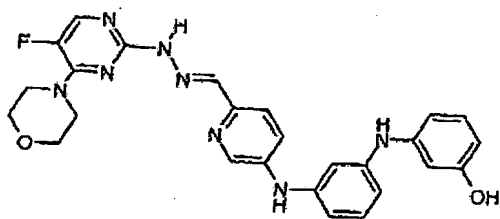


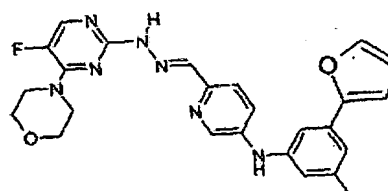
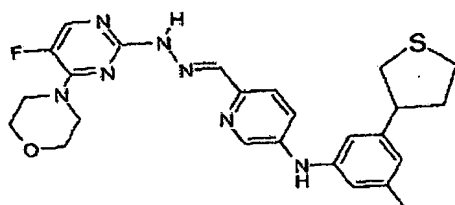
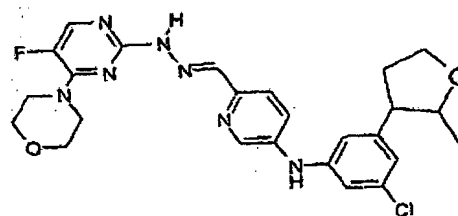
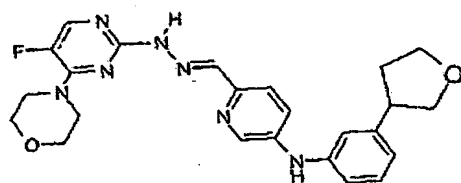
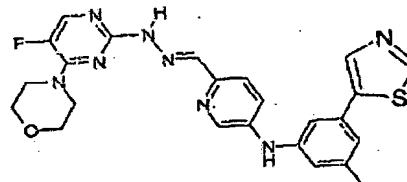
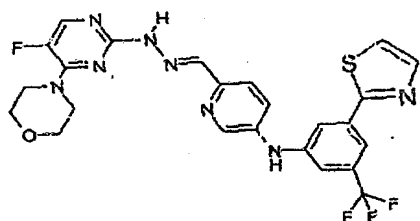
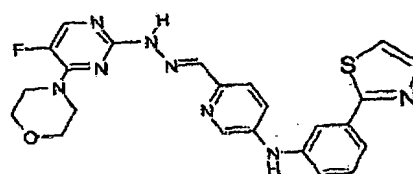
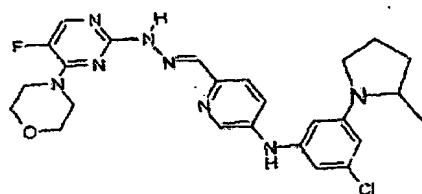
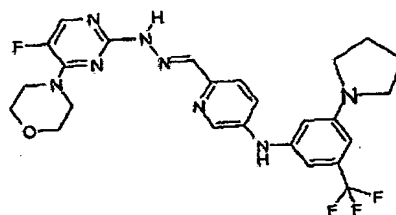
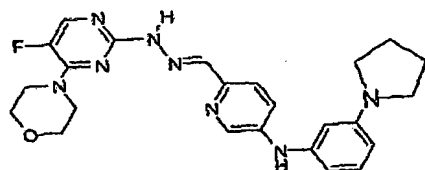
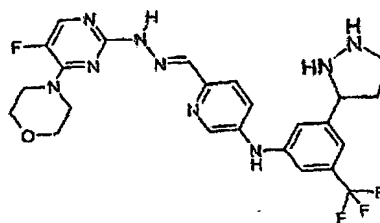
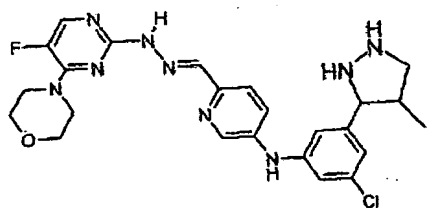


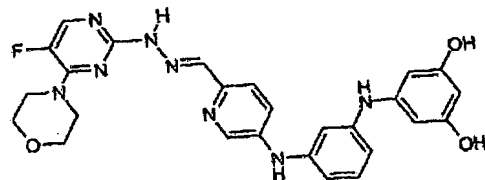
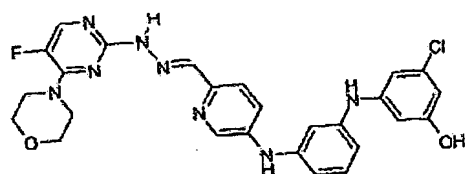
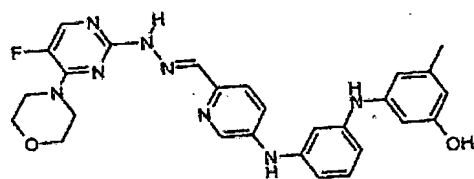
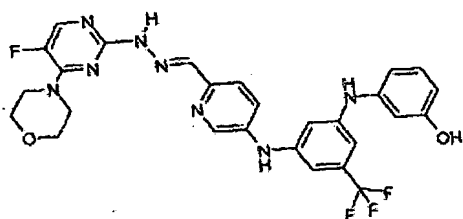
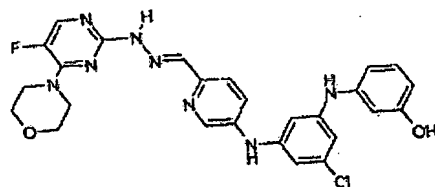
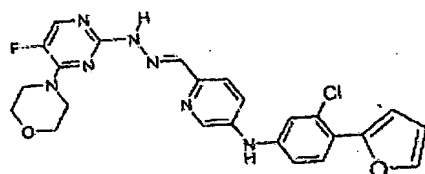
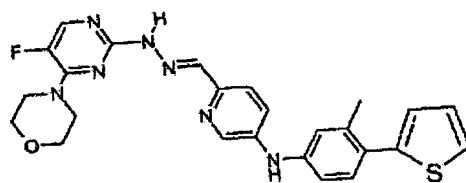
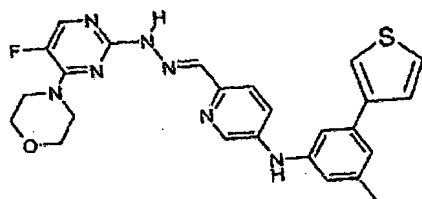
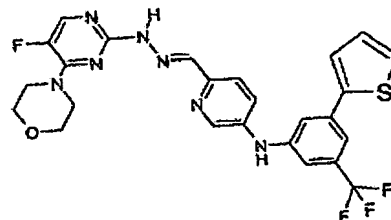
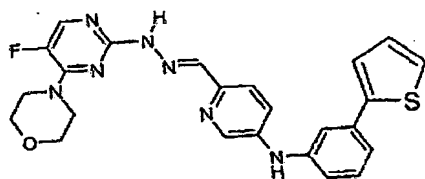
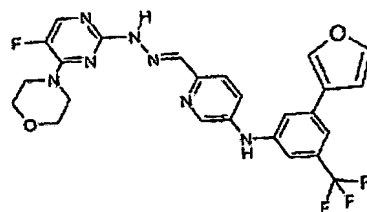
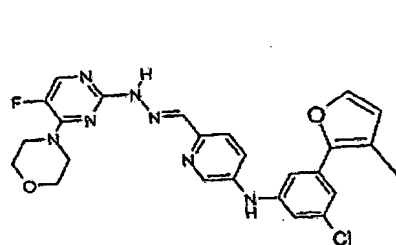


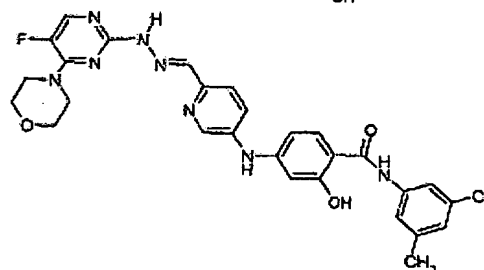
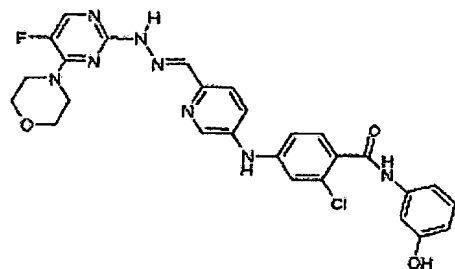
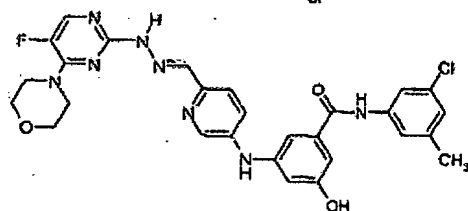
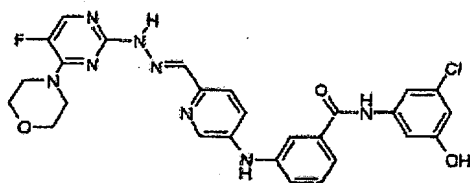
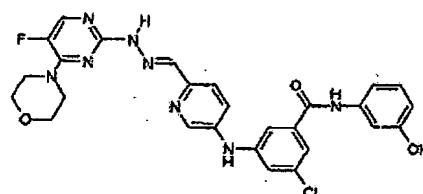
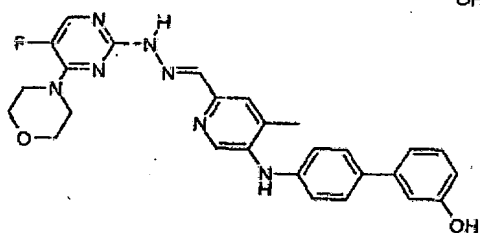
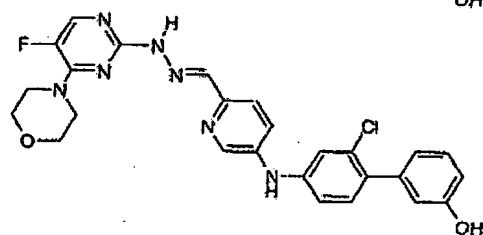
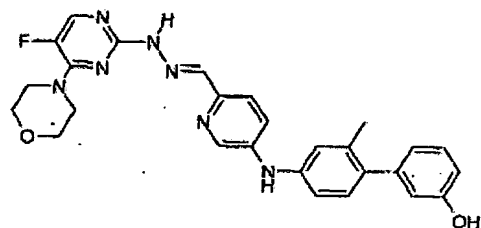
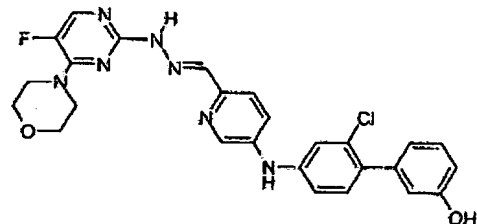
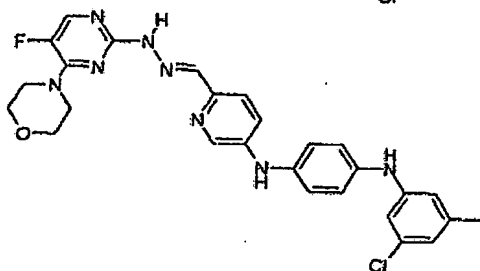
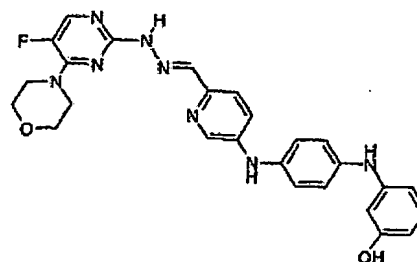
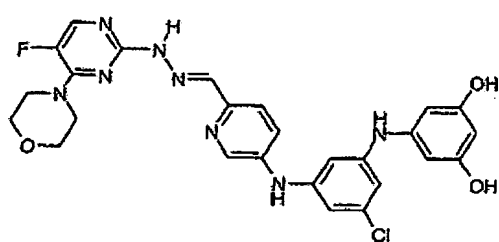




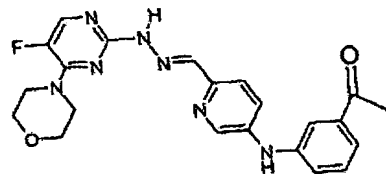
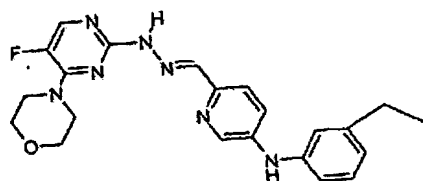
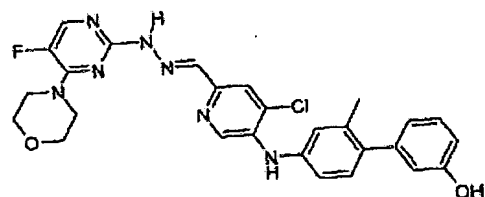
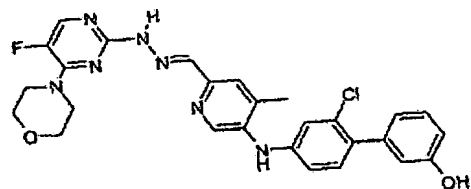
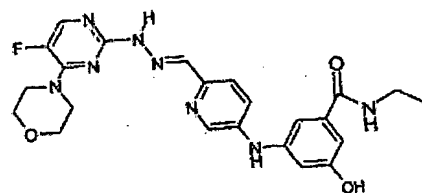
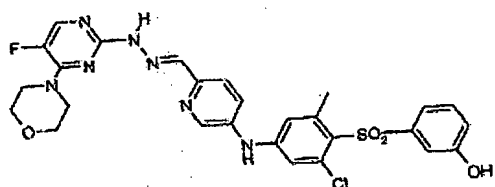
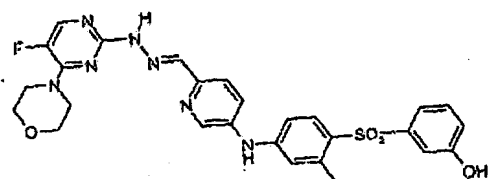
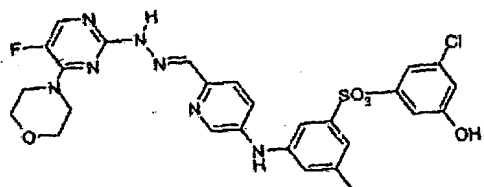
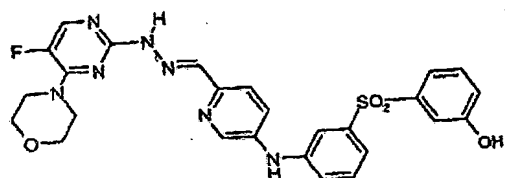
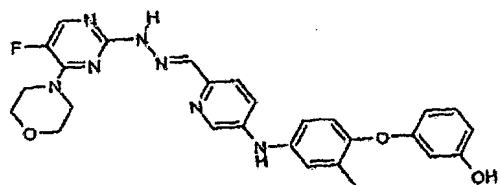
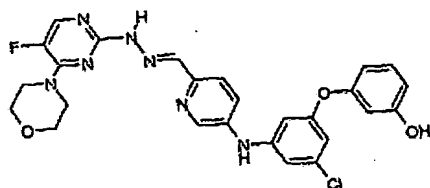
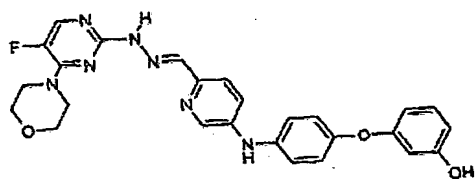
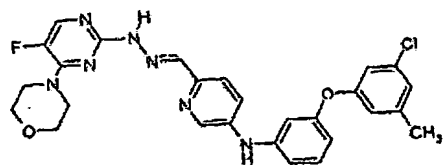
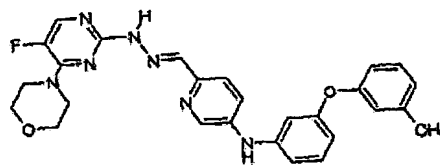


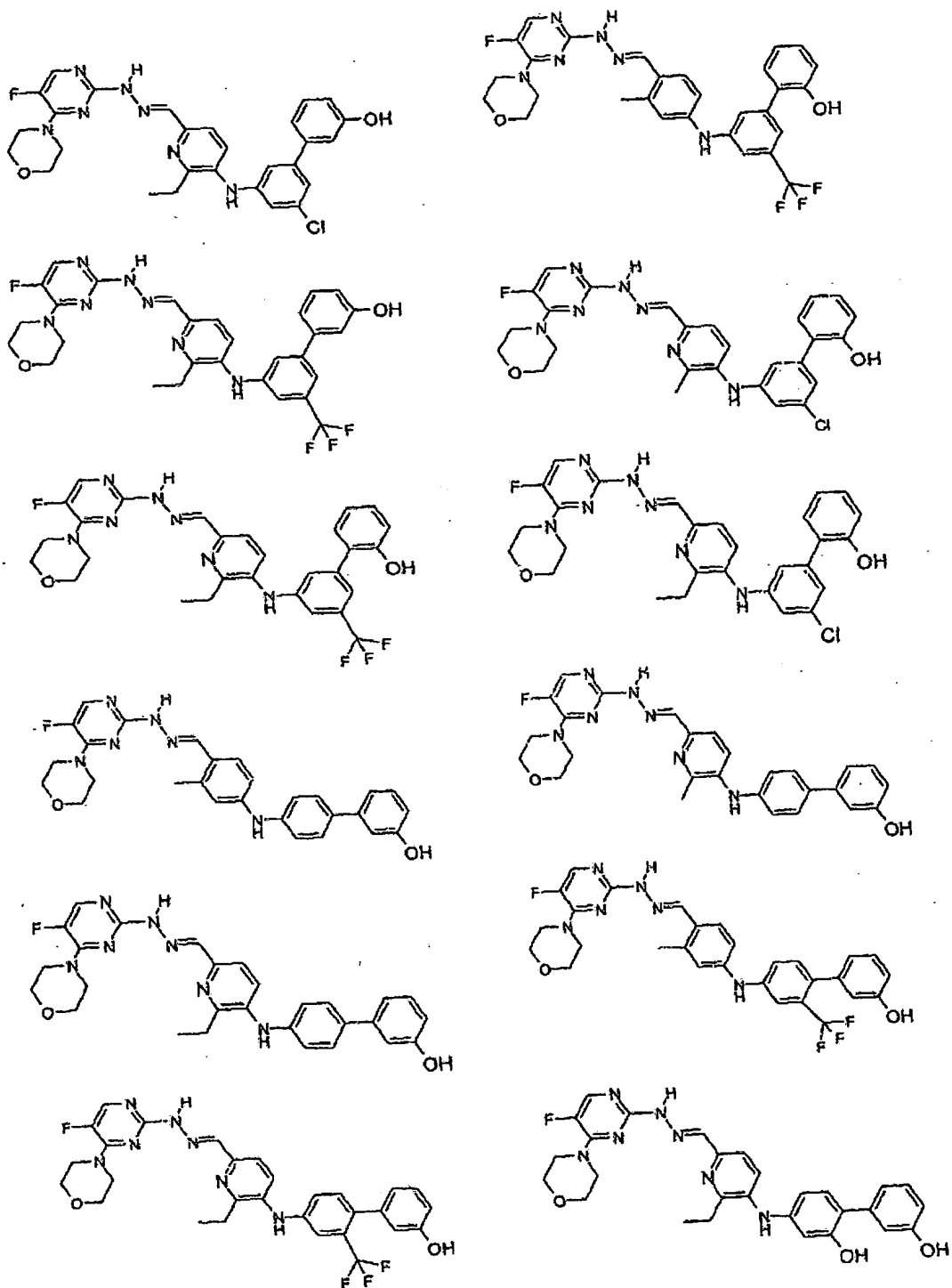


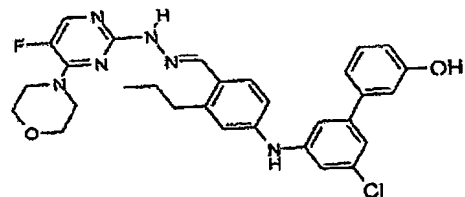
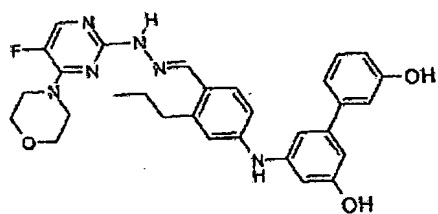
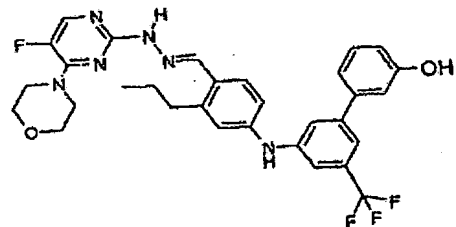
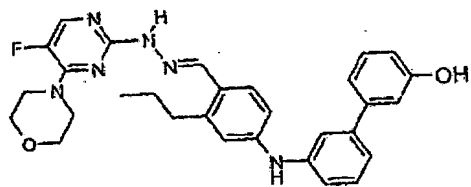
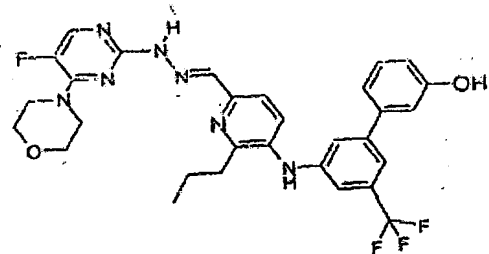
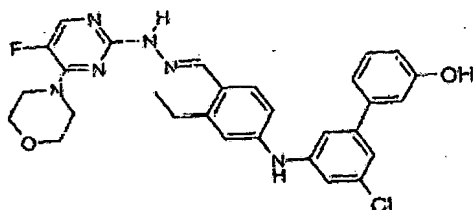
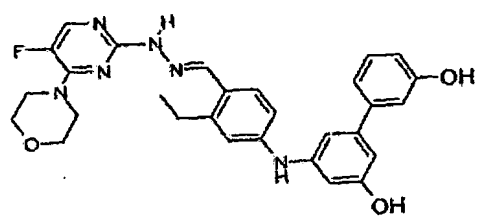
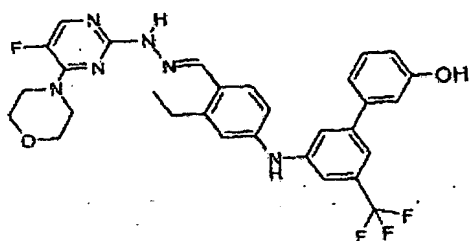
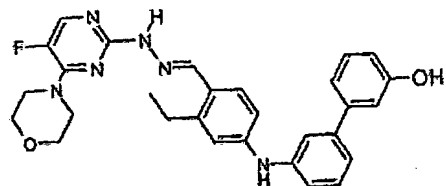
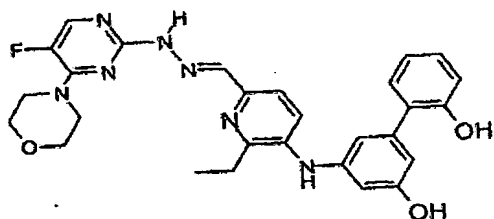
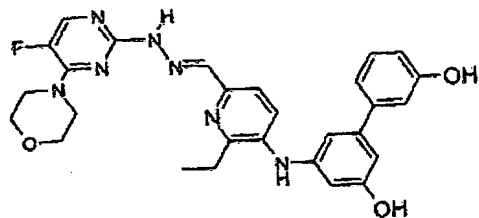
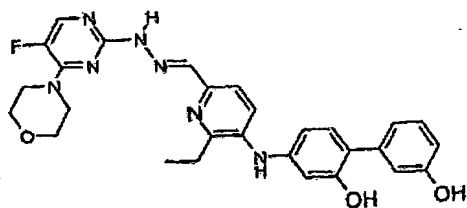


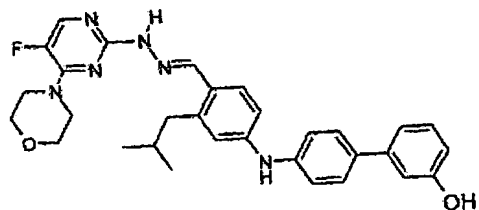
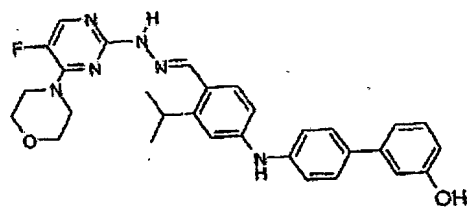
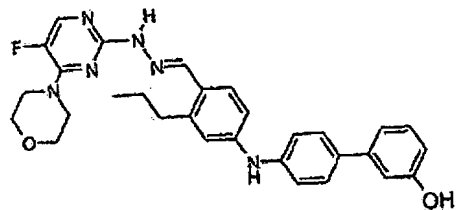
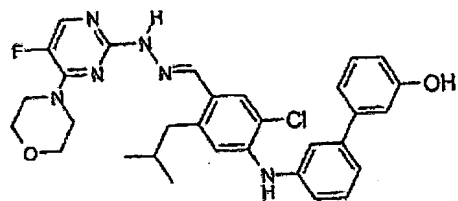
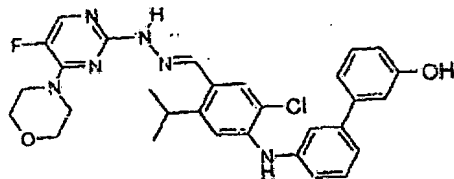
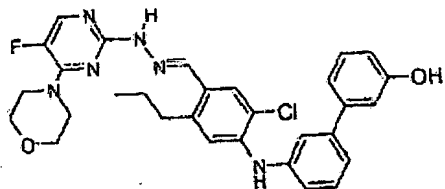
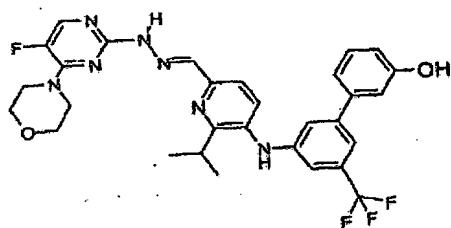
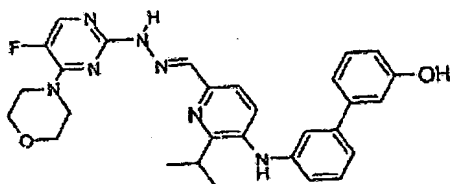
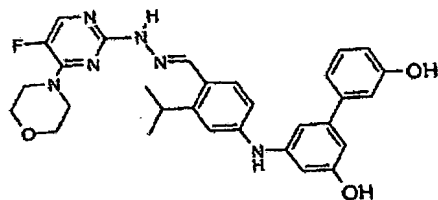
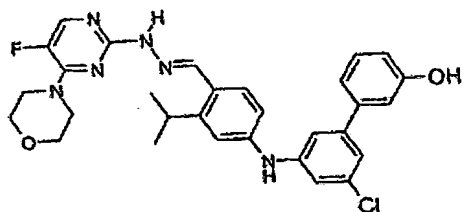
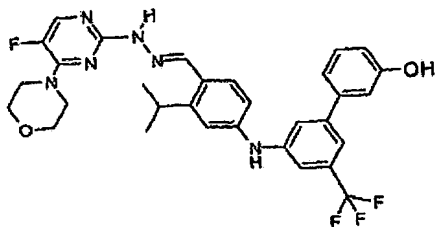
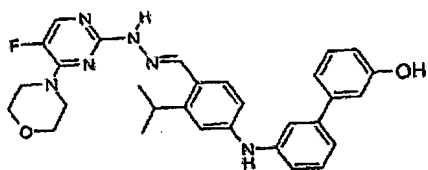


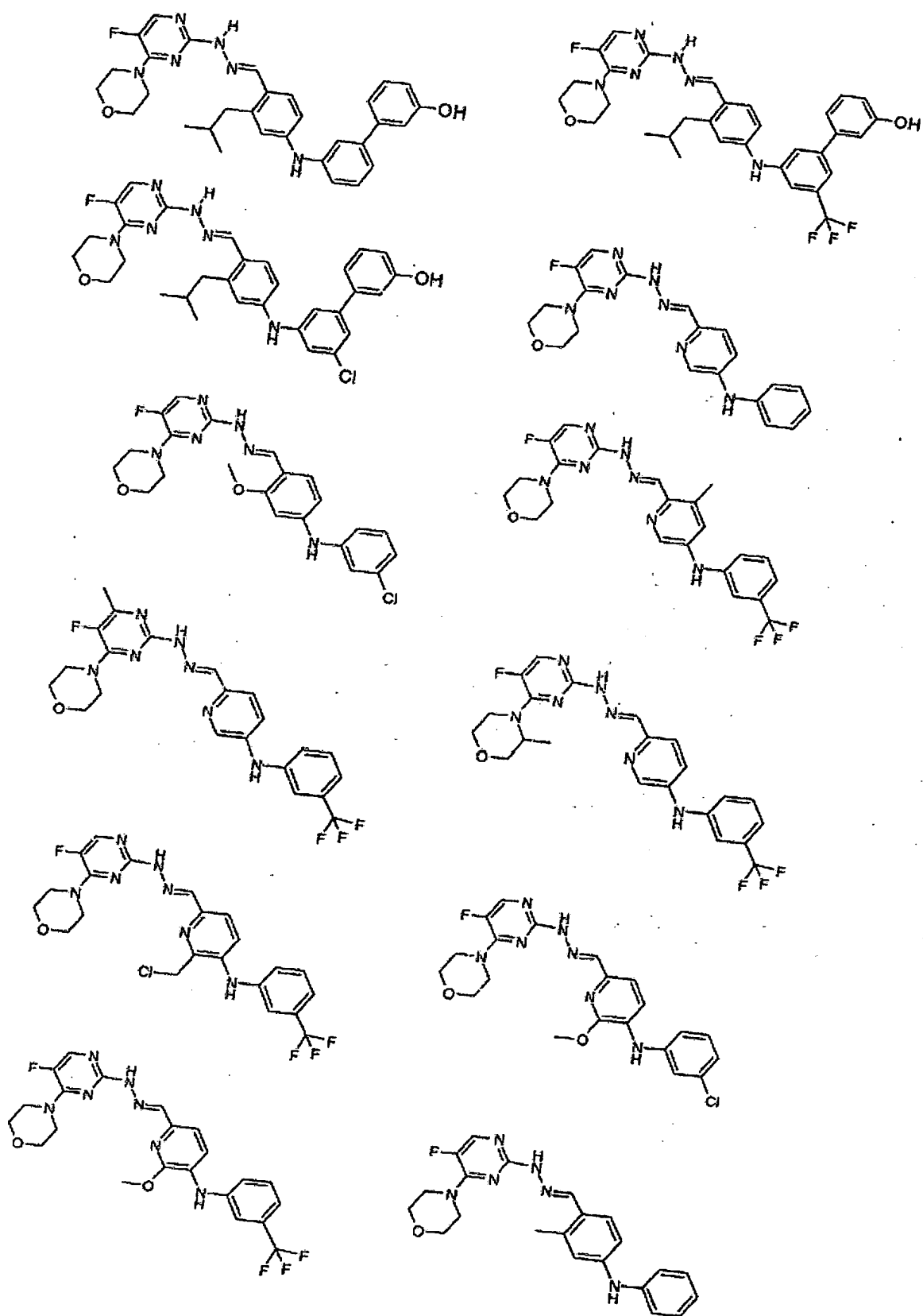
W
B

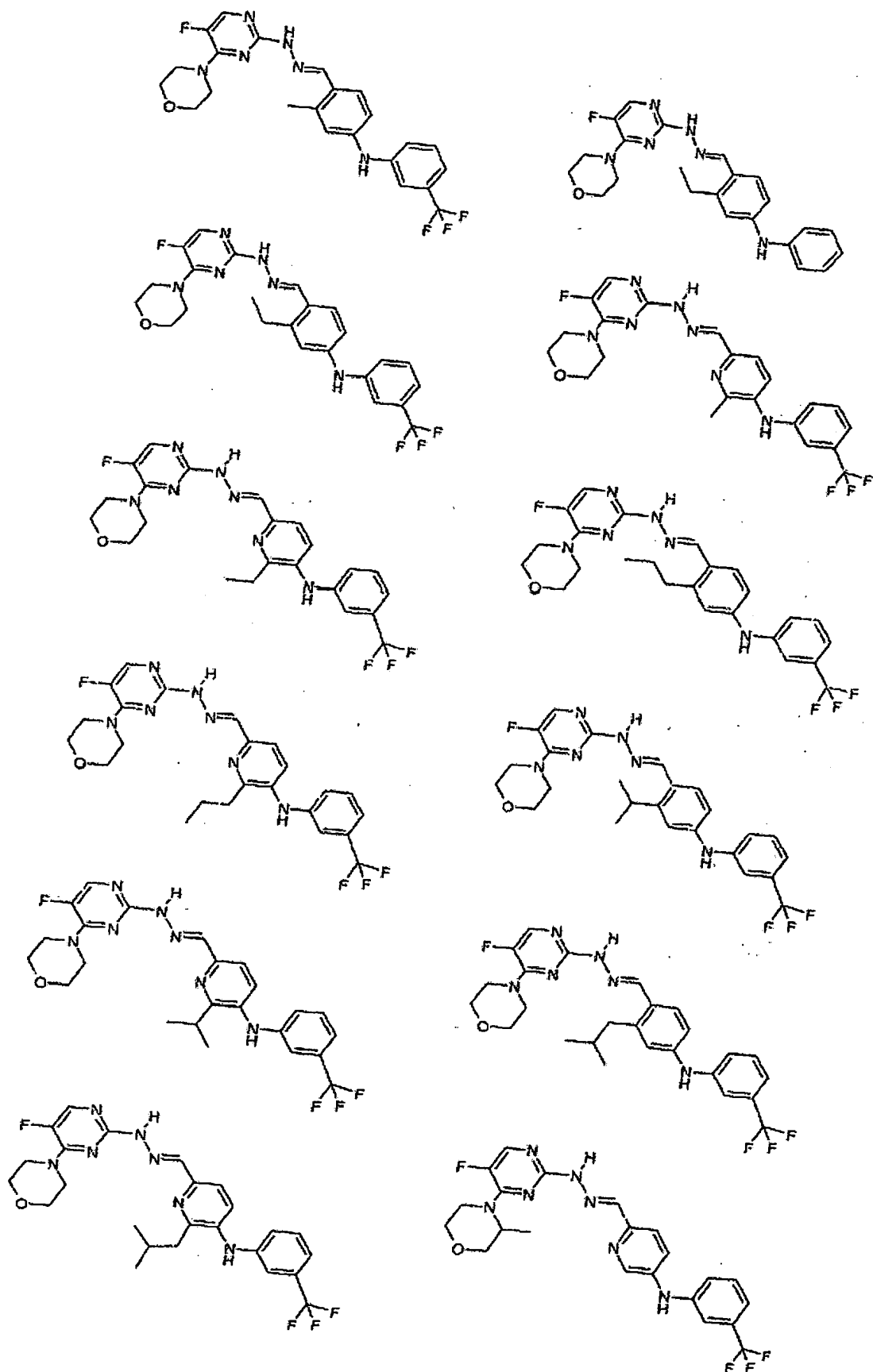


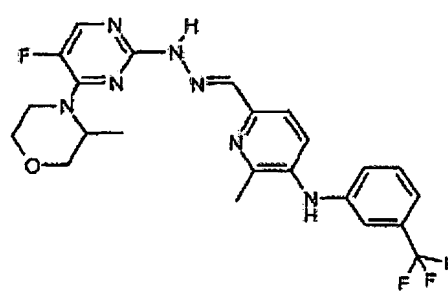
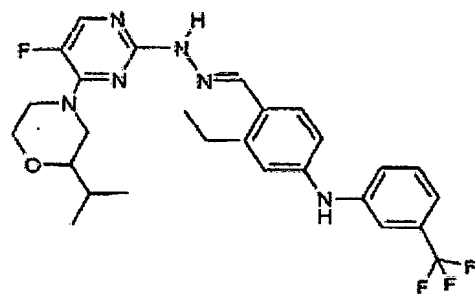
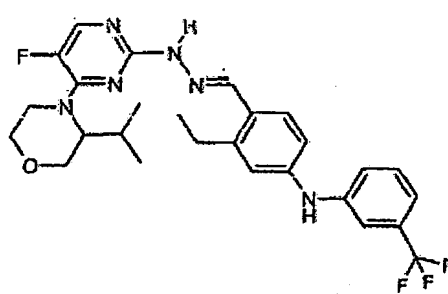
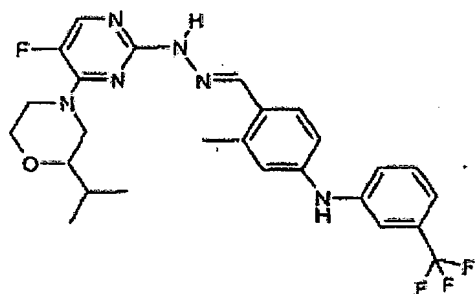
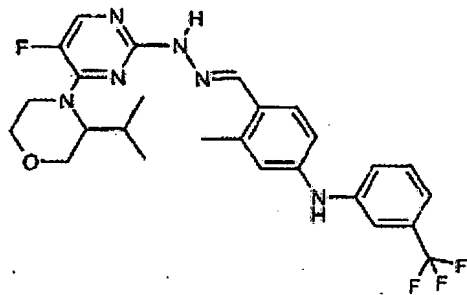
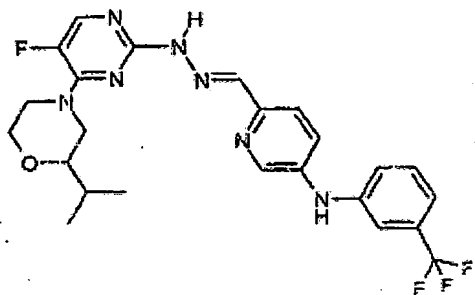
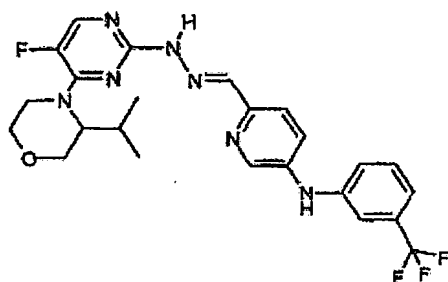
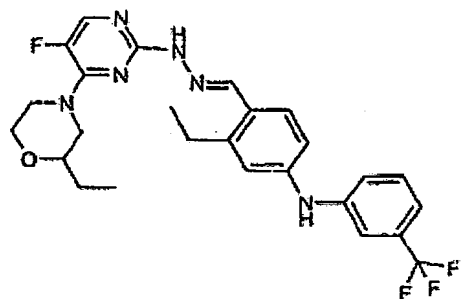
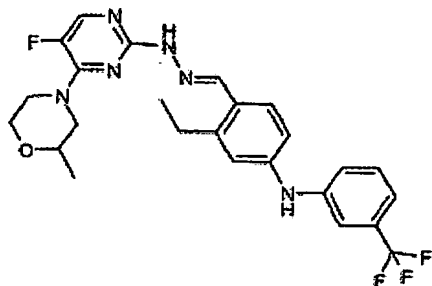
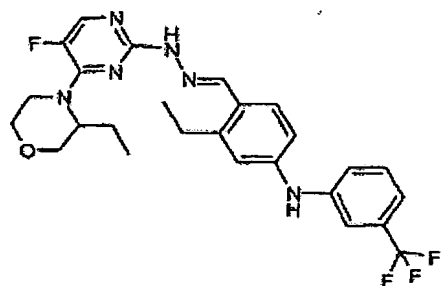


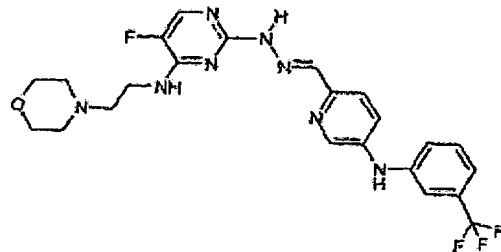
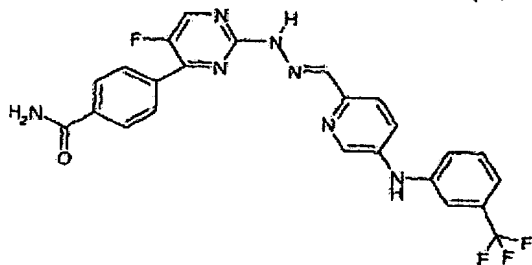
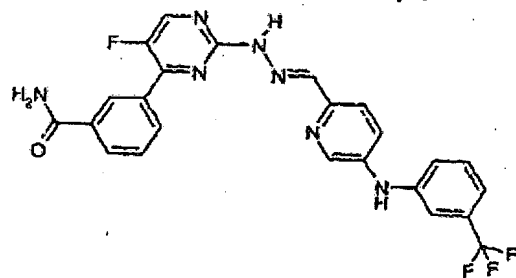
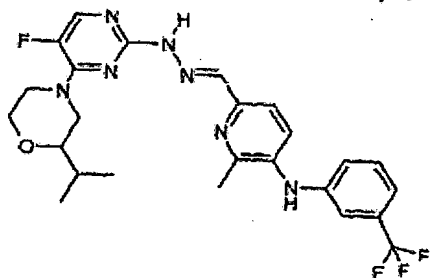
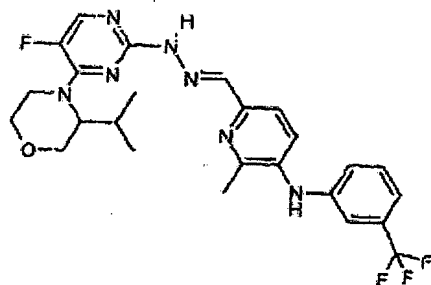
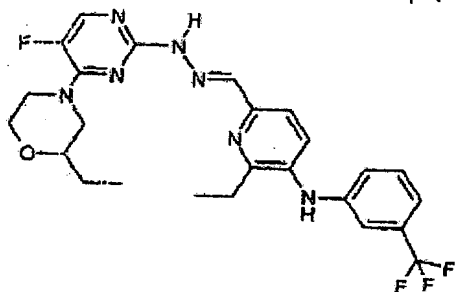
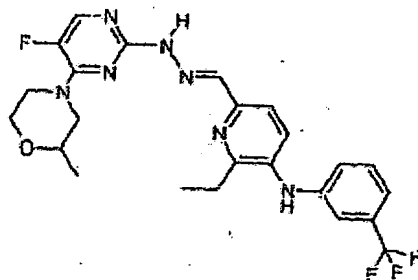
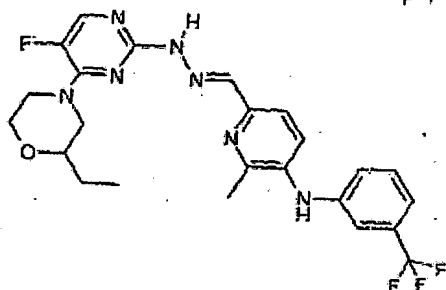
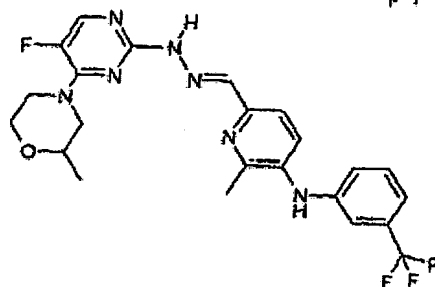
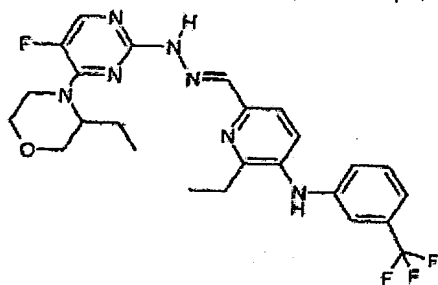
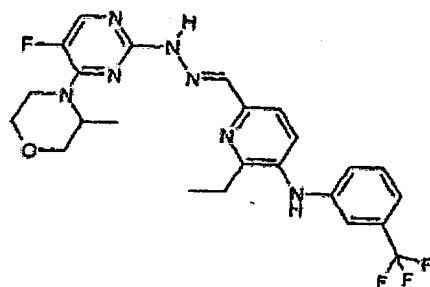
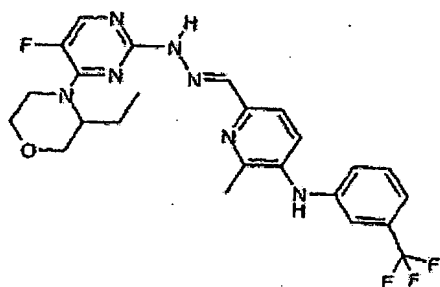


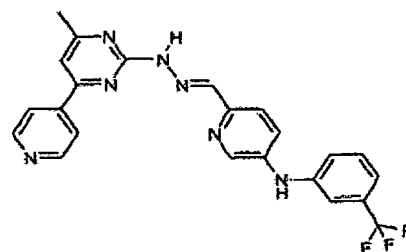
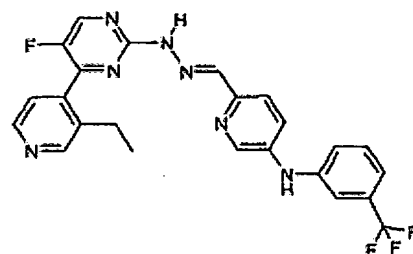
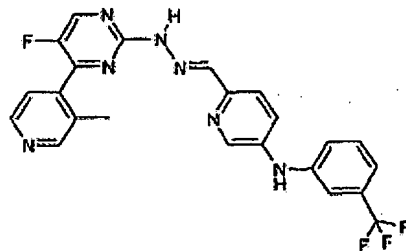
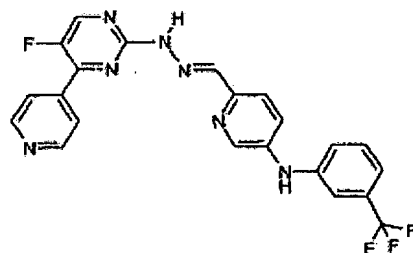
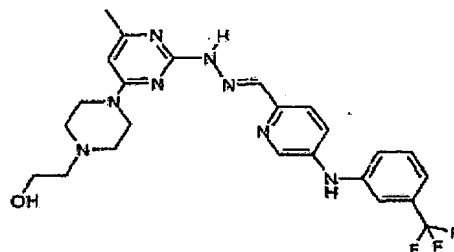
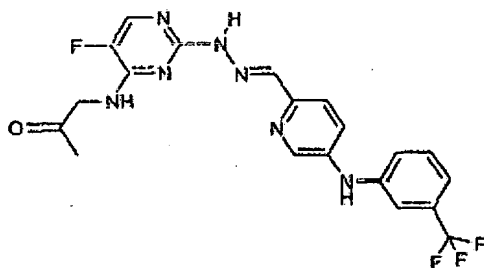
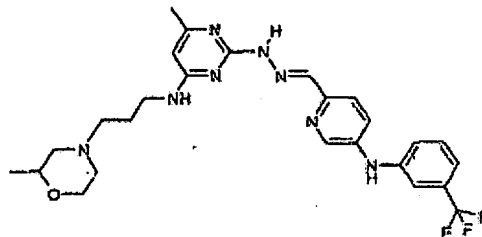
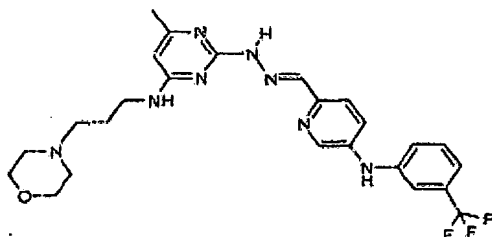
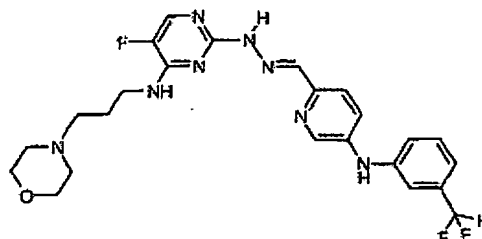
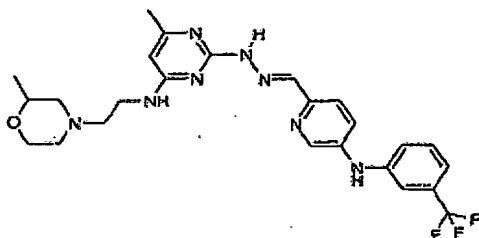
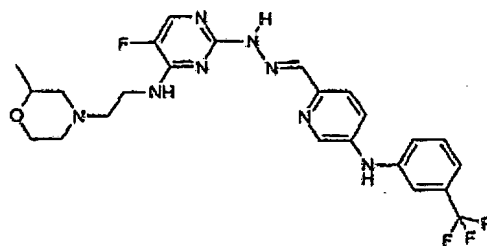
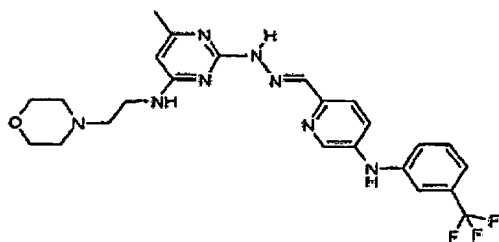


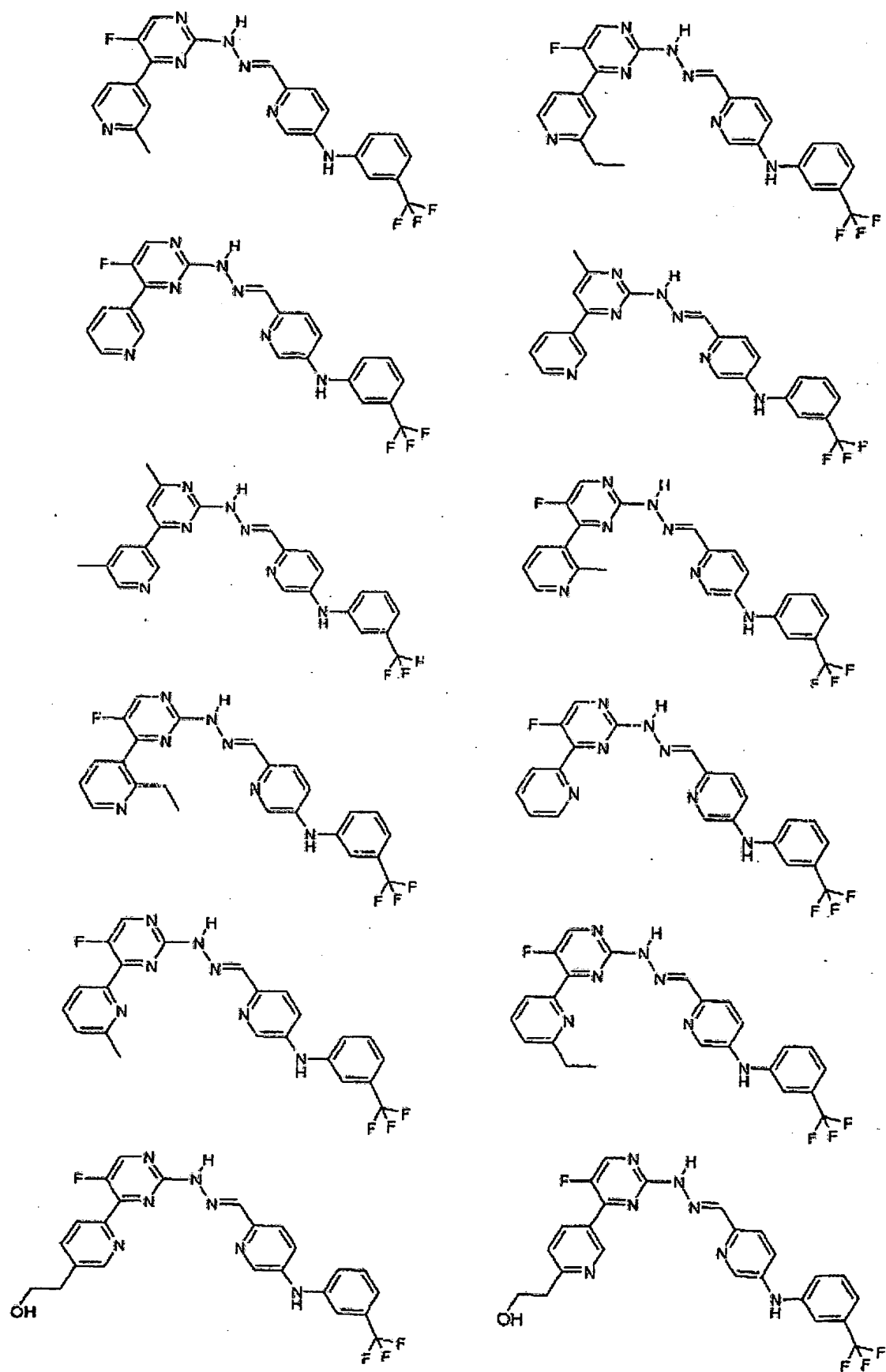


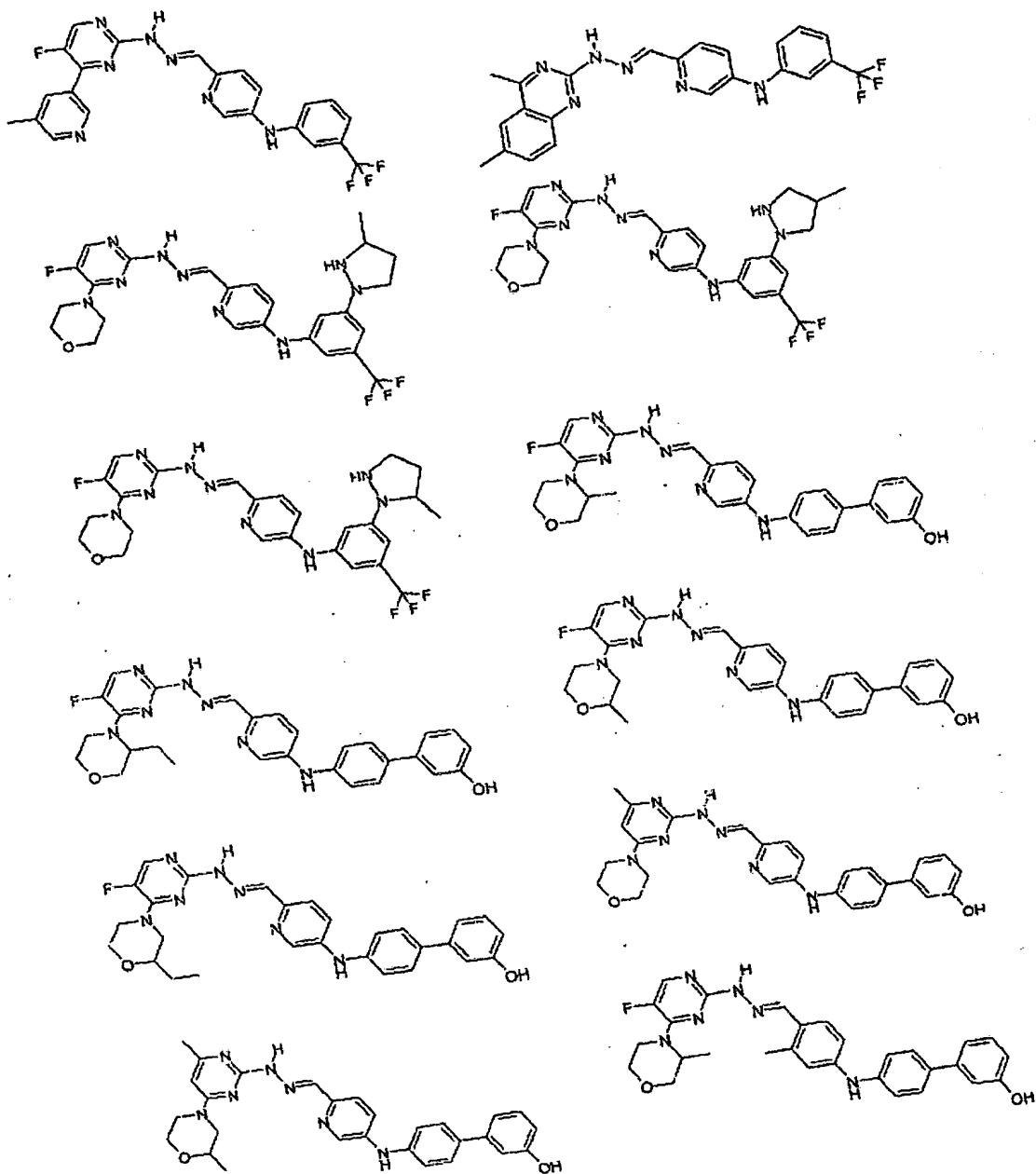


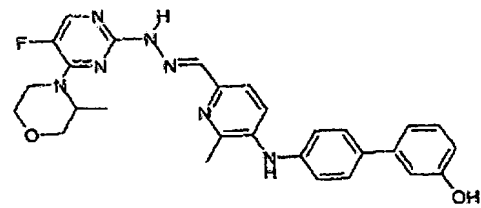
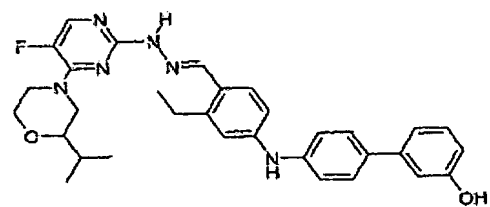
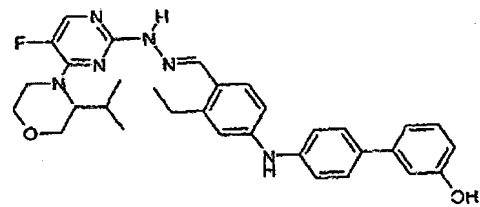
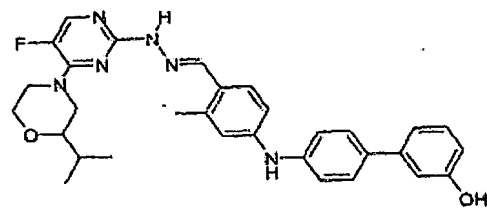
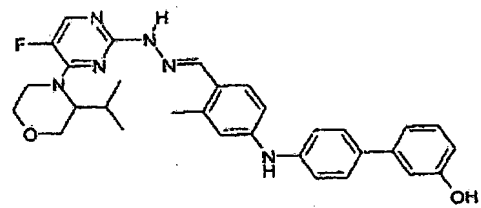
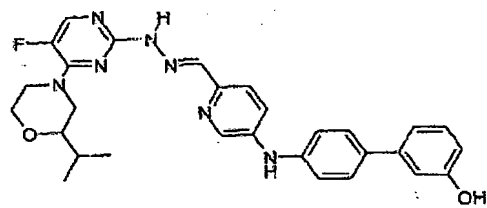
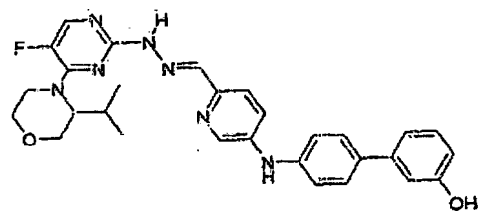
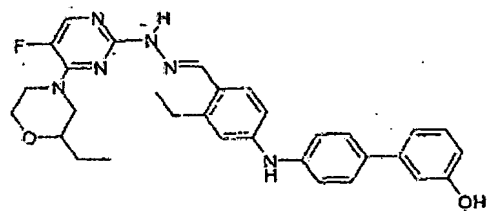
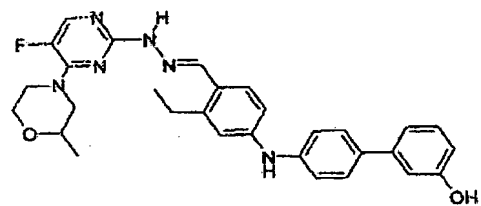
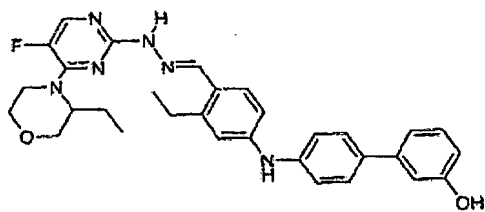
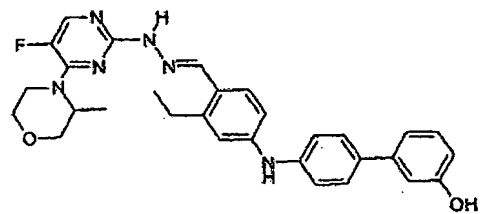
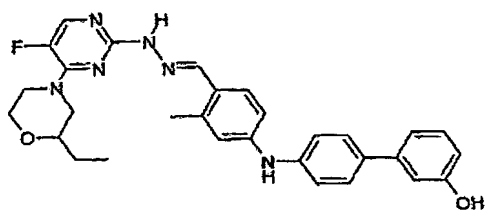
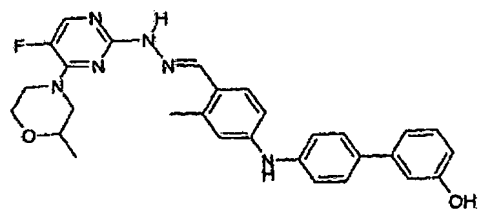
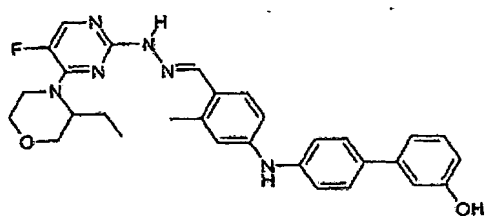


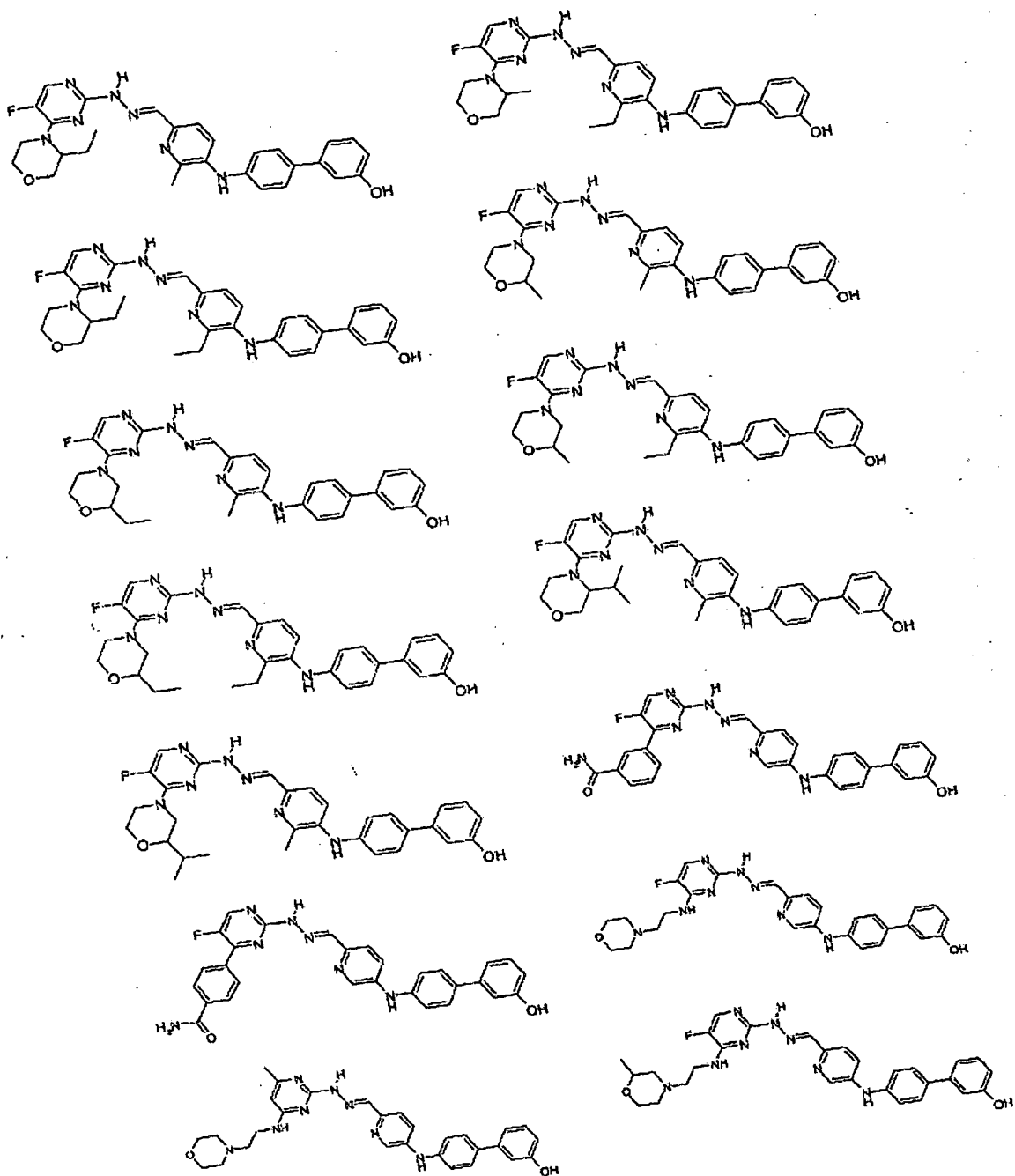


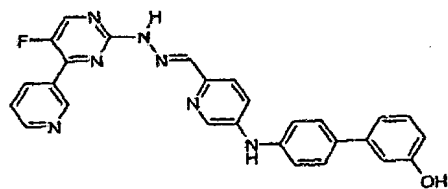
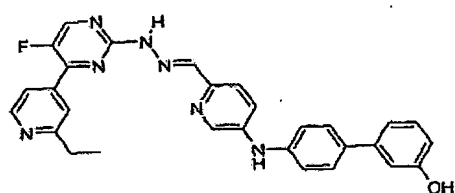
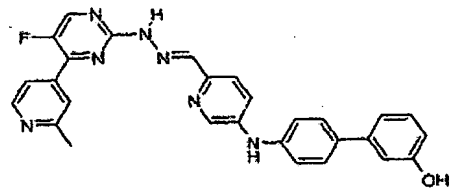
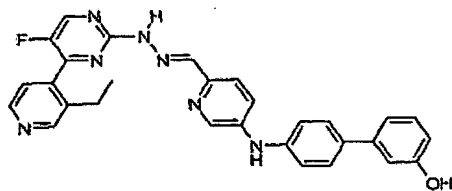
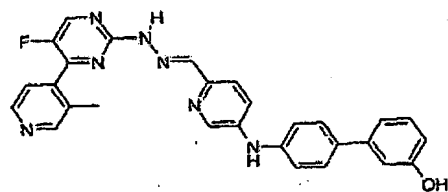
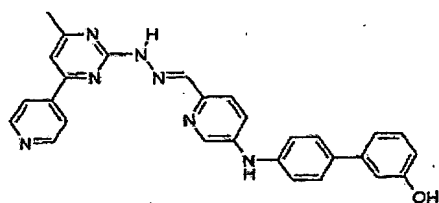
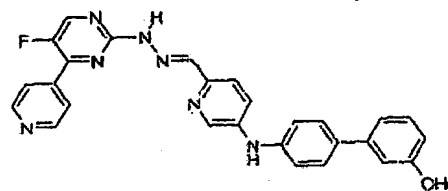
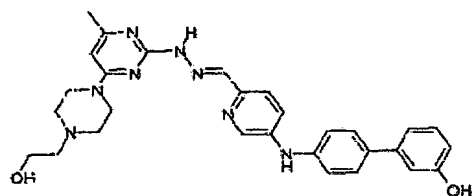
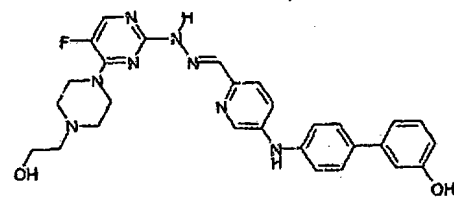
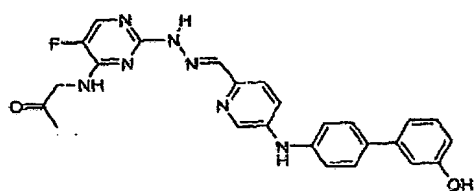
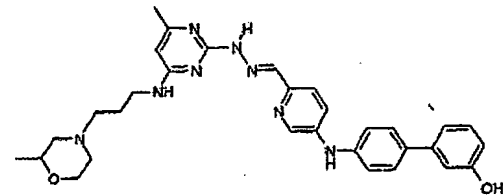
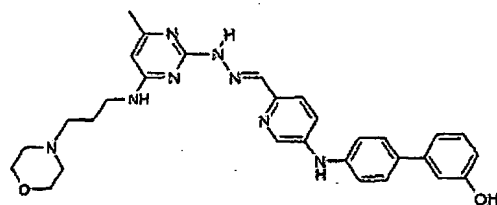
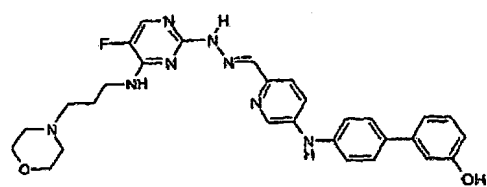
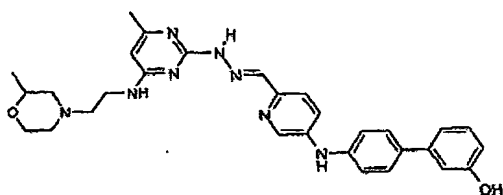


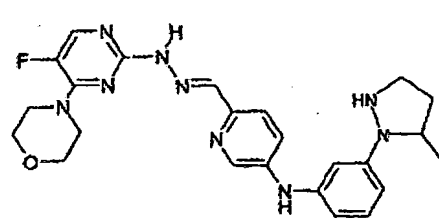
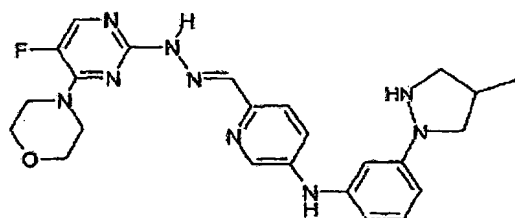
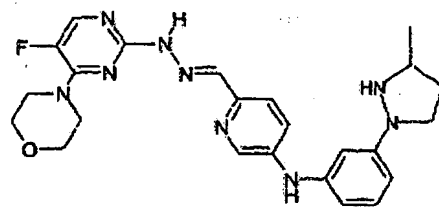
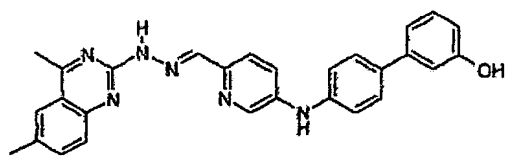
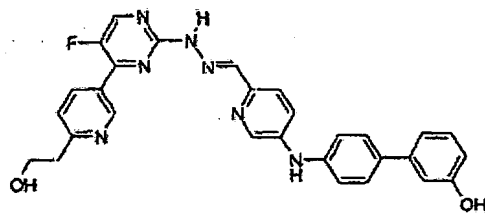
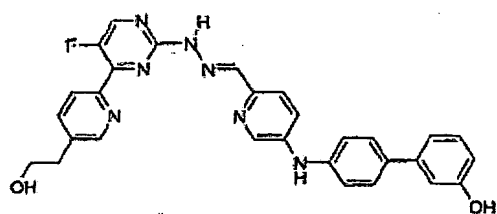
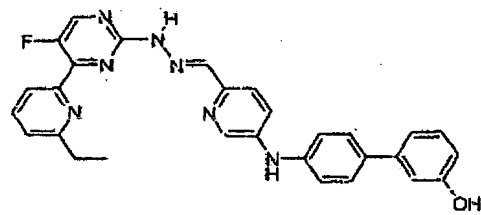
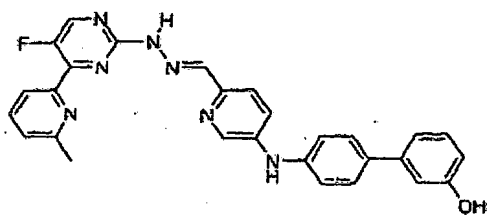
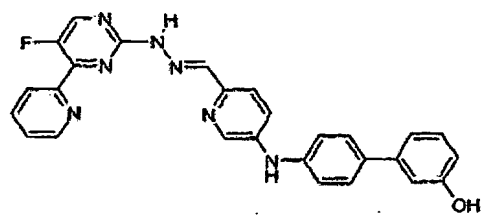
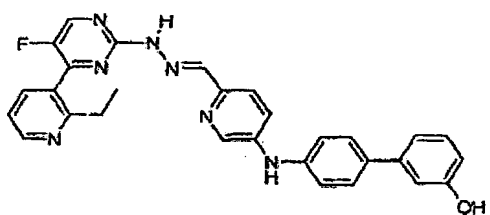
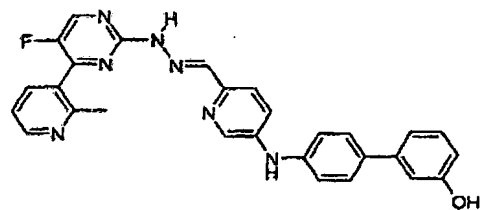
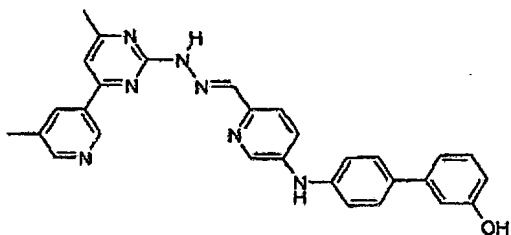
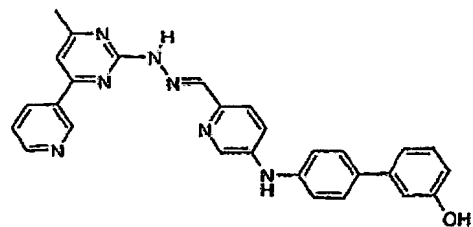
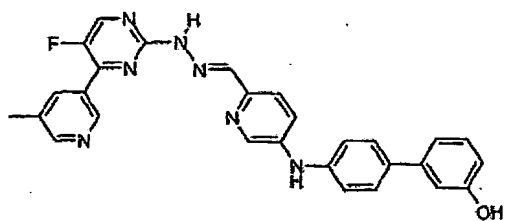


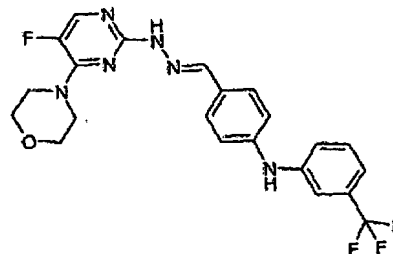
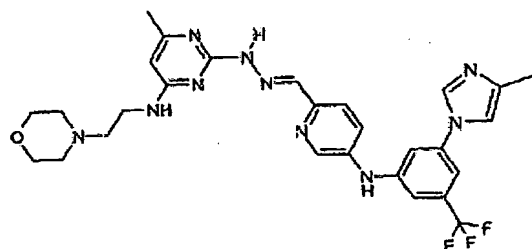
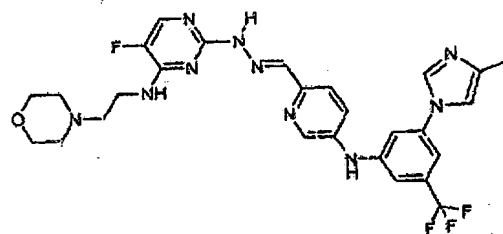
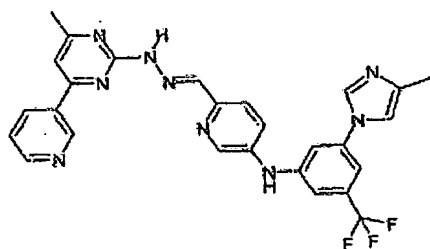
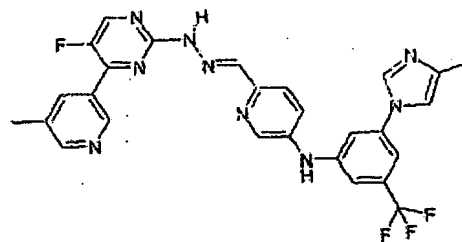
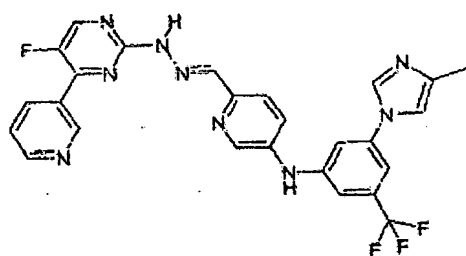
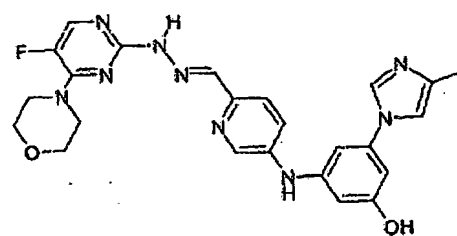
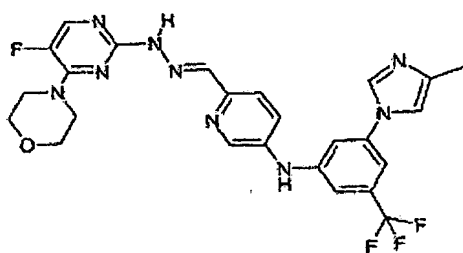
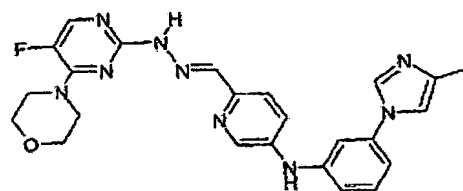
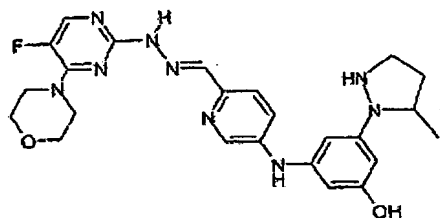
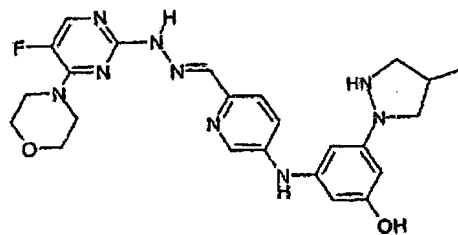
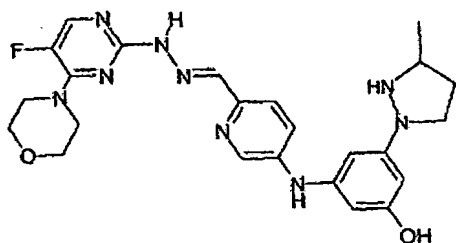


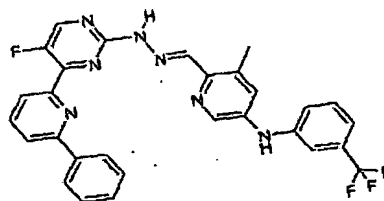
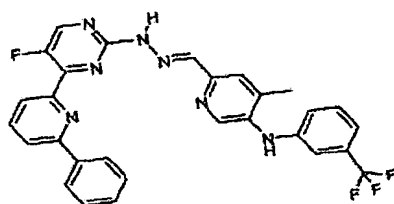
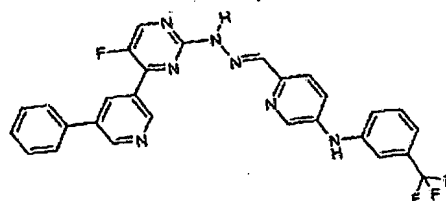
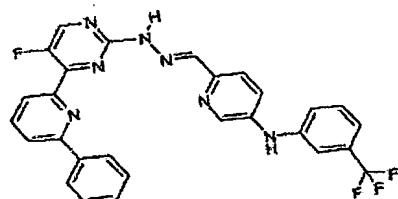
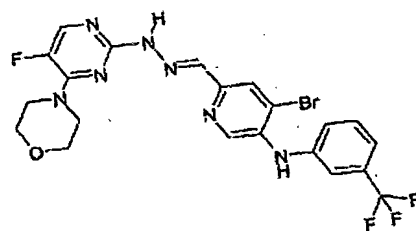
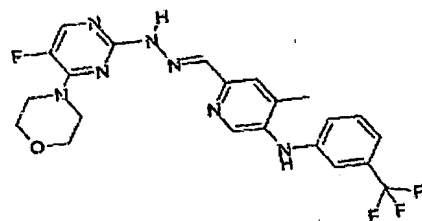
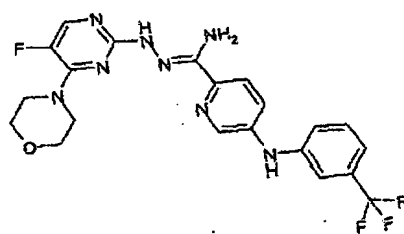
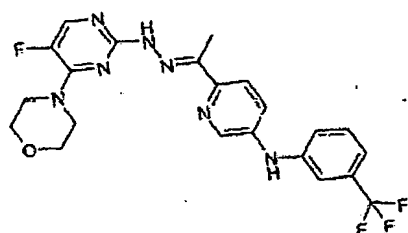
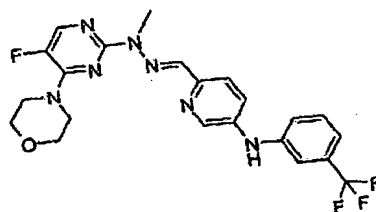
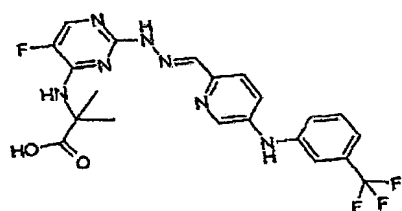
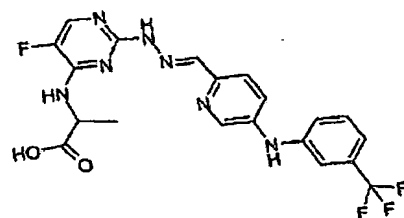
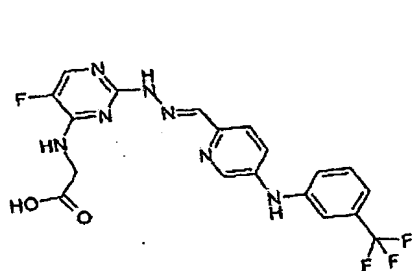


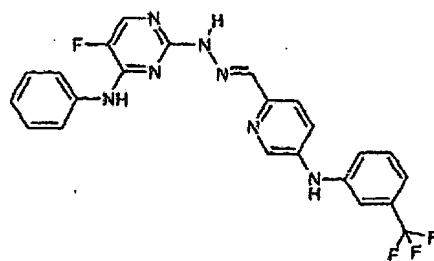
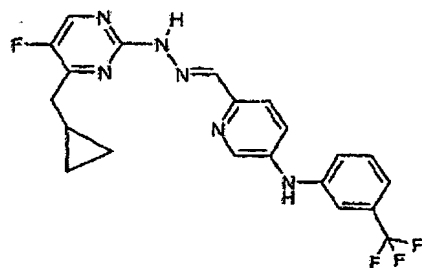
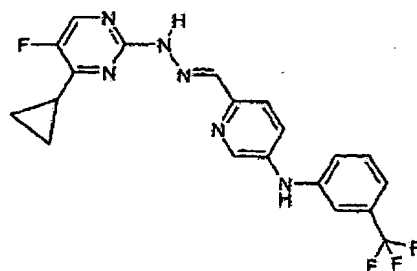
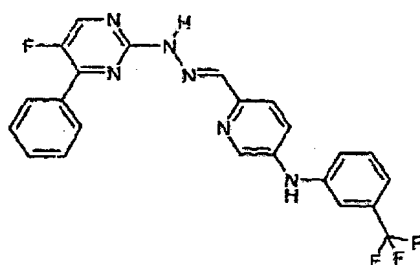
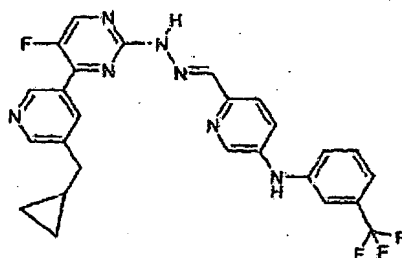
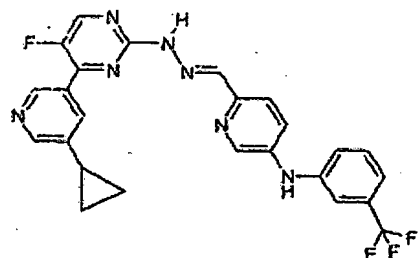
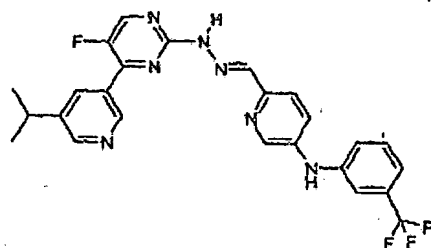
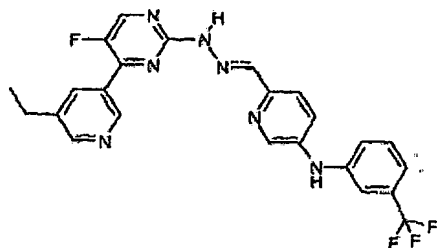
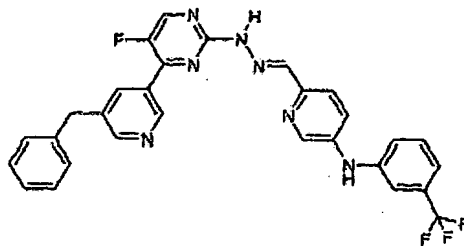
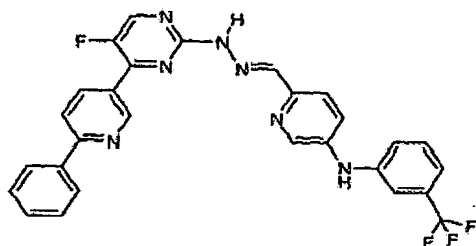
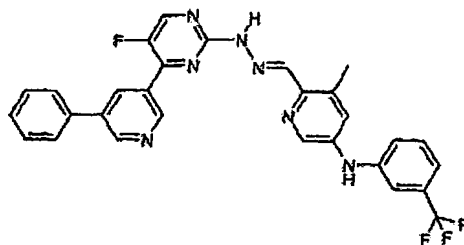
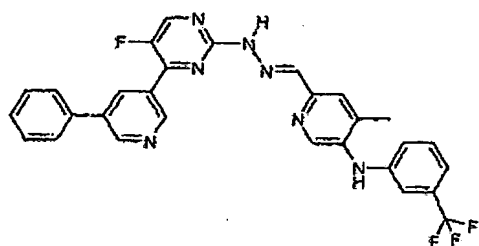


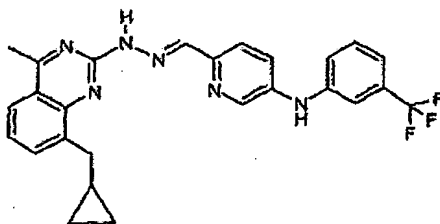
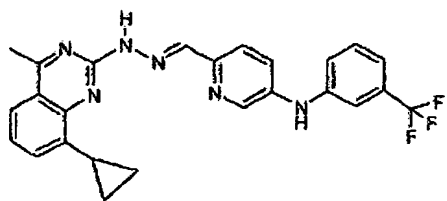
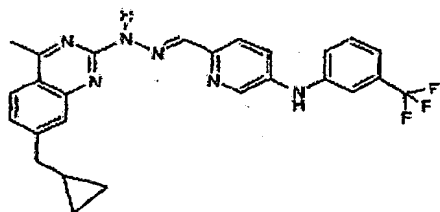
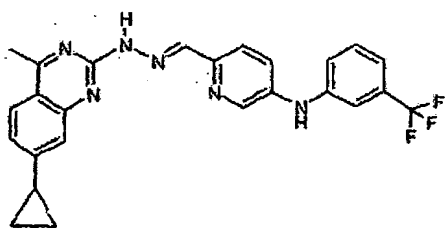
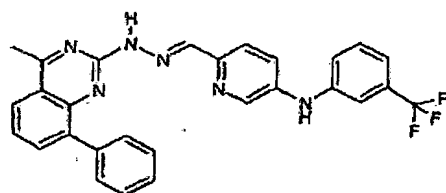
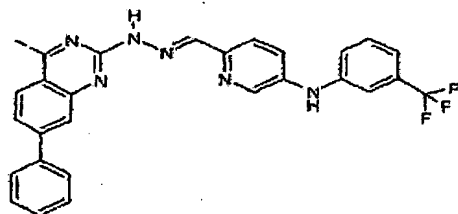
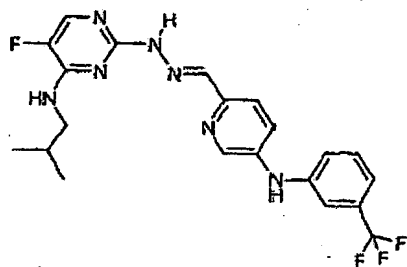
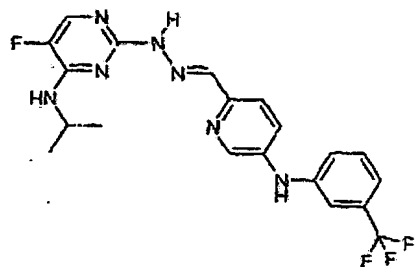
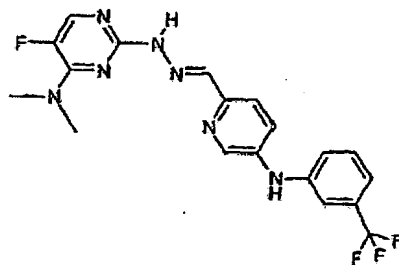
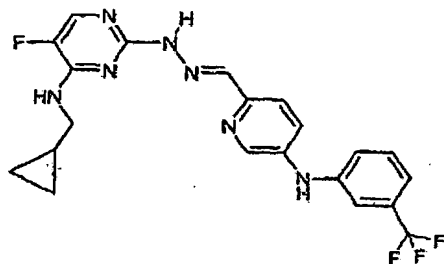
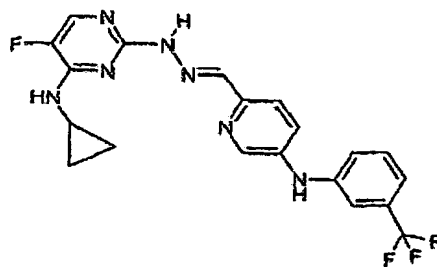
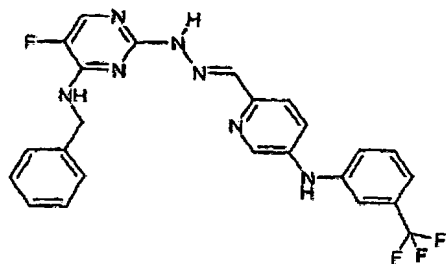


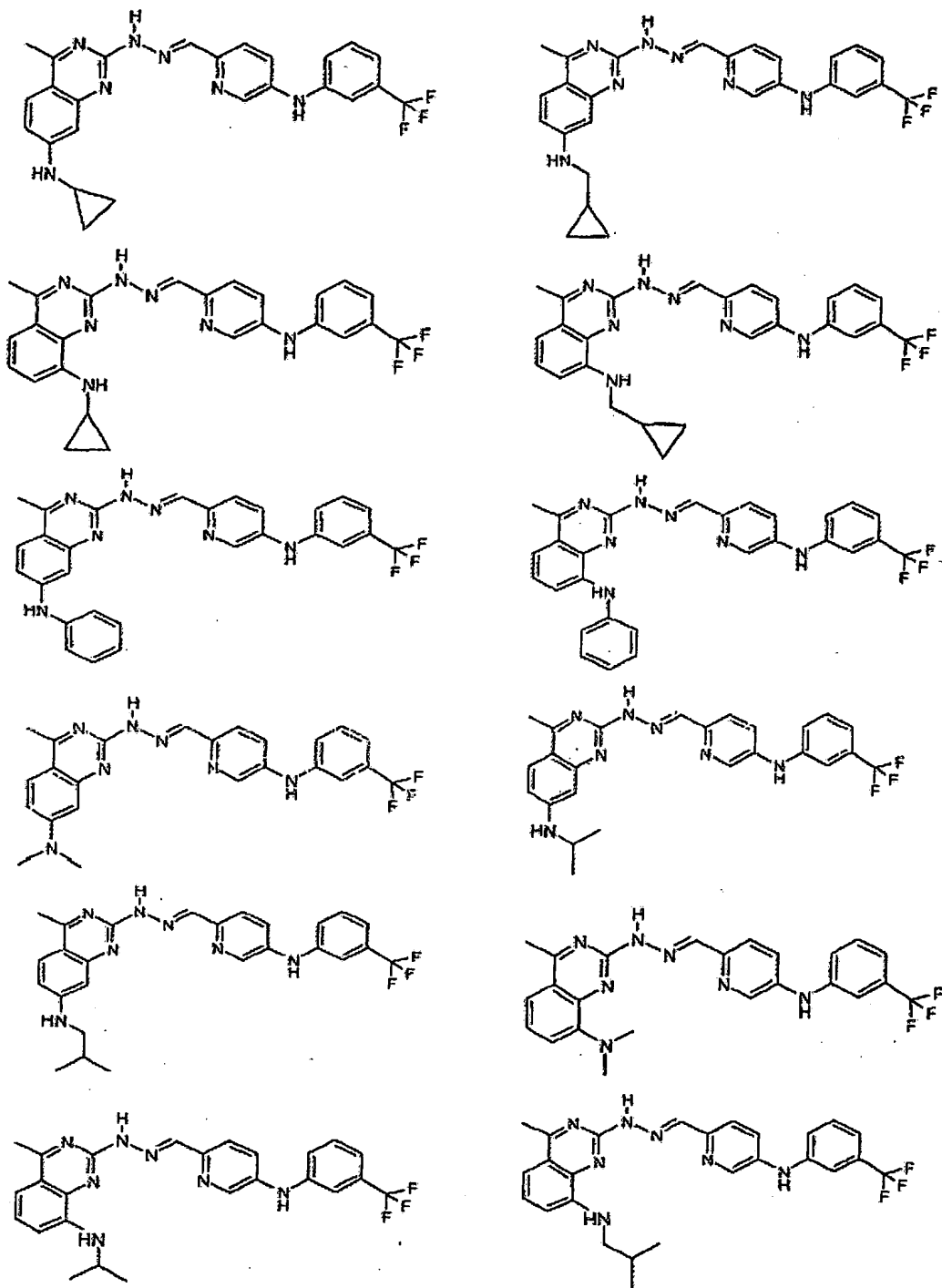




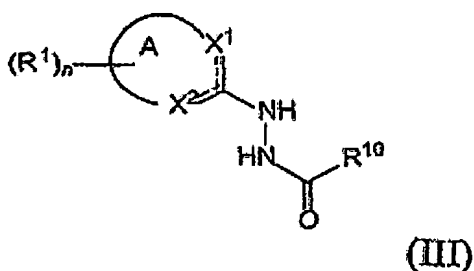








Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula III



em que

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

5 X^1 é selecionado entre N, N- R^0 ou C- R^1 ;

X^2 é selecionado de N, N- R^0 ou C- R^1 ;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

10 cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril
15 e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos; n é de 0 a 6,

20 cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

25 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes

que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

p é 0 a 4;

5 q é 0 a 4;

R¹⁰ é selecionado de -Y'-R¹⁸;

Y' é selecionado de uma ligação química, O, NR⁰-, e uma cadeia de hidrocarboneto que tem de 1 a 4 átomos de carbono e, opcionalmente substituído por um ou mais entre halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO₂R⁰, C(O)R⁰, C(O)N(R⁰)₂, CN, CF₃, N(R⁰)₂, NO₂ e OR⁰;

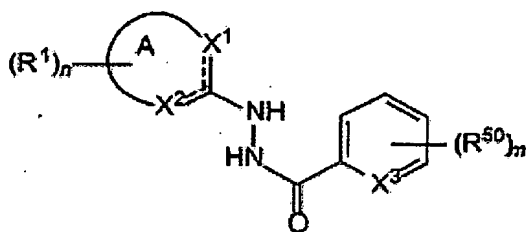
10

cada R¹⁸ é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CF₃, aril e um anel heterocíclico; e

15

cada R⁰ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula III_a



(III_a)

20

em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

25

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais:

cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,

aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -
 (CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹, -
 (CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -
 OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel

5 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de
 R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5
 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

10 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel
 heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H,
 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e
 um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos
 15 com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5
 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo
 adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode
 opcionalmente ser substituído por um a três substituintes
 que são independentemente selecionados de alquil,
 20 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂,
 OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

X³ é N, CH ou C-R⁵⁰;

25 cada R⁵⁰ é independentemente selecionado do grupo que
 consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,
 aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁵¹, -(CH₂)_rC(O)(CH₂)_sR⁵¹, -
 (CH₂)_rC(O)N(R⁵²)(R⁵³), -(CH₂)_rC(O)O(CH₂)_sR⁵¹, -
 (CH₂)_rN(R⁵¹)C(O)R⁵¹, -(CH₂)_rN(R⁵²)(R⁵³), -N(R⁵¹)SO₂R⁵¹, -
 30 OC(O)N(R⁵²)(R⁵³), -SO₂N(R⁵²)(R⁵³), halo, aril e um anel
 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de
 R⁵⁰ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de
 5- ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

cada R⁵¹ é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil,

alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R^{52} e R^{53} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{52} e R^{53} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;

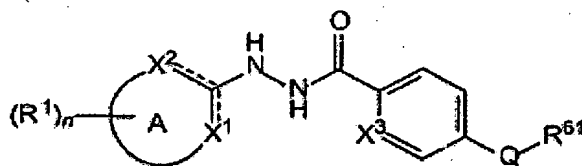
r é 0 a 4;

s é 0 a 4;

m é 0 a 4; e

cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theraemutação P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula III_b



20

em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

25 X^2 é selecionado de N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

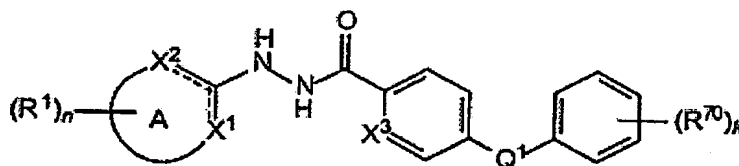
cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$,

30

- $(CH_2)_p N(R^{11}) C(O) R^{11}$, $-(CH_2)_p N(R^{12}) (R^{13})$, $-N(R^{11}) SO_2 R^{11}$, $-$
 $OC(O) N(R^{12}) (R^{13})$, $-SO_2 N(R^{12}) (R^{13})$, halo, aril e um anel
 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de
 R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5
 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
 n é 0 a 6,
 cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel
 heterocíclico;
 10 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H,
 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e
 um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos
 com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5
 15 adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode
 opcionalmente ser substituído por um a três substituintes
 que são independentemente selecionados de alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 ,
 OR^0 , $CO_2 R^0$, $C(O) R^0$, halo, aril e um anel heterocíclico;
 20 p é 0 a 4;
 q é 0 a 4;
 X^3 é N ou CH;
 R^{61} é selecionado de aril e um anel heterocíclico;
 Q é selecionado de uma ligação química ou um grupo que tem
 25 a fórmula $-O-$, $-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_i C(O) (CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i N(R^{62})-$
 $(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i C(O) -N(R^{62}) - (CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i C(O) O (CH_2)_j-$,
 $-(CH_2)_i N(R^{62}) C(O) - (CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i OC(O) N(R^{62}) - (CH_2)_j$, e $-O-$
 $(CH_2)_i C(O) N(R^{62}) - (CH_2)_j-$;
 R^{62} é selecionado de H, alquil, aril e um anel
 30 heterocíclico;
 cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil,
 cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
 h é 0 a 4;
 i é 0 a 4; e

j é 0 a 4;

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula III_c



5

em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

10 X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico:

25 cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode

30

opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

5 p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

X³ é N ou CH;

cada R⁰ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

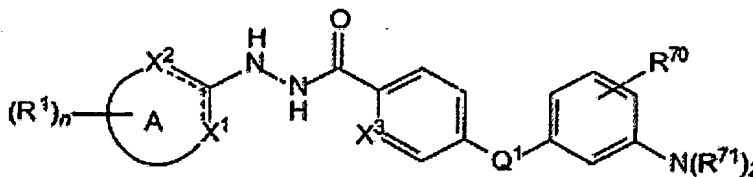
10 Q¹ é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que tem a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-, -C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-C(O)-, -OC(O)NH- e -O-C(O)NH-;

cada R⁷⁰ é selecionado entre halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂, amino cíclico, NO₂, OR⁷¹ e CF₃,

15 cada R⁷¹ é selecionado de H, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico; e

k é 0 a 4.

Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-}
20 ABL-T315I tendo a fórmula III_d



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

25 X¹ é selecionado entre N₃, N-R⁰ ou C-R¹;

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que
30 consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,

557
8

aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹,
 (CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹,
 (CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹

5 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

10 cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos
 15 com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel de 5 a 7 membros que pode conter opcionalmente um heteroátomo adicional, em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substituintes que são independentemente selecionados de alquil,
 20 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril e um anel heterocíclico;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

25 cada R⁰ é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

R⁸ é selecionado de H e CH₃;

X³ é N ou CH;

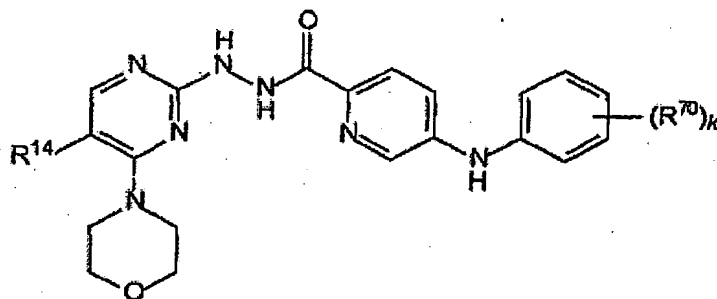
Q¹ é selecionado de uma ligação química ou de um grupo que tenha a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-,

30 -C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-C(O)-, -OC(O)NH- e -O-C(O)NH-;

cada R⁷⁰ é selecionado entre halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂, amino cíclico, NO₂, OR⁷¹ e CF₃;
 e cada R⁷¹ é selecionado de H e alquil.

Em uma representação preferencial adicional, a

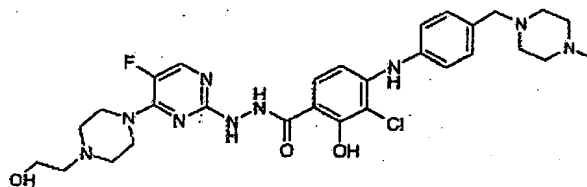
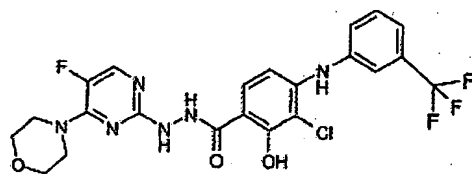
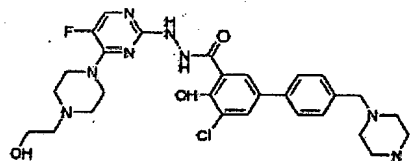
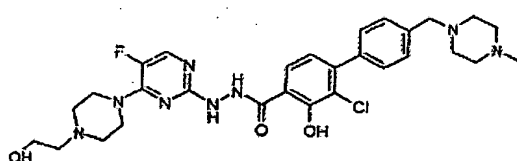
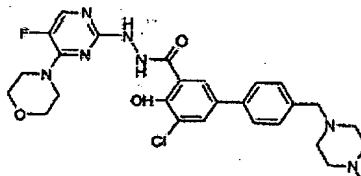
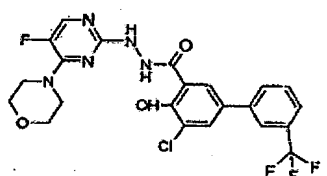
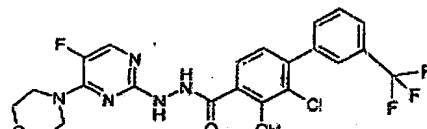
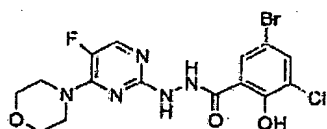
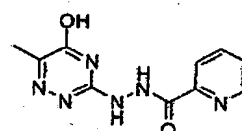
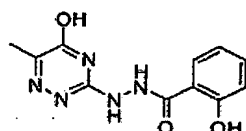
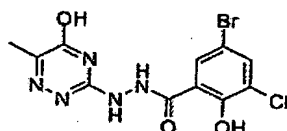
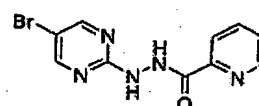
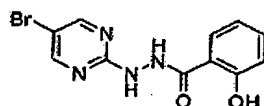
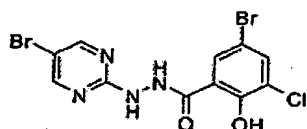
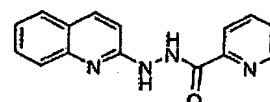
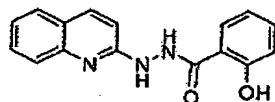
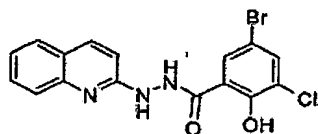
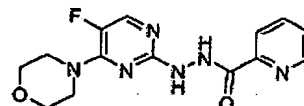
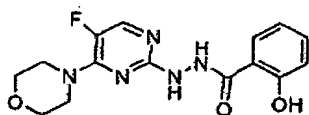
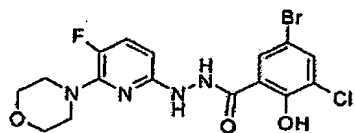
presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula III_e.

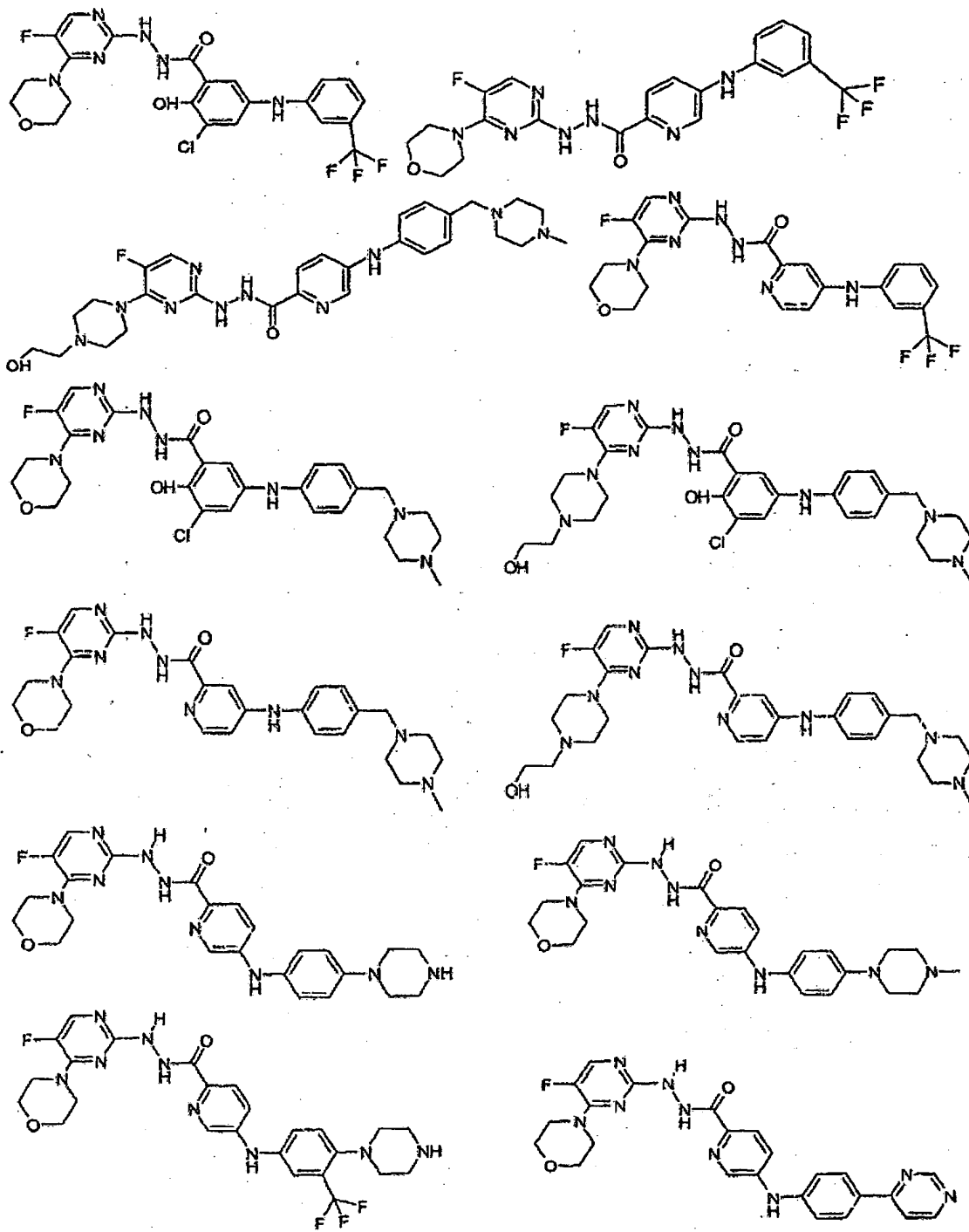


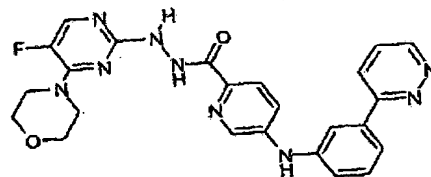
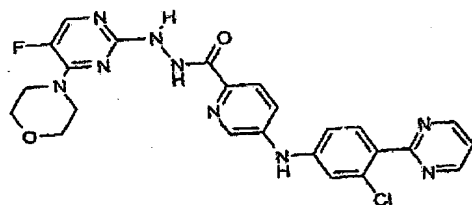
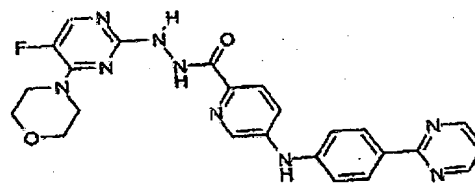
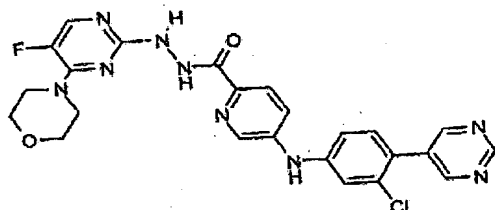
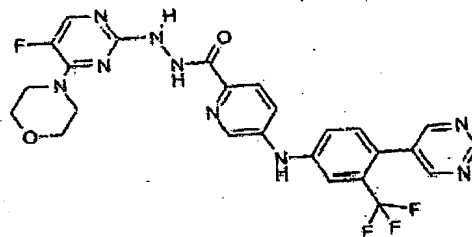
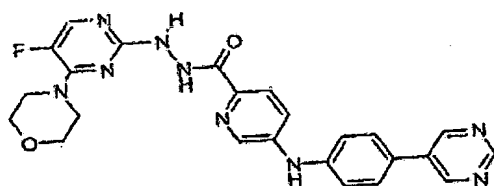
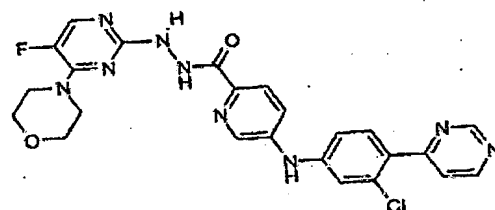
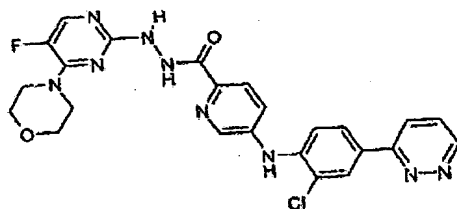
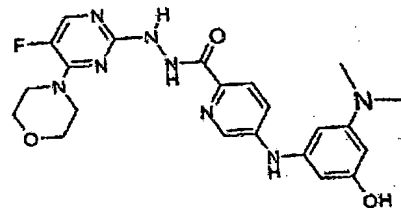
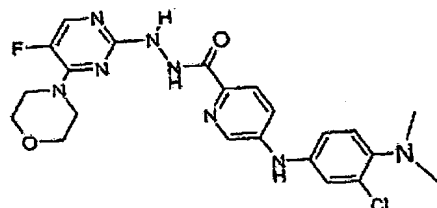
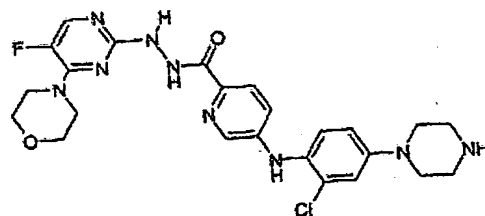
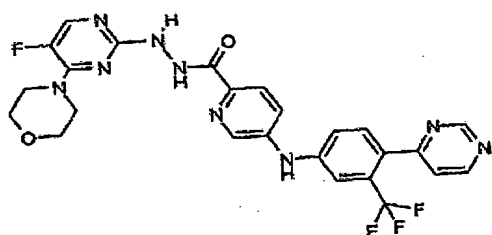
em que

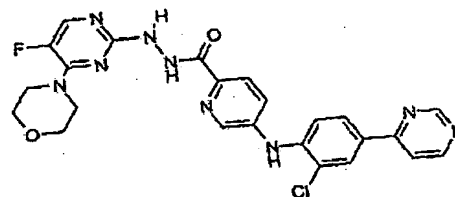
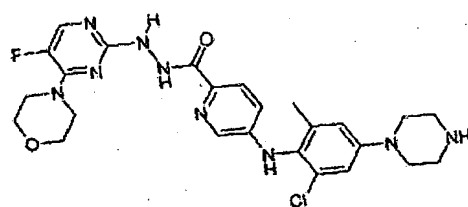
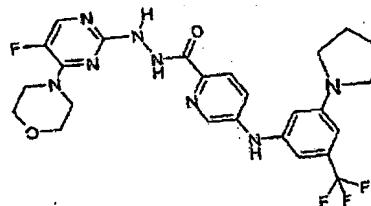
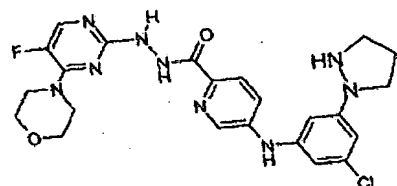
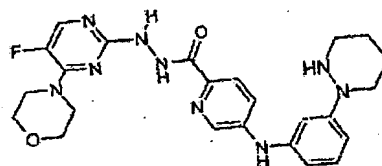
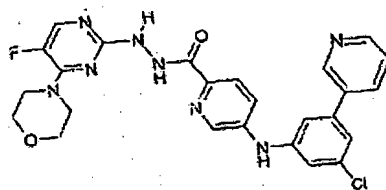
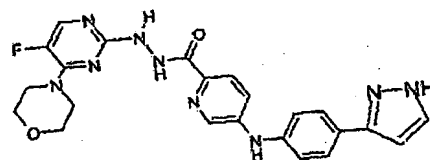
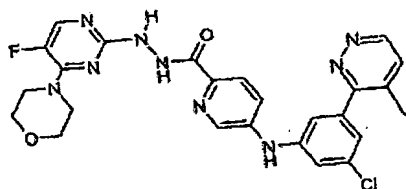
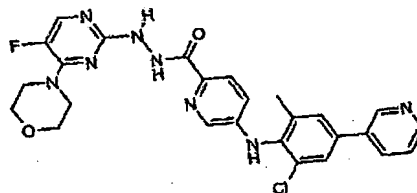
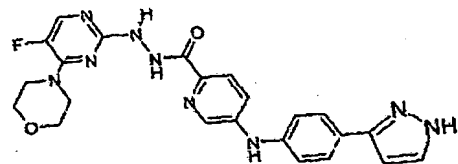
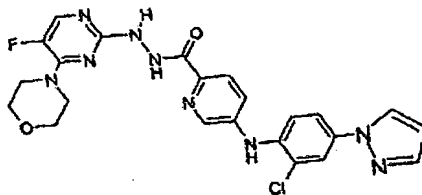
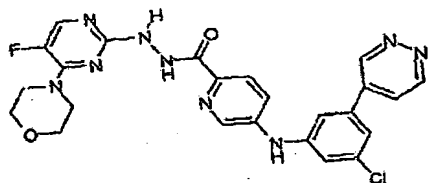
- 5 R¹⁴ é selecionado de H e F;
cada R⁷⁰ é selecionado entre halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂,
amino cíclico, NO₂, OR⁷¹ e CF₃,
cada R⁷¹ é selecionado de H, alquil, aril, aralquil e um
anel heterocíclico; e
10 k é 0 a 4.

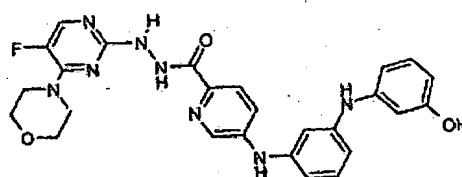
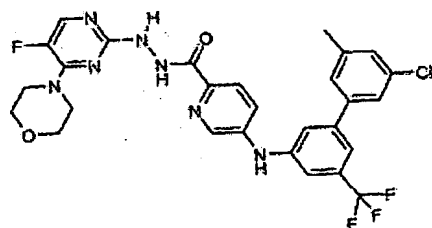
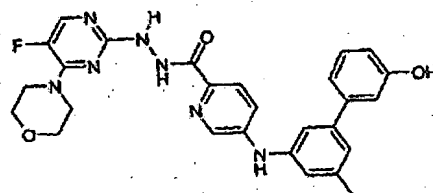
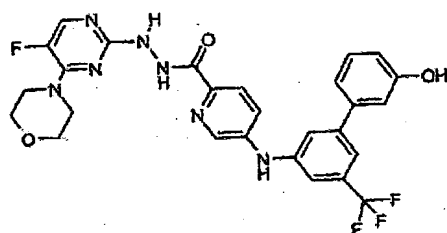
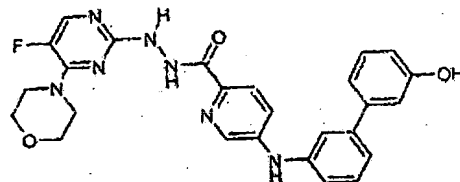
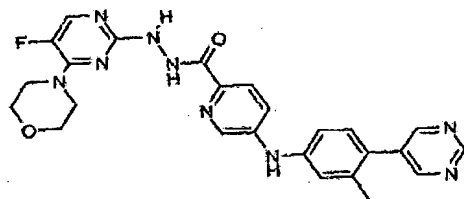
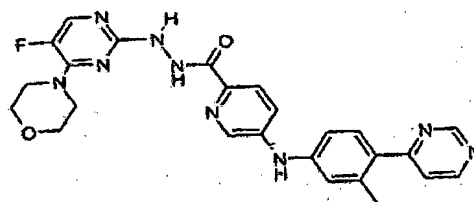
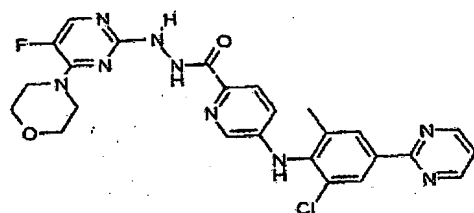
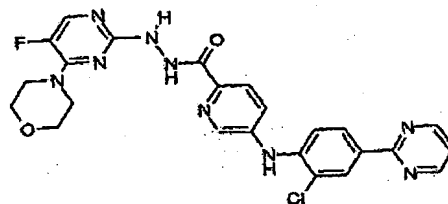
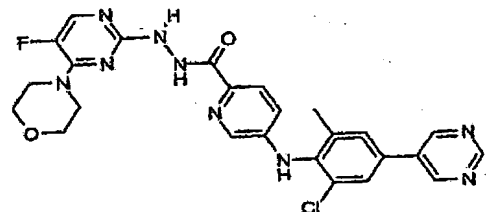
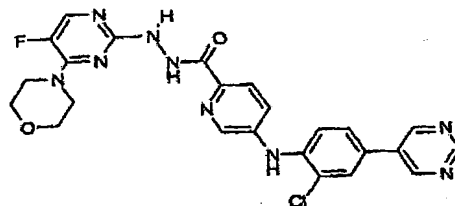
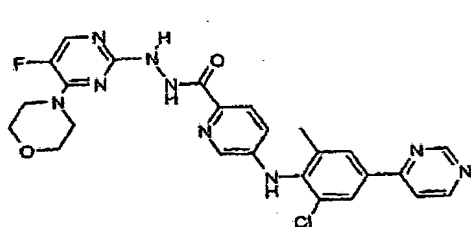
Compostos de exemplo da fórmula III, III_a, III_b, III_c,
III_d, ou III_e incluem as seguintes estruturas:

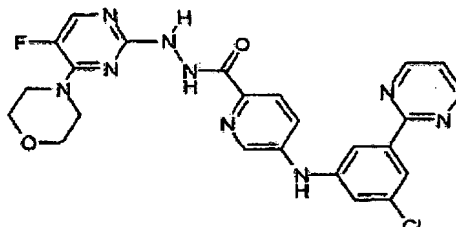
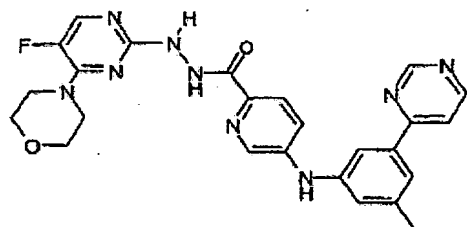
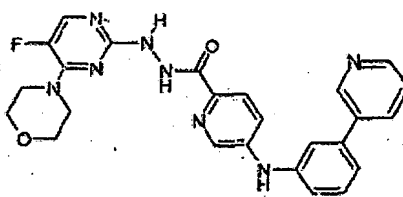
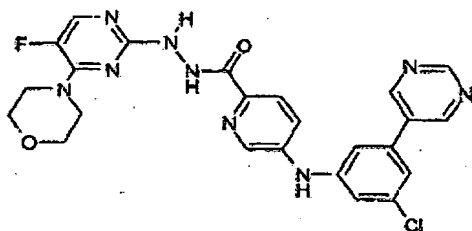
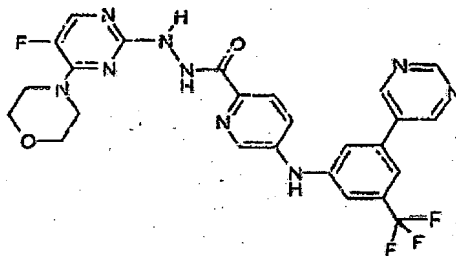
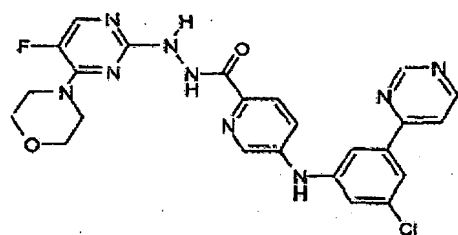
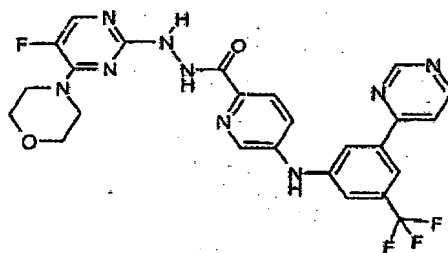
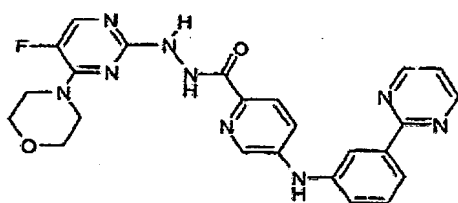
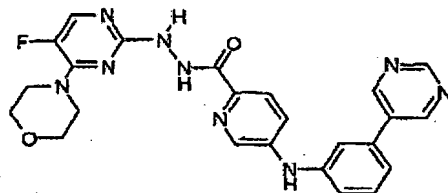
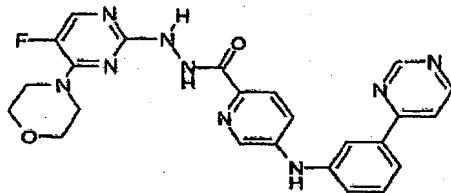
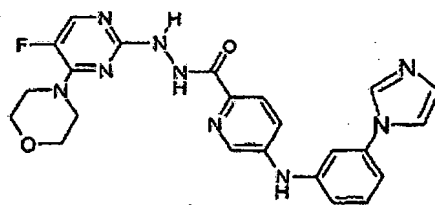
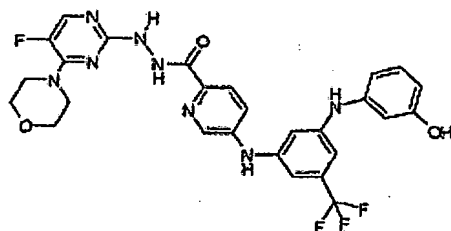
200
②

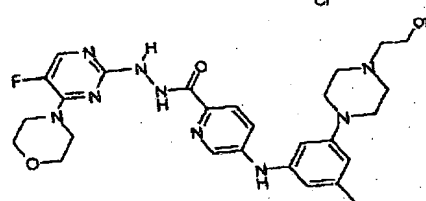
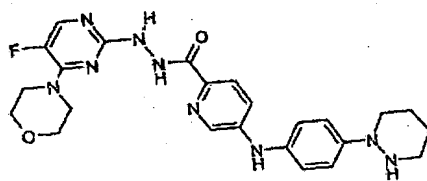
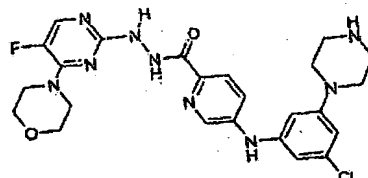
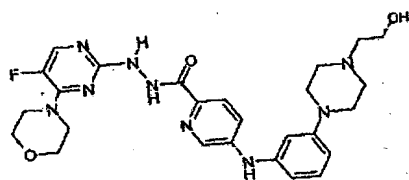
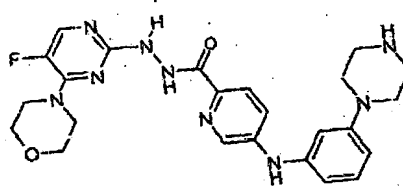
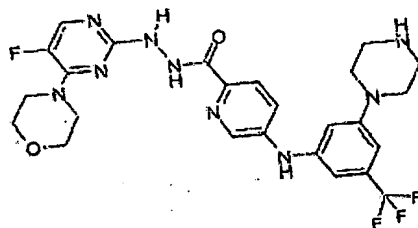
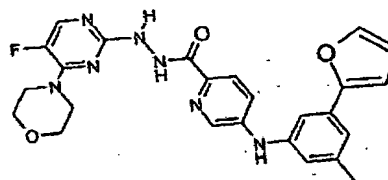
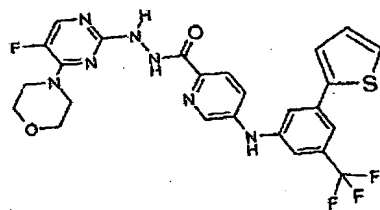
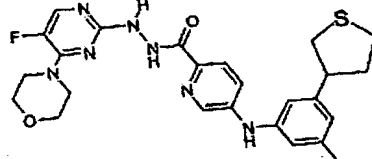
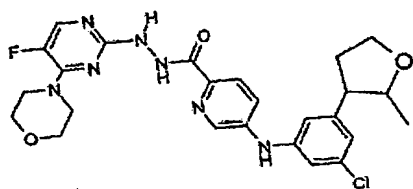
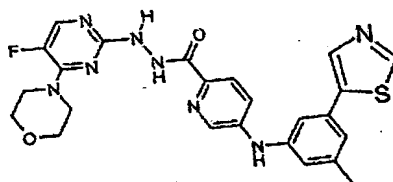
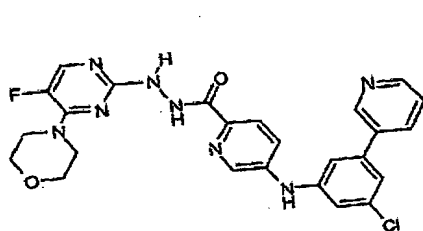


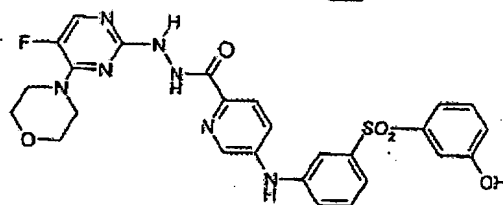
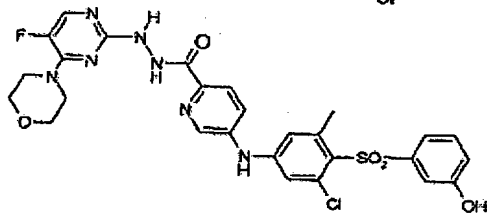
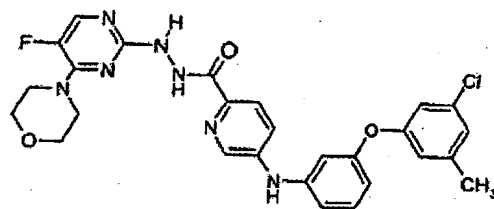
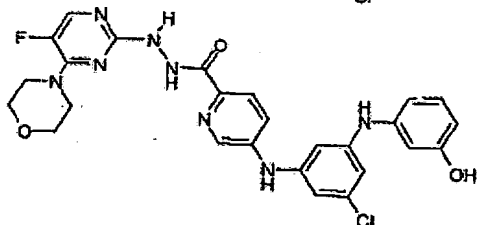
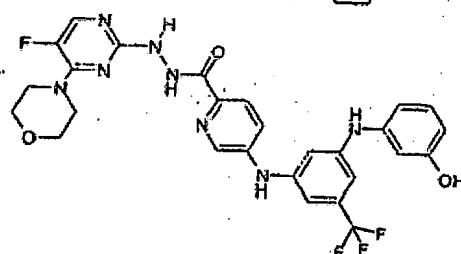
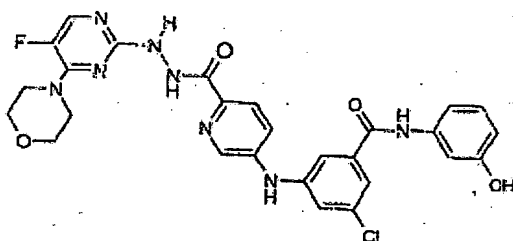
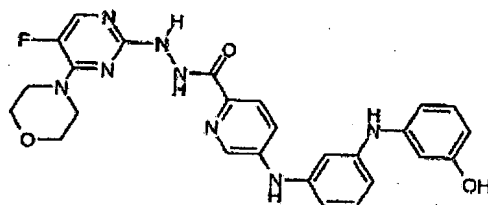
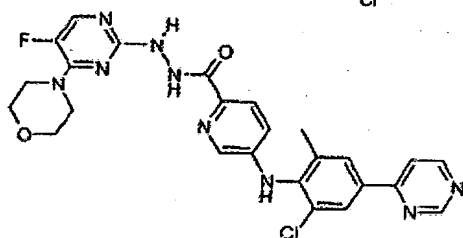
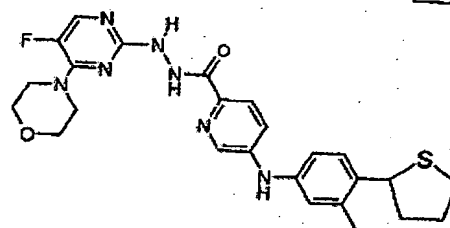
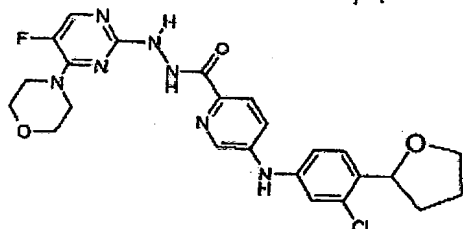
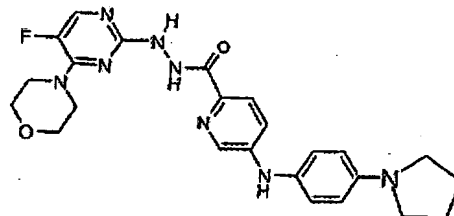
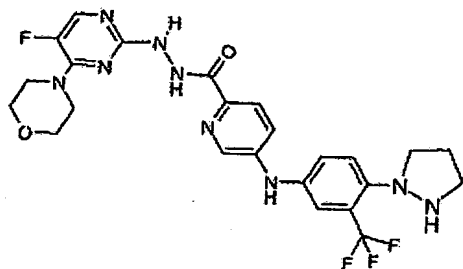


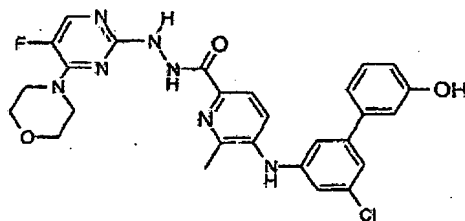
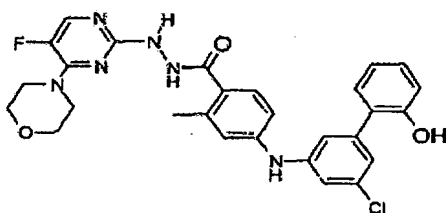
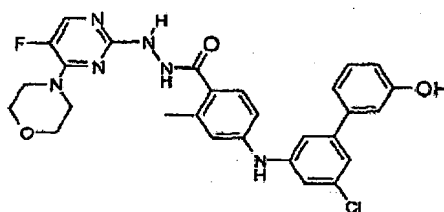
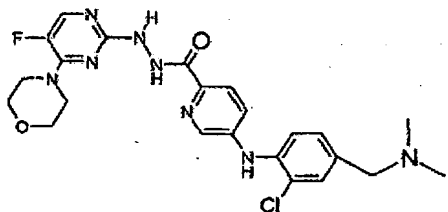
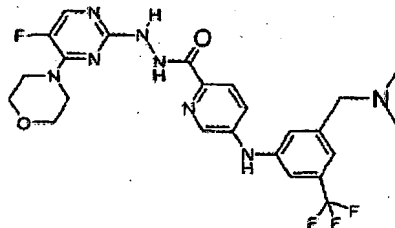
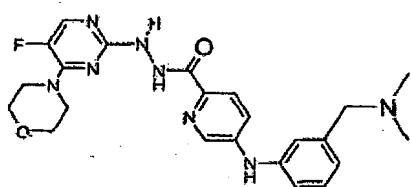
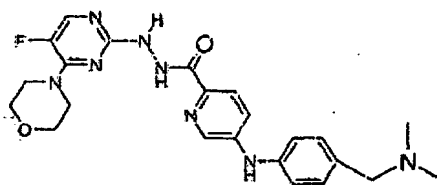
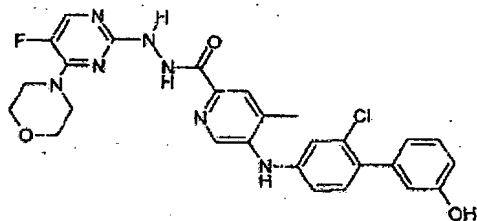
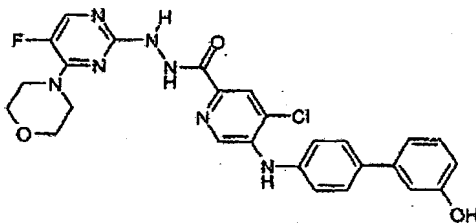
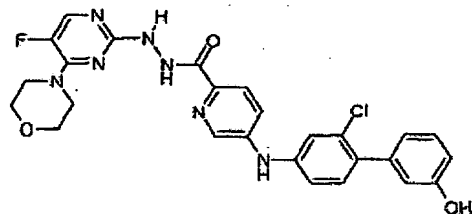
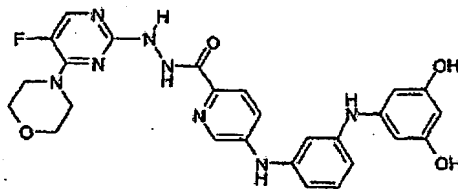
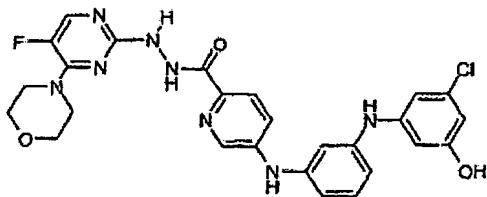
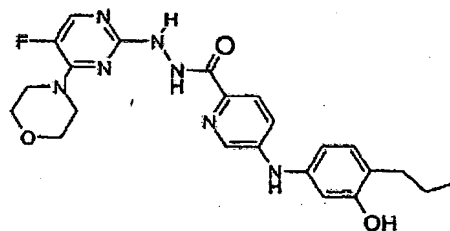
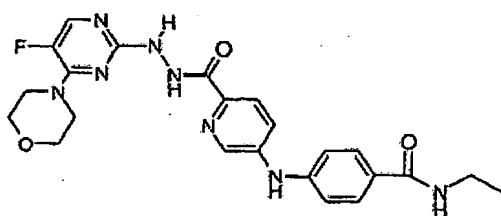




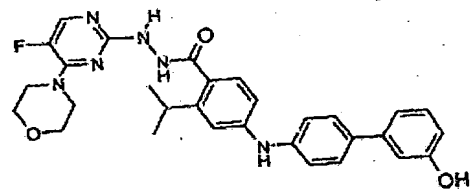
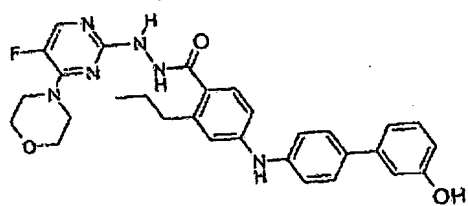
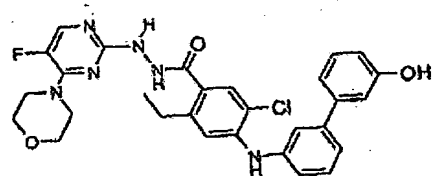
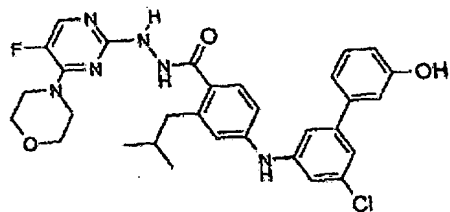
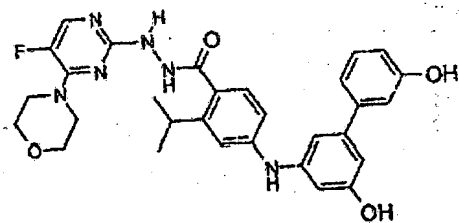
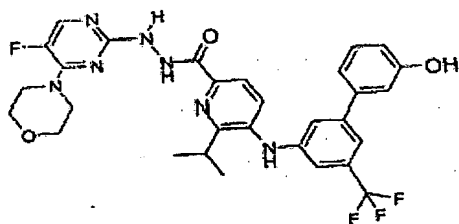
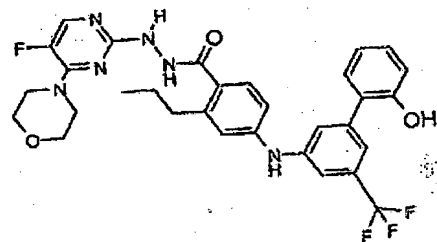
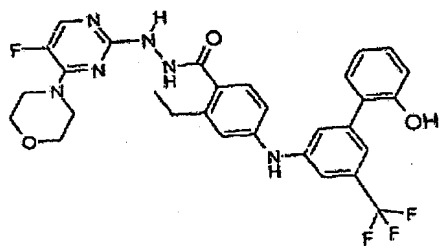
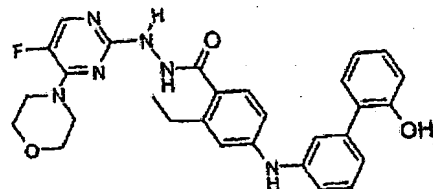
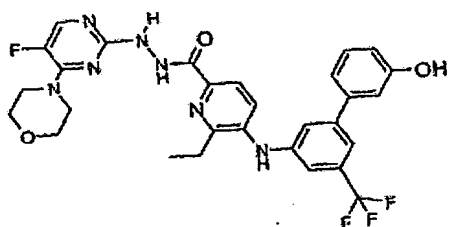
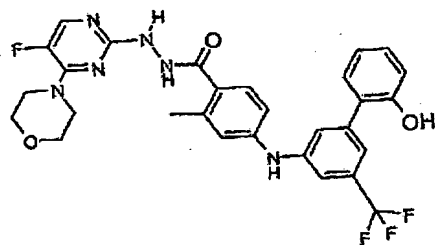
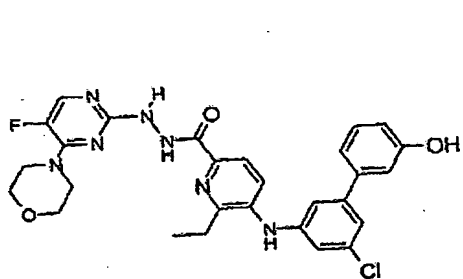


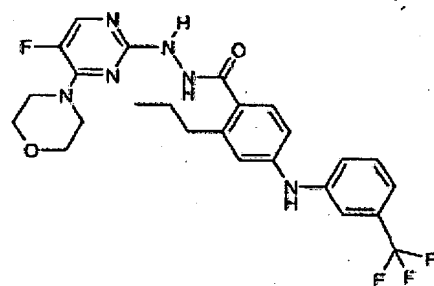
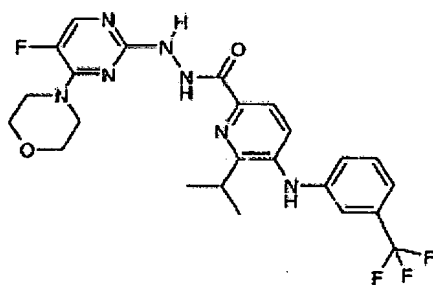
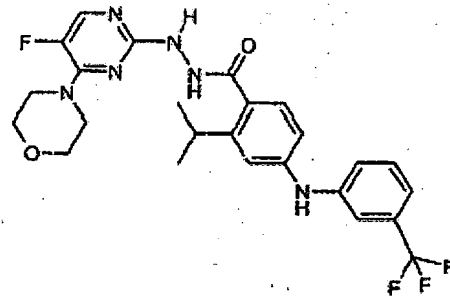
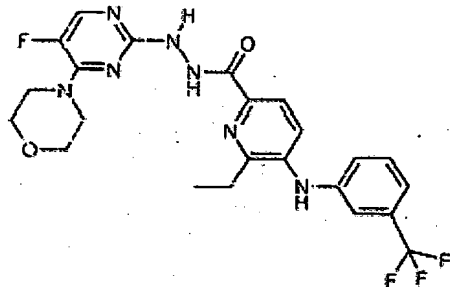
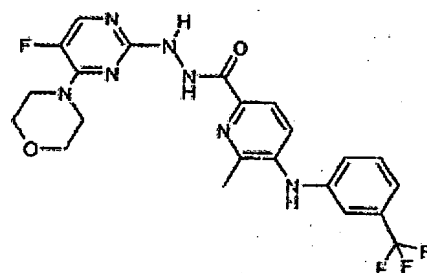
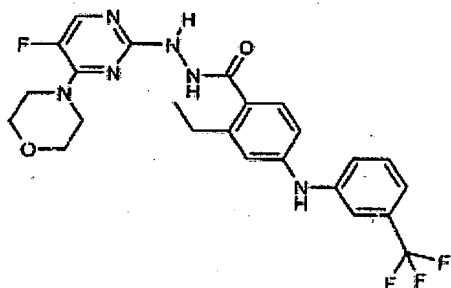
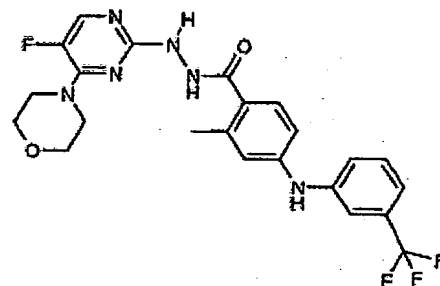
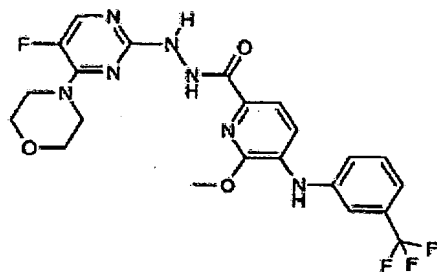
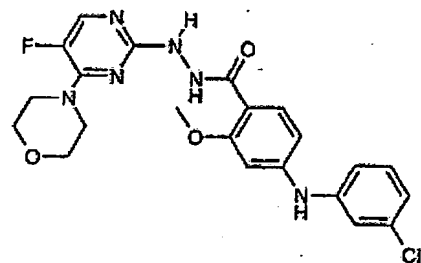
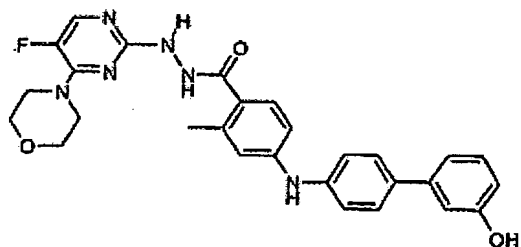


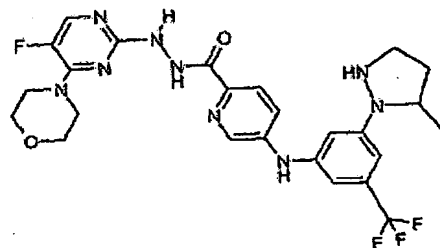
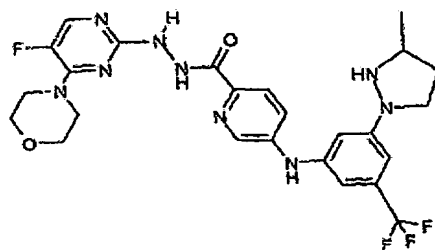
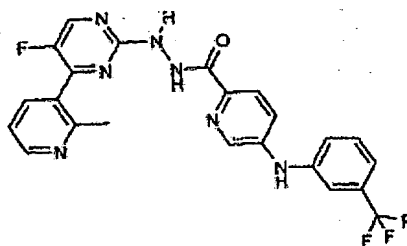
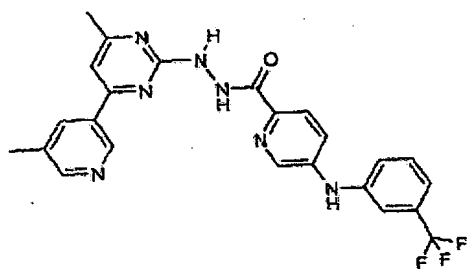
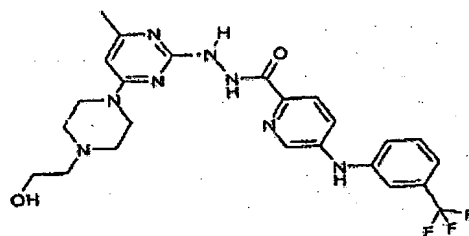
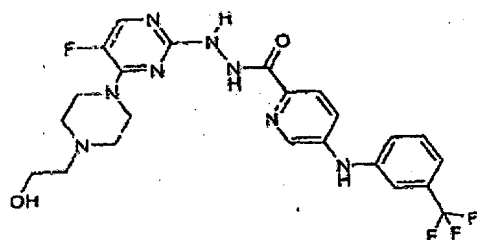
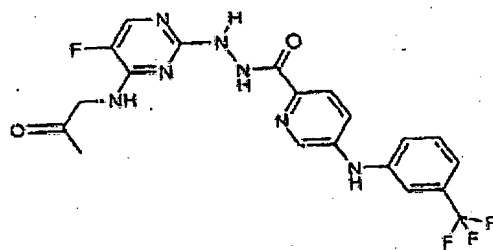
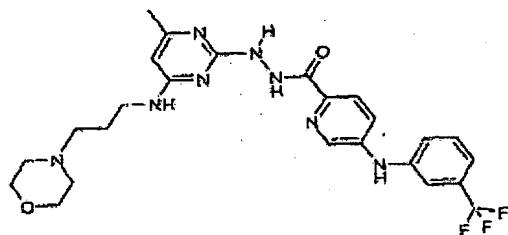
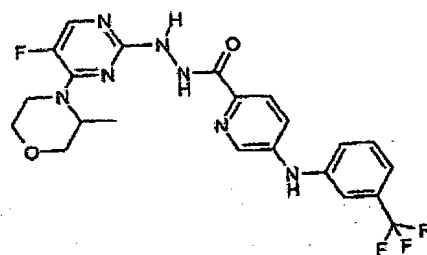
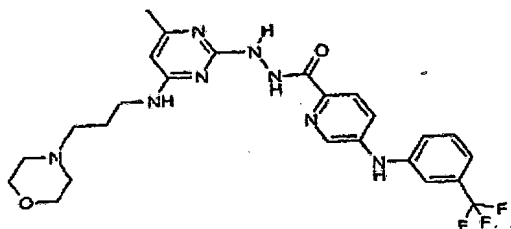
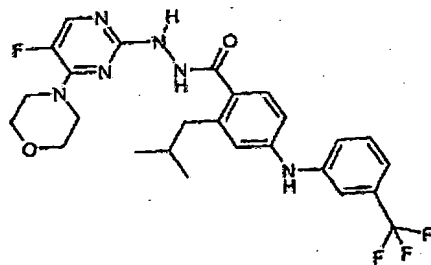
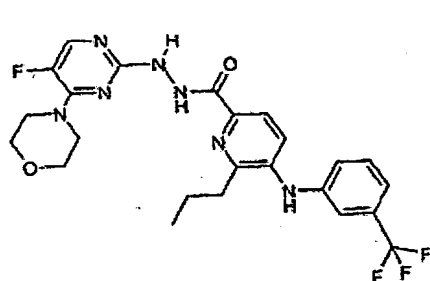


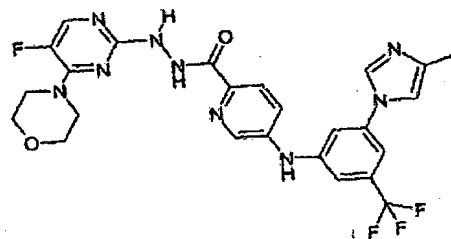
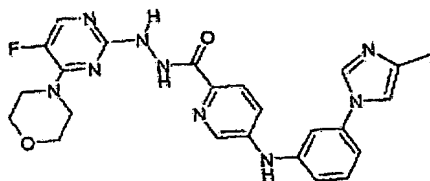
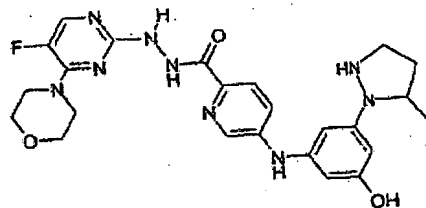
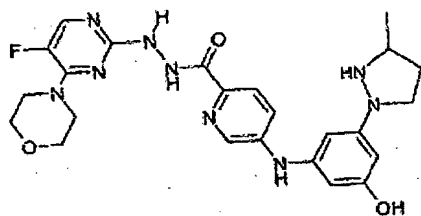
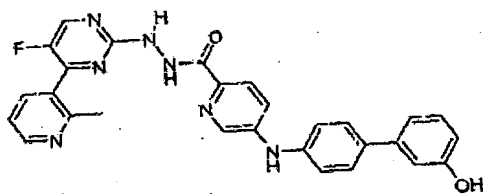
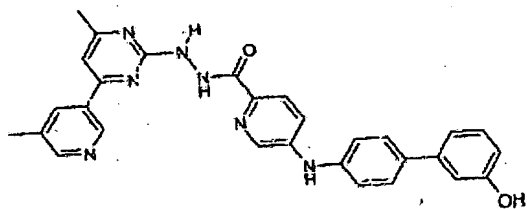
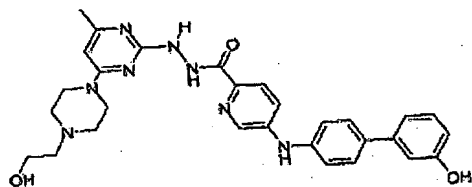
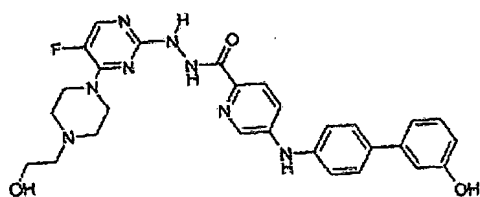
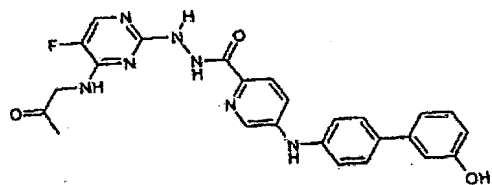
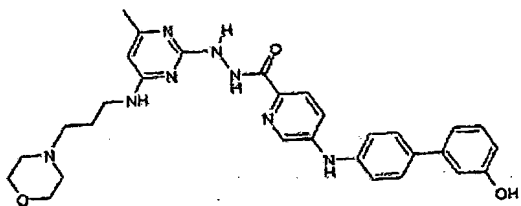
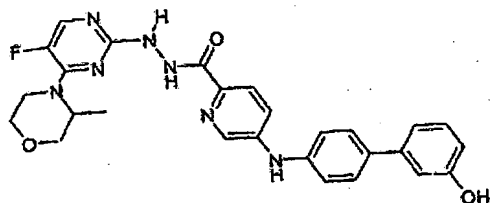
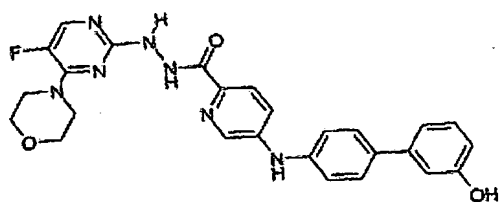


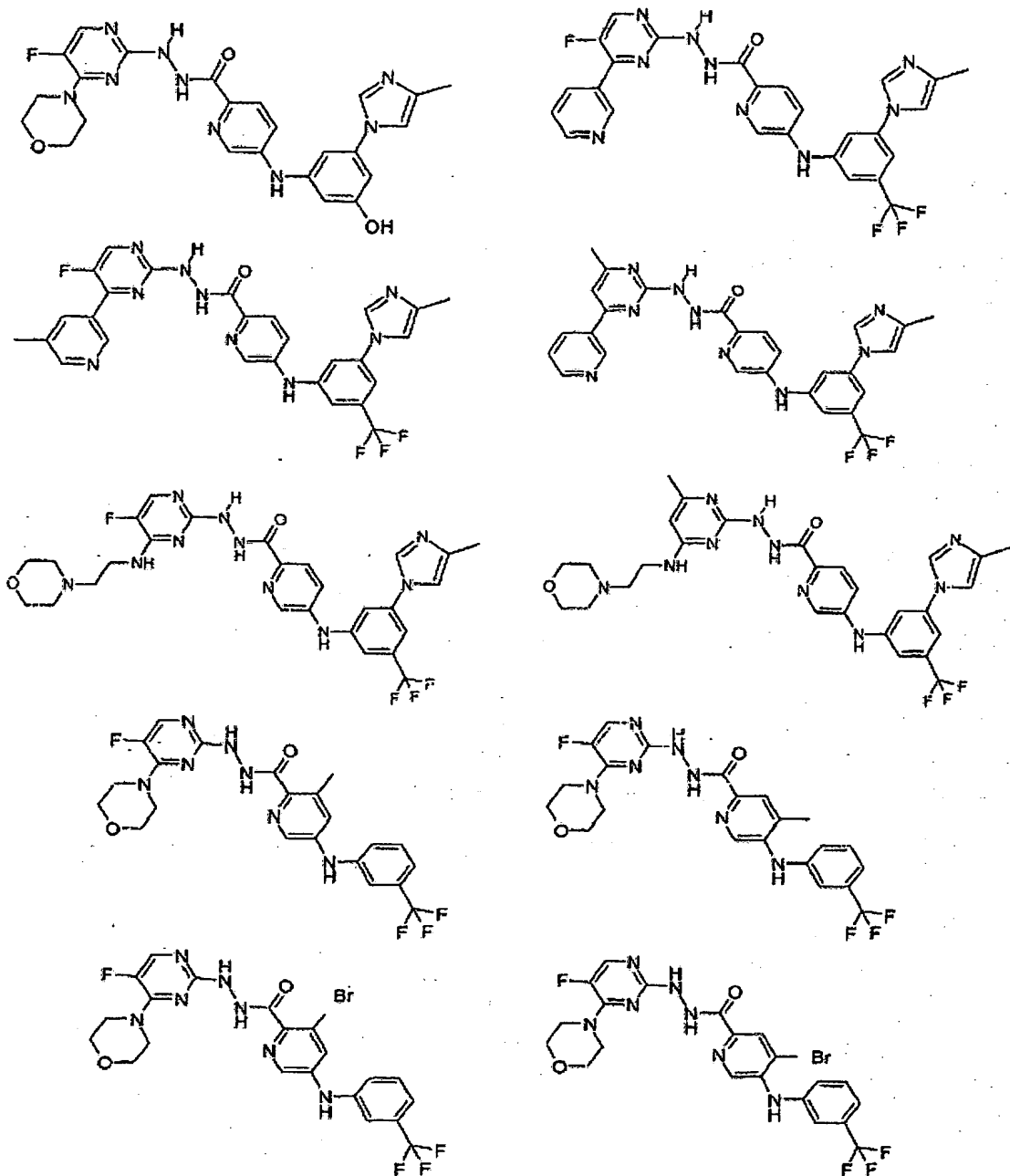
109











Em uma outra representação preferencial, a presente invenção fornece inibidores de theramutein p210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula IV



25 com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel
de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um
heteroátomo adicional;
p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

R^{22} é selecionado de H e C_{1-3} alquil;

R^{34} é selecionado de H, NO_2 , CN, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

5 cada R^{44} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, $-(C=O)R^0$, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

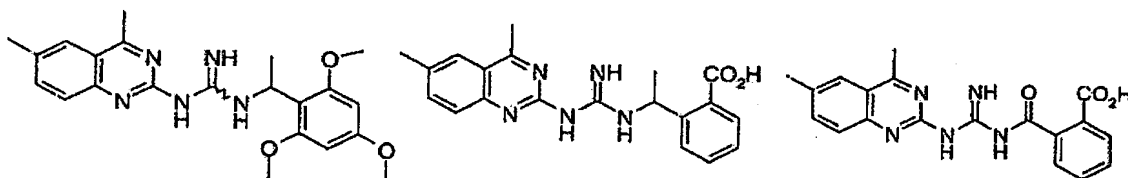
R^{45} é selecionado de $-Y''-R^{19}$;

10 Y'' é selecionado de uma ligação química, O, NR^0- , e uma cadeia de hidrocarboneto que tem de 1 a 4 átomos de carbono e, opcionalmente substituído por um ou mais entre halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 , $C(O)R^0$, $C(O)N(R^0)_2$, CN, CF_3 , $N(R^0)_2$, NO_2 e OR^0 ;

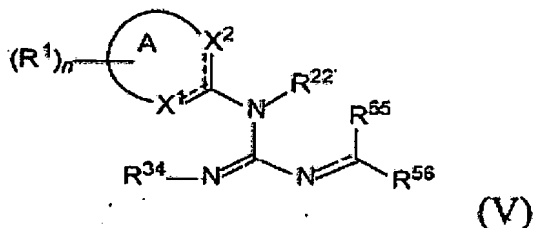
15 cada R^{19} é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CF_3 , aril e um anel heterocíclico; e

cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Os compostos de exemplo da fórmula IV incluem as seguintes estruturas:



20 Em uma representação preferencial adicional, a presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula V



25 em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel

bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

X^2 é selecionado de N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas
5 opcionais;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que
consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil,
aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$,
 $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$,

10 $(CH_2)_pN(R^{11})(C)(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$,
 $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel
heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de
 R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5
ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

15 n é 0 a 6,

cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil,
cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel
heterocíclico;

cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H,
20 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e
um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos
com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel
de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um
heteroátomo adicional;

25 p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

R^{22} é selecionado de H e C_{1-3} alquil;

R^{34} é selecionado de H, NO_2 , CN, alquil, cicloalquil,
alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

30 cada R^{55} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil,
alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

R^{56} é selecionado de $-Y''-R^{19}$;

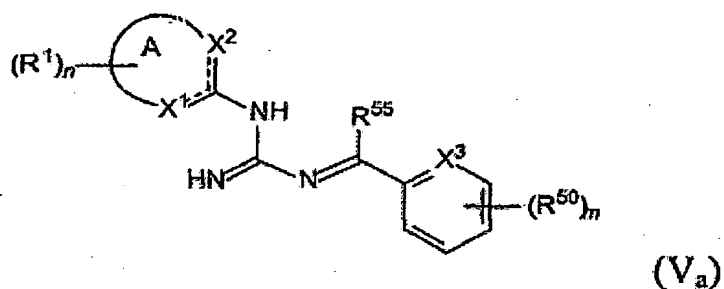
Y'' é selecionado de uma ligação química, O, NR^0- , e uma
cadeia de hidrocarboneto que tem de 1 a 4 átomos de carbono

e, opcionalmente substituído por um ou mais entre halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$, CN , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^0)_2$, NO_2 e OR^0 ;

5 cada R^{19} é selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CF_3 , aril e um anel heterocíclico; e

cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

10 Em uma outra representação preferencial, a presente invenção fornece inibidores de theramutein p210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula V_a



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, N-R^0 ou C-R^1 ;

X^2 é selecionado de N, N-R^0 ou C-R^1 ;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

20 cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN , CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

5 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo adicional;

10 p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

cada R^{55} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

X^3 é N ou C- R^{50} ;

15 cada R^{50} é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{51} , $-(CH_2)_rC(O)(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{51})C(O)R^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{52})(R^{53})$, $-N(R^{51})SO_2R^{51}$, $-$

20 $OC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-SO_2N(R^{52})(R^{53})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^{50} em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5- ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

25 cada R^{51} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R^{52} e R^{53} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; ou R^{52} e R^{53} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel

30 de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo adicional;

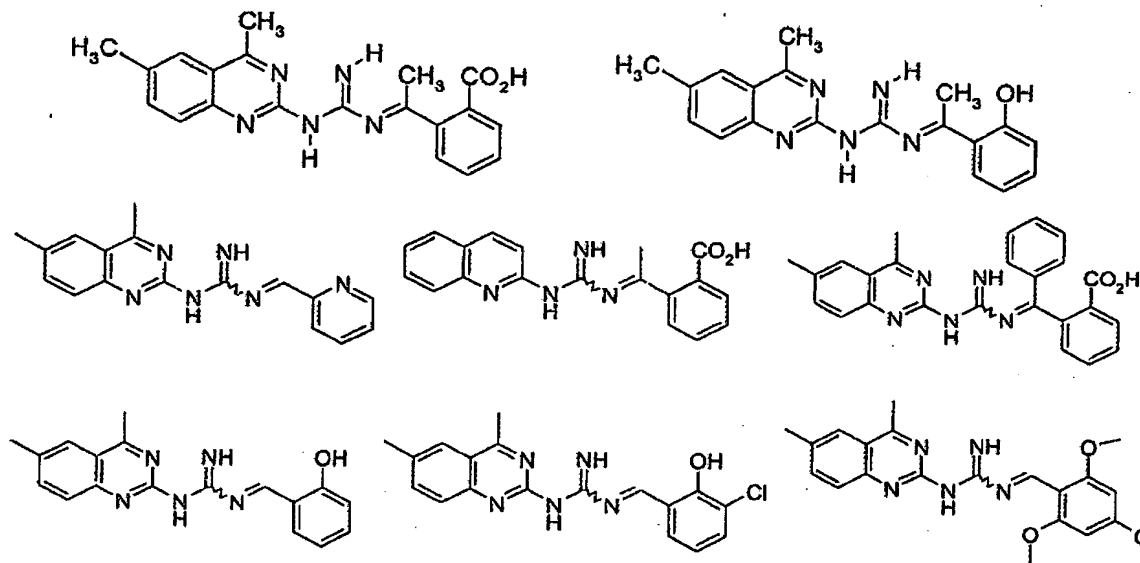
r é 0 a 4;

s é 0 a 4;

m é 0 a 4; e

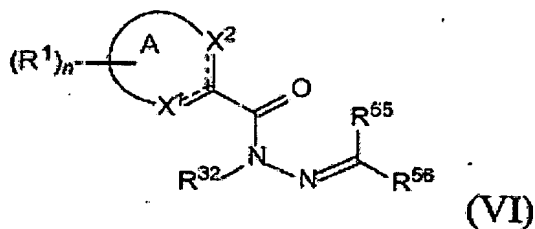
cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Os compostos de exemplo da fórmula V ou V_a incluem as seguintes estruturas:



5

Em uma outra representação preferencial, a presente invenção fornece inibidores de theramutein $p210^{BCR-ABL-T315I}$ tendo a fórmula VI



10 em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 é selecionado entre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

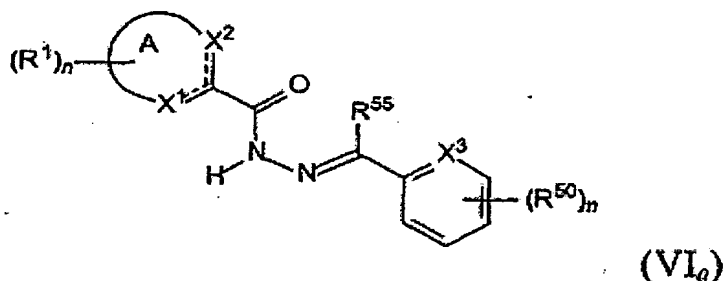
X^2 é selecionado de N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

15 as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, -

- $(CH_2)_p C(O)N(R^{12})(R^{13}),$ $-(CH_2)_p C(O)O(CH_2)_q R^{11}, -$
 $(CH_2)_p N(R^{11})C(O)R^{11}, - (CH_2)_p N(R^{12})(R^{13}), - N(R^{11})SO_2 R^{11}, -$
 $OC(O)N(R^{12})(R^{13}), - SO_2 N(R^{12})(R^{13}),$ halo, aril e um anel
 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de
 5 R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5
 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
 cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel
 heterocíclico;
 10 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H,
 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e
 um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos
 com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel
 de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um
 15 heteroátomo adicional;
 p é 0 a 4;
 q é 0 a 4;
 cada R^{55} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil,
 alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
 20 R^{56} é selecionado de $-Y''-R^{19}$;
 Y'' é selecionado de uma ligação química, O, NR^0- , e uma
 cadeia de hidrocarboneto que tem de 1 a 4 átomos de carbono
 e, opcionalmente substituído por um ou mais entre halo,
 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, $CO_2 R^0$,
 25 $C(O)R^0$, $C(O)N(R^0)_2$, CN, CF_3 , $N(R^0)_2$, NO_2 e OR^0 ;
 cada R^{19} é selecionado do grupo que consiste em H, alquil,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CF_3 , aril e um
 anel heterocíclico;
 cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil,
 30 cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Em uma outra representação, a presente invenção fornece inibidores de theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula VI_a



em que:

o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

5 X¹ é selecionado entre N, N-R⁰ ou C-R¹;

X² é selecionado de N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representam ligações duplas opcionais;

cada R¹ é independentemente selecionado do grupo que
10 consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)ₚC(O)(CH₂)ₑR¹¹, -
(CH₂)ₚC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)ₚC(O)O(CH₂)ₑR¹¹, -
(CH₂)ₚN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)ₚN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -
OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril e um anel
15 heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R¹ em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n é 0 a 6,

cada R¹¹ é independentemente selecionado de H, alquil,
20 cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; ou R¹² e R¹³ podem ser usados juntos
25 com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo adicional;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

cada R^{55} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

X^3 é N ou $C-R^{50}$;

5 cada R^{50} é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{51} , $-(CH_2)_rC(O)(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{51})C(O)R^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{52})(R^{53})$, $-N(R^{51})SO_2R^{51}$, $-OC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-SO_2N(R^{52})(R^{53})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda
10 ou alternativamente, dois grupos de R^{50} em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5- ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

cada R^{51} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

15 cada R^{52} e R^{53} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; ou R^{52} e R^{53} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um
20 heteroátomo adicional;

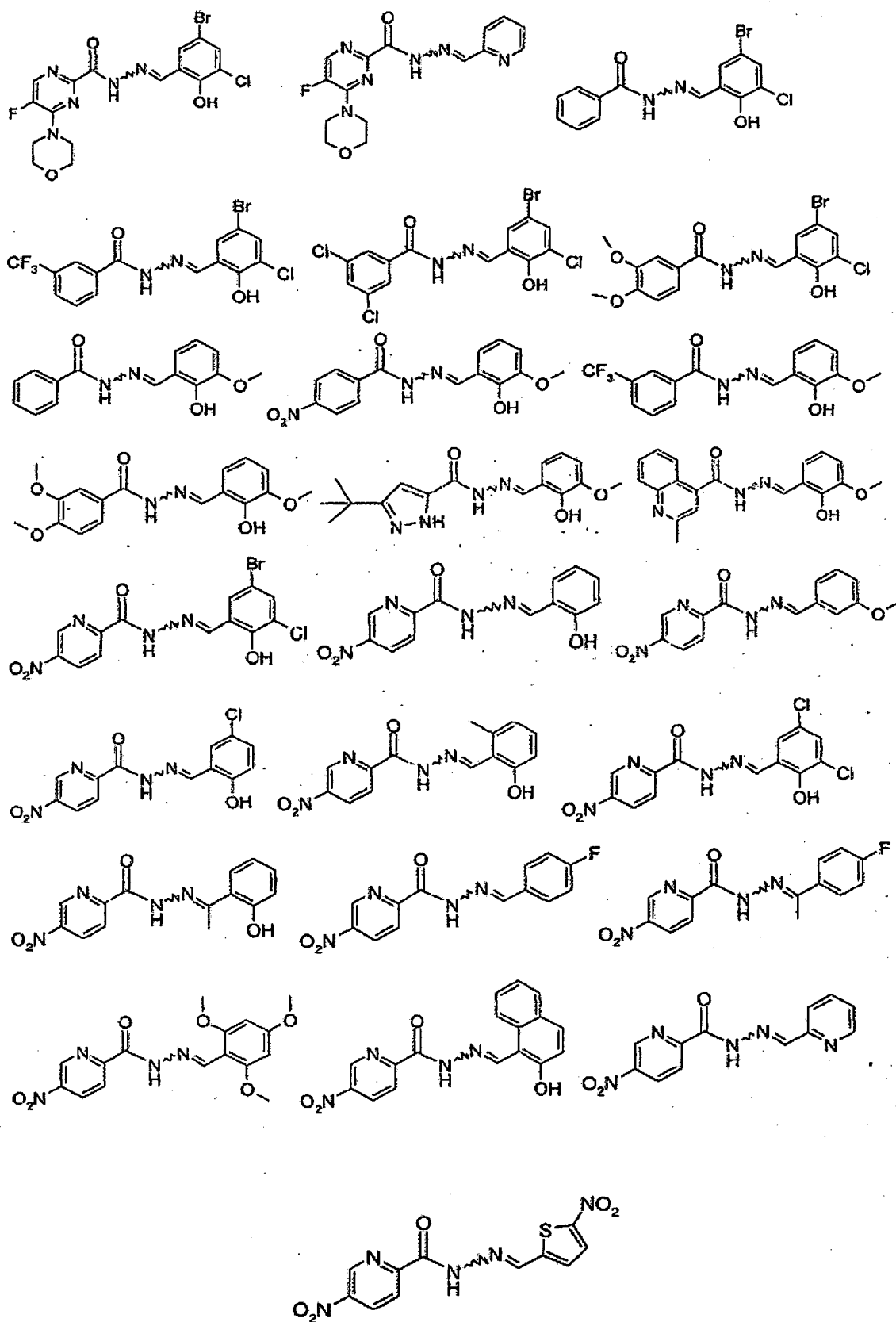
r é 0 a 4;

s é 0 a 4;

m é 0 a 4; e

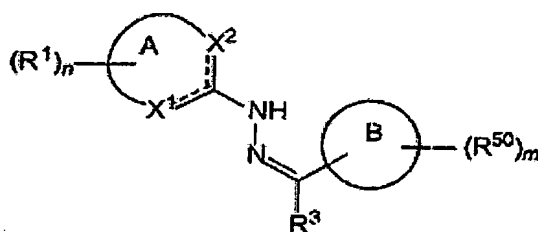
25 cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Os compostos de exemplo da fórmula VI ou VI_a incluem as seguintes estruturas:



Em uma representação preferencial adicional, a

presente invenção fornece inibidores da theramutein P210^{BCR-ABL-T315I} tendo a fórmula VII



VII

em que:

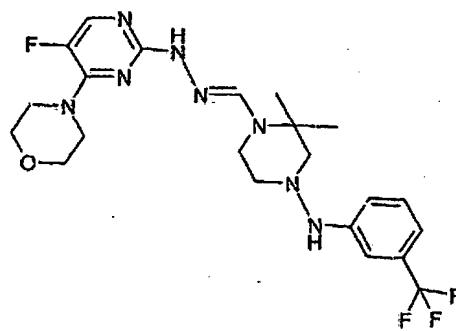
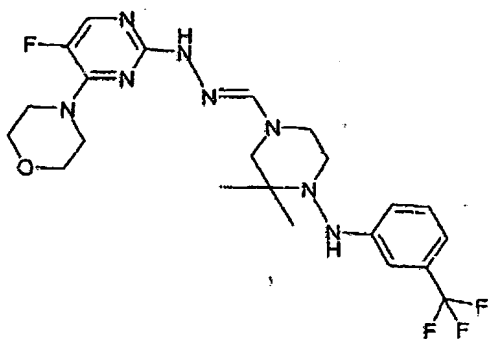
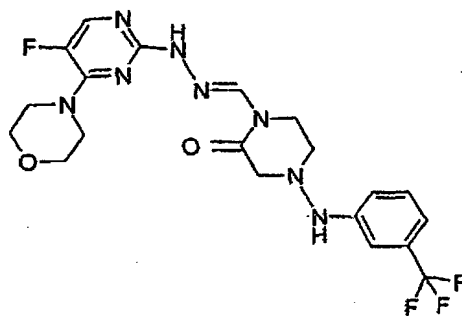
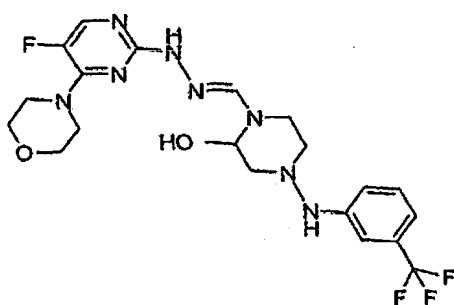
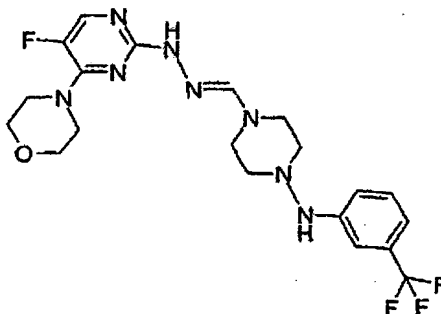
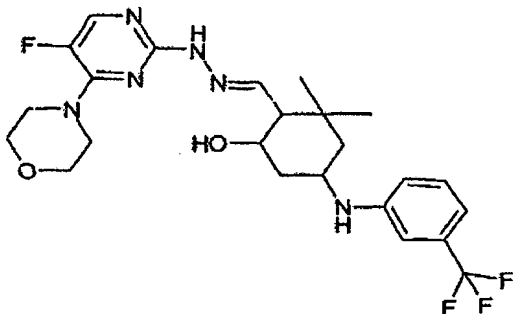
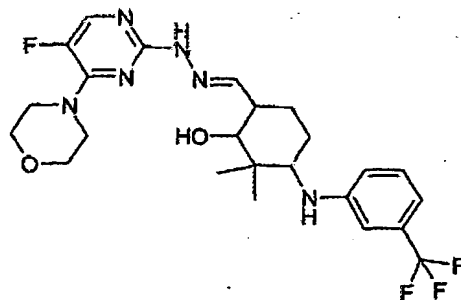
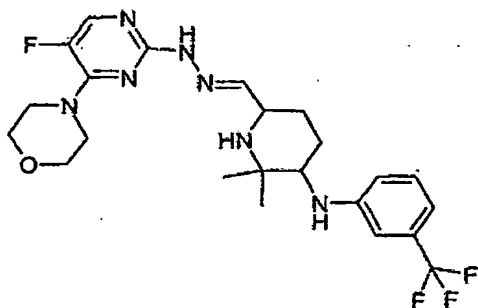
- 5 o anel A é um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;
 X^1 é selecionado entre N, N- R^0 ou C- R^1 ;
 X^2 é selecionado de N, N- R^0 ou C- R^1 ;
 as linhas pontilhadas representam ligações duplas
 10 opcionais;
 cada R^1 é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^1 em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
 20 n é 0 a 6,
 cada R^{11} é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
 cada R^{12} e R^{13} são independentemente selecionados de H,
 25 alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} podem ser usados juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo adicional;

p é 0 a 4;

q é 0 a 4;

- o anel B é selecionado de um grupo de cicloalquil que tem 5 ou 6 átomos no anel e um grupo heterocíclico que contém 5 ou 6 átomos no anel que inclui de um a três heteroátomos:
- 5 cada R^{50} é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{51} , $-(CH_2)_rC(O)(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-(CH_2)_rC(O)O(CH_2)_sR^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{51})C(O)R^{51}$, $-(CH_2)_rN(R^{52})(R^{53})$, $-N(R^{51})SO_2R^{51}$, $-OC(O)N(R^{52})(R^{53})$, $-SO_2N(R^{52})(R^{53})$, halo, aril e um anel heterocíclico e, ainda ou alternativamente, dois grupos de R^{50} em átomos de anel adjacente formam um anel fundido de 5- ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;
- 10 cada R^{51} é selecionado de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;
- 15 cada R^{52} e R^{53} são independentemente selecionados de H, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico; ou R^{52} e R^{53} podem ser usados juntos
- 20 com o nitrogênio ao qual estão ligados e formarem um anel de 5 a 7 membros que pode opcionalmente conter um heteroátomo adicional;
- r é 0 a 4;
- s é 0 a 4;
- 25 m é 0 a 4; e
- cada R^0 é independentemente selecionado de H, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

Os compostos de exemplo da fórmula VII incluem as seguintes estruturas:



Conforme usada aqui, a definição de cada expressão, por exemplo, alquil, m, n, R', etc., quando ocorre mais de
5 uma vez em qualquer estrutura, deve ser independente de sua definição em qualquer outro lugar na mesma estrutura.

Para cada uma das descrições acima dos compostos com

estruturas I, I_a, I_b, II, II_a, etc., cada citação dos termos halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, grupo ou anel heterocíclico, são independentemente selecionados das definições desses termos, conforme
5 fornecido no início desta seção.

Será compreendido que as estruturas químicas fornecidas aqui incluem a condição de que a substituição esteja de acordo com a valência permitida do átomo substituído e do(s) substituinte(s), e que os resultados da
10 substituição em um composto estável, por exemplo, que não passe por transformação, como rearranjo, ciclização, eliminação etc.

Quando um ou mais centros quirais estão presentes nos compostos da presente invenção, os isômeros individuais e
15 suas misturas (por exemplo, racematos, etc.) devem ser incluídos pelas fórmulas representadas aqui.

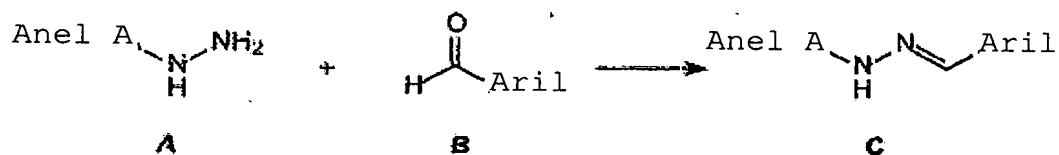
Quando uma ou mais ligações duplas estão presentes nos compostos da presente invenção, os isômeros cis e trans devem ser incluídos pelas fórmulas representadas aqui.
20 Embora as estruturas químicas (como, por exemplo, as estruturas II, II_a, V, V_a, VI e VI_a) sejam representadas aqui na configuração cis ou trans, as duas configurações devem ser incluídas por todas as fórmulas.

Em determinadas representações, os compostos da
25 invenção podem existir em várias formas tautoméricas. Portanto, as estruturas químicas representadas aqui incluem todas as formas tautoméricas dos compostos ilustrados.

Os compostos da invenção podem geralmente ser preparados a partir de materiais iniciais disponíveis
30 comercialmente e técnicas químicas conhecidas. As representações da invenção podem ser sintetizadas como segue. Um especialista na arte de química medicinal ou sintética estaria familiarizado com os procedimentos e técnicas necessárias para executar as abordagens sintéticas

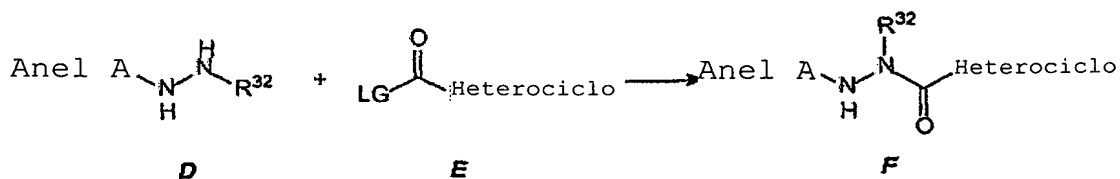
fornechas abaixo.

Compostos da fórmula II podem ser preparados pela reação de um composto de hidrazina apropriado, como **A** e um aldeído apropriado, como **B**, sob condições semelhantes às descritas na página 562 de Gineinah. etal. (Arch. Pharm. Med. Chem. **2002**, 11, 556-562).



Por exemplo, o aquecimento de **A** com 1,1 equivalentes de **B** por 1 a 24 horas, como um C₁ a C₆ álcool, seguido pelo resfriamento e coleta do precipitado, produziria **C**. Como alternativa, o produto **C** pode ser isolado por evaporação do solvente e da purificação por cromatografia, usando sílica gel, alumina ou meio de fase reversa de C₄ a C₁₈. Metodologia semelhante seria aplicável nos casos em que "Aril" é substituído por outros grupos definidos sob R⁵.

Compostos do anel da fórmula III podem ser preparados pela reação de um composto de hidrazina apropriado, como **D** e um ácido carboxílico ativado como **E**, em que LG é um grupo de saída como halo, 1-oxibenzotriazole, pentafluorofenóxi, p-nitrofenóxi ou similar ou o Composto **E** também pode ser um anidrido de ácido carboxílico simétrico, pelo qual as condições semelhantes às descritas na pág. 408 de Nair e Mehta (Indian J. Chem. **1967** 5, 403-408) podem ser aplicadas.

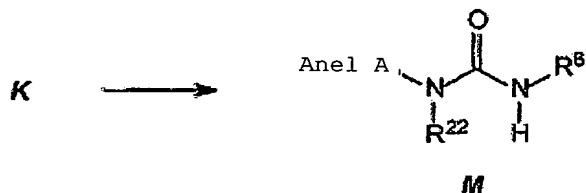


Por exemplo, o tratamento de **D** com um éster ativo como

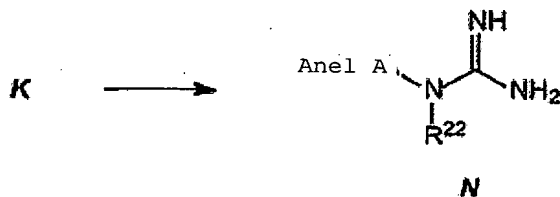
Aril-C(O)-OC₆F₅ em um solvente inerte como diclorometano, 1,2-dicloroetano ou N,N-dimetilformamida, opcionalmente na presença de uma base como piridina ou outra amina terciária e, opcionalmente, na presença de um catalisador como 4-N,N-dimetilaminopiridina, em uma temperatura apropriada de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, produziria **F**, que pode ser isolado pela evaporação do solvente seguido pela cromatografia usando sílica gel, alumina ou meio de fase reversa de C₄ a C₁₈. O exemplo acima de éster ativo de **E** seria prontamente preparado do ácido carboxílico correspondente e pentafluorofenol, usando uma carbodiimida como diciclohexilcarbodiimida como um agente condensador.

Os precursores como **A** e **D** podem ser preparados pela reação de um nucleófilo apropriado, por exemplo, um derivado de hidrazina, com um composto heteroaromático que carrega um substituinte halo em uma posição adjacente a um átomo de nitrogênio. Por exemplo, usando métodos análogos para os descritos por Wu, et al. (J. Heterocyclic Chem. **1990**, 27, 1559-1563), Breshears, et al. (J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 3789-3792) ou Gineinah, et al, (Arch. Pharm. Med. Chem. **2002**, 11, 556-562), exemplos de compostos **A** e **D** podem ser preparados a partir de, por exemplo, um derivado de 2,4-dihalopirimidina, muitos dos quais estão disponíveis comercialmente ou são prontamente preparados por um especialista na arte. Portanto, o tratamento de um derivado de 2,4-dihalopirimidina **G** com uma amina ou outro nucleófilo (Z), opcionalmente na presença de uma base incluída, desloca seletivamente o substituinte 4-halo no anel de pirimidina. O tratamento subsequente do produto com o segundo reagente nucleofílico, como hidrazina ou o derivado de hidrazina, opcionalmente em um solvente como C₁ a C₆ álcool e opcionalmente na presença de uma base incluída, desloca o 2-halo substituinte no anel de pirimidina, para produzir compostos que sejam exemplos de estruturas **A** e **D**.

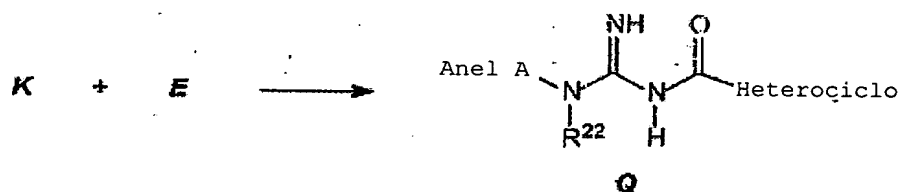
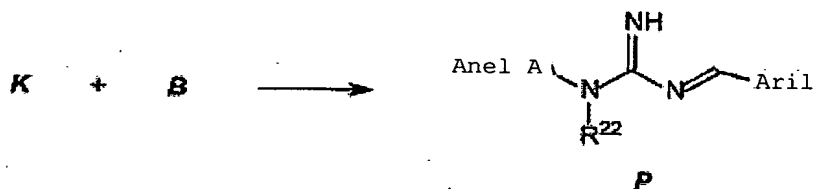
compostos de estrutura **M** são bem conhecidos na arte, em que R^3 juntamente com um grupo de saída (por exemplo, p-nitrofenóxi ou cloro) é introduzido primeiro, seguido por deslocamento subsequente do grupo de saída, por exemplo, uma amina R^6-NH_2 , para introduzir R^5 e R^6 .



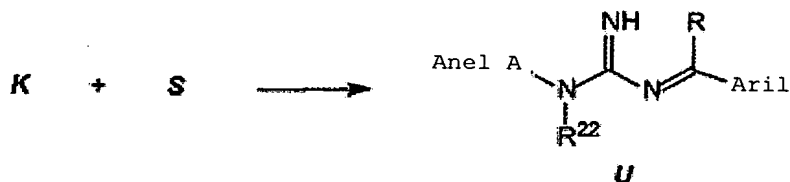
Alternativamente, o tratamento de intermediários da estrutura **K** com (NH_2-CN) , geralmente sob condições de aquecimento e opcionalmente na presença do ácido em um solvente como etil acetato ou dioxano, produz intermediários **N**. Alternativas à cianamida são nitroguanidina ou ácido amido-sulfônico $(NH_2-C(=NH)-SO_3H)$. Um exemplo de tal transformação que usa a cianamida é relatado por Latham et al, J. Org. Chem. **1950**, 15, 884. Um exemplo que usa a nitroguanidina é relatado por Davis, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1925**, 11, 72. O uso de ácido amidino-sulfônico foi relatado por Shearer, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. **1997**, 7, 1763.



Em analogia à conversão de intermediários **A** ou **D** para representações representadas por **C** ou **F**, os intermediários **K** são convertidos, respectivamente, em compostos representados por **P** ou **Q**, que são ainda representações da invenção.



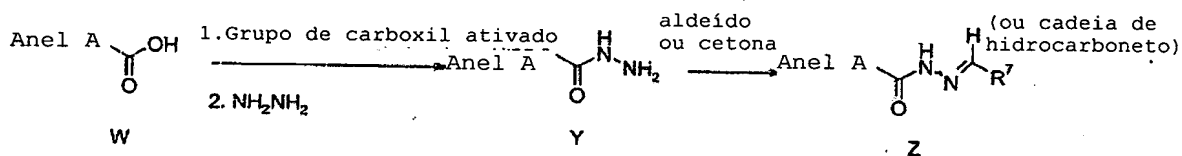
O tratamento de **A** ou **K** com uma cetona **S**, em que R é como definido acima, no lugar de um aldeído **B** nos esquemas acima, produz compostos de estrutura **T** ou **U**,
5 respectivamente, que são ainda representações da invenção.



A ligação dupla de carbono-nitrogênio de não guanidino de **U** pode ser seletivamente reduzida ao reduzir apropriadamente o agente como um metal (baro, alumínio, silício etc), reagentes de hidreto, preferencialmente um
10 com propriedades básicas, para produzir compostos **V** da invenção.



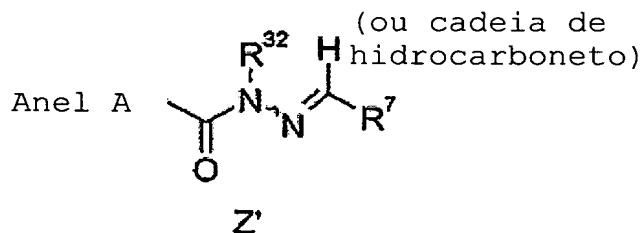
As representações da invenção em que $\text{R}^2 = \text{CO}$, $\text{R}^3 = -\text{NR}^{32-}$, $\text{R}^4 = \text{N}-$ e $\text{R}^5 = \text{ZR}^7$, em que Z é uma cadeia de hidrocarboneto e R^7 é definida acima, podem ser preparadas como segue. Quando $\text{R}^{32} = \text{H}$, um ácido carboxílico **W** derivado do Anel A é ativado pela conversão no cloreto de ácido correspondente, ou alternativamente em um éster ativo, ou em um derivado ativado análogo, muitos dos quais são bem conhecidos na arte. O tratamento do ácido carboxílico ativado com hidrazina produz a hidrazida **Y** correspondente. O tratamento de **Y** com um aldeído ou cetona (sob condições de aquecimento e/ou catálise de ácido moderado, se necessário) produz o produto **Z** final desejado.



Se não estiver comercialmente disponível, os ácidos carboxílicos **W** derivados do Anela A podem ser preparados pelo tratamento do material inicial **J** acima com íon de cianeto, opcionalmente com aquecimento ou catálise de metal de transição, para substituir o grupo de saída LG' com um resíduo de ciano. A hidrólise básica ou acídica do grupo de ciano produz o intermediário **W** de ácido carboxílico desejado.

Quando R^{32} não é H, a forma protegida de hidrazina monossustituída pode ser usada no esquema acima no lugar da hidrazina. Portanto, o tratamento de ácido carboxílico ativado de **W** com $\text{R}^{32}\text{NHNH-PG}$, em que PG is é um grupo de proteção de nitrogênio como benziloxicarbonil ou t-

butiloxicarbonil, seguido por desproteção e tratamento com um aldeído ou cetona apropriada, conforme acima, produz **Z'**, uma representação adicional da invenção.



5 Ficará aparente para um profissional experiente na arte de síntese de molécula orgânica que os processos da reação ilustrados acima são representantes de um conjunto amplo de métodos que são extensões lógicas dos processos ilustrados. Portanto, as representações adicionais da invenção que incorporam variantes adicionais em R^2 , R^3 , R^4 e R^5 reivindicadas por esta invenção são preparadas por modificações óbvias dos processos acima.

15 Como seria reconhecido por uma pessoa de conhecimento comum, pode ser vantajoso empregar um grupo de proteção temporária na obtenção do produto final. A frase "grupo de proteção", conforme usada aqui, quer dizer modificações temporárias de um grupo funcional potencialmente reativo que o protege de transformações químicas indesejadas. Exemplos desses grupos de proteção incluem ésteres de ácidos carboxílicos, sili éteres de alcoóis e acetais e cetais de aldeídos e cetonas, respectivamente. O campo de química do grupo de proteção foi revisado (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: New York, 1991).

25 Uma "mutein" é uma proteína que tem uma sequência de aminoácido que é alterada como resultado de uma mutação que ocorreu em seu gene correspondente (Weigel et al, 1989). Essas mutações podem resultar em alterações em uma ou mais características da proteína codificada. Por exemplo, uma

variante de enzima que tem atividade catalisadora modificada resultante de uma alteração em ou mais aminoácidos é uma mutein.

Esta invenção está relacionada às proteínas que
5 hospedam uma alteração de pelo menos um resíduo de aminoácido (os termos "mudança de seqüência de aminoácido" ou "alteração de seqüência de aminoácido" incluem alterações, exclusões ou inclusões, de pelo menos um resíduo de aminoácido ou qualquer combinação de exclusões,
10 inclusões, alterações) de modo que a mutein resultante tenha se tornado (conforme um resultado da mutação) resistente a um agente terapêutico relativo à sensibilidade de versão sem mutação da proteína citada para o agente terapêutico. Esta classe especializada de mutein será
15 citada daqui por diante como **theramutein**, e a proteína correspondente sem a mutação será citada como **aphototheramutein**.

Conforme usado aqui, o termo "prototheramutein" refere-se a uma proteína que ocorre de forma endógena em
20 uma célula que é suscetível à mutação, o que confere relativa intensidade (isto é, resistência) a um composto terapêutico que inibe ou ativa a proteína. Portanto, "theramutein" refere-se a uma proteína ou parte de uma proteína que ocorre de maneira endógena em uma célula que
25 contém pelo menos uma alteração de seqüência de aminoácido relativa a uma forma endógena de proteína, em que a mudança da seqüência de aminoácido é ou foi identificada ou se tornará identificável, e é ou foi considerada clinicamente significativa para o desenvolvimento ou a evolução de uma
30 determinada doença, seguindo a exposição de pelo menos um ser humano à substância conhecida por inibir ou ativar a prototheramutein. Exclusivamente para fins de definição da sentença anterior, uma substância não precisa ser limitada a um agente químico com a finalidade de definir primeiro a

existência de uma theramutein. Portanto, **por definição**, uma theramutein é uma proteína que hospeda uma mutação em seu gene endógeno correspondente em que a mutação citada está associada ao desenvolvimento da resistência clínica em um

5 paciente a uma droga que geralmente é capaz de ativar ou inibir a proteína sem mutação. Em relação a uma determinada theramutein, o termo "prototheramutein correspondente" refere-se à prototheramutein que, por meio da mutação, proporciona a origem da theramutein citada. Similarmente,

10 em relação a uma determinada protheramutein, "a theramutein correspondente" refere-se à theramutein que se originou por mutação a partir da prototheramutein citada.

Portanto, fica aparente para um profissional habilitado que, como os genes que codificam as theramuteins

15 estão limitados aos genes que ocorrem de maneira endógena, a definição de uma theramutein exclui as proteínas codificadas por agentes infecciosos que causam doenças como vírus e bactérias. Conforme usado aqui, o termo "gene endógeno" refere-se a um gene que esteve presente nos

20 cromossomos do organismo, no mínimo em sua forma sem mutação, desde o princípio. O termo "célula", conforme usado aqui, refere-se a uma célula eucariótica viva em um organismo ou mantida sob tecido laboratorial apropriado ou condições de cultura de órgão fora de um organismo.

25 Sob um aspecto da invenção, a theramutein é uma proteína que é alterada pela primeira vez em relação a uma forma de proteína "tipo selvagem" que ocorre normalmente (isto é, a prototheramutein). Sob outro aspecto da invenção, uma theramutein é uma variante de uma proteína

30 (prototheramutein) que já é, por si só, uma mutein. Ainda em outra representação, uma theramutein pode ainda sofrer mutação conforme comparada a uma theramutein existente anteriormente. Nessas instâncias, a primeira theramutein (como a mutante T315I de P210 BCR-ABL (consulte abaixo),

pode ser considerada uma theramutein "primária", enquanto as mutações subseqüentes da variante T315I (que já sofreu mutação) podem ser denominadas uma theramutein secundária, theramutein terciária, etc. Conforme exemplificado a seguir, uma mutein da invenção é uma variante de tirosina cinase Bcr-Abl que proporciona inibição por um inibidor Bcr-Abl do "tipo selvagem". Uma mutein Bcr-Abl é alterada em relação a uma forma mais comum ou do "tipo selvagem" de Bcr-Abl (que também é uma mutein) de maneira que uma propriedade da proteína seja alterada.

Será compreendido que uma mutein de interesse principal é uma theramutein que pode ter a atividade específica igual, aumentada ou diminuída em relação à sua prototheramutein e que não é inibida ou é inibida de maneira insuficiente por um agente que é capaz de inibir a prototheramutein. Do mesmo modo, outra theramutein de interesse principal é uma que tem atividade específica igual, aumentada ou diminuída (em relação à prototheramutein) e que não é ativada ou é ativada de maneira insuficiente por um agente que é capaz de ativar a prototheramutein. Outras variações são óbvias ao profissional habilitado. Será ainda considerado que as theramuteins podem incluir variantes que ocorrem naturalmente ou que são normalmente observadas de uma proteína, por exemplo, variantes que são expressadas de diferentes alelos de um determinado gene. Em alguns casos, essas variantes podem não ser notadas em relação à sua função celular normal, com diferenças funcionais que se tornam aparentes apenas na presença de agentes que inibem ou ativam de modo diferente a função celular das variantes. Por exemplo, as variantes de uma determinada enzima que ocorre naturalmente podem ter perfis de atividade que não são consideravelmente diferentes, mas um agente terapêutico que modula um pode ser ineficaz na modulação do outro.

Será notado que, considerando que um aspecto da invenção é a identificação de um agente ativo em relação a uma theramutein que se origina ou se torna dominante (por qualquer mecanismo) antes ou durante o curso de um tratamento de uma determinada doença, outro aspecto é a identificação de um agente ativo em relação a uma mutein que é comum em uma população de indivíduos não afetados, mas em que a mutein citada é menos suscetível à modulação por uma droga aprovada e em que a variação no perfil de atividade da mutein se torna importante (e é, portanto, identificado primeiro como sendo uma theramutein) em um estado de doença como o em que é expressado em demasia ou participa de um processo de sinalização que se tornou regulado de modo irregular. Por exemplo, uma doença neoplástica pode ser provocada por regulação irregular de um componente celular além da theramutein ou sua prototheramutein e ainda ser tratável com um inibidor da prototheramutein, visto que o mesmo tratamento é menos eficaz ou ineficaz onde a theramutein esteve presente. Isso pode ser um problema em que é observado que a resposta de um determinado tipo de tumor para um agente anticâncer varia entre indivíduos que expressam diferentes variantes de uma enzima contra a qual o agente anticâncer é direcionado (Lynch et al., 2004). Aqui, as variantes não teriam surgido ou se tornado predominantes durante o curso de tratamento da doença, mas seriam preexistentes na população saudável e detectadas apenas por sua responsividade alterada em um curso em particular de tratamento terapêutico estabelecido.

Conforme usado aqui, os termos "agonista" e "ativador" de uma proteína são usados modo intercambiável. Um ativador (agonista) está limitado a uma substância que se liga a e ativa o funcionamento de uma determinada proteína. Exceto se explicitamente determinado, um "ativador", um "agonista"

e um "ativador de uma proteína" são idênticos no significado. A ativação por um ativador pode ser parcial ou completa. Da mesma maneira, conforme usado aqui, os termos "antagonista" e "inibidor" de uma proteína são usados modo

5 intercambiável. Um inibidor (antagonista) está limitado a uma substância que se liga a e inibe o funcionamento de uma determinada proteína. Afirmar que uma substância "inibe" uma proteína significa que a substância se liga à proteína e reduz a atividade dessa proteína na célula sem reduzir

10 materialmente a quantidade da proteína na célula. De modo semelhante, afirmar que uma substância "ativa" uma proteína, como uma prototheramuthein ou theramutein, é afirmar que a substância aumenta a função definida da proteína na célula sem alterar consideravelmente o nível da

15 proteína na célula. Exceto quando explicitamente afirmado, um "inibidor", um "antagonista" e um "inibidor" de uma proteína também são sinônimos. A inibição por um inibidor pode ser parcial ou completa. Um modulador é um ativador ou um inibidor. Como exemplo, um "ativador de $PKC_{\beta 1}$ " deve ser

20 construído para indicar uma substância que se liga a e ativa a $PKC_{\beta 1}$. Do mesmo modo, um "inibidor de $p210^{Bcr-Abl}$ " é uma substância que se liga a e inibe o funcionamento de $p210^{Bcr-Abl}$. Afirmar que uma substância "inibe uma proteína" requer que a substância se ligue à proteína para manifestar

25 seu efeito inibitório. De modo semelhante, afirmar que uma substância "ativa a proteína X" é afirmar que a substância se liga a e ativa a proteína X. Os termos "liga(m)", "ligação" e "liga-se a" têm seus significados comuns no campo da bioquímica em termos de descrição da interação

30 entre duas substâncias (por exemplo, enzima-substrato, proteína-DNA, receptor-ligando, etc.) Conforme usado aqui, o termo "liga-se a" é sinônimo com "interage com" no contexto de discussão do relacionamento entre uma substância e sua proteína de destino correspondente.

Conforme usado aqui, afirmar que uma substância "atua em" uma proteína, "afeta" uma proteína, "manifesta seu efeito em" uma proteína, etc., e todos os termos relacionados de maneira uniforme, significa (como o examinador habilitado
5 perceberá) que a substância citada ativa ou inibe a proteína citada.

O conceito de inibição ou ativação, de uma forma que sofreu mutação de uma proteína endógena em uma intensidade maior do que a proteína de contraparte que não sofreu
10 mutação correspondente, é definido pela primeira vez e citado aqui como um "**intervalo de especificidade**". Em termos gerais, e usando um caso inibidor como um exemplo, o **intervalo de especificidade** se refere à diferença entre a capacidade de uma determinada substância, sob condições
15 comparáveis para inibir a theramutein em um sistema de ensaio da invenção baseado em célula quando comparado a:

a) a capacidade da mesma substância sob condições comparáveis para inibir a prototheramutein; ou

b) a capacidade de uma segunda substância (geralmente
20 um inibidor conhecido de prototheramutein) para inibir a theramutein sob condições comparáveis; ou

c) a capacidade da segunda substância em inibir a prototheramutein sob condições comparáveis.

Quando a comparação é feita entre os efeitos de duas
25 substâncias distintas (testadas individualmente) somente na theramutein, o resultado é denominado uma determinação de **intervalo de especificidade homóloga**.

Como alternativa, quando uma comparação é feita entre os efeitos de duas substâncias distintas (geralmente, mas
30 não sempre), uma das quais é testada na theramutein, e a outra, na prototheramutein, respectivamente, o resultado é denominado determinação de **intervalo de especificidade heteróloga (SG)**. Portanto (a) e (c), conforme acima, são exemplos de determinações de intervalo de especificidade

heteróloga (SG) (embora (a) use a mesma substância em ambas as instâncias), visto que (b) é um exemplo de uma determinação de intervalo de especificidade homóloga.

5 A referência à figura 3 é informativa para entender e elucidar esses conceitos.

As questões análogas se aplicam quando o caso se refere a um ativador. Será imediatamente óbvio ao profissional experiente que o termo "condições comparáveis" inclui o teste de dois compostos diferentes, por exemplo,
10 na mesma concentração (como ao comparar detalhadamente dois compostos relacionados para determinar a potência relativa) ou ao comparar os efeitos de dois compostos diferentes testados em seus respectivos valores IC_{50} na prototheramutein e na theramutein correspondente. O
15 pesquisador experiente reconhecerá facilmente outras variações úteis e condições comparáveis.

Portanto, em uma representação da aplicação desta abordagem, as substâncias que são mais efetivas contra uma theramutein têm um "intervalo de especificidade positiva".
20 Um intervalo de especificidade "zero, nula ou nenhuma" indica que não há diferença mensurável significativa entre o efeito de uma substância na theramutein quando comparada ao seu efeito na prototheramutein (mas esses compostos podem ser muito úteis em sua capacidade de inibir ou ativar
25 uma theramutein e sua prototheramutein correspondente), e um "intervalo de especificidade negativa" indica uma substância que a uma determinada concentração é menos eficaz contra a theramutein citada do que contra a forma da prototheramutein correspondente ou sua forma comparativa da
30 theramutein (como a que pode hospedar uma mutação diferente). Essa última categoria geralmente é de menos interesse do que as categorias anteriores de compostos, exceto no caso em que o composto é tão potente, que seu efeito relativamente menor na theramutein não é de

interesse real a partir da perspectiva da eficácia terapêutica. O pesquisador experiente pode reconhecer facilmente uma variedade de abordagens para quantificar a avaliação do intervalo de especificidade de maneira personalizada às suas necessidades.

A invenção também fornece um meio para identificar compostos que exibem um intervalo de especificidade desejado. Esses compostos podem ser identificados, e sua capacidade em inibir ou ativar a theramutein determinada usando um sistema de ensaio baseado na célula, in vitro em que o efeito de uma substância no funcionamento celular da forma endógena que sofreu mutação da proteína é comparada ao efeito na mesma droga no funcionamento celular de uma forma endógena sem mutação da proteína.

Portanto, o sistema permite a descoberta de compostos capazes de se ligarem a uma Theramutein e exercer um efeito modulador maior no funcionamento celular da theramutein citada do que em sua prototheramutein correspondente. Além disso, o sistema permite a descoberta de compostos capazes de se ligarem a uma theramutein e exercer pelo menos um efeito modulador tão grande ou maior no funcionamento celular de uma theramutein do que os compostos conhecidos anteriormente são capazes de exercer na prototheramutein correspondente. Em uma representação particular da invenção, um composto pode ser triado e identificado para que 1) seja pelo menos tão eficaz contra a theramutein como a droga original é contra a prototheramutein, e/ou 2) seja similarmente eficaz contra a prototheramutein como contra a theramutein (isto é, exiba um intervalo de especificidade pequena ou essencialmente zero).

Em uma representação da invenção, as células que expressam em excesso uma theramutein de interesse são usadas para identificar agentes químicos que são inibidores ou ativadores de (ou seja, que se ligam a e inibem ou que

se ligam a e ativam) no mínimo a theramutein selecionada. Os agentes químicos também podem ser inibidores ou ativadores da prototheramutein ou mesmo outras theramuteins da mesma prototheramutein. Conforme usado aqui, os termos

5 "agente químico" e "composto" são usados de maneira intercambiável, e ambos se referem exclusivamente a substâncias que têm um peso molecular de até, mas não incluindo, 2000 unidades de massa atômica (Daltons). Essas substâncias ocasionalmente são referidas como "moléculas

10 pequenas". Exceto quando especificado de outra maneira, o termo substância, conforme usado aqui, se refere exclusivamente aos agentes/compostos químicos e não se refere a **agentes biológicos**. Conforme usado aqui, "**agentes biológicos**" são moléculas que incluem proteínas,

15 polipeptídeos e ácidos nucleicos e têm pesos moleculares iguais ou superiores a 2000 unidades de massa atômica (Daltons).

Em uma representação da invenção, uma theramutein é selecionada e usada em um sistema de ensaio celular baseado

20 na fenorresposta da presente invenção, destinada a identificar agentes que são inibidores ou ativadores da theramutein. Onde duas ou mais theramuteins distintas se originam da mesma prototheramutein são conhecidas, é preferível selecionar a theramutein mais resistente

25 disponível para uso no sistema de ensaio. Em geral, o grau de resistência de uma theramutein para um determinado agente químico é determinado em relação à sua contraparte sem mutação (prototheramutein), usando a droga que foi primeiramente administrada e conhecida por inibir ou ativar

30 a prototheramutein contra a qual a theramutein "surgiu". Os métodos de determinação do grau de tal resistência, por exemplo, por análise de valores de IC_{50} ou AC_{50} , são bem conhecidos e padrão na arte e não serão reiterados aqui. Entretanto, nenhum relacionamento causal é necessário ou

deve ser concluído entre o tratamento do paciente com um determinado agente terapêutico por si só e a aparência subsequente de uma theramutein. O que é necessário para praticar a invenção é que uma theramutein verdadeira deve
5 ser corretamente selecionada de acordo com as explicações aqui.

Portanto, por exemplo, as mutantes de proteínas conhecidas dirigidas do sítio gerado aleatoriamente que são criadas no laboratório mas que **não** se mostraram
10 clinicamente relevantes não são muteins apropriadas para uso no escopo desta invenção. Essas muteins não seriam classificadas adequadamente como theramuteins.

Por exemplo, em um esforço de obter inibidores potenciais de mutantes de p210^{Bcr-Abl}, Huron et al. (2003)
15 usou uma preparação de c-abl recombinante e fez a triagem de uma série de compostos conhecidos por inibir a atividade de tirosina cinase de c-src. Os autores executaram ensaios de cinase de c-abl em seus compostos e identificaram o composto mais potente como um inibidor 8 nM contra c-abl.
20 Entretanto, quando este composto (PD 166326) foi testado contra várias theramuteins p210^{Bcr-Abl}, ele mostrou atividade contra algumas das mutantes, como p210^{Bcr-Abl-E255K}, mas a theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I} permaneceu 10 vezes mais resistente (Huron et al. 2003, Tabela 3). Além disso, em
25 cada caso, o composto ainda foi notavelmente **menos eficaz** nas theramuteins p210^{Bcr-Abl} do que foi contra o p210^{Bcr-Abl} do tipo selvagem. Quando o composto foi testado contra a atividade da mutante p210^{Bcr-Abl-T315I}, ele não inibiu a atividade em nenhum nível considerável (pág. 1270, coluna
30 esquerda, segundo parágrafo; consulte também a Figura 4). Portanto, o composto divulgado inibiu uma theramutein que é parcialmente resistente a STI-571, mas não apresentou nenhuma atividade contra a mutante T315I de Bcr-AbL, que já se sabia na época que era a theramutein que exibiu mais

resistência a STI-571. Por isso, a metodologia de Huron falhou ao identificar um inibidor efetivo da theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I}.

Entretanto, antes da divulgação desta invenção, incluindo a metodologia detalhada descrita pela primeira vez e também as composições fornecidas aqui, não foi obtido sucesso em nenhum lugar do mundo na identificação de um agente químico, sem citar que uma metodologia que é capaz de identificar um agente químico que iniba efetivamente a theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I} em uma intensidade igual ou superior à de STI-571 é capaz obter em relação à proteína p210^{Bcr-Abl} do tipo selvagem. (Consulte Shah et al, Science, Julho de 2004; OHare et al., Blood, 2004; Tipping et al., Leukemia, 2004; Weisberg et al., Leukemia, 2004).

Não se pode dar ênfase exagerada dizendo que tais compostos seriam imensamente úteis, porque no momento não há nenhuma alternativa para pacientes que progridam para o status resistente a mesilato de imatinib mediado pela theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I}. Uma vez que os pacientes desenvolvem essa resistência, não há nenhum outro tratamento alternativo eficaz e a morte é certa. O método descrito aqui fornece a primeira abordagem relatada para identificar, caracterizar farmacologicamente e sintetizar quimicamente os inibidores eficazes da theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I}. Além disso, o pesquisador experiente reconhecerá imediatamente a aplicabilidade e a generalização de sua abordagem a qualquer theramutein altamente resistente à droga.

Na presente invenção, é usada uma célula de teste que exibe uma característica fenotípica selecionada cuidadosamente (conforme definido abaixo) que está vinculada à presença e à atividade funcional da theramutein de interesse (TOI) em particular na célula sob condições apropriadas. Isso deve ser qualitativamente igual à

característica fenotípica exibida por uma célula que expressa a prototheramuein. Uma característica fenotípica (isto é, uma característica não genotípica da célula) é uma propriedade que é observada (medida), selecionada e/ou

5 definida para uso subsequente em um método de ensaio, conforme descrito aqui. A expressão da característica fenotípica é responsiva à atividade total da theramutein na célula e é um resultado da quantidade absoluta da theramutein e de sua atividade específica. Com frequência,

10 a característica fenotípica é observada como um resultado de níveis elevados de atividade de theramutein e não é aparente nas células que expressam baixas quantidades da theramutein ou baixas quantidades de sua prototheramutein correspondente. Além disso, pode ser sempre demonstrado que

15 a característica fenotípica é modulada ao modular a atividade específica da theramutein com um inibidor ou ativador da theramutein, embora isso nem sempre seja o caso, visto que um inibidor ou ativador da TOI nem sempre pode estar disponível no momento em que o pesquisador

20 experiente encarrega-se de tal projeto. Portanto, com o propósito de definir a característica fenotípica a ser usada subsequentemente com uma determinada célula de teste para fins de ensaio, o pesquisador experiente também poderá usar uma substância capaz de aumentar ou diminuir a

25 expressão de theragene que, por sua vez, leva a aumentos ou reduções do nível da theramutein correspondente. Isso permite que o pesquisador experiente simule os efeitos de determinados tipos de ativadores ou inibidores da theramutein (como um inibidor suicida de theramutein, que é

30 uma classe de agente químico que liga a irreversibilidade e modifica de modo co-valente a TOI, tornando-a permanentemente inativa), sem realmente ter acesso a esse composto, para fins de refinamento da característica fenotípica apropriada para estabelecer subsequentemente um

sistema de ensaio celular útil. Os exemplos conhecidos de uma pessoa de conhecimento comum que seriam úteis para esses fins incluem o uso de oligonucleotídeos de DNA anti-sense, RNAs de pouca interferência, outras metodologias baseadas em interferência de RNA e sistemas de promotor de indução que contêm estruturas de vetor. Dessa maneira, a característica fenotípica selecionada está ligada à atividade da theramutein na célula de teste. Particularmente para theramuteins, a característica fenotípica selecionada geralmente também é exibida por uma célula que expressa em excesso a prototheramutein e essa característica fenotípica é modulada por inibidores ou ativadores conhecidos da prototheramutein.

Uma característica fenotípica é simplesmente uma característica de uma célula além de uma característica genotípica da célula. Exceto para requisitos específicos de uma característica fenotípica definida adequadamente como divulgado aqui para fins de criação de sistemas de ensaio celular, úteis de acordo com as instruções das representações da invenção, nenhuma outra limitação na característica fenotípica de qualquer tipo ou natureza é pretendida ou apropriada para a prática adequada e efetiva da invenção. Na verdade, o profissional experiente deve ser capaz de selecionar qualquer característica da célula que maximize a utilidade de estabelecer o ensaio baseado em célula adequado para suas necessidades. A característica fenotípica pode ser quantitativa ou qualitativa e ser observável ou mensurável diretamente (por exemplo, observável a olho nu ou com um microscópio), mas mais comumente, a característica é medida indiretamente usando equipamento de laboratório automatizado padrão e procedimentos de ensaio que são conhecidos por um especialista na arte. O termo "observável" significa que uma característica pode ser medida ou detectável sob

condições apropriadas por qualquer meio, incluindo o uso de qualquer tipo de instrumentação de laboratório disponível. O termo "detectável" não é o mesmo que "detectado(a)". Uma característica pode ser detectável para um profissional experiente sem ser detectada em qualquer momento, dependendo do modo escolhido pelo pesquisador para designar o sistema de ensaio. Por exemplo, ao procurar ativadores de uma prototheramutein (ou theramutein), pode ser melhor ter a característica fenotípica relevante detectada apenas após a inclusão de um ativador conhecido ou testar a substância capaz de ativar a POI. Isso fornece a capacidade de maximizar a intensidade do sinal gerado pela célula de teste no ensaio.

As características fenotípicas incluem, entre outras, características de crescimento, estado de transformação, estado de diferenciação, estado de fosforilação de substrato, atividade catalítica, fluxo de íon através da membrana celular (cálcio, sódio, cloreto, potássio, íons de hidrogênio, etc.), alterações de pH, flutuações de moléculas do segundo mensageiro ou outra espécie química intracelular como cAMP, fosfoinositídeos, nucleotídeos cíclicos, modulações de expressão de gene e semelhantes. A característica da célula pode ser observável ou mensurável continuamente (por exemplo, a taxa de crescimento de uma célula), ou após um período (por exemplo, densidade terminal de uma cultura celular) ou de maneira transiente (por exemplo, a modulação de uma mutein causa a mudança transiente na fosforilação de um substrato da mutein ou um fluxo transiente em fluxo de íons através da membrana ou elevações ou reduções nos níveis intracelulares de cAMP). Em determinadas representações, uma característica fenotípica pode ser detectada apenas na presença de um modulador da prototheramutein ou theramutein. Nenhuma limitação é determinada em relação a uma característica que

pode ser selecionada para medição. Conforme usados aqui, os termos "característica de uma célula" e "característica fenotípica" e simplesmente "característica", quando usados para se referir à propriedade mensurável em particular da

5 célula intacta ou uma fração subcelular da célula após o tratamento de uma célula de teste com uma substância, são idênticos. Por exemplo, uma característica fenotípica pode ser a formação de foco que se torna observável quando uma célula que expressa em excesso uma proteína selecionada é

10 cultivada na presença de um ativador da proteína ou pode ser um aumento ou redução transiente no nível de um metabólito ou íon intracelular, como cAMP, cálcio, cloreto de sódio, potássio, lítio, fosfatidilinositol, cGMP, bicarbonato, etc. É óbvio a uma pessoa de conhecimento

15 comum na arte que depois de uma célula ser exposta a uma substância de teste, a característica medida (analisada) pode ser determinada em uma fração subcelular da célula. Entretanto, o tratamento inicial da célula com uma substância, que faz com que a substância entre em contato

20 com a célula, deve ser desempenhado na célula intacta, não em uma fração subcelular.

A característica selecionada para medição dentro da célula não deve ser uma propriedade física ou química intrínseca da theramutein ou da prototheramutein (como a

25 simples quantidade (massa) da proteína dentro da célula), mas deve ser uma característica que resulte da atividade da theramutein dentro da célula, afetando uma característica da célula que é distinta da própria theramutein, conforme descrito detalhadamente acima. Por exemplo, onde a

30 theramutein é uma proteína cinase que é capaz de passar por autofosforilação, um processo pelo qual a enzima é capaz de catalisar a fosforilação dela mesma pela transferência de um grupo de fosfatos de terminal de ATP para si própria, NÃO seria apropriado selecionar o estado de fosforilação da

TOI como uma característica fenotípica apropriada da célula para a medição. Isso ocorre porque esse tipo de característica não reflete a atividade da TOI em outros componentes celulares. Como o pesquisador experiente sabe, a autofosforilação não é necessariamente o reflexo da atividade de uma proteína cinase em uma célula, visto que as mutantes de proteína cinases são conhecidas por reter a atividade enzimática suficiente para passar por autofosforilação, ainda que percam a capacidade de empenhar os eventos de transdução dentro da célula. O documento clássico de White et al. (1988) é educacional e digno de nota a esse respeito.

O termo "característica fenotípica responsiva" significa que uma característica da célula que é responsiva para inibidores ou ativadores de uma determinada proteína (incluindo, por exemplo, uma prototheramutein ou theramutein). O termo "agente terapêutico conhecido" é definido como qualquer agente que tenha sido administrado a um ser humano para tratamento de uma doença em um país do mundo.

Uma característica fenotípica útil, conforme exemplificado aqui, em associação com p210^{Bcr-Abl} e suas theramuteins, é a desregulação do crescimento e da proliferação da célula. É notado que o mesmo ensaio ou similar pode ser apropriado para uso com muitas proteínas diferentes de interesse. Por exemplo, desregulações de crescimento, proliferação e/ou diferenciação são características fenotípicas comuns que podem resultar na expressão em excesso de uma variedade de proteínas celulares diferentes. É uma instrução importante desta invenção que ao expressar em excesso uma proteína selecionada para obter a aparência de uma característica fenotípica, a característica se torna vinculada à presença, quantidade e atividade específica dessa proteína

selecionada sob condições adequadas, e essa vinculação permite que o pesquisador experiente identifique os inibidores ou ativadores de uma theramutein de interesse (TOI) conforme desejado. Portanto, a característica fenotípica é responsiva para alterações no nível e/ou atividade específica da proteína selecionada. Essa característica fenotípica responsiva é citada aqui como "**fenorresposta**", e a concepção e o reconhecimento dessa propriedade altamente útil de uma célula representam um dos avanços consideráveis dessa invenção em relação à arte antecedente, incluindo o trabalho original anterior do próprio Requerente na área geral de ensaios baseados em célula (Patentes Norte-americanas Nos. 4.490.281; 5.266.464; 5.688.655; 5.877.007). A identificação e a seleção da fenorresposta fornecem ao pesquisador experiente um sistema de ensaio celular que é extremamente sensível em termos de sua capacidade de identificar inibidores ou ativadores da TOI e, portanto, identifica os agentes químicos com um grau muito mais elevado de garantia do que qualquer outro método de ensaio relacionado divulgado na arte antecedente.

Embora nem sempre necessário, será sempre vantajoso empregar células que expressem níveis elevados da theramutein e selecionar uma característica fenotípica que resulte de expressão em excesso da theramutein. Isso ocorre porque as características fenotípicas vinculadas ao funcionamento da theramutein geralmente se tornam mais distinguíveis (mais fáceis de medir) quando uma theramutein é expressada em excesso em um nível maior. Além disso, as fenorrespostas observadas em resposta aos moduladores da theramutein são sempre ampliadas quando o nível funcional da theramutein é elevado. Expressada de outra maneira, a fenorresposta observada nas células que expressam em excesso a theramutein é particularmente sensível aos

moduladores da theramutein.

Preferencialmente, a theramutein é firmemente expressada em uma célula de teste. A expressão estável resulta em um nível da theramutein na célula que permanece relativamente inalterada durante o curso de um ensaio. Por exemplo, o estímulo ou a ativação de um componente de um caminho de sinalização pode ser seguido por um período imune durante o qual a sinalização é inibida em razão da regulação para baixo do componente. Para theramuteins da invenção, tal regulação para baixo é geralmente superada o bastante pela expressão em excesso artificialmente da theramutein. Expressada de outra maneira, a expressão é suficientemente mantida de modo que as alterações em uma característica fenotípica observadas durante o curso de um ensaio ocorrem em razão principalmente da inibição ou da ativação da theramutein, e não de uma alteração em seu nível, mesmo que a modulação para baixo da theramutein ocorra subsequente. Por esses motivos, embora a expressão estável da theramutein seja preferida, a transfecção após a expressão transiente da theramutein pode ser empregada, desde que a característica fenotípica selecionada seja mensurável, e a duração do sistema de ensaio seja breve em relação ao declínio progressivo nos níveis da theramutein expressada de maneira transiente que é esperada nesses sistemas com o passar do tempo. Por esses motivos, a expressão de maneira estável das linhas de célula são preferidas (patente norte-americana n°. 4.980.281).

Um método de triagem de droga preferencial da presente invenção envolve o seguinte:

1) Identificação de uma theramutein para a qual um novo inibidor ou ativador é pretendido. A identificação de uma theramutein apropriada pode ser desempenhada usando técnicas padrão (Consulte, Gorre et al., Science, 2001;

consulte também PCT/US02/18729). Resumindo, os pacientes que participaram de um tratamento efetivo terapeuticamente usando um ativador ou inibidor de uma prototheramutein conhecida ou suspeita e que tenham mostrado
5 subsequêntemente sinais clínicos e sintomas consistentes com a reincidência da doença são identificados, e as amostras de célula ou de tecido derivadas desses pacientes são obtidas. Usando as técnicas laboratoriais padrão como RT-PCR, a seqüência da prototheramutein é determinada e
10 comparada à seqüência de ácido nucléico determinada anteriormente da seqüência de gene ou cDNA de prototheramutein conhecida. As mutações, se presentes, são identificadas e correlacionadas com a resistência funcional da função da prototheramutein nos sistemas de ensaios
15 baseados em célula ou, mais comumente, livres de célula novamente usando a metodologia padrão. Uma vez que as mutações que induzem à resistência sejam confirmadas, em seguida, uma ou mais mutantes confirmadas consistem em uma theramutein que pode ser usada nos métodos subsequêntes
20 conforme descritos aqui.

2) Provisão de uma célula de teste que expressa uma theramutein de interesse e exibe uma característica fenotípica observável (mensurável) que foi previamente considerada responsiva para inibidores ou ativadores da
25 theramutein ou, mais comumente, a prototheramutein correspondente. Esse tipo de característica fenotípica que se mostrou anteriormente responsivo aos inibidores ou ativadores da theramutein de interesse (TOI, theramutein of interest), e/ou a prototheramutein de interesse (pTOI, prototheramutein of interest) é definido aqui como
30 "fenorresposta". Uma representação desta invenção é o uso definitivo da fenorresposta para a finalidade de identificar compostos que são provavelmente os inibidores ou os ativadores da TOI. Isso pode ser obtido por meio do

uso de uma triagem de alto rendimento, usando uma linha de célula que produz muito uma determinada TOI e para a qual uma fenorresposta apropriada foi identificada e caracterizada. Alternativamente, pode ser usada uma triagem primária de alto rendimento usando-se uma característica fenotípica mais genérica de uma linha de célula (que não é qualificada como uma fenorresposta de acordo com as instruções fornecidas aqui) e, em seguida usando-se uma triagem secundária de acordo com as instruções fornecidas aqui para distinguir entre os compostos que são "acertos" de positivo verdadeiro, ou seja, inibidores ou ativadores da theramutein de interesse, de compostos falso positivos que não são inibidores ou ativadores da theramutein de interesse. Em uma representação, uma célula é selecionada para que expresse naturalmente a theramutein de modo que uma característica fenotípica responsiva esteja presente sob condições de cultura adequadas que sejam óbvias a uma pessoa de conhecimento comum na arte. Em outras representações, a theramutein é expressada em excesso, em alguns casos em uma célula de hospedagem que não expressa a theramutein. Isso geralmente envolve a construção de um vetor de expressão do qual a theramutein pode ser introduzida em uma célula de hospedagem adequada e expressada em excesso, usando os sistemas e a metodologia de vetor padrão. (Gorre et al., 2001; Housey et al., 1988). Em uma representação, a expressão em excesso resulta em um nível da theramutein que é, no mínimo, cerca de 3 vezes a quantidade da proteína geralmente presente em uma célula. Alternativamente, a quantidade é, no mínimo, cerca de 10 vezes a quantidade geralmente presente em uma célula. Em outra representação, a quantia é, no mínimo, cerca de 20 vezes ou mais, preferencialmente, pelo menos 50 vezes, a quantia geralmente presente na célula.

3) Provisão de uma célula de controle que expressa a

prototheramutein correspondente para a theramutein de interesse. Como algumas das muteins descritas aqui também são enzimas, elas geralmente retêm a atividade catalítica e, portanto, a célula de controle geralmente exibe consideravelmente a mesma característica fenotípica como célula de teste. Entretanto, a característica fenotípica não precisa ser quantitativamente parecida nas duas células. Por exemplo, uma mutação que leva à reativação da prototheramutein também pode aumentar, diminuir ou afetar sua atividade específica em relação a um ou mais substratos na célula. Como resultado, ela pode exibir a característica fenotípica em um nível maior ou menor. Portanto, pode ser desejável em alguns casos ajustar a expressão de uma ou das duas, prototheramutein e theramutein, de modo que as células de teste e de controle exibam uma característica fenotípica para aproximadamente o mesmo grau. Isso pode ser feito, por exemplo, ao expressar as proteínas dos promotores cuja atividade pode ser ajustada ao ajustar a quantidade do indutor presente, todas usando metodologia padrão (consulte, por exemplo, Sambrook et al. 1989 e 2001).

Ficará óbvio para uma pessoa de conhecimento comum na arte que uma fenorresposta definida de maneira adequada pode ser quantitativamente diferente entre as linhas de célula que expressam prototheramutein e theramutein como resultado de diferenças na atividade específica (se houver) entre a theramutein e sua prototheramutein correspondente. As mutações que induzem a theramutein podem aumentar ou diminuir a atividade específica da theramutein citada em relação à prototheramutein correspondente. Ao comparar uma célula de expressão de theramutein a uma linha de célula de expressão de prototheramutein, é preferível que a fenorresposta selecionada seja qualitativamente a mesma nos dois tipos de célula. Portanto, o pesquisador experiente

pode optar por normalizar a atividade da linha de célula que expressa a theramutein para a linha de célula que expressa a prototheramutein, ou vice-versa. Esses métodos de normalização são padrão na arte. Consulte, por exemplo, 5 Bolstad et al. (2003).

Como alternativa, o pesquisador experiente também pode usar células hospedeiras não modificadas ou células hospedeiras que hospedam somente o vetor de expressão como células de controle para determinados procedimentos 10 experimentais. (As células hospedeiras são as células nas quais um vetor de expressão que codifica a theramutein foi introduzido para gerar as células de teste.) Esse pode ser o caso em que o pesquisador é o único interessado em identificar o inibidor ou ativador específico da 15 theramutein de interesse, sem considerar se o composto citado também é eficaz ou não contra a prototheramutein de interesse (pTOI).

4) As células de teste e de controle são mantidas ou propagadas (embora não necessariamente ao mesmo tempo) no 20 meio de crescimento (ou mesmo em animais intactos), sob condições adequadas como a que a fenorresposta pode ser expressada e analisada. As células de controle que expressam a prototheramutein podem ser tratadas com um modulador conhecido da prototheramutein, ou com uma 25 substância de teste, e as células de teste são tratadas com compostos de teste para determinar se são ativas contra a theramutein, quando medidas pela capacidade das substâncias citadas em modular a fenorresposta da maneira esperada. Como alternativa, as células de controle que não expressam 30 a prototheramutein também podem ser substituídas, dependendo da fenorresposta em particular que o pesquisador experiente optou por estudar. As substâncias podem ser analisadas nas células de teste e, opcionalmente, nas células de controle ao mesmo tempo, ou em outro momento, e

os resultados, comparados.

Em uma representação da invenção, substâncias que estão ativas em relação às células de teste podem ser rapidamente identificadas por sua capacidade de modular a
5 fenorresposta das células de teste da mesma maneira que, por exemplo, o modulador conhecido da prototheramutein altera a fenorresposta das células de controle que expressam a prototheramutein. Em outra representação, as substâncias ativas podem ser identificadas por sua
10 capacidade de modular a atividade da theramutein nas células de teste, embora tenham pouco ou nenhum efeito nas células de controle não modificadas (prototheramutein e/ou theramutein). O pesquisador experiente notará prontamente as muitas variações desta abordagem que pode ser usada para
15 identificar, por exemplo, moduladores que sejam mais eficazes contra a theramutein ou que sejam igualmente eficazes contra a prototheramutein e uma ou mais theramuteins específicas correspondentes.

Outras fenorrespostas podem ser observadas e/ou
20 medidas e incluir, por exemplo, a detecção de substratos da prototheramutein e a detecção de alterações de expressão do gene que são reguladas pela atividade da theramutein. Em termos mais simples, qualquer característica da célula que o pesquisador experiente tiver anteriormente correlacionado
25 com a atividade funcional da theramutein pode ser adequada para uso com esses métodos. Entretanto, ao selecionar uma determinada característica, o pesquisador experiente deve primeiramente verificar se a característica citada atende os critérios de ser uma fenorresposta de acordo com as
30 instruções apresentadas detalhadamente aqui. O pesquisador experiente também pode normalizar a fenorresposta com as células que expressam theramutein para as das células que expressam prototheramutein.

As características adequadas para detecção podem ser

medidas por uma variedade de métodos muito bem conhecidos por um especialista na arte. Tais métodos incluem, entre outros, a detecção de fluorescência de proteínas rotuladas adequadamente (FACS), a imunohistoquímica (IHC) para
5 detecção da expressão da proteína, os ensaios de ligação de radioligando competitivo, as técnicas de borrão de matriz sólida, como técnicas "Northern", "Southern" e "Western blot" de extratos de célula, reação em cadeia por polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), testes
10 imunoenzimáticos (ELISA), testes de fosforilação, testes de retardo de gel, perturbações potenciais da membrana e similares. A característica fenotípica relevante pode ser detectada na célula intacta após o tratamento com uma substância de teste, ou alternativamente, em uma fração
15 subcelular da célula após o tratamento da célula intacta com uma substância de teste.

Uma vez que os compostos sejam identificados para que tenham o efeito desejado nas células de teste que expressam theramutein, pode ser desejável (mas não necessário)
20 verificar independentemente se os compostos identificados exercem seus efeitos na theramutein por meio de um mecanismo de ligação direta, ou seja, se os compostos atendem os critérios de serem inibidores ou ativadores (conforme desejado) da theramutein de acordo com as
25 instruções da invenção (as definições dos termos "ativador" e "inibidor" são explicados ao leitor conforme mencionado anteriormente). Isso pode ser obtido com vários testes de ligação padrão que são conhecidos por uma pessoa de conhecimento comum na arte, envolvendo as amostras de
30 proteína purificada ou os testes de ligação celular intactos, usando células transfectadas com a prototheramutein ou theramutein apropriadas juntas com os controles apropriados conforme decretado por métodos científicos apresentados. Visto que tais métodos são bem

estabelecidos na arte, eles não serão reiterados aqui. Vários textos de referência discutem amplamente tais técnicas (consulte, por exemplo, Foreman e Johansen, 2002; Enna SJ. et al. (1991) Current Protocols in Pharmacology, Wiley & Sons, Incorporated; Bonifacino, J.S. et al. (1999) Current Protocols in Cell Biology, Wiley & Sons, Incorporated). Consulte também Housey, G.M. 1988, Capítulos 4, e referências; consulte também Horowitz et al., 1981.

Em uma representação particular da invenção, o método é usado para identificar substâncias que são inibidoras da theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I}. A protheramutein e a theramutein são cada uma expressada em células Ba/F3 (murinas) usando metodologia padrão, e as fenorrespostas que são observadas são características de crescimento (densidade da célula terminal para uma cultura de célula definida cuidadosamente e crescimento na ausência da interleucina-3 (IL-3). Células hospedeiras não modificadas, ou células hospedeiras que contêm somente o vetor de expressão ou ambos, também pode ser opcionalmente usadas. Ainda em outra representação, as células de teste sozinhas podem ser usadas com ou sem referência a um inibidor ou ativador conhecido.

Outro teste útil é a determinação do estado de fosforilação de um substrato direto de p210^{Bcr-Abl-315I}. Tal substrato é Crkl (Gorre et al., Science 293:876-80 (2001)), uma proteína adaptadora que media a conexão entre a Bcr-Abl e Ras. O estado de fosforilação de CRKL é representante da atividade de sinalização de p210^{Bcr-Abl} em uma célula. Outro substrato de fluxo descendente é p62DOK. Qualquer substrato seria suficiente para esses fins, desde que a fosforilação do substrato citado ocorresse dentro da célula e não fosse simplesmente um evento de autofosforilação da TOI ou PTOI, conforme descrito acima. Outros componentes em cascata da transdução de sinal também podem se monitorados, incluindo as cinases da família src, STAT5, Cinase PD, cinase raf,

RAS, MEK, ERK1 e ERK2, JNK1, 2 e 3, MLK1, 2 e 3, MKK4, MKK7, AKT, mTOR, HSP90 e outros.

Conforme exemplificados aqui, os inibidores da theramutein T315I foram identificados. Além disso, esses
5 inibidores também são ativos em níveis diferentes em relação à prototheramutein p210^{Bcr-Abl-wt} do tipo selvagem.

De acordo com a presente invenção, uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos que modulam
a atividade funcional de uma theramutein p210^{Bcr-Abl} é
10 administrada em um mamífero que necessita dela. O termo
"administração", conforme usado aqui, significa aplicar os
compostos da presente invenção em um mamífero por qualquer
método que possa atingir o resultado pretendido. Eles podem
ser administrados, por exemplo, por via oral, parenteral,
15 (intravenosa ou intramuscular), tópica, transdérmica ou por
inalação. O termo "mamífero", conforme usado aqui, inclui,
entre outros, seres humanos, animais de laboratório,
animais domésticos e animais de fazenda. "Quantidade
efetiva terapeuticamente" significa uma quantidade de um
20 composto que, ao ser administrado a um mamífero é efetivo
na produção do efeito terapêutico desejado, como inibição
da atividade da cinase, inibição do crescimento e da
divisão da célula cancerosa, etc.

A invenção fornece um método de tratamento de doença
25 em um mamífero, administrada ao mamífero uma quantidade
eficaz de um modulador de uma theramutein. Doenças a serem
tratadas de acordo com a presente invenção incluem, entre
outras, neoplasia recorrente ou outras enfermidades
proliferativas que se tornaram resistentes às drogas
30 administradas anteriormente. O método também é útil para
superar a variação entre os indivíduos em relação à
suscetibilidade ao tratamento com a droga que resulta de
diferenças alélicas entre os alvos da terapia. Por exemplo,
a função de tirosina cinase de p210^{Bcr-Abl} que sinaliza em

CML foi extensivamente demonstrada, pois tem a função de theramuteins de p210^{Bcr-Abl} na recorrência resistente à droga de CML. Além disso, as diferentes muteins de p210^{Bcr-Abl} apresentam sensibilidade variável aos inibidores de p210^{Bcr-Abl}. Embora algumas theramuteins surjam durante a terapia com a droga, outras podem preexistir na população. Esses últimos exemplos não serão reconhecidos como theramuteins até esse momento, pois o estado da doença prossegue e é seguido pelo tratamento com uma classe conhecida de agentes terapêuticos. Somente após o tratamento citado, tais theramuteins preexistentes se revelarão clinicamente significativas em termos de não responsividade que leva à progressão da doença no paciente hospedeiro da theramutein.

Em uma representação da invenção, os moduladores da theramutein são administrados em combinação com um ou mais agentes antineoplásicos. Qualquer agente antineoplásico adequado pode ser usado, como um agente quimioterápico, sua radiação ou combinações. O agente antineoplásico pode ser um agente de alquilação ou um antimetabólito. Exemplos de agentes de alquilação incluem, entre outros, cisplatina, ciclofosfamida, melfalan e dacarbazina. Exemplos de antimetabólitos incluem, entre outros, doxorubicin, daunorubicin e paclitaxel, gemcitabine e irinotecan de inibidores de topoisomerase (CPT-11), aminocamptothecin, camptothecin, DX-8951f, topotecan (inibidor de topoisomerase I) e etoposide (VP-16; inibidor de topoisomerase II) e teniposide (VM-26; inibidor de topoisomerase II). Quando um agente antineoplásico é radiação, a origem da radiação pode ser externa (terapia de radiação de feixe externo - EBRT) ou interna (braquioterapia - BT) para o paciente em tratamento. A dose de agente antineoplásico administrada depende de vários fatores, inclusive, por exemplo, o tipo de agente, o tipo e a gravidade do tumor sendo tratado e a via de administração

do agente. Entretanto, deve ser enfatizado que a presente invenção não está limitada a nenhuma dose, via de administração ou combinação de agentes quimioterápicos ou outro controle terapêutico em particular que seja combinado com a administração de moduladores de theramutein.

Os agentes antineoplásicos que são atualmente conhecidos na arte ou em avaliação podem ser agrupados em várias classes, incluindo, por exemplo, inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibióticos de intercalação, inibidores de fator de crescimento, inibidores de ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, agentes anti-sobrevivência, modificadores de resposta biológica, agentes anti-hormônio e antiangiogênese, todos dos quais podendo ser administrados com inibidores ou ativadores de theramuteins.

Um modulador de uma theramutein pode ser administrado com anticorpos que neutralizam outros receptores envolvidos no crescimento do tumor. Além disso, um modulador de uma theramutein pode ser administrado com um composto que modula um componente de um caminho de transdução de sinal, preferencialmente um componente do caminho de transdução de sinal em que a theramutein está ativa e que é comum para um ou mais caminhos de transdução de sinal. Em uma representação da invenção, um modulador de theramutein é usado em combinação com um antagonista receptor que se liga especificamente ao Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor). Particularmente preferidas são as proteínas de ligação de antígeno que se ligam ao domínio extracelular de EGFR e bloqueiam a ligação de um ou mais desses ligandos e/ou neutralizam a ativação induzida por ligando do EGFR. Um antagonista EGFR pode ser um anticorpo que se liga ao EGFR ou um ligando de EGFR e inibe a ligação de EGFR a seu ligando. Os ligandos para EGFR incluem, por exemplo, EGF,

TGF- α , anfiregulin, EGF de ligação de heparina (HB-EGF) e betacelulin. O EGF e o TGF- α são considerados os principais ligandos endógenos que resultam em estímulo mediado por EGFR, embora TGF- α tenha se mostrado mais potente ao
5 promover a angiogênese. Deve ser notado que o antagonista EGFR pode se ligar externamente à parte extracelular de EGFR, que pode ou não inibir a ligação do ligando ou internamente ao domínio da tirosina cinase no caso de agentes químicos. Exemplos de antagonistas EGFR que ligam
10 EGFR incluem, entre outros, agentes biológicos como anticorpos (e seus equivalentes funcionais) específicos para EGFR e agentes químicos (moléculas pequenas), como inibidores sintéticos de cinase que atuam diretamente no domínio citoplásmico de EGFR.

15 Outros exemplos de receptores do fator de crescimento envolvidos na tumorigênese são os receptores para o fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1 e VEGFR-2), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR), fator de crescimento de nervos (NGFR), fator de crescimento de
20 fibroblasto (FGFR) e outros.

Em uma terapia de combinação, o inibidor de theramutein é administrado antes, durante ou depois do início da terapia com outro agente e também como sua combinação, ou seja, antes e durante, antes e depois,
25 durante e depois ou antes, durante e depois de iniciar a terapia com agente antineoplásico. Por exemplo, o inibidor de theramutein pode ser administrado entre 1 e 30 dias, preferencialmente, 3 e 20 dias, mais preferencialmente entre 5 e 12 dias, antes de iniciar a terapia com radiação.
30 Em uma representação preferencial da invenção, a quimioterapia é administrada antes de, simultaneamente com ou, mais preferencialmente, após a terapia com anticorpo.

Na presente invenção, qualquer método ou via adequada pode ser usada para administrar os inibidores de

theramutein da invenção e, opcionalmente, co-administrar os agentes antineoplásicos e/ou antagonistas de outros receptores. Os regimes com agente antineoplásico usados de acordo com a invenção incluem qualquer regime em que se
5 acredita ser adequado para o tratamento da condição neoplástica do paciente. Diferentes malignidades podem requerer o uso de anticorpos antitumorais específicos e agentes antineoplásicos específicos que serão determinados com base de paciente para paciente. As vias de
10 administração incluem, por exemplo, administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular. A dose de agente antineoplásico administrada depende de vários fatores, inclusive, por exemplo, o tipo de agente, o tipo e a gravidade do tumor sendo tratado e a via de
15 administração do agente. Contudo, deve ser enfatizado que a presente invenção não está limitada a nenhum método ou via de administração em particular.

Os portadores adequados incluem, por exemplo, um ou mais entre água, salina, fosfato, salina tamponada de
20 fosfato, dextrose, glicerol, etanol e similares, bem como suas combinações. Os portadores podem consistir em quantidades menores de substâncias auxiliares, como agentes umectantes e emulsificantes, conservantes e tampões, que podem aprimorar o tempo de vida ou eficácia do modulador de
25 theramutein como ingrediente ativo. As composições podem, como é bem conhecido na arte, serem formuladas de modo a fornecer liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após a administração a um mamífero.

As composições desta invenção podem ser de várias
30 formas. Elas incluem, por exemplo, formas de dosagem sólida, semi-sólida e líquida, como tabletes, pílulas, pós, soluções líquidas, dispersões ou suspensões, lipossomos, supositórios, soluções injetáveis e de infusão. A forma preferida depende do modo pretendido de administração e da

aplicação terapêutica.

Essas composições da presente invenção são preparadas de uma maneira bem conhecida na arte farmacêutica. Na fabricação da composição, o ingrediente ativo será
5 geralmente misturado com um portador que pode, por exemplo, estar na forma de uma cápsula, sachê, papel ou outro contêiner. Quando o portador atua como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido, que atua como um veículo, um excipiente ou um meio para o
10 ingrediente ativo. Portanto, a composição pode estar na forma de tabletes, pastilhas, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10% por peso do composto ativo, cápsulas de gelatina maleável ou dura,
15 supositórios, soluções de injeção, suspensões, pós-embalados estéreis e como um adesivo tópico.

Deve ser notado que os métodos e as composições da presente invenção podem ser administradas a qualquer mamífero adequado, como coelho, ratazana ou camundongo.
20 Mais preferencialmente, o mamífero deve ser um ser humano.

Os compostos, de acordo com a invenção também podem estar presentes como sais. No contexto da invenção, a preferência é dada aos sais aceitáveis farmacêuticamente. Os sais aceitáveis farmacêuticamente se referem a um sal de
25 adição de ácido ou um sal de adição básica de um composto da invenção em que o íon do contador resultante é entendido na arte como geralmente aceitável para usos farmacêuticos. Os sais aceitáveis farmacêuticamente podem ser sais dos compostos, de acordo com a invenção com ácidos inorgânicos
30 ou orgânicos. A preferência é dada aos sais com ácidos inorgânicos, como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico ou aos sais com ácidos carboxílicos orgânicos ou sulfônicos, como, por exemplo, ácido acético, ácido maléico, ácido fumárico,

ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzóico ou ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido fenilsulfônico, ácido toluenosulfônico ou ácido naftalenodisulfônico. Os sais
5 aceitáveis farmacêuticamente também podem ser metal ou sais de amônia dos compostos, de acordo com a invenção. Preferência particular é dada a, por exemplo, sódio, potássio, sais de magnésio ou cálcio e também sais de amônio que são derivados de amônia ou aminas orgânicas,
10 como, por exemplo, etilamina, di- ou trietilamina, di- ou trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina, etilenodiamina ou 2-feniletilamina. (consulte Bhadra et al. J Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19).

Em toda esta aplicação, várias publicações, textos de
15 referência, livros de texto, manuais técnicos, patentes e aplicações de patente foram consultados. As instruções e divulgações dessas publicações, patentes e requerimentos de patente em sua totalidade estão incluídas aqui para referência neste requerimento para descrever de maneira
20 mais ampla o que há de mais recente na área à qual esta invenção pertence.

Deve ser compreendido e esperado que variações nos princípios da invenção divulgada aqui podem ser feitas por um especialista na arte e essas modificações devem ser
25 incluídas no escopo da presente invenção.

Os exemplos a seguir ilustram também a invenção, mas não devem ser interpretados como limitadores do escopo da invenção. Descrições detalhadas de métodos convencionais, como os empregados na construção de vetores e plasmídeos, a
30 inserção de genes que codificam os polipeptídeos nesses vetores e plasmídeos, a introdução de plasmídeos nas células hospedeiras e a expressão e a determinação dos genes e produtos dos genes, podem ser obtidas em várias publicações, incluindo Sambrook, J et al., (1989) Molecular

Cloning: A Laboratory Manual, 2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press; Coligan, J. et al. (1994) Current Protocols in Immunology, Wiley & Sons, Incorporated; Enna, S.J. et al. (1991) Current Protocols in Pharmacology, Wiley & Sons, Bonifacino, J.S. et al. (1999) Current Protocols in Cell Biology, Wiley & Sons e Patente norte-americana 4.980.281. Todas as referências mencionadas aqui estão incluídas integralmente.

Exemplos

10 Deve ser compreendido e esperado que variações nos princípios da invenção divulgada aqui possam ser feitas por um especialista na arte, e essas modificações devam ser incluídas no escopo da presente invenção.

Os exemplos a seguir da invenção são explicados para 15 ilustrar a invenção e não devem ser interpretados como limitadores da invenção.

EXEMPLO 1: IDENTIFICAÇÃO DE UM MODULADOR DE THERAMUTEIN

p210^{Bcr-Abl-T315I} é uma theramutein da proteína p210Bcr-Abl (p210^{Bcr-Abl}) que é resistente à inibição por imatinib 20 mesilato (Gleevec, STI-571). A modulação na posição 315 converte uma treonina em um resíduo de isoleucina e é uma das várias mutações observadas entre pacientes resistentes ou reincidentes. Entretanto, essa mutante em particular é a theramutein mais resistente já identificada.

25 Uma fenorresposta foi determinada para uma linha de célula Ba/F3 projetada para expressar em excesso a theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I}. A fenorresposta foi determinada em relação às células Ba/F3 não transformadas e células Ba/F3 que expressam a prototheramutein p210^{Bcr-Abl-wt}. A 30 fenorresposta era a capacidade das mutantes T315I de crescer a uma densidade de saturação de célula mais elevada sob condições de cultura análoga, quando comparada à linha de célula Ba/F3 não transformada de controle e crescer na ausência de interleucina 3 (IL-3), que é necessária para

manutenção da linha de célula Ba/F3 não transformada de controle. A fenorresposta foi definida e caracterizada de acordo com as explicações fornecidas acima.

O sistema de detecção usado foi um sistema de geração
5 de imagem e contagem de célula de alta velocidade em que
volumes de amostra de 3 μ l de células foram seqüencialmente
injetados por meio de uma microcélula ótica de 5 μ l, com
imagem gerada digitalmente e armazenada eletronicamente,
varrida e, em seguida contada, todas em um sistema de
10 controle baseado em microcomputador. O sistema tem a
capacidade de executar contagens de célula diretas em
amostra de culturas pequenas como 500 μ l e fornece
contagens totais significativas estatisticamente a partir
de amostras de cultura que contêm apenas 12.500 células.
15 Todas as figuras que exibem as análises de contagem e
viabilidade de célula usaram este sistema para obtenção e
análise de dados. Simultaneamente com a contagem de célula
executada, o sistema também é capaz de determinar a
viabilidade da célula ao distinguir células contatadas e
20 com imagem gerada que tenham excluído por azul tripan
(contatadas como células "viáveis") a partir de células que
tenham usado a coloração de azul tripan (contadas como
células "não viáveis"). A injeção de azul tripan na amostra
celular ocorre imediatamente antes da amostra ser
25 seqüencialmente injetada na microcélula para contagem de
célula e geração de célula simultânea.

O sistema pode ser integrado no fluxo de trabalho de
dispositivos de triagem de alto rendimento para fornecer um
sistema de análise de contagem e viabilidade de célula
30 sensível e preciso, mais confiável e menos propenso a
efeitos confusos de análises celulares baseadas na
viabilidade metabólica como XTT ou Alamar azul.

Inicialmente, aproximadamente 113.000 compostos foram
triados em concentrações geralmente de 10 a 20 μ M para

identificar um subconjunto que era capaz de afetar o crescimento de células Ba/F3 (células Ba/F3 T315I) que expressavam em excesso a theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I} por qualquer meio.

5 Um total de aproximadamente 11.760 compostos apresentaram inibição de crescimento acima de 50%, o que foi considerado correspondente a aproximadamente 4.500 classes químicas distintas. O novo teste desses compostos com a mesma linha de célula produziu um banco de dados de
10 responsividade composta que foi classificado, e a classificação foi ordenada de acordo com os compostos que exibem a inibição de crescimento geral mais elevado. Deste banco de dados com classificação ordenada, os compostos de pontuação 130 (com base no grau mais alto de inibição de
15 crescimento observou nas concentrações inferiores que os compostos foram testados) passaram por nova triagem em um sistema de análise baseada em célula definida usando Ba/F3 T315I como células de teste e Ba/F3 de tipo selvagem como células de controle de acordo com os métodos da presente
20 invenção. Compostos de interesse foram aqueles que inibiram o crescimento das células Ba/F3 que expressam a theramutein p210^{Bcr-Abl-T315I} relativa às células Ba/F3 de tipo selvagem não transformadas. Seis compostos foram identificados e preencheram os critérios desejados e alguns desses
25 compostos foram analisados com mais detalhes usando também as células Ba/F3 p210^{Bcr-Abl-wt} (células Ba/F3 P210). Um composto estava indisponível para teste adicional em razão da falta de disponibilidade do material adicional do fornecedor químico. Os cinco compostos restantes foram
30 avaliados independentemente em análises adicionais baseadas na célula, usando as linhas de célula citadas anteriormente e também em uma análise de proteína cinase purificada sem de célula, usando fragmentos de domínio de cinase de 120 kd humanos produzidos de maneira recombinante, isolados do

domínio de cinase mutante de P210 Bcr-Abl do tipo selvagem e também P210 T315I.

5 Todos os cinco compostos inibiram a atividade de 120 Kd de p210^{Bcr-Abl-T315I}, de acordo com a medição por inibição de atividade de autofosforilação, conforme mostrado na Figura 4. Portanto, dos seis compostos de pontuação mais alta entre mais de 113.000 compostos que passaram por triagem, pelo menos cinco desses seis inibiram diretamente a mutante p210^{Bcr-Abl-T315I} diretamente. Vale a pena observar
10 que o composto 5 aparenta distribuir a faixa de proteína recombinante no gel da página de SDS. Os TMs também ficaram evidentes no gel de mancha prateada (dados não mostrados). É possível que este composto possa realmente ser um inibidor "suicida" que é capaz de fazer ligação cruzada de
15 maneira covalente da POI para inibir permanentemente sua atividade, mas isso exigirá estudos adicionais.

Usados juntos, as explicações e os resultados descritos aqui fornecem prova conclusiva de que o sistema é capaz de identificar os inibidores ou os ativadores da
20 theramutein selecionada, e os pesquisadores experientes reconhecerão imediatamente que esse tipo de sistema pode ser facilmente aplicado a qualquer outra theramutein ou outra proteína com apenas modificações óbvias menores.

Exemplos representantes dos resultados de análise
25 baseados na célula demonstrando inibição seletiva de crescimento da linha de célula BA/F3 T315I em relação às células Ba/F3 não transformadas do tipo selvagem são mostrados nas Figuras 1 e 2. Os compostos inibiram o crescimento e reduziram a viabilidade das células
30 expressando a theramutein T315I em concentrações sob as quais o crescimento e a viabilidade das células não transformadas Ba/F3 do tipo selvagem (não expressando p210^{Bcr-Abl-wt} nem p210^{Bcr-Abl-T315I}) não foram relativamente afetados, enquanto as células que expressam a

prototheramutein e também a theramutein foram consideravelmente inibidas. Em algumas instâncias, as células de expressão de T315I foram inibidas em uma extensão maior do que as células de expressão de prototheramutein P210. Consulte, por exemplo, a Figura 3, no lado direito, os resultados do Composto 3 em relação às células P210 e T315I.

Em suma, os métodos apresentados aqui fornecem um avanço fundamental na forma de uma abordagem generalizável para criar ou identificar os moduladores de qualquer theramutein. Os resultados demonstram conclusivamente o poder do método em identificar criticamente os compostos necessários para superar um tipo específico de resistência adquirida à droga que é regularmente fatal em determinados grupos de pacientes e não tem possibilidade de tratamento atualmente. Além disso, é evidente a um especialista nesta arte que as técnicas e os métodos descritos aqui podem, usando modificações óbvias, ser diretamente generalizados para qualquer theramutein em potencial de significado clínico.

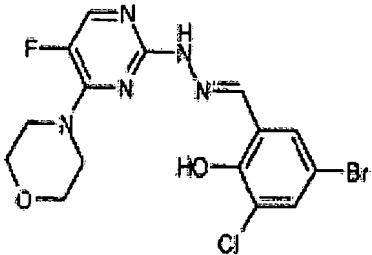
É notável que, fora de uma triagem primária de mais de 100.000 compostos em que cerca de 10.000 compostos apresentaram algum grau de inibição de crescimento, quando as substâncias inibitórias de crescimento mais potentes foram triadas novamente, usando o método descrito em detalhes aqui, 6 compostos distintos foram identificados, e todos os compostos que foram testados subsequenteamente apresentaram atividade inibitória em uma análise de proteína cinase purificada sem célula usando a mutante T315I (um composto estava indisponível para teste posterior). Com base nesses resultados notáveis, fica imediatamente claro ao profissional experiente que o método pode ser efetivamente aplicado na identificação de inibidores e ativadores de qualquer theramutein com base na

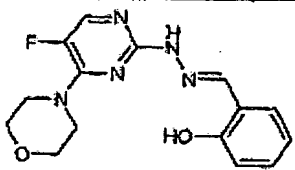
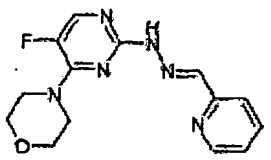
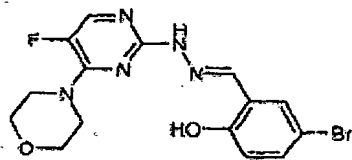
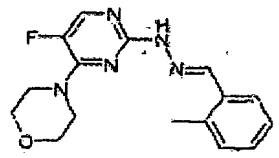
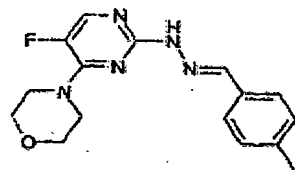
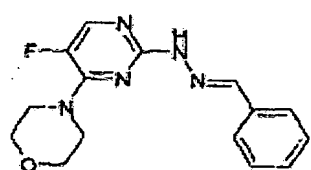
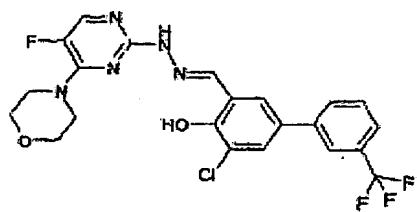
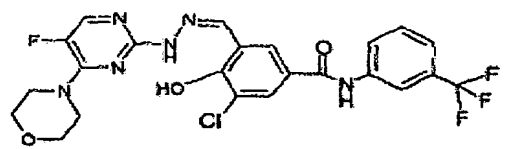
seleção e definição próprias da fenorresposta de acordo com as explicações nas seções anteriores e nos documentos incluídos aqui para referência. Por exemplo, com conhecimento do exposto anteriormente, um profissional de conhecimento comum na arte poderia facilmente designar e analisar o sistema para identificar os inibidores de theramuteins derivados de outra prototheramuteins que exibem mutações que conferem à resistência à droga, como o produto genético c-kit ou o Fator (EGF) Receptor de Crescimento Epidérmico (EGFR) ou o Fator (EGF) Receptor (PDGF) de Crescimento Derivado de Plaquetas α e β . Nenhuma limitação deve ser considerada na utilidade do método em relação à sua capacidade de ser usado com qualquer theramutein expressada em um tipo de célula de mamífero para a qual a fenorresposta correspondente é detectável.

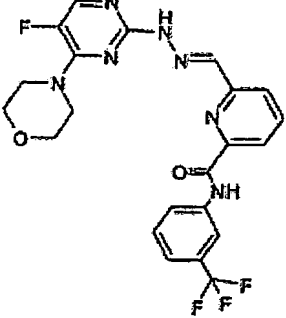
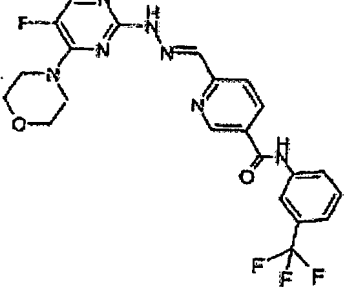
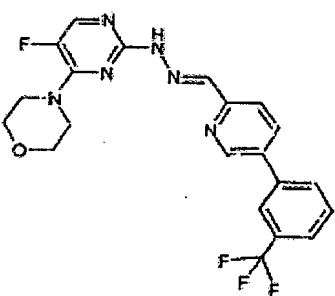
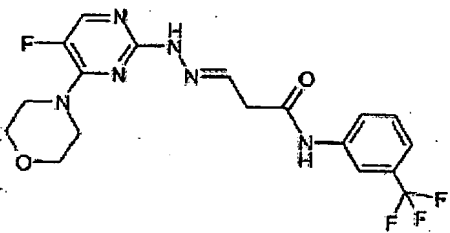
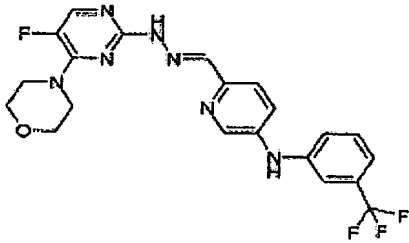
Compostos representantes da invenção que correspondem a várias fórmulas químicas fornecidas acima foram testados no sistema de análise celular descrito aqui (consulte o Exemplo 1) e categorias de atividade atribuídas conforme mostradas na Tabela I. As categorias de atividade atribuídas são representadas pelas seguintes designações, em que IC_{50} para uma determinada linha de célula é concentração em que um determinado composto inibe o crescimento dessa linha de célula em 50% no sistema de análise celular. Os compostos testados em uma determinada linha de célula que apresentaram um valor de IC_{50} que foi < 300 nM (menor do que 300 nanomolares) foram designados como compostos de Categoria "A". Os compostos testados em uma determinada linha de célula que apresentaram um valor de IC_{50} que foi < 1 μ M (menor do que 1 micromolar) foram designados como compostos de Categoria "B". Os compostos testados em uma determinada linha de célula que apresentaram um valor de IC_{50} que foi < 10 μ M (menor do que 10 micromolares) foram designados como compostos de

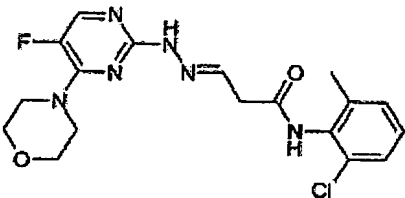
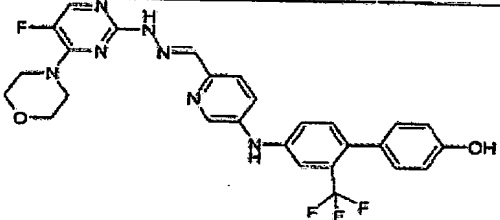
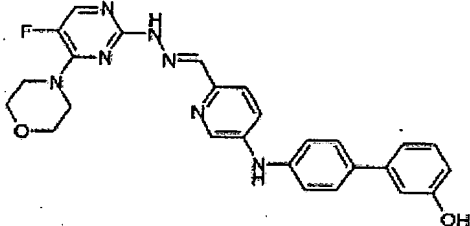
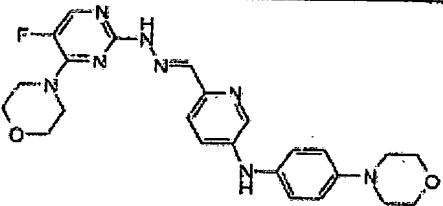
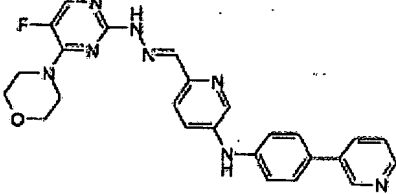
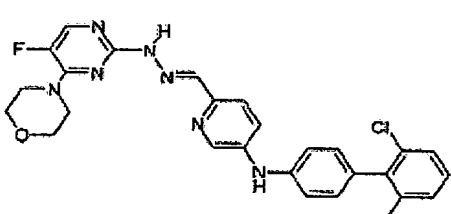
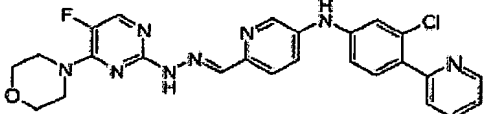
Categoria "C". Os compostos testados em uma determinada linha de célula que apresentaram um valor de IC_{50} que foi $> 10 \mu M$ (maior ou igual a 10 micromolares) foram designados como compostos de Categoria "D".

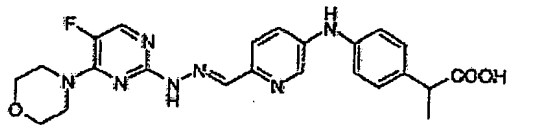
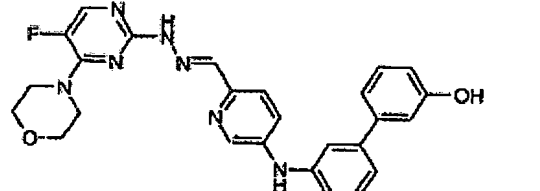
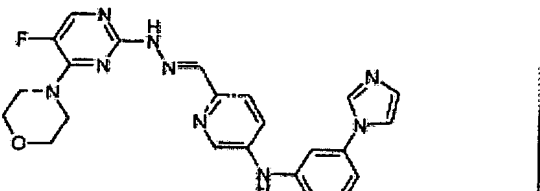
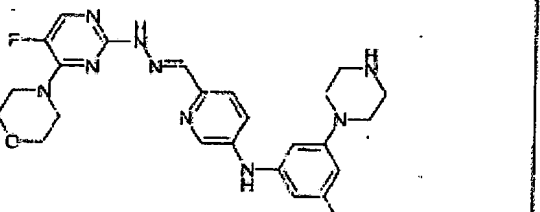
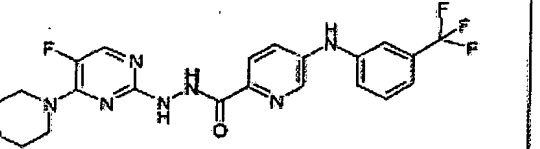
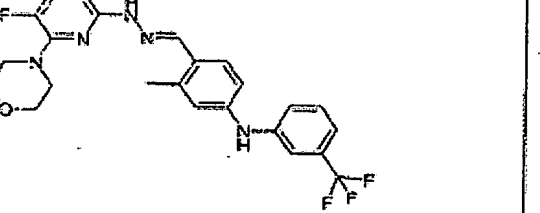
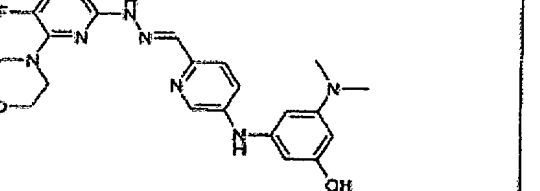
Tabela 1

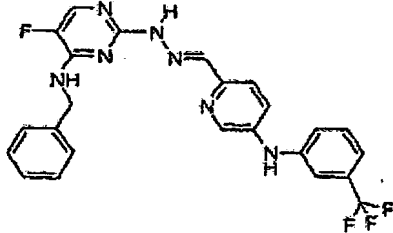
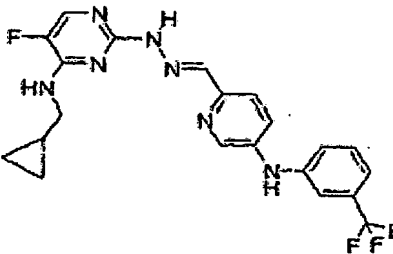
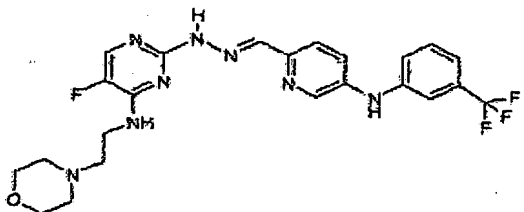
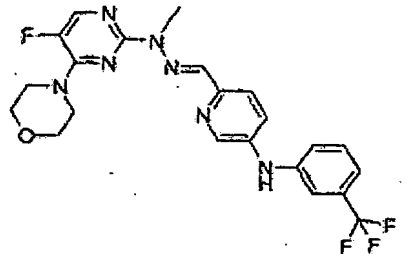
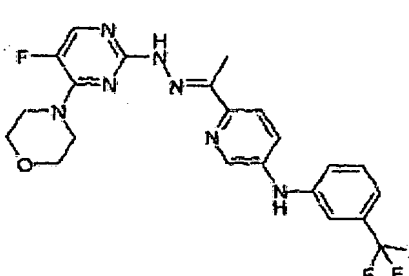
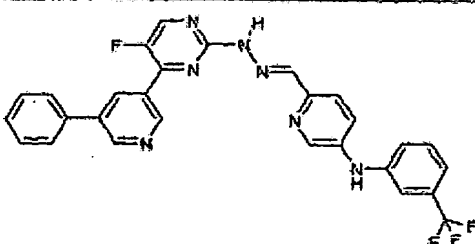
Estrutura:	wt BaF3	T315I
	B	A

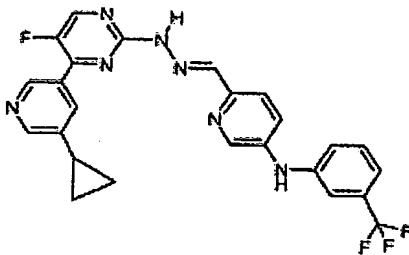
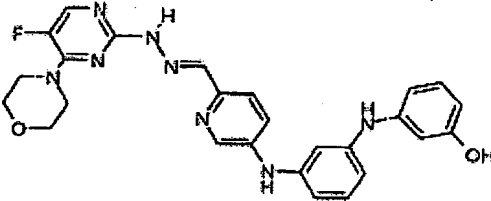
Estrutura:	wt BaF3	T315I
	C	C
	B	B
	B	B
	D	D
	D	D
	D	D
	B	A
	B	B

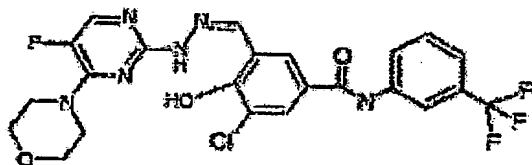
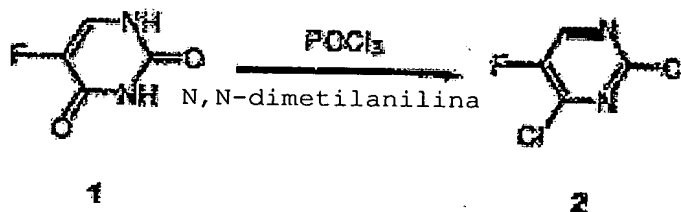
Estrutura:	wt BaF3	T315I
	D	D
	C	B
	B	B
	D	D
	A	A

Estrutura:	wt BaF3	T315I
	D	D
	A	A
	A	A
	B	B
	B	A
	A	A
	B	B

Estrutura:	wt BaF3	T3151
	D	D
	B	A
	B	B
	C	B
	B	B
	D	D
	C	B

Estrutura:	wt BaF3	T315I
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	B

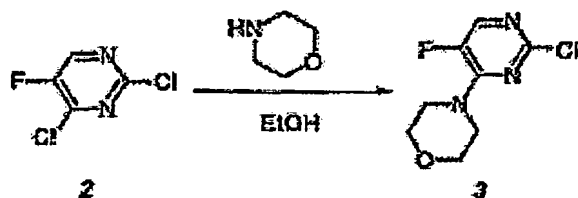
Estrutura:	wt BaF3	T315I
	C	C
	B	B

EXEMPLO 2:1. Síntese do composto 2:Esquema da reação:Detalhes experimentais:

A mistura do composto 1 (25 g) e N, N-dimetilanilina (24,2 g) em POCl₃ (110 mL) foi refluxada por 5 horas. O POCl₃ foi removido por evaporação à pressão reduzida, e o resíduo foi despejado em água gelada (500 g) cuidadosamente e agitado por 1 hora. A mistura foi filtrada, e o sólido foi lavado com água para produzir o composto 2 como um sólido amarelado.

2. Síntese do composto 3:

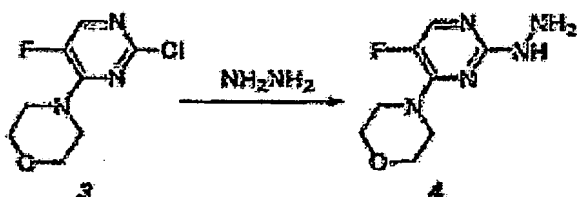
Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A uma solução de composto 2 (1,04 g) em 15 ml de etanol, 1,08 g (2 eq.) de morfina foi adicionado em gotas a -10°C em 15 minutos. A mistura foi agitada por 0,5 h e aquecida a 50°C por 15 minutos. Após o resfriamento e diluição com água (50 ml), o composto 3 foi obtido como um pó sólido amarelado, depois a filtração.

3. Síntese do composto 4:

Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A 1,1 g de composto 3 foram acrescentados 8 ml de $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi refluxada por 2 h. Após o resfriamento, o produto bruto foi obtido após a filtração. A purificação pela cromatografia em coluna produziu o composto puro 4 como um sólido amarelo claro.

4. Síntese do composto 6:

Esquema da reação:



—

10

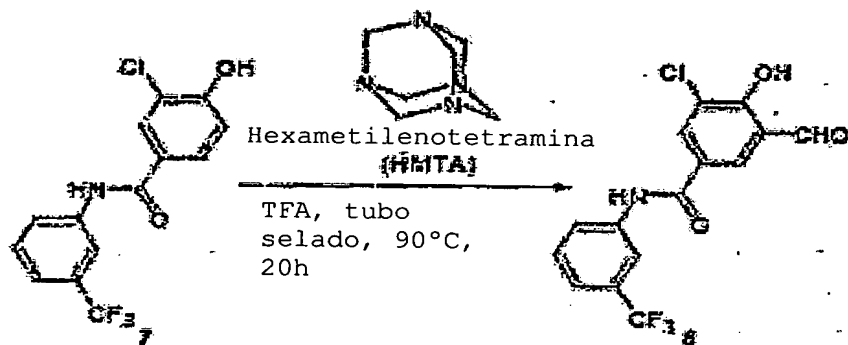
Esquema da reação:



15

20

Esquema da reação:

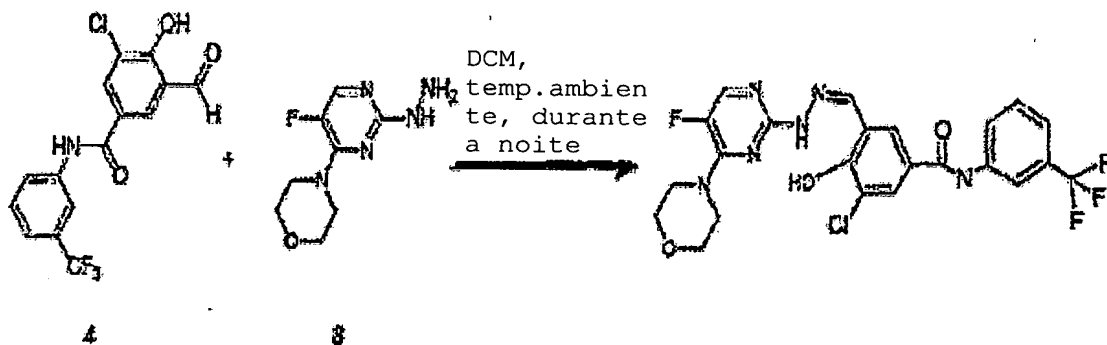


Detalhes experimentais: À mistura do composto 7 (0,3 g, 1,0 eq) e 3 mL de ácido trifluoroacético foi acrescentada hexametilenotetramina (0,53 g, 4,0 eq). A

5 mistura da reação foi imediatamente selada e aquecida a 90°C por 20 h. Depois de resfriar, a mistura da reação foi ajustada ao pH 8 com solução de 1 N NaOH, extraído com diclorometano, e a fase orgânica foi secada e concentrada para produzir um sólido marrom. A purificação por TCL

10 preparativo produziu o composto 8 como um sólido amarelado.

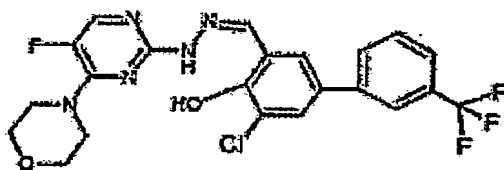
7. Síntese de Composto Final:



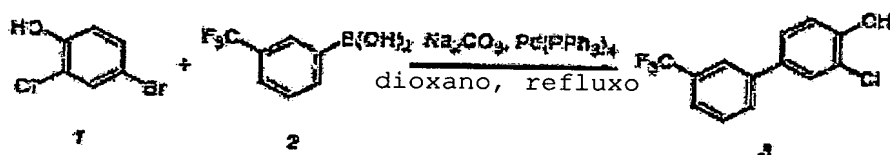
Detalhes experimentais: A mistura do composto 4 (30 mg, 1,0 eq) e composto 8 (19 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a

15 noite. Os precipitados foram coletados e lavados com diclorometano integralmente e secados sob vácuo para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 3:

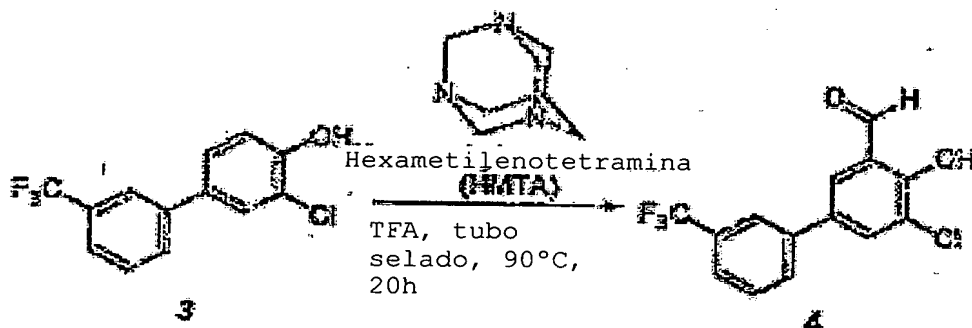


1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: À mistura do composto 1 (1,0 g, 1,0 eq), composto 2 (0,92 g, 1,0 eq), Na_2CO_3 (0,77 g, 1,5 eq) em 15 mL de dioxano foi acrescentado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,56 g, 0,1 eq), e a mistura da reação foi refluxada sob N_2 por 16 horas. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi evaporado até a secagem e purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

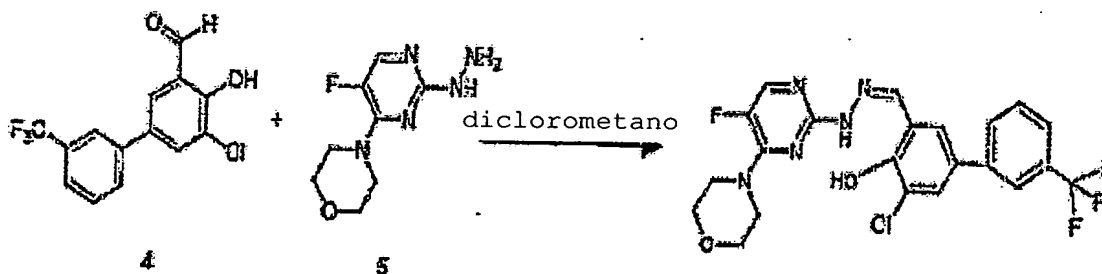
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: À mistura do composto 3 (0,3 g, 1,0 eq) e 3 mL de ácido trifluoroacético foi acrescentada hexametilenoetetramina (0,62 g, 4,0 eq). A mistura da reação foi imediatamente selada e aquecida a 90°C por 20 horas. Depois de resfriar, a mistura da reação foi ajustada ao pH 8 com solução de 1 N NaOH , extraído com diclorometano, e a fase orgânica foi secada e concentrada para produzir um sólido marrom. A purificação por TCL

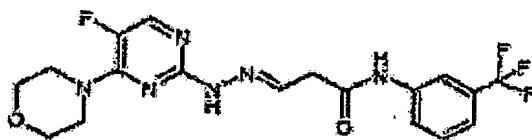
preparativo produziu o composto 4 como um sólido amarelado.

3. Esquema da reação:

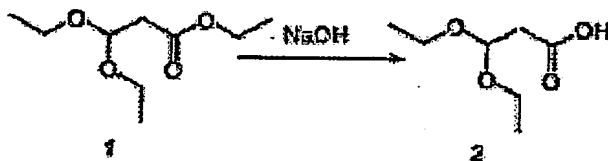


Detalhes experimentais: A mistura do composto 4 (30 mg, 1,0 eq) e composto 5 (19 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os precipitados foram coletados e lavados com diclorometano e secados sob vácuo para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 4

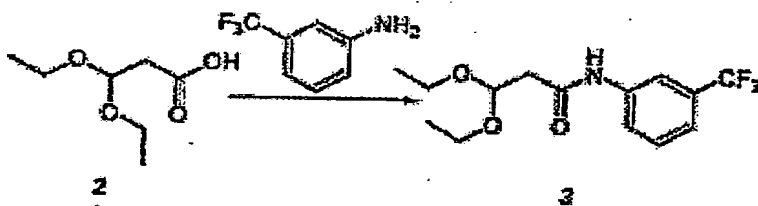


1. Esquema da reação:



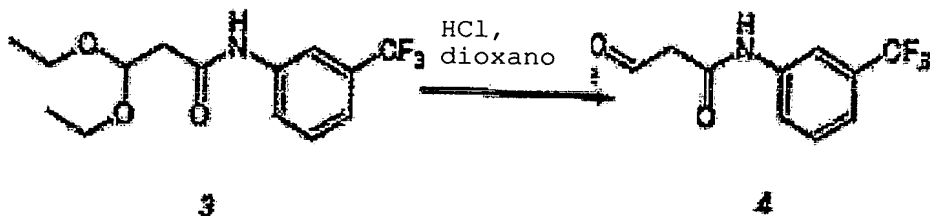
Detalhes experimentais: À solução do composto 1 (0,6 g, 1,0 eq) em 10 mL de metanol foram acrescentados 4 mL de solução de 1 N NaOH, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi acidificado no pH 6 com ácido cítrico a 5%, extraído com diclorometano. A camada orgânica foi secada e concentrada para produzir o composto 2.

2. Esquema da reação:



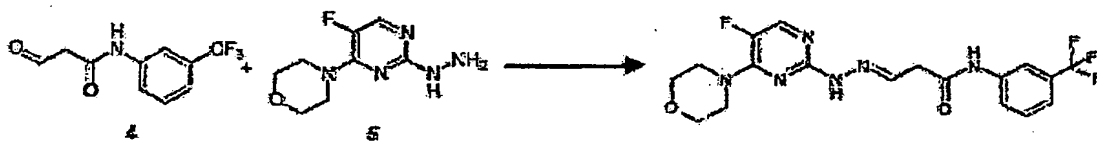
Detalhes experimentais: A mistura do composto 2 (0,4 g, 1,0 eq), trifluorometil fenilamina (0,39 g, 1,0 eq), EDC (0,71 g, 1,5 eq), HOBT (33 mg, 0,1 eq) em 10 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com solução de 1 N NaOH, água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, concentrada até a secagem e purificada por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

3. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A solução do composto 3 (0,2 g, 1,0 eq) em 10 mL de dioxano foi tratada com 4 mL de 1 N HCl, e a mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. Depois de resfriada, o pH foi ajustado para 8 com a adição de NaHCO₃. A mistura foi extraída com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com água, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 4.

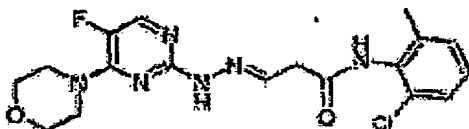
4. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A mistura do composto 4 (40 mg, 1,0 eq) e composto 5 (30 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a

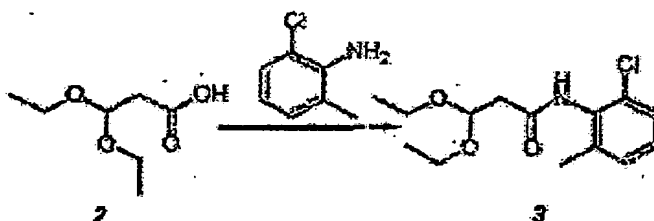
noite. A mistura foi concentrada até a secagem e purificada por HPLC preparativa produzir o composto desejado.

EXEMPLO 5



5

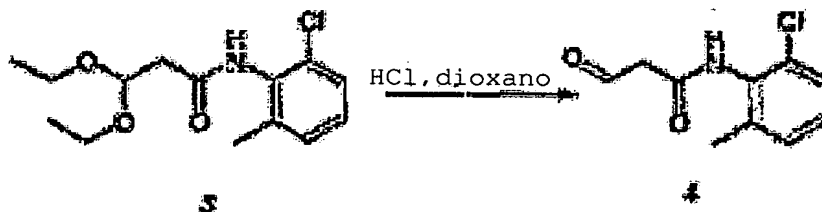
1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A mistura do composto 2 (0,3 g, 1,0 eq), 2-cloro-6-metil-fenilamina (0,26 g, 1,0 eq), EDC (0,53 g, 1,5 eq), HOBT (25 mg, 0,1 eq) em 10 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com solução de 1 N NaOH, água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, concentrada até a secagem e purificada por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

15

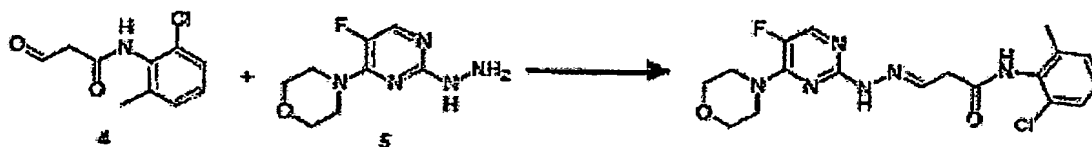
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A solução do composto 3 (0,2 g, 1,0 eq) em 10 mL de dioxano foi tratada com 4 mL de 1 N HCl, e a mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. Depois do resfriamento, o pH foi ajustado para 8 com a adição de NaHCO₃. A mistura foi extraída com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com água, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secagem. O produto bruto foi purificado por

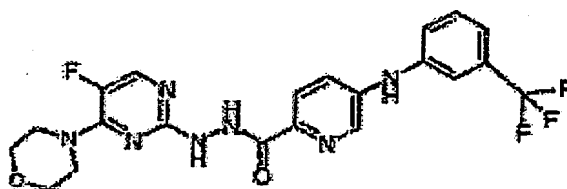
cromatografia em coluna para produzir o composto 4.

3. Esquema da reação:



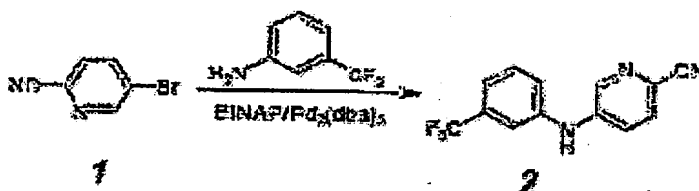
Detalhes experimentais: A mistura do composto 4 (40 mg, 1,0 eq) e composto 5 (30 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada até a secagem e purificada por HPLC preparativa produzir o composto desejado.

EXEMPLO 6



10

1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A uma solução de 1 g (5,5 mmol) de 5-bromo-2-cianopiridina, 0,97g de (6,05mmol 1,1 eq) 3-(trifluorometil)anilina em 100 ml de tolueno foram acrescentados 3 eq de t-BuONa, 0,2eq de BINAP e 0,1 eq de Pd₂(dba)₃. Em seguida, a solução foi aquecida até o refluxo durante a noite. A reação foi monitorada por LC/MS. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia Flash para produzir o composto 2.

2. Esquema da reação:



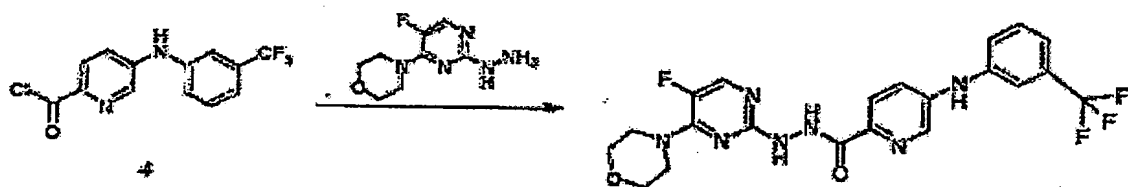
Detalhes experimentais: 250 mg (0,95mmol) de composto 2 foram acrescentados a 20 mL de HCl concentrado, em seguida, a solução foi aquecida até o refluxo até que o material inicial desaparecesse. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto 3 como um sólido amarelo sem purificação.

3. Esquema da reação:



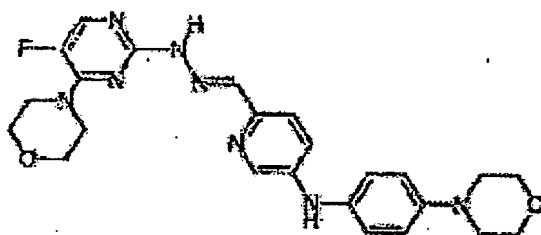
Detalhes experimentais: Uma solução de 50 mg (0,18mmol) de composto 3 em 3 mL de diclorometano foi adicionada a 0,5 mL de tionil dicloride. A mistura foi aquecida e agitada por 3 horas. Por fim, a solução foi evaporada sob pressão reduzida. O composto 4 foi obtido e usado na próxima etapa sem purificação.

4. Esquema da reação:

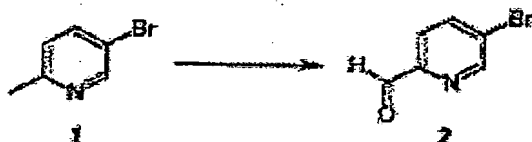


Detalhes experimentais: Uma solução de 50 mg de composto 4 e 43 mg (1,2 eq) de hidrazina em 5 mL de DCM foi agitada a 25°C por 3 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 7



1. Esquema da reação:



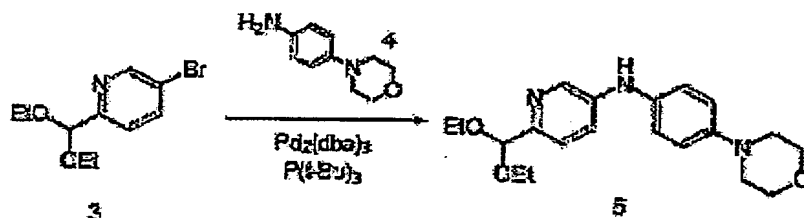
Detalhes experimentais: Uma suspensão de composto 1
5 (25 g, 0,145 mol) e SeO_2 (27,5 g, 0,247 mol) em ácido
acético (1200 mL) foi aquecida até o refluxo por 12 horas.
A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida
até a secagem. O resíduo foi dissolvido em água e ajustado
a um pH = 9 ao adicionar K_2CO_3 . A mistura resultante foi
10 extraída com EA (100 mL * 3). O EA combinado foi secado em
 Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi
concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto
bruto 2, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

2. Esquema da reação:



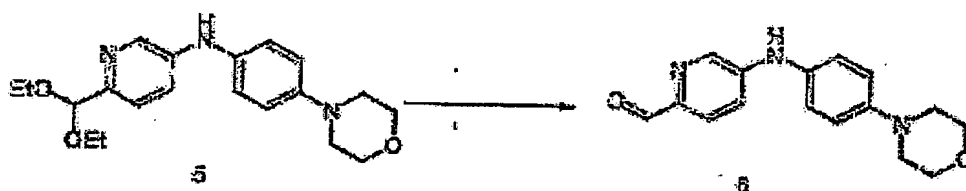
15 Detalhes experimentais: Uma solução 2 acima preparada
em etanol trietil ortoformiato (10 mL) foi refluxada por 4
horas. Depois de remover o solvente, o resíduo foi separado
por coluna para produzir o produto 3 como óleo.

3. Esquema da reação:



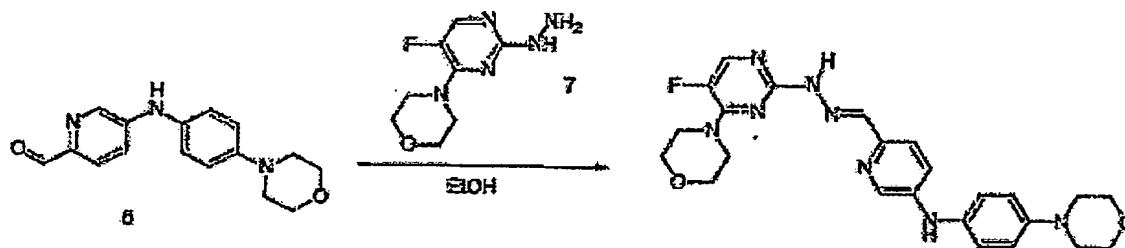
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 3 (73 mg, 0,28 mmol) e composto 4 (50 mg, 0,28 mmol) e *t*BuONa (27 mg, 0,56 mmol) e BINAP (70.4 mg, 1,12 mol) em tolueno (15 mL) foi acrescentado Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,028 mmol) sob atmosfera de N₂ e agitado a 80°C por 48 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 5, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

4. Esquema da reação:



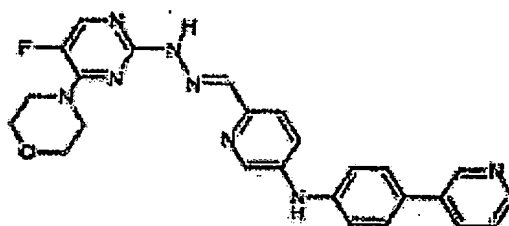
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 5 (335 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada como BBr₃ (146 mg, 0,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N₂ e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi obtida ao adicionar Na₂CO₃. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL * 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na₂SO₄. Depois de filtrar o Na₂SO₄, o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 6, o que foi feito na próxima etapa sem purificação.

5. Esquema da reação:



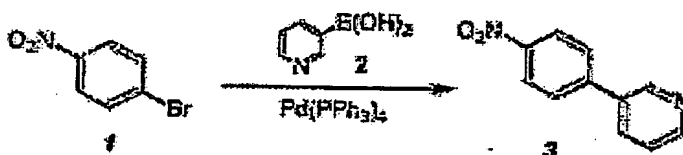
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 6 (27,74 mg, 0,1 mmol) e composto 7 (21 mg, 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 8



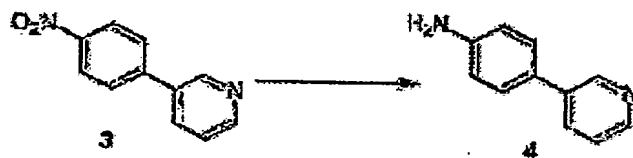
10

1. Esquema da reação:



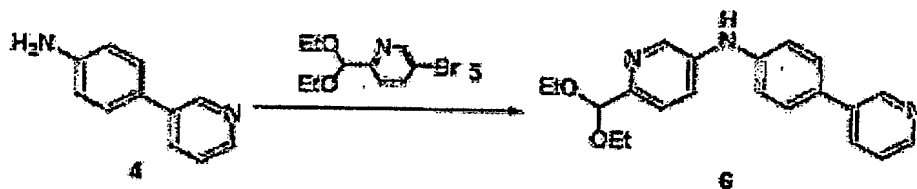
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada de composto 1 (5 g, 25 mmol) e composto 2 (3,4g, 27 mmol) em DMF (50 mL) e Na_2CO_3 aquoso (20 mL, 2 M) foi acrescentado $\text{Pd}_2(\text{dbbf})_3$ (26 mg, 0,028 mmol) sob atmosfera de N_2 e agitada a 100°C por 18 horas. Depois de resfriar a uma temperatura ambiente e filtrar o sólido, o filtrado foi extraído com EA (200 mL). A camada orgânica foi concentrada até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto bruto 3.

2. Esquema da reação:



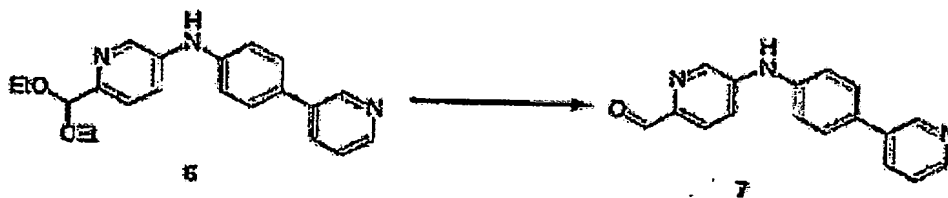
Detalhes experimentais: Uma mistura do composto 3 (2 g, 0,1 mol) e $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5,2 g, 0,3 mol) em metanol (80 mL) e H_2O (20 mL) foi aquecida até o refluxo por 3 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi dissolvido em água e, em seguida, foi extraído com EA (150 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura duas vezes e secada com Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado para produzir o produto 4.

3. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 5 (228 mg, 88 mmol) e composto 4 (150 mg, 88 mmol) e $t\text{BuONa}$ (170 mg, 176 mmol) e BINAP (210 mg, 176 mol) em tolueno (25 mL) foi acrescentado $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 mg, 0,88 mmol) sob atmosfera de N_2 e agitado a 80°C por 48 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 6.

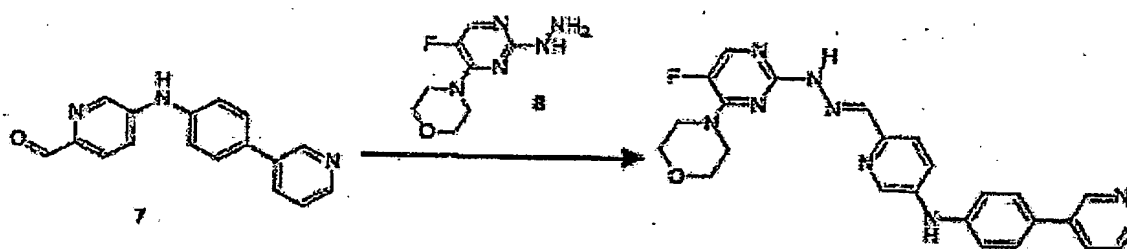
4. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 6 (140 mg, 4 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada como BBr_3 (600 mg, 10,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N_2 e, em

seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi levada ao pH = 9 ao adicionar Na_2CO_3 . A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL * 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 7.

5. Esquema da reação:

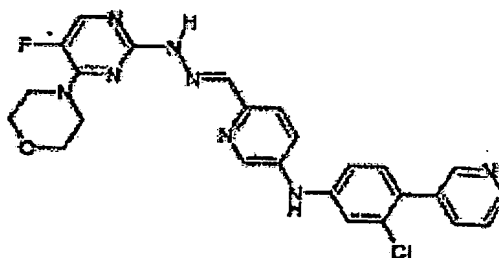


10

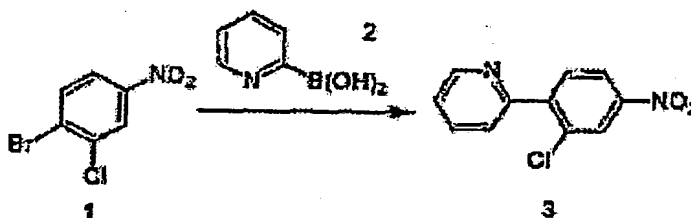
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 7 (98 mg, 0,36 mmol) e composto 8 (64 mg, 0,3 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

15

EXEMPLO 9



1. Esquema da reação:

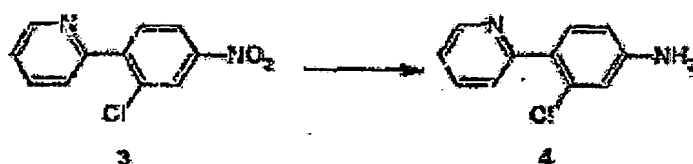


20

Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e

desgaseificada de composto 1 (5,9 g, 25 mmol) e composto 2 (3,3 g, 27 mmol) em DMF (50 mL) e Na_2CO_3 aquoso (20 mL, 2 M) foi acrescentado $\text{Pd}_2(\text{dbbf})_3$ (26 mg, 0,028 mmol) sob atmosfera de N_2 e agitada a 100°C por 18 horas. Depois de
 5 resfriar à temperatura ambiente e filtrar o sólido, o filtrado foi extraído com EA (200 mL). A camada orgânica foi concentrada para produzir o produto bruto 3, obtido na etapa seguinte sem purificação.

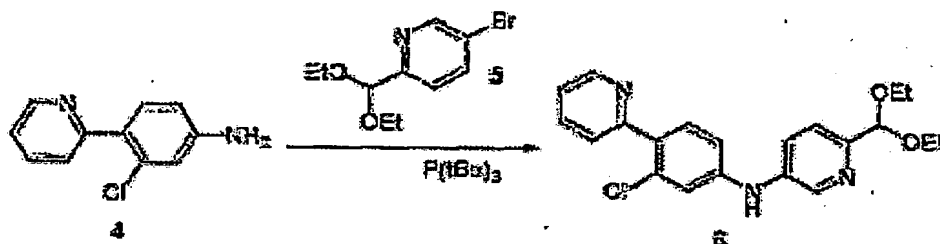
2. Esquema da reação:



10

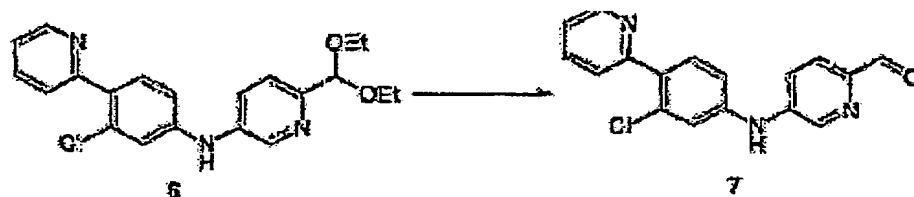
Detalhes experimentais: Uma mistura de 3 (6,5 g, 27,9 mmol) e $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%, 0,5 g) em etanol (200 mL) foi agitado sob atmosfera de hidrogênio (20 psi) à temperatura ambiente por 2 horas. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi
 15 removido em vácuo para produzir o produto 4 como um óleo incolor.

3. Esquema da reação:



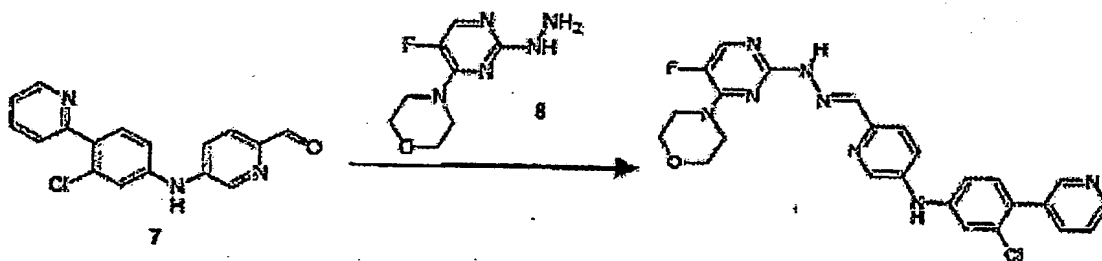
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e
 20 desgaseificada do composto 4 (406 mg, 20 mmol) e composto 5 (520 mg, 20 mmol) e $t\text{BuONa}$ (170 mg, 176 mmol) e BINAP (210 mg, 176 mol) em tolueno (25 mL) foi acrescentado $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 mg, 0,88 mmol) sob atmosfera de N_2 e agitado a 80°C por 48 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi
 25 concentrado para produzir o produto bruto 6, que é usado na etapa seguinte sem purificação.

4. Esquema da reação:



5 Detalhes experimentais: Uma solução de composto 6 (383 mg, 10 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada como BBr_3 (600 mg, 10,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N_2 e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi levada ao $\text{pH} = 9$ ao adicionar Na_2CO_3 . A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL X 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 7.

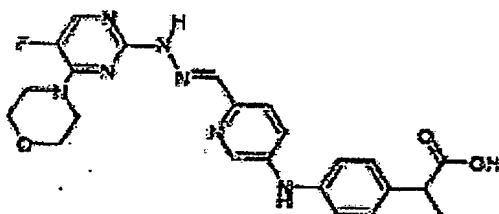
5. Esquema da reação:

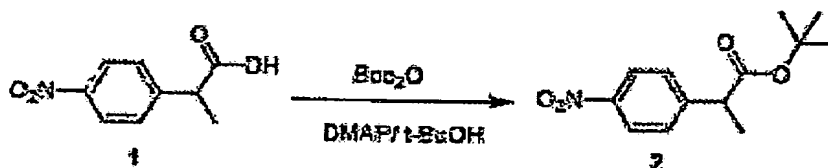


15 Detalhes experimentais: Uma mistura de 7 (60 mg, 0,22 mmol) nicotinaldeído (33 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (10 mL) foi aquecida até o refluxo por 3 horas. Depois de remover o solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia para produzir o composto desejado.

20

EXEMPLO 10

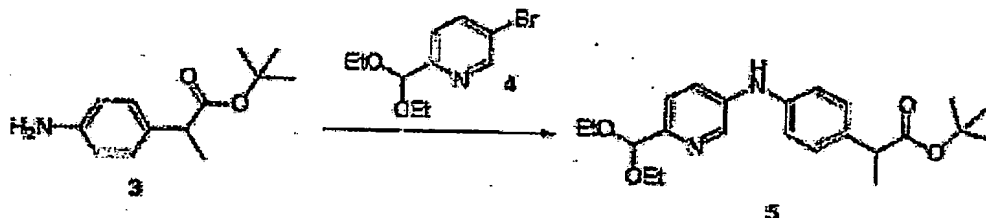


1. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: Uma solução de DMAP (9,3 g, 0,077 mol) e composto 1 (10 g, 0,051 mol) e Boc₂O (12 g, 0,051 mol) em tBuOH (200 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em sílica gel. (etil acetato/petróleo éter = 10:1) para produzir 2 como um óleo incolor.

2. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: Uma mistura de 2 (6,17 g, 27,9 mmol) e Pd(OH)₂ (10%, 1 g) em etanol (200 mL) foi agitado sob atmosfera de hidrogênio (50 psi) à temperatura ambiente por 4 horas. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi removido em vácuo para produzir o produto 3 como um óleo incolor.

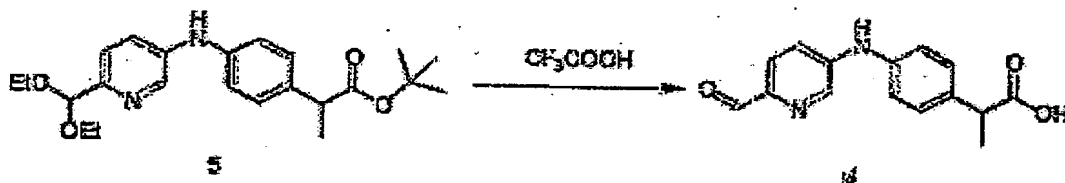
3. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: Uma mistura de composto 3 (2,65 g, 12 mmol) e composto 4 (2,6 g, 10 mmol) e tBuONa (1,34 g, 14 mmol,) e Pd₂(dba)₃ (46,5 mg, 50 mmol,) e DCHPB (70 mg, 0,2 mmol) em tolueno seco (50 mL) foi aquecida a 80-90°C sob N₂ por 24 horas. A precipitação foi filtrada, e

o filtrado foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (etil acetato/petróleo éter = 10:1) para produzir 5 como um óleo amarelado.

5

4. Esquema da reação:

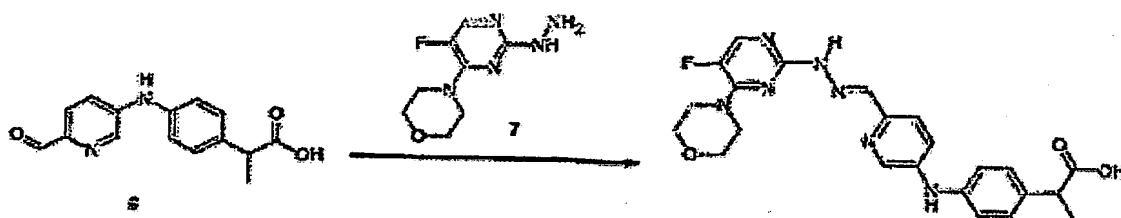


Detalhes experimentais: A uma solução de 5 (0,9 g, 2,24 mmol) em CHCl_3 (50 mL), CF_3COOH (40 mL) foi incluído a 0°C . Depois de concluir a adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi recristalizado do éter para produzir um sólido branco-sujo. O sólido foi dissolvido em amônia (10 mL). A mistura foi levada ao $\text{pH} = 7,0$ ao adicionar 1M HCl e precipitado. O precipitado foi coletado e lavado com água fria (5 mL) e secado sob pressão reduzida para produzir 6 como um sólido escuro.

10

15

5. Esquema da reação:



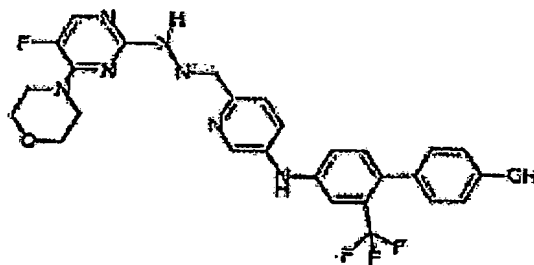
8

Detalhes experimentais: Uma mistura de 6 (60 mg, 0,22 mmol), nicotinaldeído (33 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (10 mL) foi aquecida até o refluxo por 3 horas. Depois de remover o solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia para produzir o composto desejado como um sólido amarelo.

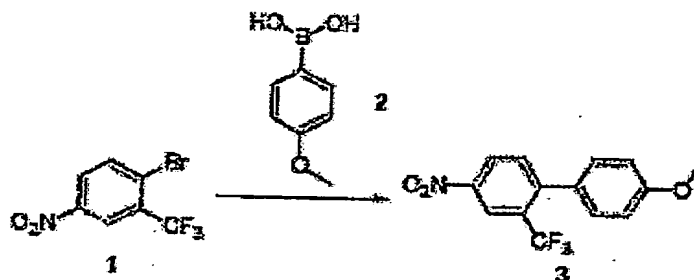
20

25

EXEMPLO 11

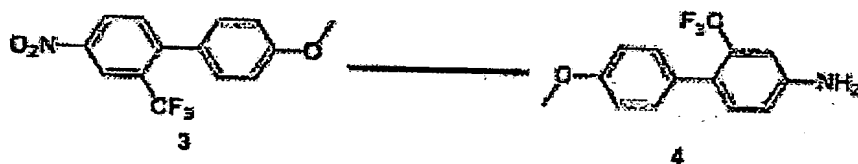


1. Esquema da reação:



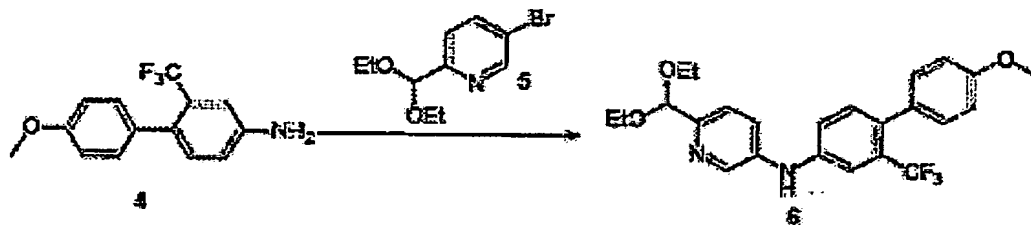
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e
 5 desgaseificada de composto 1 (6,7 g, 25 mmol) e composto 2
 (4,1 g, 27 mmol) em DMF (50 mL) e Na_2CO_3 aquoso (20 mL, 2
 M) foi acrescentado $\text{Pd}_2(\text{d}b\text{b}f)_3$ (26 mg, 0,028 mmol) sob
 atmosfera de N_2 e agitada a 100°C por 18 horas. Depois de
 resfriar à temperatura ambiente e filtrar o sólido, o
 10 filtrado foi extraído com EA (200 mL). A camada orgânica
 foi concentrada para produzir o produto bruto 3.

2. Esquema da reação:



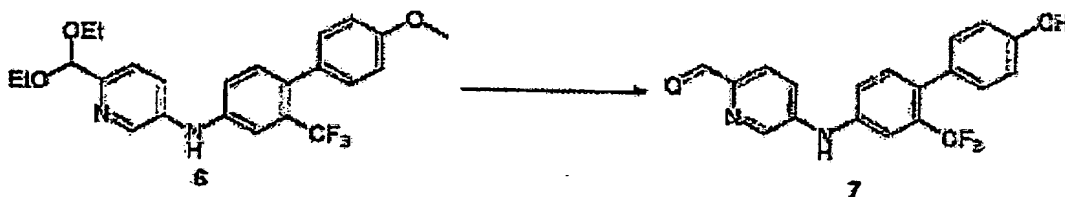
Detalhes experimentais: Uma mistura de 3 (3,2 g, 10
 15 mmol) e $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%, 0,5 g) em etanol (200 mL) foi agitado
 sob atmosfera de hidrogênio (20 psi) à temperatura ambiente
 por 2 horas. O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi
 removido em vácuo para produzir o produto 4 como um óleo
 incolor.

3. Esquema da reação:



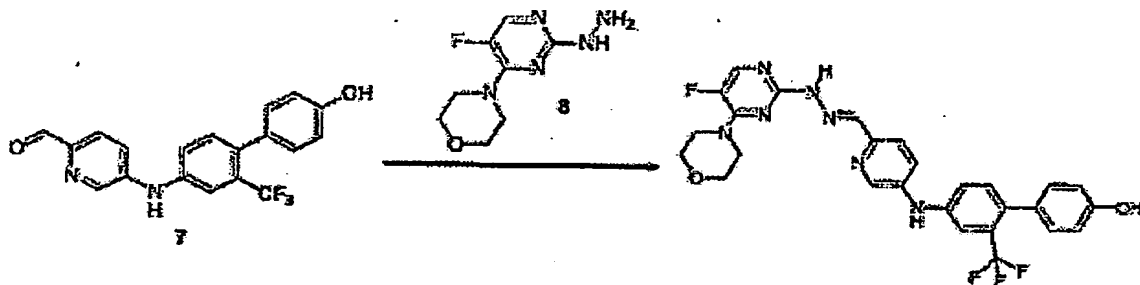
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 4 (297 mg, 10 mmol) e composto 5 (259 mg, 10 mmol) e tBuONa (170 mg, 17,6 mmol) e BINAP (210 mg, 17,6 mol) em tolueno (25 mL) foi acrescentado $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (79 mg, 0,88 mmol) sob atmosfera de N_2 e agitado a 80°C por 48 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 6, que é usado na etapa seguinte sem purificação.

4. Esquema da reação:



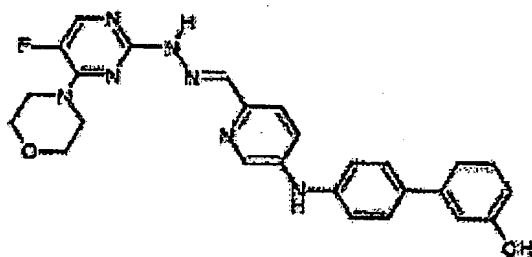
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 6 (446 mg, 10 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com BBr_3 (600 mg, 10,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N_2 e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi levada ao $\text{pH} = 9$ ao adicionar Na_2CO_3 . A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL * 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 7.

5. Esquema da reação:



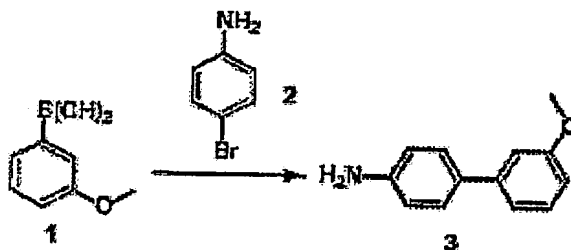
Detalhes experimentais: Uma mistura de 7 (67 mg, 0,15 mmol), nicotinaldeído (33 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (10 mL) foi aquecida até o refluxo por 3 horas. Depois de
5 remover o solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia para produzir o composto desejado como um sólido amarelo.

EXEMPLO 12

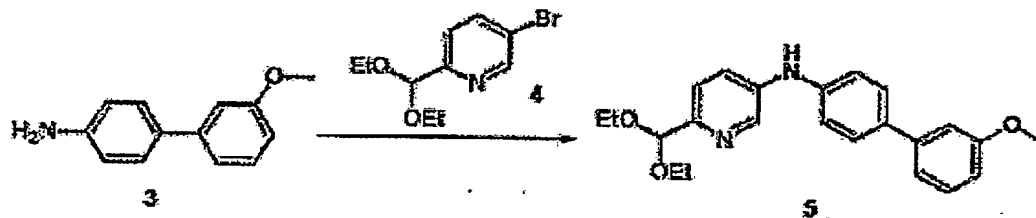


10

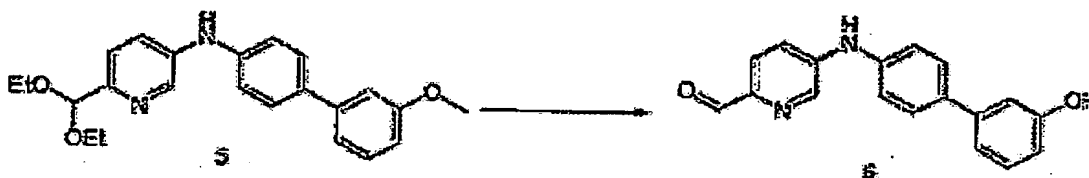
1. Esquema da reação:



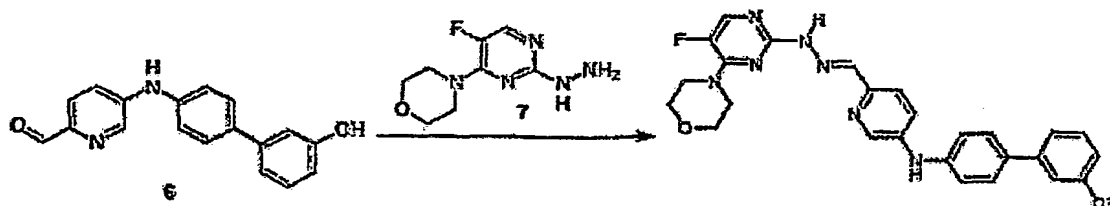
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada de composto 1 (3 g, 0,02 mol) e composto 2 (3,4 g, 0,02 mol) e KOH (5,28 g, 0,1 mol) e TBBA (6,44 g, 0,02 mol) em THF anídrico (100 mL) foi acrescentado Pd
15 (PPh₃)₄ (2,31 g, 2 mmol) sob atmosfera N₂ e agitada sob refluxo por 12 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 3, que é
20 usado na próxima etapa sem purificação.

2. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 3 (334 mg, 1,7 mmol) e composto 4 (434 mg, 1,7 mmol) e t-BuONa (322 mg, 3,4 mmol) e BINAP (420 mg, 0,67 mol) em tolueno (60 mL) foi acrescentado Pd₂(dba)₃ (156 mg, 0,017 mmol) sob atmosfera de N₂ e agitado a 80°C por 48 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 5.

3. Esquema da reação:

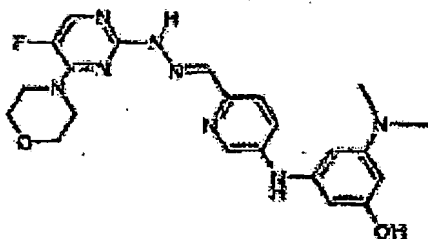
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 5 (100 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada como BBr₃ (393 mg, 0,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N₂ e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi obtida ao adicionar Na₂CO₃. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL X 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na₂SO₄. Depois de filtrar o Na₂SO₄, o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 6.

4. Esquema da reação:

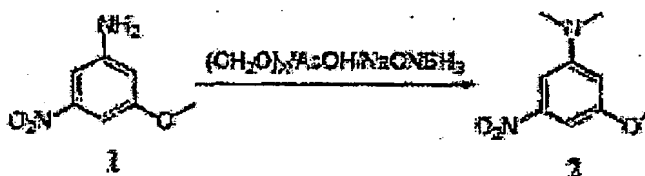
Detalhes experimentais: Uma mistura de 6 (39 mg, 0,13

mmol), nicotinaldeído (29 mg, 0,13 mmol) em diclorometano (10 mL) foi aquecida até o refluxo por 3 horas. Depois de remover o solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia para produzir o composto desejado como um sólido amarelo.

EXEMPLO 13

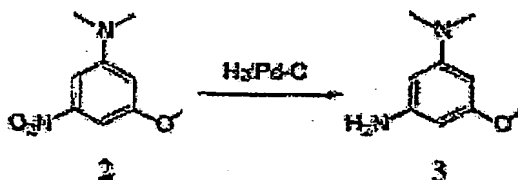


1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: O paraformaldeído (1,8g, 59,3 mmol) foi adicionado a uma solução de composto 1 (1,0 g, 5,9 mmol) em ácido acético (40 mL), seguido por NaCNBH₃ (1,8 g, 28,8 mmol) a 10°C. Depois de agitar por 16 horas à temperatura ambiente, a solução foi despejada em água gelada (100 mL), e o pH foi ajustado para 10 com NaOH concentrado. A solução foi extraída com DCM (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo para produzir o composto 2.

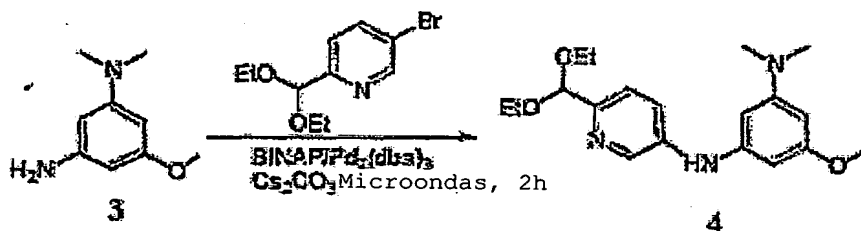
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: 0,84 g (4,3 mmol) de composto 2 foi hidrogenado sob 1 atm de hidrogênio com Pd/C por 16

horas. A mistura da reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir o composto 3 sem purificação adicional.

3. Esquema da reação:



5

Detalhes experimentais: Uma solução de 250 mg (1,51 mmol) de composto 3, 0,2 eq de BINAP, 0,1 eq de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 3 eq de Cs_2CO_3 e 5-Bromo-2-dietoximetil-piridina (0,783g, 3,01 mmol) em 10 mL de 1,4-dioxano reagiu a 150°C em microondas por 2 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. A mistura foi monitorada por LC-MS. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por TCL preparativa para produzir o composto 4.

10

4. Esquema da reação:

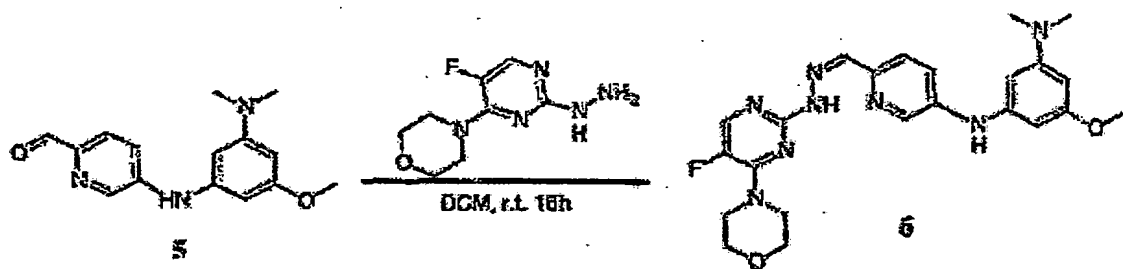


15

Detalhes experimentais: A uma solução de 300 mg (0,55 mmol) do composto 4 em 5 mL de DCM foram incluídos 4 mL de TFA. A mistura da reação foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. Foi acrescentada água gelada à mistura e basificada por NaHCO_3 em $\text{pH} = 10$ e extraída com DCM (15 mL * 3). A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada para produzir o composto 5.

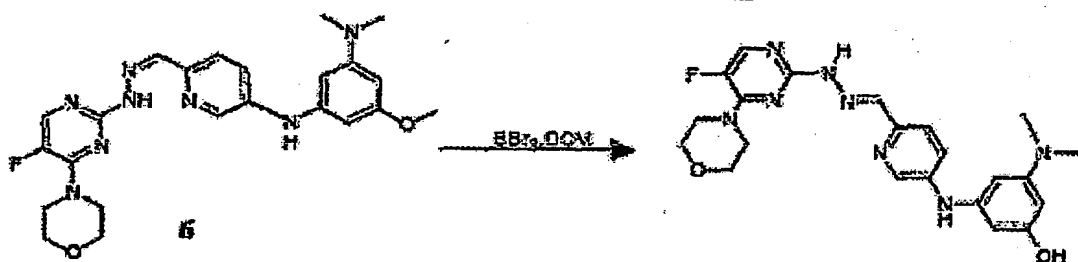
20

5. Esquema da reação:



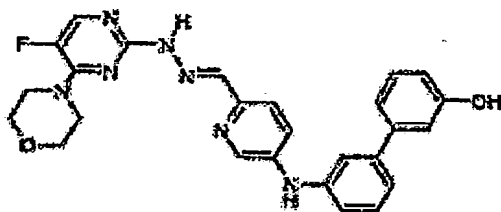
Detalhes experimentais: Uma solução de 80 mg (0,295 mmol) do composto 5 e (5-Fluoro-4-morfolina-4-il-pirimidin-2-il)-hidrazina (125 mg, 0,59 mmol) em 10 mL de DCM foi agitada a 25°C por 15 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 6.

6. Esquema da reação:

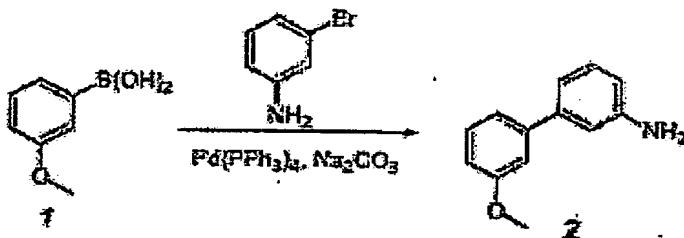


Detalhes experimentais: A uma solução de composto 6 (40 mg, 0,086 mmol) em DCM (5 mL) foi acrescentado BBr em gotas (22 mg, 0,258 mmol) a 0°C. A mistura da reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi extinta com metanol, e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 14

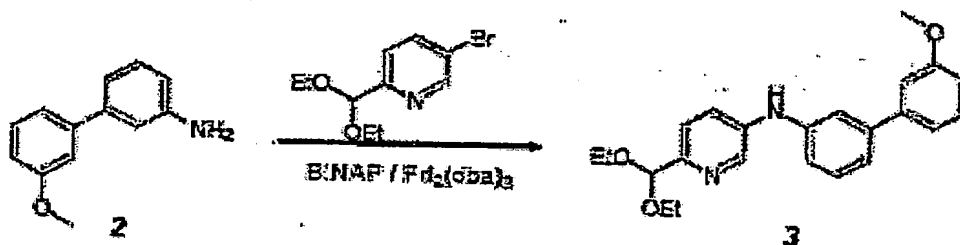


1. Esquema da reação:



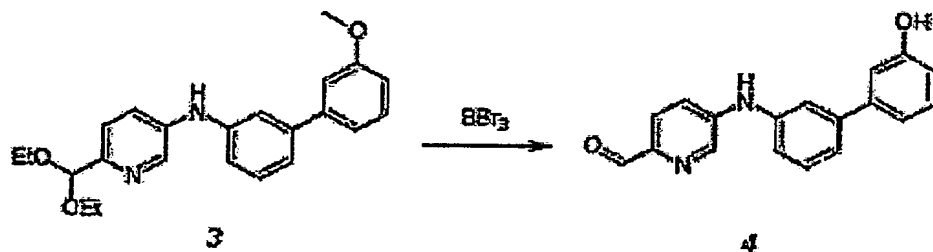
Detalhes experimentais: A uma solução agitada de 3 -
Bromoanilina (0,86 g) em 30 ml de tolueno foram
acrescentados 0,1 eq de $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 5 ml de sat. aq. de
5 Na_2CO_3 e uma solução de 3-ácido borônico metoxifenil
(0,75g) em 10 ml de EtOH sob atmosfera N_2 . A mistura foi
vigorosamente agitada sob refluxo por 15 horas e resfriada,
10 10 ml de H_2O foram acrescentados, e a mistura foi extraída
com CH_2Cl_2 (20 ml * 3). As camadas orgânicas combinadas
foram secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi
purificado por cromatografia em coluna (PE/EA = 10:1) para
obter o composto 2 puro.

2. Esquema da reação:



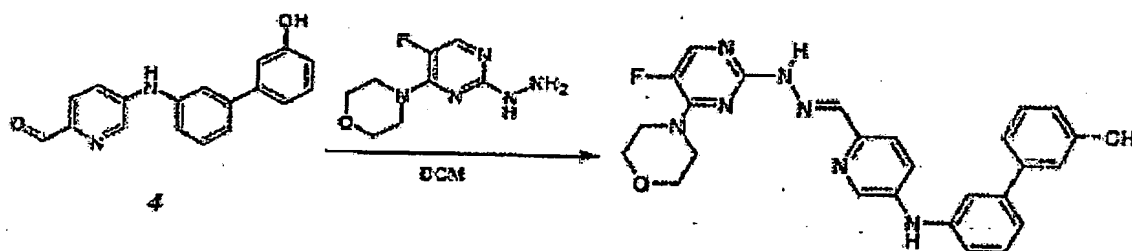
15 Detalhes da reação: Uma mistura de compostos 2
(59,5mg), 5-bromo-2- dietoximetil-piridina (116,7mg), t-
BuONa (86,4mg), BINAP (36,7mg) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27,4mg) em
dioxano (2 ml) foi processada em microondas por 2 horas a
150°C, a solução foi filtrada e concentrada. O resíduo foi
20 purificado por TCL preparativa para produzir o composto 3.

3. Esquema da reação:



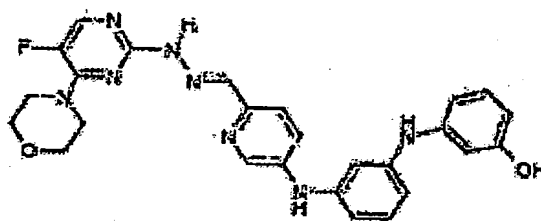
Detalhes da reação: A uma solução de composto 3 (120 mg) em 5 ml de DCM foi acrescentado 1 ml de BBr_3 , a reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Em seguida, foram acrescentados 5 ml de H_2O à mistura, extraída com EtOAc e concentrado. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto 4.

4. Esquema da reação:

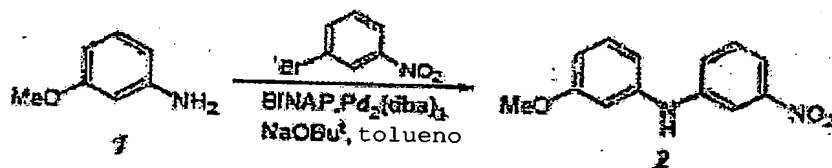


Detalhes experimentais: Uma mistura de 43,5mg de composto 4 e 32 mg de hidrazina em 5 ml DCM foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por TLC pré-preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 15



1. Esquema da reação:



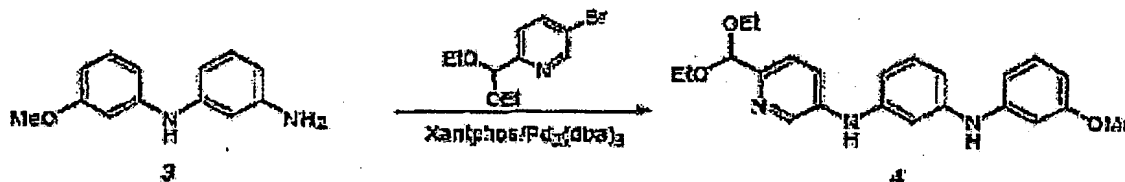
Detalhes experimentais: Uma solução de 2,0 g (16,2 mmol, 1,0 eq) de composto 1, 0,05 eq de BINAP, 0,05 eq de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,2 eq de t-BuONa e 1-Bromo-3-nitro-benzeno (3,28 g, 16,2 mmol, 1,0 eq) em 20 mL de tolueno anídrico reagi a 100°C por 24 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 2.

2. Esquema da reação:



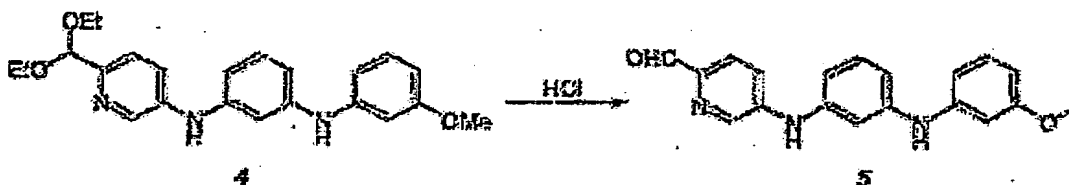
Detalhes experimentais: 2,5 g de composto 2 foram hidrogenados sob 1 atm de hidrogênio com Pd/C (0,25 g) por 16 horas. A mistura da reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir o composto 3 sem purificação adicional.

3. Esquema da reação:



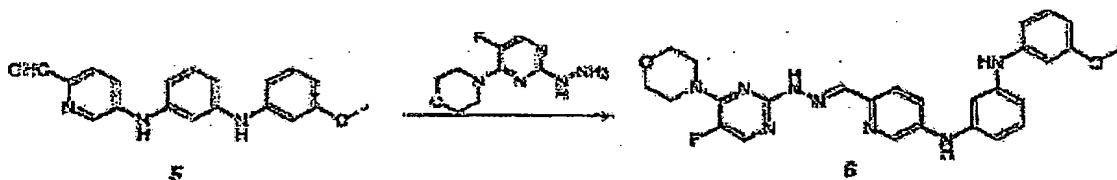
Detalhes experimentais: Uma solução de 500 mg (2,33 mmol) de composto 3, 5-Bromo-2-diethoximetilpiridina (607 mg, 2,33 mmol), 0,05 eq de xantphos, 0,05 eq de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e 1,5 eq de t-BuONa em 10 mL de tolueno foi refluxada a 100°C por 24 horas. A reação foi monitorada por LC-MS. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 4.

4. Esquema da reação:



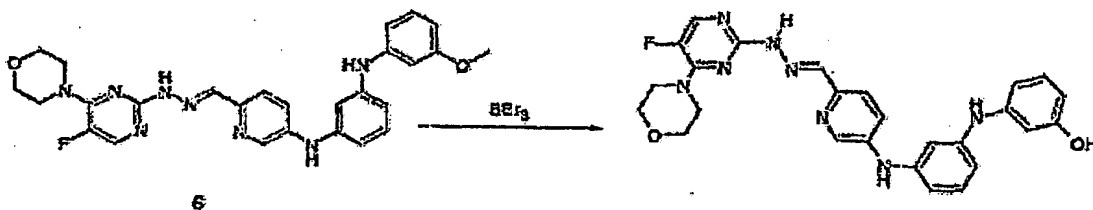
Detalhes experimentais: 100 mg de composto 4 foram tratados com 1 mL de HCl (solução aquosa de 1N) em 10 mL de dioxano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, ajustada ao pH 8-9 com solução de 0,5 N NaOH. Depois de extraída com DCM, a camada orgânica foi secada com Na₂SO₄ e concentrada para produzir o composto 5.

5. Esquema da reação:



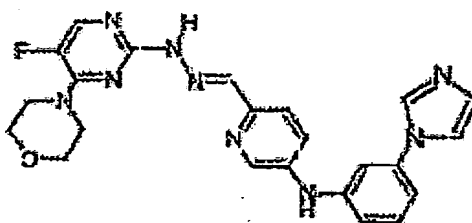
Detalhes experimentais: Uma solução de 50 mg (0,16 mmol) do composto 5 e (5-Fluoro-4-morfolina-4-il-pirimidin-2-il)-hidrazina (50 mg, 0,23 mmol) em 5 mL de DCM foi agitada a 25°C por 15 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto 6.

6. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A uma solução de composto 6 (50 mg, 0,09 mmol) em DCM (5 mL) seco foi acrescentado BBr₃ (20 mg, 0,25 mmol) em gotas a 0°C. A mistura da reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi extinta com metanol, e a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 16

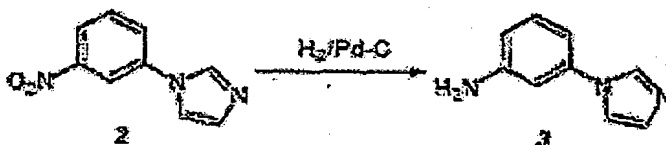


1. Esquema da reação:



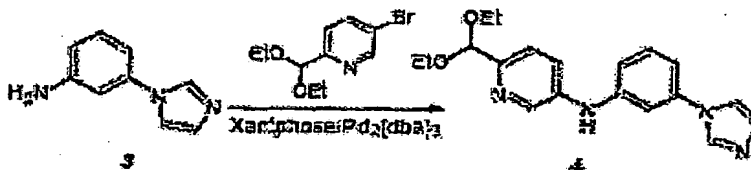
Detalhes experimentais: Uma solução de 10 g
5 (70,92mmol) de 3-fluoro-nitrobenzeno, 1 eq imidazole e 2eq K_2CO_3 em 100 ml de DMSO foi aquecida a 130°C por 5 horas. A mistura da reação foi monitorada por LC-MS. Em seguida, 500 mL de água foram acrescentados e o precipitado foi filtrado e a solução foi lavada com água e secada para produzir o
10 composto 2 sem purificação adicional.

2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: 5 g (31,4 mmol) de composto 2
foram hidrogenados sob 1 atm de hidrogênio com Pd/C por 0,5
15 horas. A mistura da reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir o composto 3 sem purificação adicional.

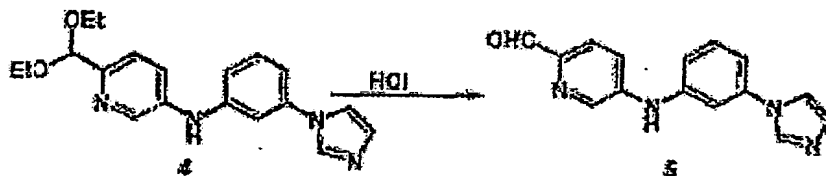
3. Esquema da reação:



20 Detalhes experimentais: Uma solução de 500 mg (3,14mmol) do composto 3, 0,1 eq de xantphos, 0,1 eq de

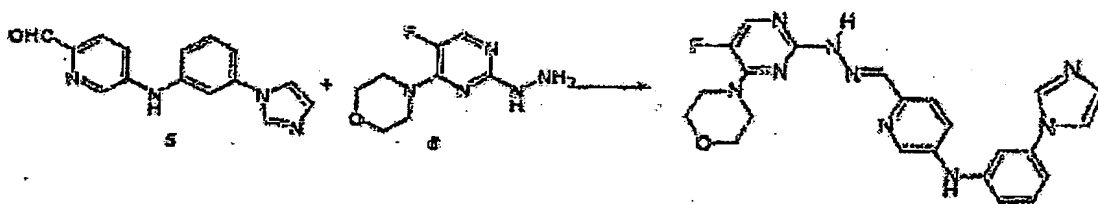
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e 1,5 eq de t-BuONa em 10 mL de tolueno foi refluxada a 130°C por 15 horas. A reação foi monitorada por LC-MS e lavada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em MgSO_4 .
5 Filtrado e concentrado, o resíduo foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto 4.

4. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A uma solução de 200 mg de
10 composto 4 em 5 mL de 1,4- dioxano foram acrescentados 8 mL de 4N HCl e aquecida a 80°C por 2 horas. A mistura da reação foi basificada por 2N NaOH no $\text{pH}=10$ e extraída com DCM (15 mL * 3). A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada
15 para produzir o 250 mg de produto bruto. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto 5.

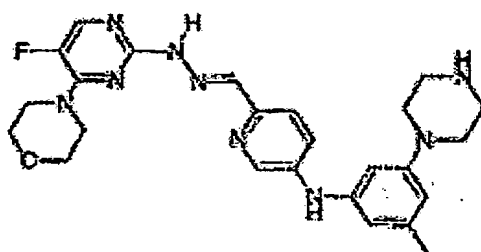
5. Esquema da reação:



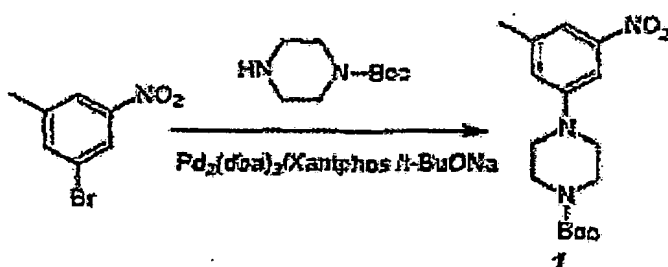
20 Detalhes experimentais: Uma solução de 80 mg de composto 5 e 1 eq de composto 6 em 5 mL de DCM foi agitada a 25°C por 15 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto desejado.

25

EXEMPLO 17

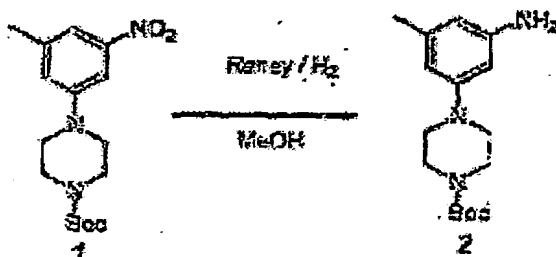


1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de 1,50 g de 1-
 5 Bromo-3-metil-5-nitro-benzeno e 1,60 g (1,2 eq) de
 Piperazine-1-ácido carboxílico tert-butil éster, 0,1 eq de
 xantphos, 0,1 eq de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e 1,5 eq de t-BuONa em 20 mL
 de tolueno foi refluxada a 130°C por 4 horas. A reação foi
 monitorada por LC-MS e lavada com água e extraída com
 10 EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura
 e secada em Na_2SO_4 . Filtrado e concentrado, o resíduo foi
 purificado com cromatografia em coluna em sílica gel,
 usando 10:1 PA:EA como um eluente. As frações apropriadas
 foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para
 15 produzir o intermediário 1.

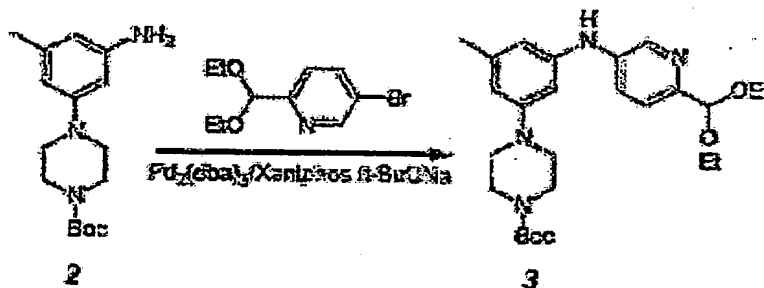
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: 1,6 g de intermediário de 1
 foi hidrogenado sob 1 atm de hidrogênio com Raney/Ni por 2

horas. A mistura da reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para produzir o intermediário 2 sem purificação adicional.

3. Esquema da reação:

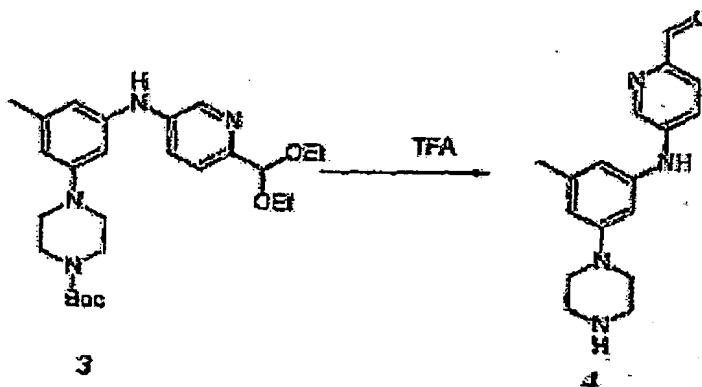


5

Detalhes experimentais: Uma solução de 1,20 g de Intermediário de 2, e 1,30 g (1,20 eq) de 5-Bromo-2-dietoximetil-piridina, 0,1 eq de xantphose, 0,1 eq de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e 1,5 eq de t-BuONa em 20 mL de tolueno foi refluxada a 130°C por 4 horas. A reação foi monitorada por LC-MS e lavada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4 . Filtrado e concentrado, o resíduo foi purificado com cromatografia em coluna em sílica gel, usando 4:1 PA:EA como um eluente. As frações apropriadas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o intermediário 3.

15

4. Esquema da reação:

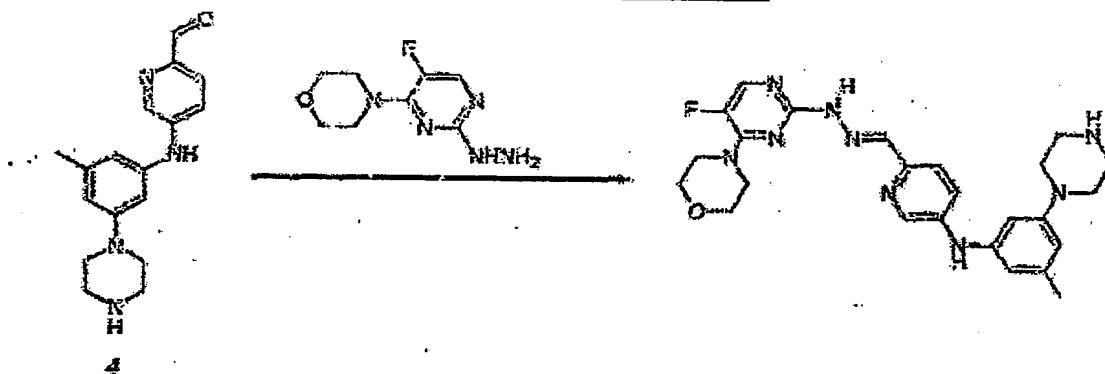


20

Detalhes experimentais: 200 mg de intermediário 3 foram dissolvidos em 10 ml de DCM. Foram acrescentados 130

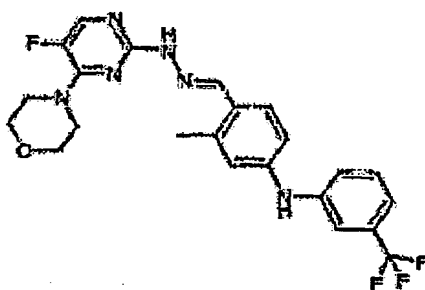
mg de TFA à solução da mistura da reação em gotas e agitados por 3 horas à temperatura ambiente. A mistura da reação foi baseada em solução de NaHCO_3 como neutra e salmoura, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada para produzir 220 mg de produto bruto. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa para produzir o intermediário 4.

5. Esquema da reação:

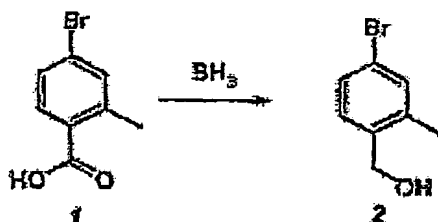


Detalhes experimentais: Uma solução de 50 mg de intermediário 4 e 1,0 eq de (5-Fluoro-4-morfolin-4-il)pirimidin-2-il)-hidrazina em 5 mL de DCM foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura da reação foi lavada com água e salmoura, concentrada para produzir o resíduo e purificada por HPLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 18

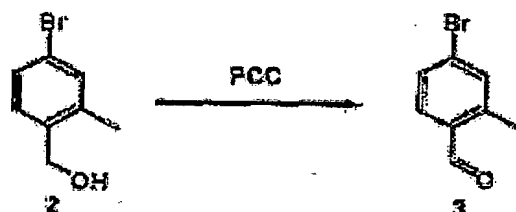


1. Esquema da reação:

486
9

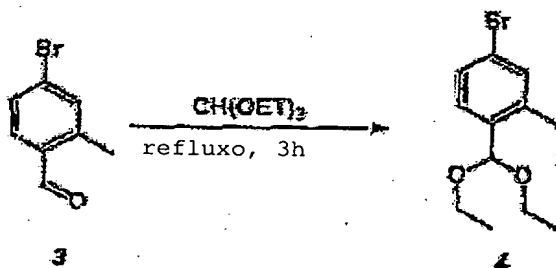
Detalhes experimentais: 15 ml de IM BH_3/THF foi acrescentado em gotas em uma solução de 3 g (13,95 mmol) de 4-bromo-2-ácido metil-benzóico em 20 ml de THF a 0°C . A solução da reação foi deixada em temperatura ambiente por 1 hora e extinta pela adição em gotas de 50 ml de 50% de THF aquoso. A mistura foi tratada com Na_2CO_3 e concentrada. O resíduo foi extraído com Et_2O . A camada orgânica foi secada para produzir o composto 2.

2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Um solução de 2,4 g (11,9 mmol) de composto 2 em 20 ml de DCM foi acrescentada a uma pasta de 5,1 g (23,8 mmol) de PCC em 60 ml de DCM. A solução da reação foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, diluída com 300 ml de Et_2O e filtrada. O filtrado foi concentrado para produzir o composto 3.

3. Esquema da reação:

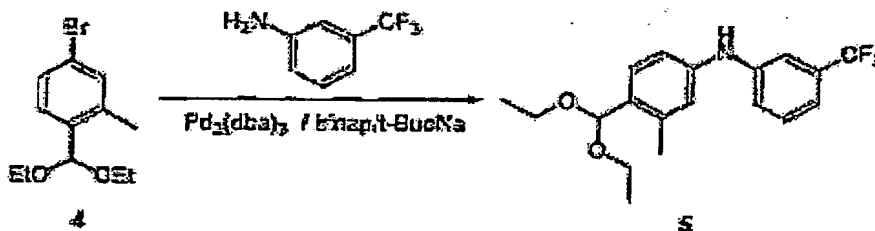


Detalhes experimentais: Uma solução de 2,1 g (14 mmol) foi acrescentada em uma solução de etanol contendo 1,9 g

(9,55 mmol) de composto 3. A solução da reação foi aquecida até o refluxo por 3 horas e, em seguida, foi concentrada. O sólido foi lavado com NaHCO_3 e extraído com éter acético. A camada orgânica foi secada para produzir o composto 4.

5

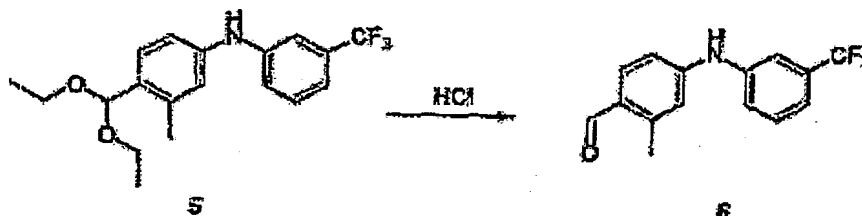
4. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: 0,7 g de composto 4, 0,41 g de 3-trifluorometil-fenilamina 0,32 g de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,21 g de binap e 0,02 g de $t\text{-BuONa}$ foram acrescentados em 35 ml de tolueno. A solução da reação foi aquecida até o refluxo durante a noite e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (etil acetato/hexano = 1:1) para produzir o composto 5.

10

5. Esquema da reação:

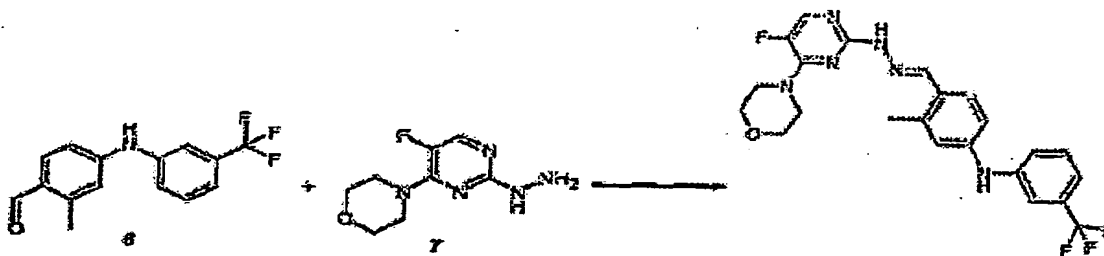


15

Detalhes experimentais: A solução do composto 5 (0,2 g, 1,0 eq) em 10 mL de dioxano foi tratada com 4 mL de 1 N HCl , e a mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. Depois do resfriamento, o pH foi ajustado para 8 com a adição de NaHCO_3 . A mistura foi extraída com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com água, secada com Na_2SO_4 e evaporada até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 6.

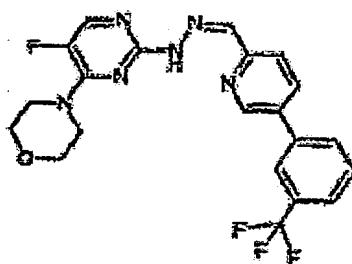
20

6. Esquema da reação:

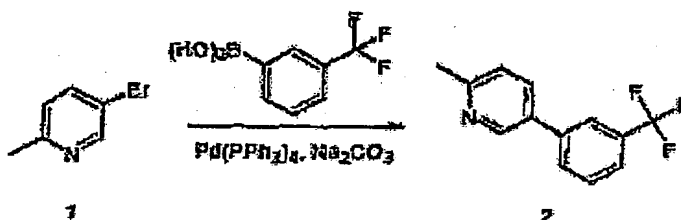


Detalhes experimentais: Uma solução de 80 mg de composto 6 e 1 eq de composto 7 em 5 mL de DCM foi agitada a 25°C por 15 horas. A mistura da reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 19



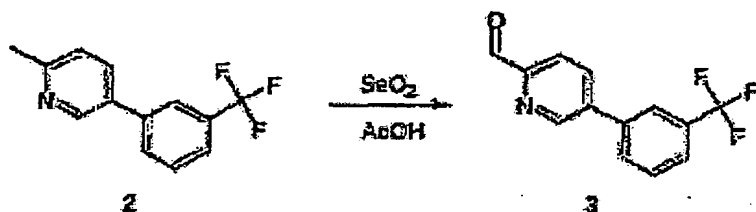
1. Esquema da reação:



10

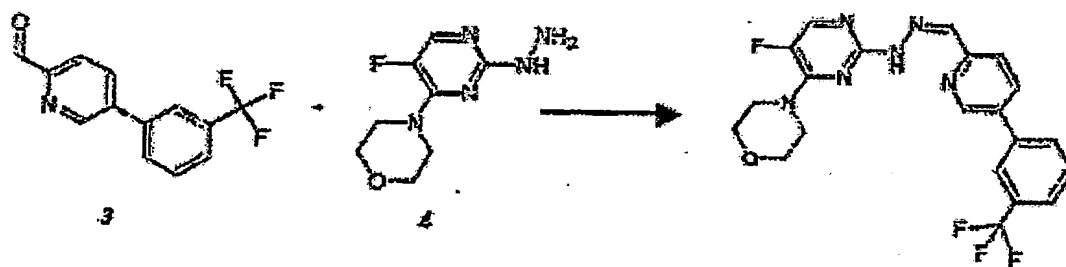
Detalhes experimentais: À mistura do composto 1 (0,5 g, 1,0 eq), c3-trifluorometil fenil ácido borônico (0,63 g, 1,0 eq), Na₂CO₃ (0,46 g, 1,5 eq) em 15 mL de dioxano foi acrescentado Pd(PPh₃)₄ (0,33 g, 0,1 eq), e a mistura da reação foi refluxada sob N₂ por 16 horas. Depois de resfriar, a mistura foi filtrada, e o filtrado foi evaporado até a secagem e purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 2.

2. Esquema da reação:



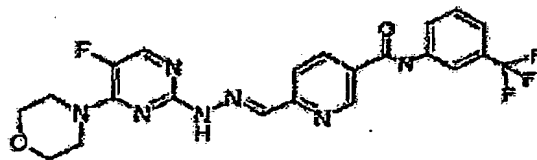
Detalhes experimentais: Uma mistura de composto 2 (0,2 g, 1,0 eq), SeO₂ (0,19 g, 2,0 eq) em 10 mL de ácido acético foi refluxada sob N₂ por 48 h. O solvente foi removido por evaporação, e o resíduo foi dissolvido em água e ajustado ao pH 6 com solução de NaHCO₃ saturada, extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas e evaporadas até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

3. Esquema da reação:

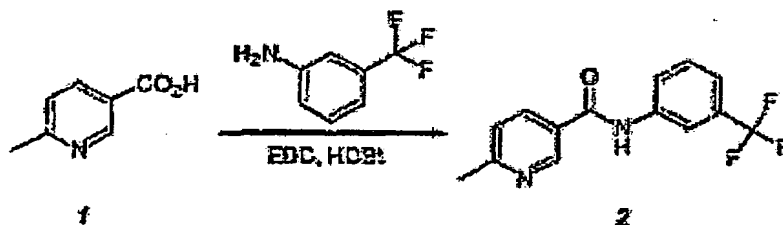


Detalhes experimentais: A mistura do composto 3 (30 mg, 1,0 eq) e composto 4 (19 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada até a secagem e purificada por HPLC preparativa produzir o composto desejado.

EXEMPLO 20



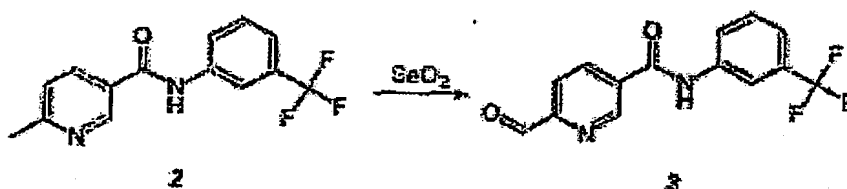
1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A mistura do composto 1 (0,5 g, 1,0 eq), trifluorometil fenilamina (0,58 g, 1,0 eq), EDC (1,05 g, 1,5 eq), HOBt (50 mg, 0,1 eq) em 15 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com solução de 1 N NaOH, água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, concentrada até a secagem e purificada por cromatografia em coluna para produzir o composto 2.

10

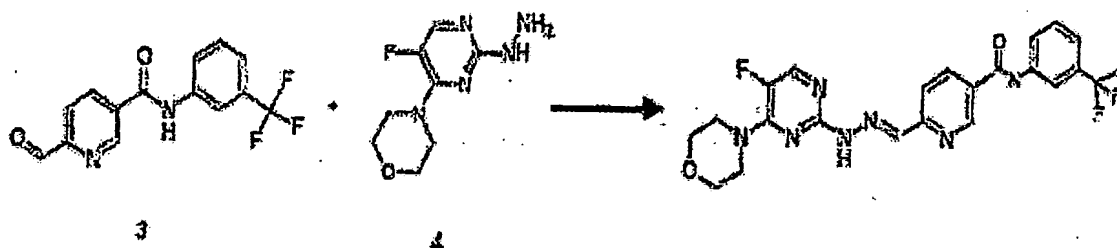
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma mistura de composto 2 (0,2 g, 1,0 eq), SeO₂ (0,16 g, 2,0 eq) em 10 mL de ácido acético foi refluxada sob N₂ por 48 h. O solvente foi removido por evaporação, e o resíduo foi dissolvido em água e ajustado ao pH 6 com solução de NaHCO₃ saturada, extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas e evaporadas até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

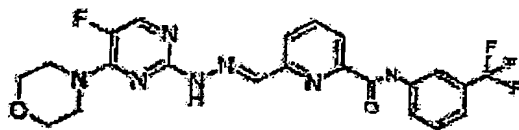
20

3. Esquema da reação:

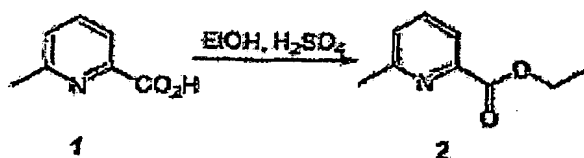


5

EXEMPLO 21



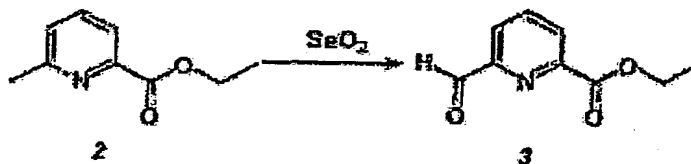
1. Esquema da reação:



10

15

2. Esquema da reação:

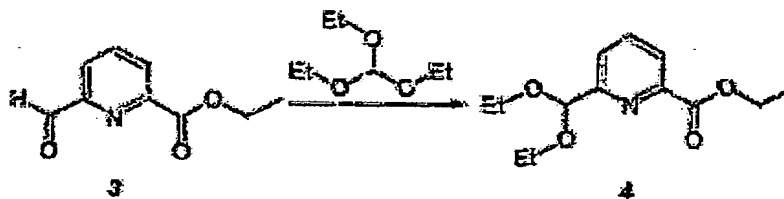


20

25

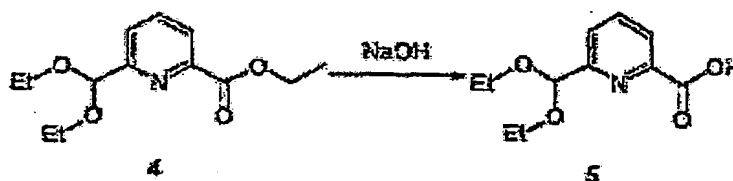
purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 3.

3. Esquema da reação:



5 Detalhes experimentais: A solução de composto 3 (1,1 g, 1,0 eq), dietoximetóxi-etano (2,3 g, 2,5 eq) e TsOH.H₂O (0,12 g, 0,1 eq) em 20 mL de etanol foi refluxada por 5 horas. O solvente foi evaporado, e o sólido foi dissolvido em EtOAc, lavado com água. A camada orgânica foi secada em
10 Na₂SO₄ e evaporada para produzir o composto 4.

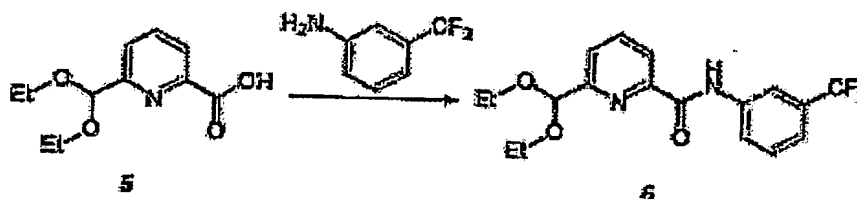
4. Esquema da reação:



15 Detalhes experimentais: À solução do composto 4 (0,6 g, 1,0 eq) em 10 mL de metanol foram acrescentados 4 mL de solução de 1 N NaOH, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi acidificado no pH 6 com ácido cítrico a 5%, extraído com diclorometano. A camada orgânica foi secada e concentrada para produzir o composto 5.

20

5. Esquema da reação:

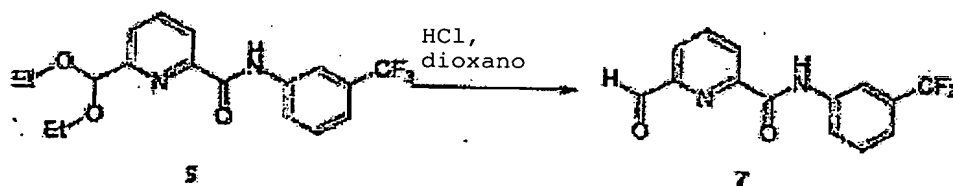


Detalhes experimentais: A mistura do composto 5 (0,4 g, 1,0 eq), trifluorometil fenilamina (0,29 g, 1,0 eq), EDC (0,51 g, 1,5 eq), HOBT (25 mg, 0,1 eq) em 10 mL de

diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi lavada com solução de 1 N NaOH, água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, concentrada até a secagem e purificada por

5 cromatografia em coluna para produzir o composto 6.

6. Esquema da reação:

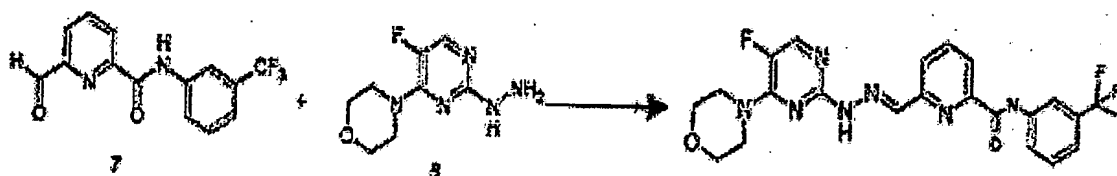


Detalhes experimentais: A solução do composto 6 (0,2 g, 1,0 eq) em 10 mL de dioxano foi tratada com 4 mL de 1 N HCl, e a mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. Depois do resfriamento, o pH foi ajustado para 8 com a adição de NaHCO₃. A mistura foi extraída com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com água, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secagem. O produto bruto foi purificado por

10 cromatografia em coluna para produzir o composto 7.

15

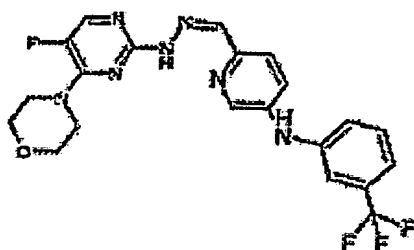
7. Esquema da reação:



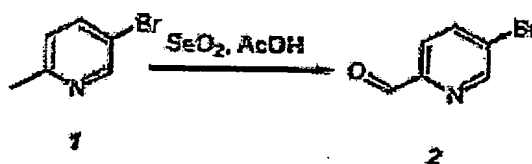
Detalhes experimentais: A mistura do composto 7 (30 mg, 1,0 eq) e composto 8 (19 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os precipitados foram coletados e lavados com diclorometano e secados sob vácuo para produzir o composto desejado.

20

EXEMPLO 22

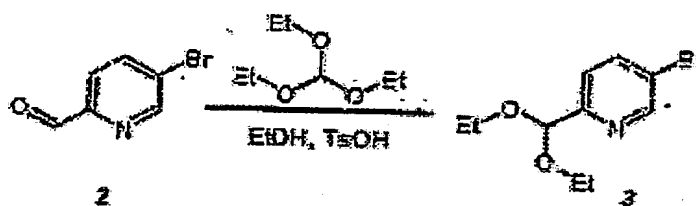


1. Esquema da reação:



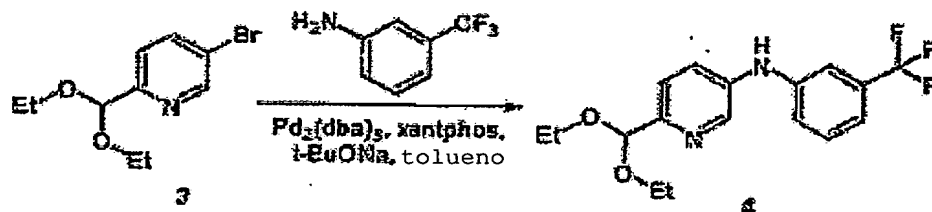
Detalhes experimentais: Uma mistura de composto 1 (2,0 g, 1,0 eq), SeO₂ (2,6 g, 2,0 eq) em 80 mL de ácido acético foi refluxada sob N₂ por 36 horas. O solvente foi removido por evaporação, e o resíduo foi dissolvido em água e ajustado ao pH 6 com solução de NaHCO₃ saturada, extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas e evaporadas até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 2.

2. Esquema da reação:



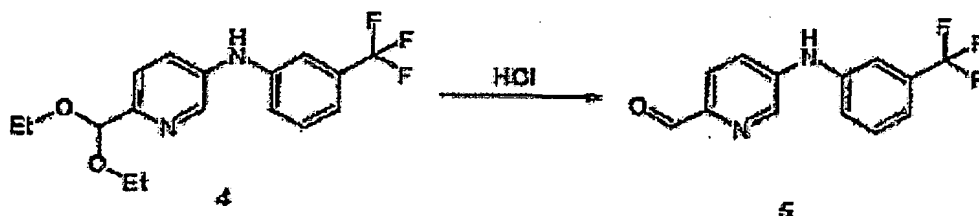
Detalhes experimentais: A solução de composto 2 (0,5 g, 1,0 eq), dietoximetóxi-etano (1,0 g, 2,5 eq) e TsOH.H₂O (0,05 g, 0,1 eq) em 8 mL de etanol foi refluxada por 3 horas. O solvente foi evaporado; e o sólido foi dissolvido em EtOAc, lavado com água. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e evaporada para produzir o composto 3.

3. Esquema da reação:



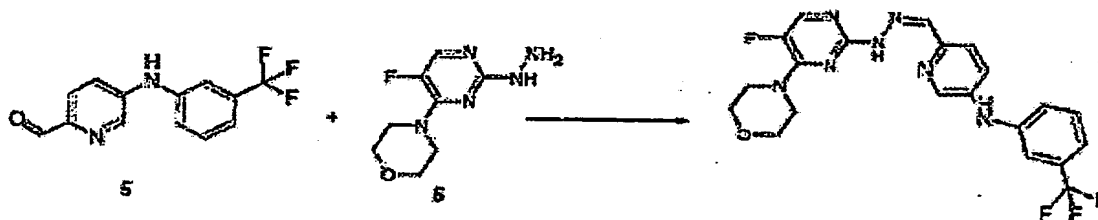
Detalhes experimentais: À mistura do composto 3 (0,6 g, 1,0 eq), 3- trifluorometil-fenilamina (0,37 g, 1,0 eq), t-BuONa (0,26 g, 1,2 eq) em 15 mL de tolueno foi acrescentado sob N₂ Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0,02 eq) e xantphos (28 mg, 0,02 eq). A mistura foi refluxada sob N₂ por 16 horas, resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 4.

4. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A solução do composto 4 (0,25 g, 1,0 eq) em 10 mL de dioxano foi tratada com 4 mL de 1 N HCl, e a mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. Depois do resfriamento, o pH foi ajustado para 8 com a adição de NaHCO₃. A mistura foi extraída com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com água, secada com Na₂SO₄ e evaporada até a secagem. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para produzir o composto 5.

5. Esquema da reação:

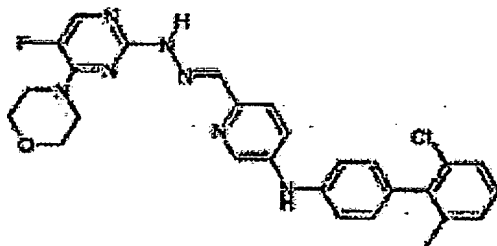


Detalhes experimentais: A mistura do composto 5 (30

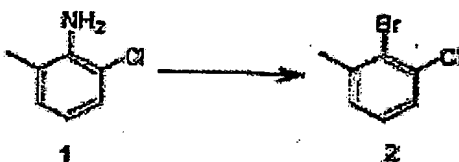
mg, 1,0 eq) e composto 6 (19 mg, 1,0 eq) em 5 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os precipitados foram coletados e lavados com diclorometano e secados sob vácuo para produzir o composto

5 desejado.

EXEMPLO 23



1. Esquema da reação:

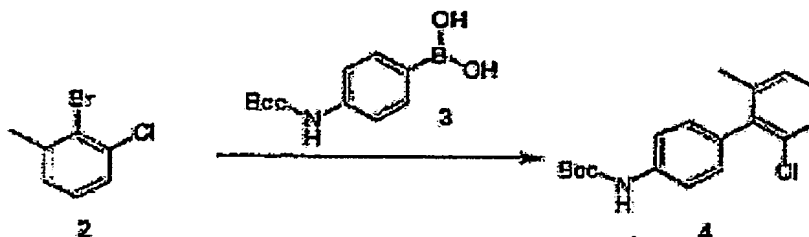


10 Detalhes experimentais: A uma solução de composto 1
(14 g, 0,1 mol) em HBr (30 mL) aquoso foi acrescentada uma
solução de NaNO₂ (8,3 g 0,15 mol) em H₂O (10 mL) a 0°C por
um período de 30 minutos. Após a agitação por 60 minutos, a
mistura da reação foi acrescentada a uma solução de CuBr

15 (14 g, 0,1 mol) em HBr aquoso (16 mL) a 80°C. Depois de
concluir a adição, a mistura da reação foi agitada na mesma
temperatura por 2 horas. Depois de resfriar à temperatura
ambiente, a mistura da reação foi extraída com EA (100 mL x
3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e

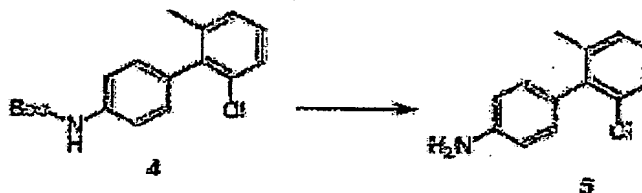
20 secada em Na₂SO₄. Depois de filtrar o Na₂SO₄, o filtrado foi
concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por
coluna para produzir o produto 2.

2. Esquema da reação:



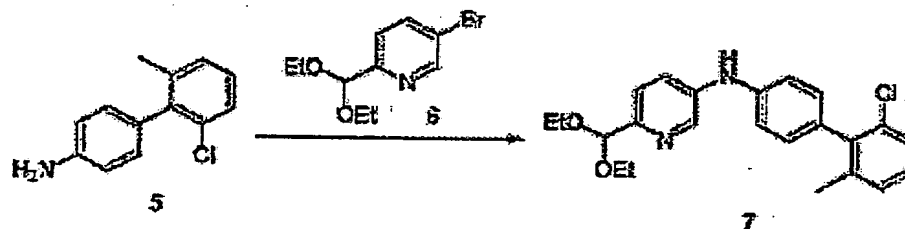
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada de composto 2 (4,11 g, 0,02 mol) e composto 3 (4,74 g, 0,02 mol) e KOH (5,28 g, 0,1 mol) e TBBA (6,44 g, 0,02 mol) em THF anídrico (100 mL) foi acrescentado Pd (PPh₃)₄ (2,31 g, 2 mmol) sob atmosfera N₂ e agitada sob refluxo por 12 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 4.

3. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de 4 (1 g, 3 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com TFA (1 mL) e, em seguida, agitada por 6 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o produto 5, que é feito na etapa seguinte sem purificação.

4. Esquema da reação:

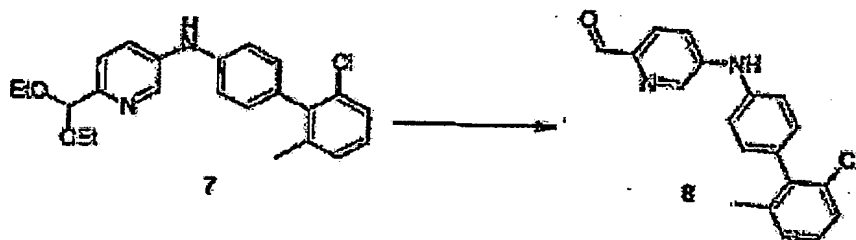


Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 5 (619 mg, 5 mmol) e composto 6 (520 mg, 2,4 mmol) e t-BuONa (460 mg, 4,8 mmol) e BINAP (599 mg, 6,9 mol) em tolueno (60 mL) foi acrescentado

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (221 mg, 0,024 mmol) sob atmosfera de N_2 e agitado a 80°C por 48 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 7.

5

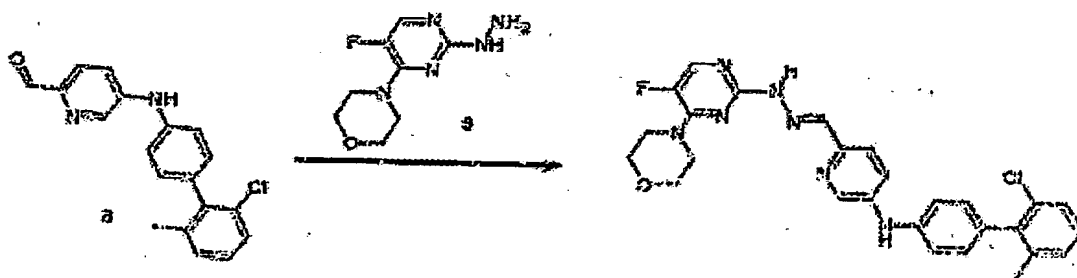
5. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 7 (396 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada como BBr_3 (146 mg, 0,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N_2 e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi obtida ao adicionar Na_2CO_3 . A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL X 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 8, o que foi feito na próxima etapa sem purificação.

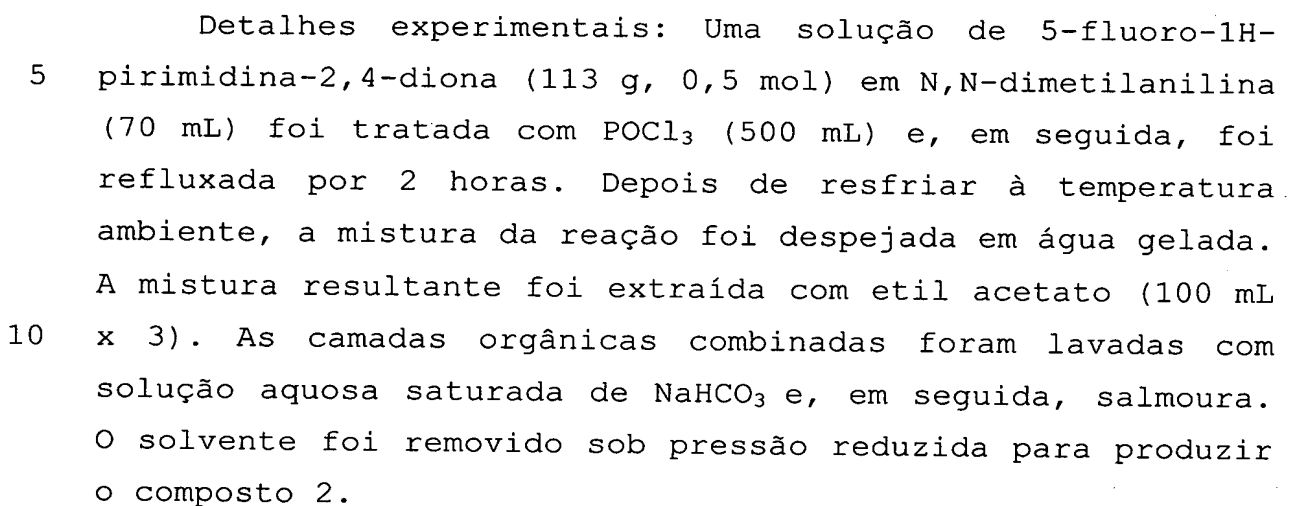
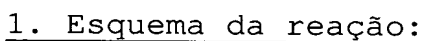
15

6. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 8 (32,2 mg, 0,1 mmol) e composto 9 (21 mg, 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

25



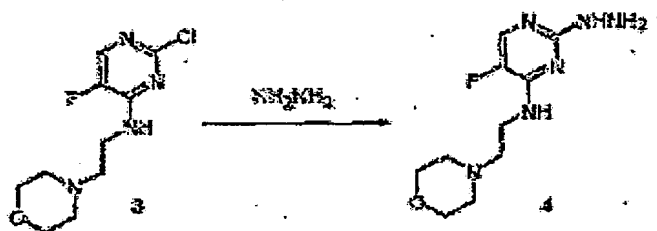
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: A uma solução de composto 2 (20,8 g, 0,194 mol) em etanol (300 mL) foi acrescentada morfolina (21,6g, 0,25 mol) em gotas a -10°C por um período de 15 minutos. Essa mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora, aquecida e, em seguida, a 50°C por 15 minutos. Depois de resfriar à temperatura ambiente e

diluir com água, o sólido foi precipitado. O sólido foi coletado pelo filtrado e lavado com água para produzir o composto 3.

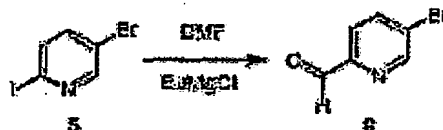
3. Esquema da reação:



5

Detalhes experimentais: Uma solução de 3 (4,6 g, 17,5 mmol) e hidrazina (8,75 g, 87,5 mmol) em etanol (40 mL) foi aquecida até o refluxo por 6 horas. Depois do resfriamento e da precipitação, o precipitado foi coletado pelo filtrado e lavado com etanol para produzir o composto 4.

4. Esquema da reação:



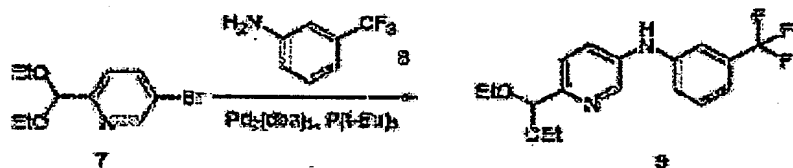
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 5 (14 g, 50 mmol) em THF anídrico (100 mL) foi tratada com BuMgCl (37,5 mL, 60 mmol) a -15°C sob atmosfera de N_2 . Depois da adição completa, essa mistura foi agitada nessa temperatura por 1 hora. O DMF anídrico (0,54 g, 75 mmol) foi acrescentado à mistura da reação a 0°C por um período de 30 minutos, aquecido e, em seguida deixado à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação foi extinta pela adição de 2M HCl (80 mL). A mistura resultante foi extraída com etil acetato (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 . O solvente foi concentrado até a secagem. O resíduo foi separado por coluna para produzir o composto 6.

5. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 6 (4,5 g, 22,5 mmol) em trietil ortoformato (15 mL) foi aquecida na presença de um vestígio de TsOH durante a noite. A
 5 mistura da reação foi diluída com etil acetato (100 mL) e lavada com uma solução aquosa de 5% Na₂CO₃. A camada orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. O solvente foi concentrado para produzir o composto 7.

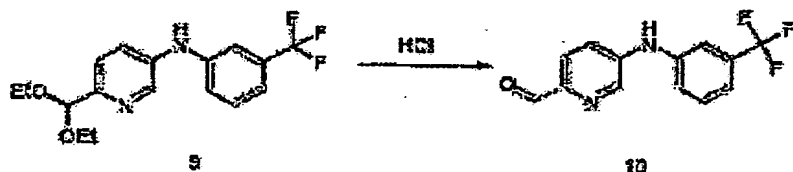
6. Esquema da reação:



10

Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 7 (1,3 g, 5 mmol) e composto 8 (0,97 g, 6 mmol) e t-BuONa (0,7 g, 7 mmol) e P(t-Bu)₃ (15 mg) em tolueno (60 mL) foi acrescentado Pd₂(dba)₃ (23 mg) sob atmosfera de N₂ e agitado sob refluxo por 12 horas.
 15 Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 9.

7. Esquema da reação:

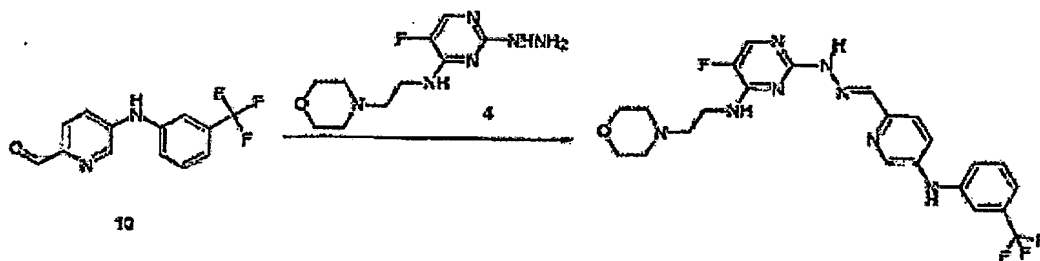


20

Detalhes experimentais: Uma solução de composto 9 (200 mg, 0,58 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada como BBr₃ (146 mg, 0,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N₂ e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A
 25 reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi

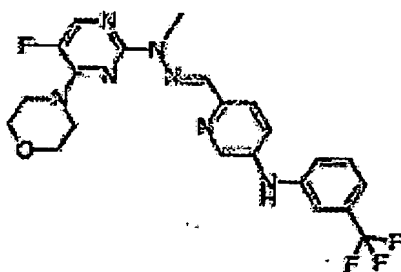
obtida ao adicionar Na_2CO_3 . A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL X 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 10.

8. Esquema da reação:

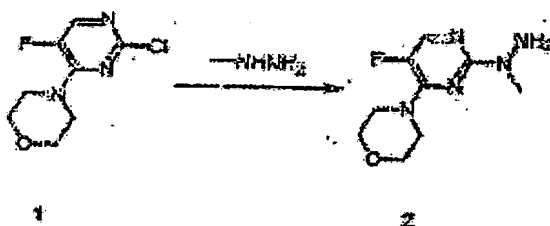


Detalhes experimentais: Uma solução de composto 10 (48,7 mg, 0,2 mmol) e composto 4 (63 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 25



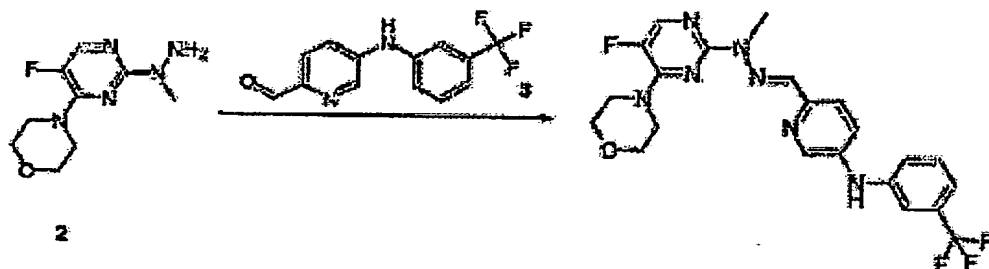
1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de 3 (2,4 g, 11 mmol) e metil-hidrazina (2 g, 45 mmol) em etanol (40 mL) foi aquecida até o refluxo por 6 horas. Depois do

resfriamento e da precipitação, o precipitado foi coletado pelo filtrado e lavado com etanol para produzir o composto 2.

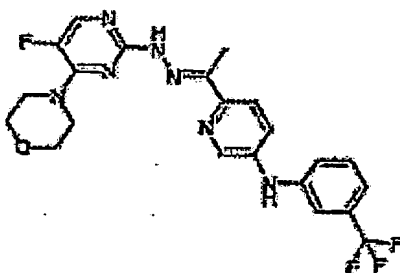
2. Esquema da reação:



5

Detalhes experimentais: Uma solução de composto 2 (28 mg, 0,1 mmol) e composto 3 (37 mg, 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 26



1. Esquema da reação:



15

Detalhes experimentais: Uma solução de 1 (2 g, 0,011 mol) em THF anídrico (100 mL) foi tratada com MeMgCl (15 mL, 0,038 mol), a -20°C e agitada por 2 horas nessa temperatura. Essa mistura da reação foi extinta pela adição da solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura resultante foi extraída com etil acetato (100 mL x 3). As camadas

20

orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto 2.

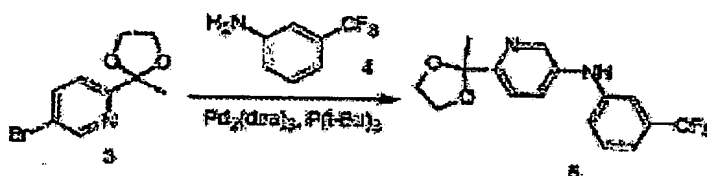
2. Esquema da reação:



5

Detalhes experimentais: Uma solução de composto 2 (2 g, 0,01 mol) e etileno glicol (3 g, 0,048 mol) em anilina (100 mL) foi aquecida na presença de um vestígio de TsOH por 3 horas. A mistura da reação foi diluída com etil acetato (100 mL) e lavada com uma solução aquosa de 5% Na₂CO₃. A camada orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. O solvente foi concentrado para produzir o composto 3.

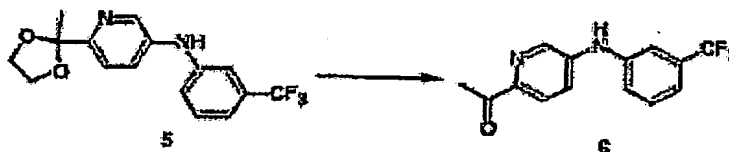
3. Esquema da reação:



15

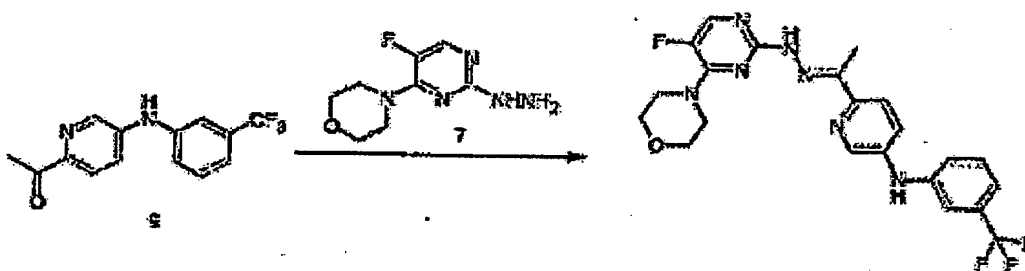
Detalhes experimentais: A uma mistura agitada e desgaseificada do composto 3 (0,4 g, 1,6 mmol) e composto 4 (0,3 g, 1,9 mmol) e t-BuONa (0,22 g, 2 mmol) e P(t-Bu)₃ (59 mg) em tolueno (30 mL) foi acrescentado Pd₂(dba)₃ (29 mg) sob atmosfera de N₂ e agitado sob refluxo por 12 horas. Depois de filtrar o sólido, o filtrado foi concentrado até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 5.

4. Esquema da reação:



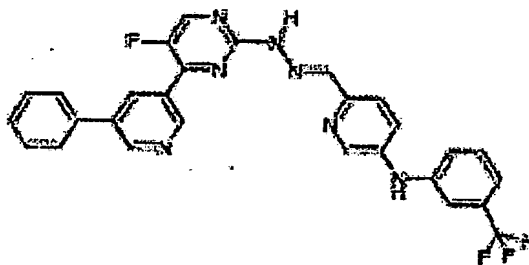
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 5 (100 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada como BBr_3 (146 mg, 0,6 mmol) a -30°C sob atmosfera de N_2 e, em seguida, foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi despejada em água gelada e, em seguida, foi obtida ao adicionar Na_2CO_3 . A mistura resultante foi extraída com diclorometano (25 mL X 3), a camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 . Depois de filtrar o Na_2SO_4 , o filtrado foi concentrado para produzir o produto bruto 6.

5. Esquema da reação:

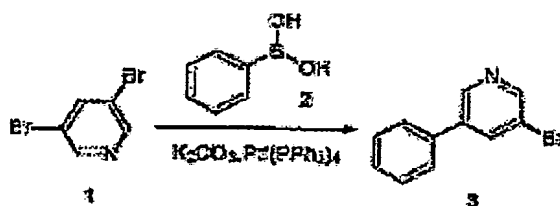


Detalhes experimentais: Uma solução de composto 6 (64 mg, 0,2 mmol) e composto 7 (45 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 27

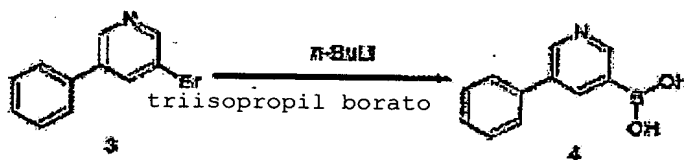


1. Esquema da reação:



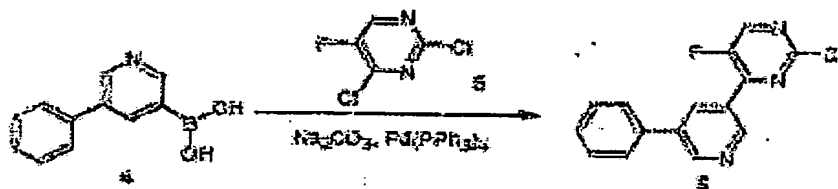
Detalhes experimentais: Uma mistura de 1 (5,2 g, 22 mmol) e 2 (2,44 g, 20 mmol) em uma solução aquosa de 2 M Na_2CO_3 (25 mL) e tolueno (40 mL) foi agitada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,57 g, 0,05 mmol) sob refluxo durante a noite. A mistura resultante foi extraída com etil acetato (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 3.

2. Esquema da reação:



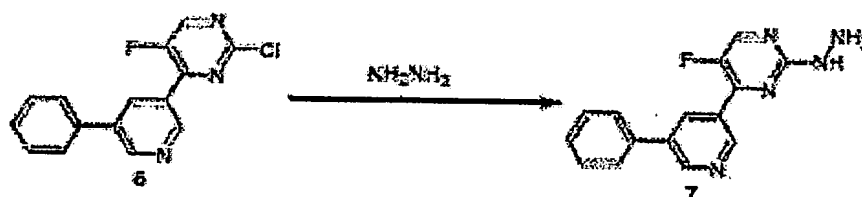
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 3 (0,78 g, 3,3 mmol) e triisopropil borato (1 mL, 4 mmol) em tolueno anídrico (50 mL) foi tratada com $n\text{-BuLi}$ (1,5 mL, 3,75 mmol) a -60°C sob atmosfera N_2 . Depois da adição completa, a mistura foi agitada a -10°C por 1 hora. A mistura da reação foi extinta ao adicionar solução aquosa de 2 M HCl , e lavada com tolueno. A camada aquosa foi levada ao $\text{pH} = 8$ adicionando-se Na_2CO_3 , extraído com etil acetato (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 4.

3. Esquema da reação:



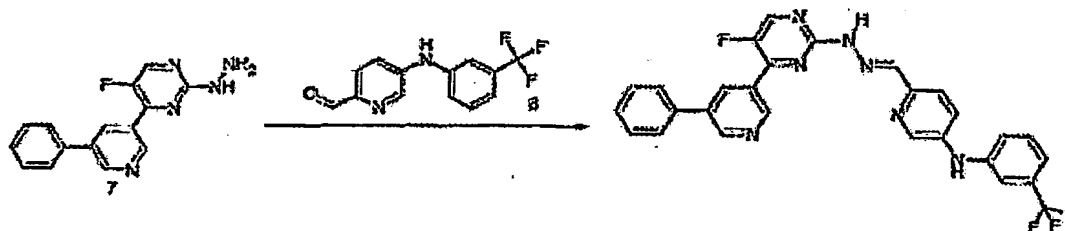
Detalhes experimentais: Uma mistura agitada e desgaseificada de composto 4 (2,8 g, 14 mmol) e composto 5 (7 g, 42 mmol) em uma solução aquosa de 2 M Na_2CO_3 (250 mL) e tolueno (40 mL) foi agitada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,57 g, 0,05 mmol) sob refluxo durante a noite. A mistura resultante foi extraída com etil acetato (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 6.

4. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de 6 (0,53 g, 1,9 mmol) e hidrazina (0,52 g, 8,8 mmol) em etanol (50 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. Depois do resfriamento e da precipitação, o precipitado foi coletado pelo filtrado e lavado com etanol para produzir o composto 7.

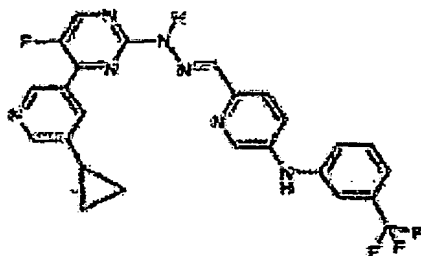
5. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 7 (53 mg, 0,13 mmol) e composto 8 (79 mg, 0,13 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi

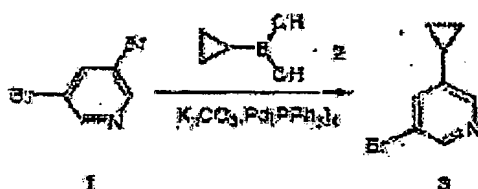
purificado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 28



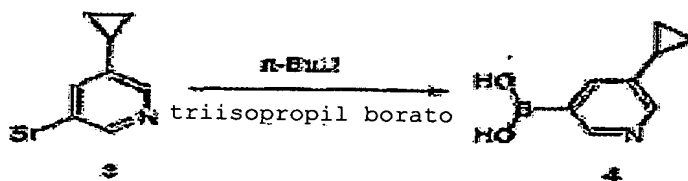
5

1. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma mistura de 1 (3,1 g, 13 mmol) e 2 (1 g, 12 mmol) em uma solução aquosa de 2 M Na_2CO_3 (15 mL) e tolueno (30 mL) foi agitada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,4 g, 0,029 mmol) sob refluxo durante a noite. A mistura resultante foi extraída com etil acetato (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 3.

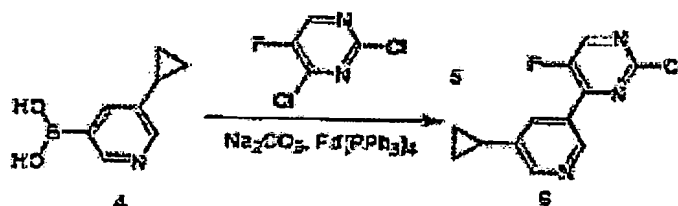
2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 3 (2,0 g, 10 mmol) e triisopropil borato (7 mL, 30 mmol) em tolueno anídrico (50 mL) foi tratada com $n\text{-BuLi}$ (12 mL, 30 mmol) a -60°C sob atmosfera N_2 . Depois da adição completa, essa mistura foi agitada a -10°C por 1 hora. A mistura da

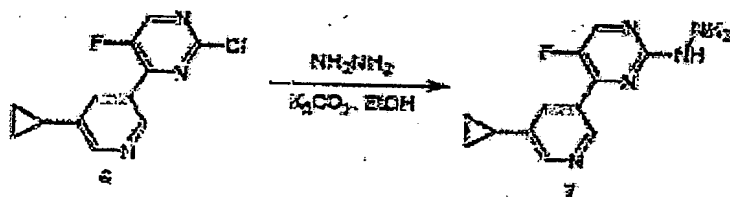
reação foi extinta ao adicionar solução aquosa de 2 M HCl, e lavada com tolueno. A camada aquosa foi levada ao pH = 8 adicionando-se Na₂CO₃, extraído com etil acetato (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 4.

3. Esquema da reação:

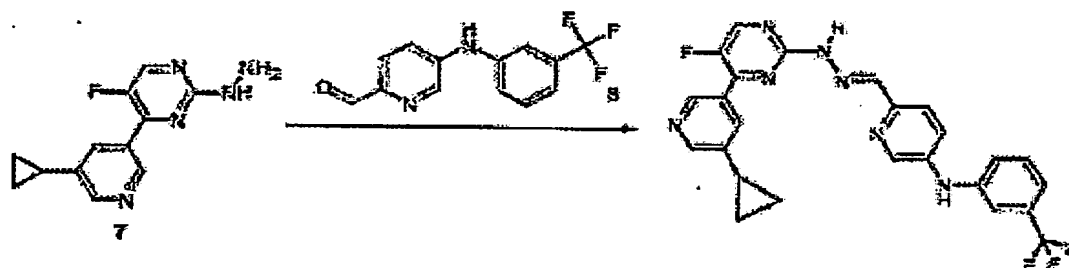


Detalhes experimentais: Uma mistura agitada e desgaseificada de composto 4 (0,5 g, 3 mmol) e composto 5 (1,5 g, 9 mmol) em uma solução aquosa de 2 M Na₂CO₃ (3,5 mL) e tolueno (40 mL) foi agitada com Pd(PPh₃)₄ (94 mg, 0,003 mmol) sob refluxo durante a noite. A mistura resultante foi extraída com etil acetato (100 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida até a secagem. O resíduo foi purificado por coluna para produzir o produto 6.

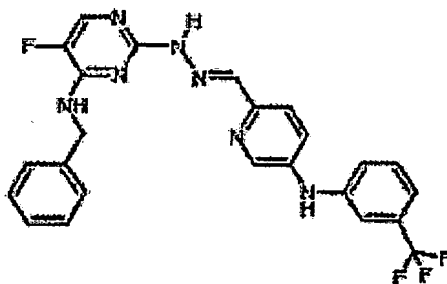
4. Esquema da reação:



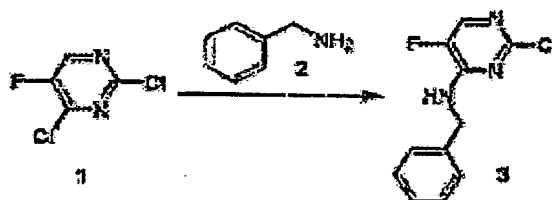
Detalhes experimentais: Uma solução de 6 (0,24 g, 1 mmol) e hidrazina (0,3 g, 4,7 mmol) em etanol (50 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. Depois do resfriamento e da precipitação, o precipitado foi coletado pelo filtrado e lavado com etanol para produzir o composto 7.

5. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: Uma solução de composto 7 (70 mg, 0,29 mmol) e composto 8 (83 mg, 0,3 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

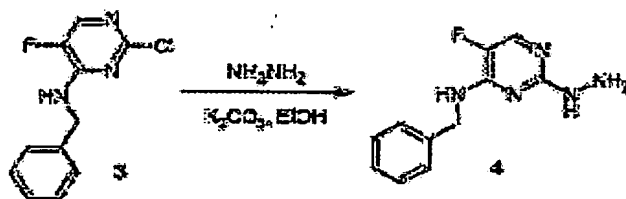
EXEMPLO 29

10

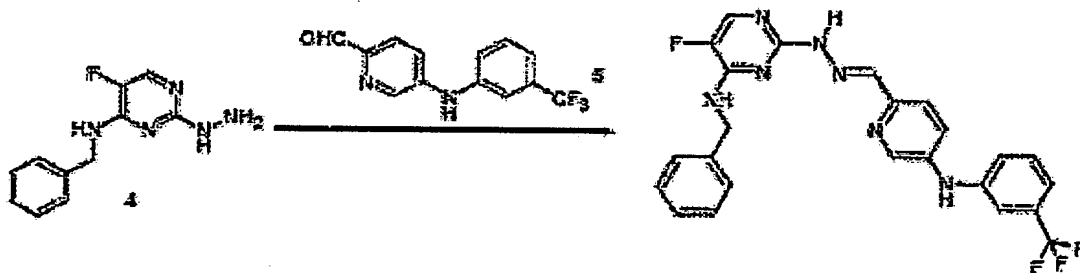
1. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: A uma solução de composto 2 (0,83 g, 5 mmol) em etanol (100 mL) foi acrescentada benzilamina (0,54 g, 5 mmol) em gotas. Depois de agitar por 2 horas, a mistura da reação foi diluída com água. A mistura resultante foi extraída com etil acetato (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 . O solvente foi concentrado para produzir o composto 3.

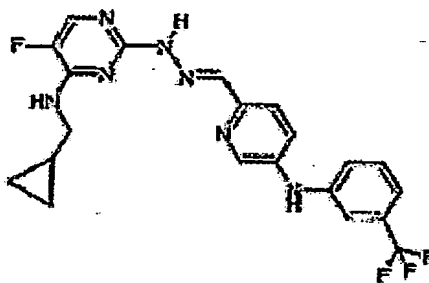
20

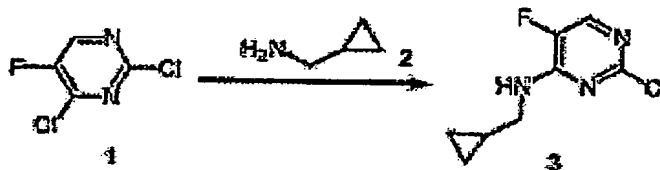
2. Esquema da reação:

Detalhes experimentais: Uma solução de 3 (1,18 g, 5 mmol) e hidrazina (5 ml) em etanol (40 mL) foi aquecida até o refluxo por 6 horas. Depois do resfriamento e da precipitação, o precipitado foi coletado pelo filtrado e lavado com etanol para produzir o composto 4.

3. Esquema da reação:

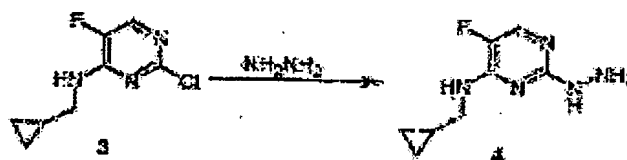
Detalhes experimentais: Uma solução de composto 4 (48,7 mg, 2 mmol) e composto 5 (63 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

EXEMPLO 301. Esquema da reação:

446
8

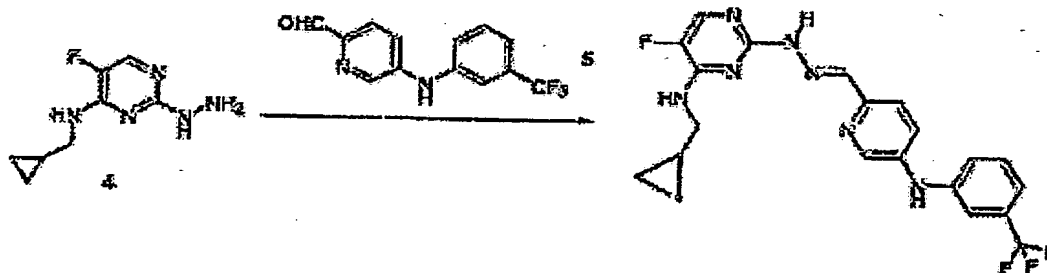
Detalhes experimentais: A uma solução de composto 2 (0,83 g, 5 mmol) em etanol (100 mL) foi acrescentado o composto 2 (0,35 g, 5 mmol) em gotas. Depois de agitar por 2 horas, a mistura da reação foi diluída com água. A mistura resultante foi extraída com etil acetato (50 mL x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na_2SO_4 . O solvente foi concentrado para produzir o composto 3.

2. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de 3 (1,0 g, 5 mmol) e hidrazina (5 mL) em etanol (40 mL) foi aquecida até o refluxo por 6 horas. Depois do resfriamento e da precipitação, o precipitado foi coletado pelo filtrado e lavado com etanol para produzir o composto 4.

3. Esquema da reação:



Detalhes experimentais: Uma solução de composto 4 (480 mg, 2 mmol) e composto 5 (60 mg, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 anídrico (300 mL) foi agitada sob refluxo por 6 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi

separado por TLC preparativa para produzir o composto desejado.

Todas as referências a qualquer publicação, patente ou outra citação estão incluídas aqui para referência.

5

REFERÊNCIAS

Adcock, I.M., Lane, S.J. Mechanisms of Steroid Action and Resistance in Inflammation.

Journal of Endocrinology, Volume 178 (Setembro 2003)
Páginas 347-355

- 10 Allen, P.B., Wiedemann, L.M. An Activating Mutation in the ATP Binding Site of the ABL Kinase Domain. The Journal of Biological Chemistry, Volume 271 (9 de agosto de 1996)
Páginas 19585-19591

- Barthe, C, Cony-Makhoul, P., MeIo, J.V., Reiffers, J.,
15 Mahon, F, X. Roots of Clinical Resistance to STI- 571
Cancer Therapy. Science, Volume 293 (21 de setembro, 2001)
Página 2163a

- Branford, S., Rudzki, Z., Walsh, S., Grigg, A., Arthur, C,
Taylor, K., Hermann, R., Lynch, K.P., Hughes, T.P. High
20 Frequency of Point Mutations Clustered Within the Adenosine
Triphosphate-Binding Region of BCR/ABL in Patients with
Chronic Myeloid Leukemia or Ph-positive Acute Lymphoblastic
Leukemia Who Develop Imatinib (STI571) Resistance. Blood,
Volume 99 (1 de maio, 2002) Páginas 3472-3475

- 25 Corbin, A. S., Buchdunger, E., Pascal, F., Druker, B. J.
Analysis of the Structural Basis of Specificity of
Inhibition of the AbI Kinase by STI571. The Journal of
Biological Chemistry, Volume 277 (30.08.02) Páginas 32214-
32219

- 30 Cunningham, B.C., De Vos, A.M., Mulkerrin, M.G., Ultsch, M,
Wells, J.A. Selecting Ligand Agonists and Antagonists.
Patente norte-americana 5.506.107 (9 de abril de 1996)
Cunningham, B.C., Wells, J.A., Clark, R. G., Olson, K.,
Full, G.G. Method for Inhibiting Growth Hormone Action.

U.S. Patent 6,004,931 (21 de dezembro,1999)

Daley, G. Q., Van Etten, R. A., Baltimore, D. Induction of Chronic Myelogenous L Leukemia in Mice by the P210 ^{bcr-abl} Gene of the Philadelphia Chromosome. Science, Volume 247
5 (16 de fevereiro de 1990) Páginas 824-830

Druker, B. J., M.D., Talpaz, M., M.D., Resta, D.J., R.N., Peng, B., Ph.D., Buchdunger, E., Ph.D., Ford, J.M., M.D., Lydon, N. B., Ph.D., Kantarjian, H., M.D., Capdeville, R., M.D., Olinos- Jones, S., B. S., Sawyers, C. L., M.D.

10 Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine, Volume 344 (5 de abril 2001) Páginas 1031-1037

Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E., Ohno, S., Segal, 15 G.M., Fanning, S., Zimmermann, J., Lydon, N.B. Effects of a Selective Inhibitor of the AbI Tyrosine Kinase on the Growth of Bcr-Abl Positive Cells. Nature Medicine, Volume 2 (maio de 1996) Páginas 561-566

Druker, B.J., M.D., Sawyers, C.L., M.D., Kantarjian, H., 20 M.D., Resta, D. J., R.N., Reese, S.F., M.D., Ford, J.M., M.D., Capdeville, R., M.D., Talpaz, M., M.D. Activity of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome.

25 The New England Journal of Medicine, Volume 344 (5 de abril 2001) Páginas 1038-1042

Fader, S., M.D., Talpaz, M., M.D., Estrov, Z., M.D., O'Brien, S., M.D., Kurzrock, R., M.D., Kantarjian, H. M., M.D. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. The New 30 England Journal of Medicine, Volume 341 (15 de julho de 1999) Páginas 164-172

Foreman, J. C. and Johansen, T. Textbook of Receptor Pharmacology. CRC Press, 2002; Boca Raton

Gambacorti-Passerini, C, Barni, R., Le Coutre, P.,

- Zucchetti, M., Cabrita, G., Cleris, L., Rossi, F., Gianazza, E., Brueggen, J., Cozens, R., Pioltelli, P., Pogliani, E., Corneo, G., Formelli, F., D'Incalci, M. Role of $\alpha 1$ Acid Glycoprotein in the In Vivo Resistance of Human BCR-ABL⁺ . Leukemic Cells to the AbI Inhibitor STI571. Journal of the National Cancer Institute, Volume 92 (18 de outubro de 2000) Páginas 1641-1650
- 5 Gorre, M.E., Mohammed, M., Ellwood, K., Hsu, N., Paquette, R., Rao, P.N., Sawyers, CL. Clinical Resistance to STI- 571 Cancer Therapy Caused by BCR- ABL Gene Mutation or Amplification. Science, Volume 293 (03.08.01) Páginas 876-880
- 10 Hofmann, W. K., Jones, L.C., Lemp, N.A., DeVos, S., Gschaidmeier, H., Hoelzer, D., Ottmann, O. G., Koeffler, H. P. Ph⁺ Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 has a Unique BCR-ABL Gene Mutation. Blood, Volume 99 (1º de maio, 2002) Páginas 1860-1862
- 15 Hou, Y.Y., Tan, Y.S., Sun, M.H., Wei, Y.K., Xu, J.F., Lu, S.H., A-Ke-Su, SJ., Zhou. Y.N., Gao, F., Zheng, A.H., Zhang, T.M., Hou, W.Z., Wang, J-, Du, X., Zhu, X.Z C-kit Gene Mutation in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. World Journal of Gastroenterology, Volume 10 (1º de maio de 2004) Páginas 1310-1314
- 20 Housey GM. Method of Screening for Protein Inhibitors and Activators, Patente norte-americana nº 4.980,281 (15 de dezembro de 1990)
- 25 Housey GM, Johnson MD, Hsiao WL, O'Brian CA, Murphy JP, Kirschmeier P, Weinstein IB. Overproduction of protein kinase C causes disordered growth control in rat fibroblasts. Cell, Volume 52 (12 de fevereiro de 1998) Páginas 343-54
- 30 La Rosee, P., Corbin, A. S., Stoffregen, E. P., Deininger,

- M. W., Druker, B. J. Activity of the Bcr-Abl Kinase Inhibitor PD1 80970 Against Clinically Relevant Bcr-Abl Isoforms That Cause Resistance to Imatinib Mesylate (Gleevec, STI-571). Cancer Research, Volume 62 (15 de dezembro de 2002) Páginas 7149-7153
- 5 Le Coutre, P., Tassi, E., Varella-Garcia, M., Barni, R., Mologni, L., Cabrita, G., Marchesi, E., Supino, R., Gambacorti-Passerini, C. Induction of Resistance to the Abelson Inhibitor STI571 in Human Leukemic Cells Through
- 10 Gene Amplification. Blood, Volume 95 (1º de março, 2000) Páginas 1758-1766
- Leonard, G.D., Fojo, T., Bates, S.E. The Role of ABC Transporters in Clinical Practice.
- The Oncologist, Volume 8 (2003) Páginas 411-424
- 15 Loutfy, M.R., Walmsley, SX. Salvage Antiretroviral Therapy in HIV Infection. Expert Opinion, Volume 3 (fevereiro de 2002) Páginas 81-90
- Lynch, TJ., M.D., Bell, D.W., Ph.D., Sordella, R., Ph.D., Gurubhagavatula, S., M.D., Okimoto, R.A., B.S., Brannigan, B.W., B.A., Harris, P.L., M.S., Haserlat, S.M., B.A.,
- 20 Supko, J.G., Ph.D., Haluska, F.G., M.D., Ph.D., Louis, D.N., M.D., Christiani, D.C., M.D., Settleman, J., Ph.D., Haber, D.A., M.D., Ph.D. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness
- 25 of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. The New England Journal of Medicine, Volume 350 (20 de maio de 2004) Páginas 2129- 2139
- Mahon, F. X., Deininger, M. W.N., Schultheis, B., Chabrol, J., Reiffers, J., Goldman, J.M., MeIo, J. V. Selection and
- 30 Characterization of BCR-ABL Positive Cell Lines with Differential Sensitivity to the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571: Diverse Mechanisms of Resistance. Blood, Volume 96 (1º de agosto, 2002) Páginas 1070-1079
- Marx, J. Why a New Cancer Drug Works Well in Some Patients.

Science, Volume 304 (30.04.04) Páginas 658-659

Melo JV, Myint H, Galton DA, Goldman JM. P190BCR-ABL chronic myeloid leukaemia: the missing link with chronic myelomonocytic leukaemia? Leukemia, Volume 8 (janeiro de

5 1994) Páginas 208-11

Noble, M.E.M., Endicott, J.A., Johnson* L.N. Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. Science, Volume 303 (19.03.04) Páginas 1800-1805

O'Hare T, Pollock R, Stoffregen EP, Keats JA, Abdullah OM, 10 Moseson EM, Rivera VM, Tang H, Metcalf CA 3rd., Bohacek RS, Wang Y, Sundaramoorthi R, Shakespeare WC, Daigarno D, Clackson T, Sawyer TK, Deininger MW, Druker BJ: Inhibition of wild-type and mutant Bcr-Abl by AP23464, a potent ATP-based oncogenic protein kinase inhibitor: implications for 15 CML. Blood, Volume 104 (15 de outubro de 2004) Páginas 2532-2539

Paez, J.G., Jaime, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, FJ.. Lindeman, N., 20 Boggon, TJ., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, MJ., Sellers, W.R., Johnson, B.E., Meyerson, M. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. Scienceexpress (April 29, 2004) Páginas 1-4

Ravandi F, Cortes J, Albitar M, Arlinghaus R, Qiang Guo J, 25 Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukaemia with pi 85(BCR/ ABL) expression: characteristics and clinical significance. British Journal of Haematology, Volume 107 (dezembro de 1999) Páginas 581-586

Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory 30 Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2001, Volumes 1-3

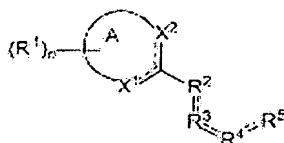
SawyerSjC.L. M.D. Chronic Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine, Volume 340 (29 de abril de 1999) Páginas 1330-1340

- Schindler, T., Bornmann, W., Pellicena, P., Miller, W. T., Clarkson, B., Kuriyan, J. Structural Mechanism for STI-571 Inhibition of Abelson Tyrosine Kinase. *Science*, Volume 289 (15.09.00) Páginas 1938-1942
- 5 Senechal, K., Halpern, J., Sawyers, CL. The CRKL Adaptor Protein Transforms Fibroblasts and Functions in Transformation by the BCR-ABL Onocogene. *The Journal of Biological Chemistry*, Volume 271 (20 de setembro de 1996) Páginas 23255-23261
- 10 Senechal, K., Heaney, C, Druker, B., Sawyers, CL. Structural Requirements for Function of the Crkl Adapter Protein in Fibroblasts and Hematopoietic Cells. *Molecular and Cellular Biology*, Volume 18 (setembro de 1998) Páginas 5082-5090 Tipping AJ, Baluch S, Barnes DJ,
- 15 Veach DR, Clarkson BM, Bornmann WG, Mahon FX, Goldman JM, Melo JV. Efficacy of dual-specific Bcr-Abl and Src-family kinase inhibitors in cells sensitive and resistant to imatinib mesylate. *Leukemia*, Volume 18 (agosto de 2004) Páginas 1352-1356
- 20 Von Bubnoff, N., Schneller, F., Peschel, C, Duyster, J. BCR-ABL Gene Mutations in Relation to Clinical Resistance of Philadelphia-Chromosome-Positive Leukemia to STI571: A Prospective Study. *The Lancet*, Volume 359 (fevereiro 9, 2002) Páginas 487-491
- 25 Von Bubnoff, N., Veach DR, Van Der Kuip H, Aulitzky WE, Sanger J, Seipel P, Bornmann WG, Peschel C, Clarkson B, Duyster J. A cell-based screen for resistance of Bcr-Abl positive leukemia identifies the mutation pattern for PD1 66326, an alternative AbI kinase inhibitor. *Blood*, Volume
- 30 105 (15.02.05) Páginas 1652-1659
- Wakai, T., Kanda, T., Hirota, S., Ohashi, A., Shirai, Y. Hatakeyama, K. Late Resistance to Imatinib Therapy in a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour is Associated With a Second IQT Mutation. *British Journal of Cancer*,

- Volume 90 (1º de junho, 2004) Páginas 2059- 2061
- Weigel, U., Meyer, M., Sebald, W. Mutant Proteins of Human Interleukin 2: Renaturation Yield, Proliferative Activity and Receptor Binding. European Journal of Biochemistry,
- 5 Volume 180 (15 de março, 1989) Páginas 295-300.
- Weisberg E, Catley L, Kujawa J, Atadja P, Remiszewski S, Fuerst P, Cavazza C, Anderson K, Griffin JD. Histone deacetylase inhibitor NVP-LAQ824 has significant activity against myeloid leukemia cells in vitro and in vivo.
- 10 Leukemia, Volume 18 (dezembro de 2004) Páginas 1951-1963
- Weisberg, E., Griffin, J. D. Mechanism of Resistance to the ABL Tyrosine Kinase Inhibitor STI 571 in BCR/ABL-Transformed Hematopoietic Cell Lines. Blood, Volume 95 (01.06.00) Páginas 3498-3505
- 15 Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Bruggen J, Cowan-Jacob SW, Ray A, Huntly B, Fabbro D, Fendrich G, Hall-Meyers E, Kung AL, Mestan J, Daley GQ, Callahan L, Catley L, Cavazza C, Azam M, Neuberg D, Wright RD, Gilliland DG, Griffin JD. Characterization of AMN1 07, a selective
- 20 inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell, Volume 7 (fevereiro de 2005) Páginas 129-41
- White, MF, Livingston, JM, Backer, Lauris, V, Dull, TJ, Ullrich A, Kahn, CR. Mutation of the Insulin Receptor at Tyrosine 960 Inhibits Signal Transmission but Does Not
- 25 Affect Its Tyrosine Kinase Activity. Cell, Volume 54 (26 de agosto de 1988) Páginas 641-649

REIVINDICAÇÕES

1. UMA COMPOSIÇÃO, de acordo com a fórmula I



(I)

5

ou um sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, caracterizada por:

o anel A ser um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X¹ ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

10 X² ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representarem ligações duplas opcionais;

cada R¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)ₚC(O)(CH₂)ₑR¹¹, -(CH₂)ₚC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)ₚC(O)O(CH₂)ₑR¹¹,

15 -(CH₂)ₚN(O)(R¹¹)(CH₂)ₑC(O)R¹¹, -(CH₂)ₚN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril, e um anel heterocíclico, e adicionalmente ou alternativamente, dois grupos R¹ em átomos de anéis adjacentes formando um anel fundido de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n ser de 0 a 6,

20 cada R¹¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; R¹² e R¹³ poderem ser usados juntamente com nitrogênio ao

25 qual eles estão ligados formando um anel de 5 a 7 membros que pode adicionalmente conter um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros poder opcionalmente ser substituído por um a três substitutos selecionados independentemente do alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril, e um anel heterocíclico;

p ser de 0 a 4;

q ser de 0 a 4;

R^2 ser selecionado de $-\text{CR}^{21}_{a-}$, $-\text{NR}^{22}_{b-}$, e $-(\text{C}=\text{R}^{23})_-$;

5

cada R^{21} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, $-\text{NH}_2$, $\text{N}(\text{H})(\text{C}_{1-3} \text{ alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ alquil})_2$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3} \text{ alquil})_2$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3} \text{ alquil})$, OH e C_{1-3} alquil;

cada R^{22} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio e C_{1-3} alquil;

10

R^{23} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de oxigênio, enxofre, $\text{N}-\text{R}^0$ e $\text{N}-\text{OR}^0$;

R^3 ser selecionado de $-\text{CR}^{31}_{c-}$, $-\text{NR}^{32}_{d-}$, $-\text{SO}_2$ -e $-(\text{C}=\text{R}^{33})_-$;

cada R^{31} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{R}^0)$, $\text{N}(\text{R}^0)_2$, $-\text{OR}^0$, OH, e C_{1-3} alquil;

15

cada R^{32} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

cada R^{33} ser selecionado dentre o oxigênio, o enxofre, $\text{N}-\text{R}^{34}$, e $\text{N}-\text{OR}^0$;

R^{34} ser selecionado dentre o hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

R^4 ser selecionado de $-\text{CR}^{41}_{e-}$, $-\text{NR}^{42}_{f-}$, $-(\text{C}=\text{R}^{43})_-$, $-\text{SO}_2$ -e $-\text{O}-$;

20

cada R^{41} ser selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, CO_2R^0 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

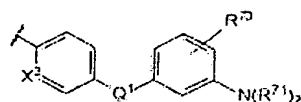
cada R^{42} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CO_2R^0 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^0$, aril, e um anel heterocíclico;

25

cada R^{43} ser selecionado dentre o oxigênio, o enxofre, $\text{N}-\text{R}^0$, e $\text{N}-\text{OR}^0$;

sob a condição de que quando R^2 é $-\text{NR}^{22}_{b-}$ e R^4 é $-\text{NR}^{42}_{f-}$, então R^3 não é NR^{32}_{d-} , e ambos R^3 e R^4 não são simultaneamente selecionados como $-(\text{C}=\text{R}^{33})_-$ e $-(\text{C}=\text{R}^{43})_-$, respectivamente, nem como $-\text{SO}_2$;

R^5 ser um grupo tendo a fórmula



onde:

X^3 é nitrogênio ou CH;

Q^1 é selecionado de uma ligação química ou de um grupo tendo a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-, -C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-C(O)-, -OC(O)NH- e -O-C(O)NH-;

- 5 R^{70} é selecionado dentre o halo, alquil, CN, $N(R^{71})_2$, cíclico-amino, NO₂, OR^{71} e CF₃, sendo cada R^{71} selecionado dentre o hidrogênio, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico;

cada R^0 ser independentemente selecionado dentre o halo, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

- 10 a ser 1 ou 2;

b ser 0 ou 1;

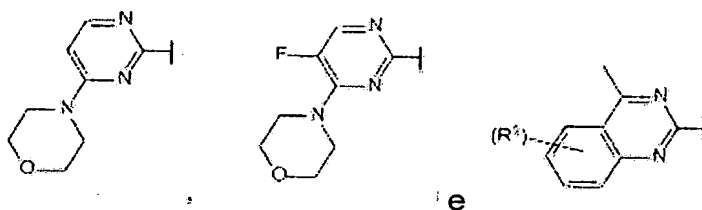
c ser 1 ou 2;

d ser 0 ou 1;

e ser 1 ou 2; e

- 15 f ser 0 ou 1.

2. A COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por: o anel A ser selecionado do grupo consistindo de



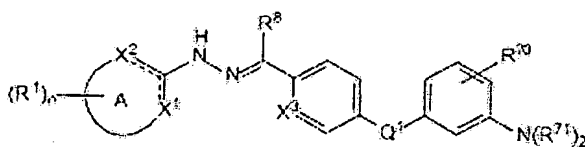
- 20 R^1 ser independentemente selecionado de um grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alqueni, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril, e um anel heterocíclico;

- 25 cada R^{11} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alqueni, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

cada R^{12} e R^{13} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alqueni, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; ou R^{12} e R^{13} poderem ser usados juntamente com nitrogênio ao

- qual eles estão ligados formando um anel de 5 a 7 membros que pode também conter um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substitutos que são independentemente selecionados do alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril, e um anel heterocíclico;
- 5 p ser de 0 a 4;
- q ser de 0 a 4; e
- cada R⁰ ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico.

- 10 3. A COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, tendo a fórmula II_e



ou um sal ou hidrato farmacologicamente aceitável, caracterizado por:

o anel A ser um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico de 7 a 12 membros;

X¹ ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

15 X² ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representarem ligações duplas opcionais;

cada R¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹,

-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹,

20 -(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³),

-SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril, e um anel heterocíclico, e adicionalmente ou alternativamente, dois grupos R¹ em átomos de anéis adjacentes formando um anel de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n ser de 0 a 6,

25 cada R¹¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; R¹² e R¹³ poderem ser usados juntamente com nitrogênio ao

qual eles estão ligados formando um anel de 5 a 7 membros que pode também conter um heteroátomo adicional; onde o anel de 5 a 7 membros poder opcionalmente ser substituído por um a três substitutos que são independentemente selecionados do alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril, e um anel heterocíclico;

5

p ser de 0 a 4;

q ser de 0 a 4;

cada R⁰ ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

10

R³ ser hidrogênio ou CH₃;

X³ ser nitrogênio ou CH;

Q¹ ser selecionado de uma ligação química ou de um grupo tendo a fórmula -O-, -CH₂-, -NH-, -C(O)-NH-, -C(O)O-, -NH-C(O)-, -OC(O)NH- e -O-C(O)NH-;

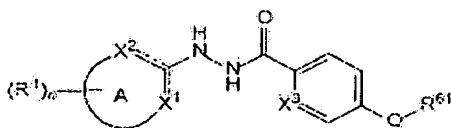
cada R⁷⁰ é selecionado dentre o halo, alquil, CN, N(R⁷¹)₂, cíclico-amino, NO₂, OR⁷¹,

15

e CF₃; e

cada R⁷¹ selecionado dentre o hidrogênio e alquil.

4. A COMPOSIÇÃO, tendo a fórmula III_b



ou um sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, caracterizado por:

20

o anel A ser um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X¹ ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

X² ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representarem ligações duplas opcionais;

25

cada R¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹, -(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³), -SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril, e um anel heterocíclico, e adicionalmente ou

30

alternativamente, dois grupos R¹ em átomos de anéis adjacentes formando um

anel de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n ser de 0 a 6,

cada R^{11} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

- 5 cada R^{12} e R^{13} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; R^{12} e R^{13} poderem ser usados juntamente com nitrogênio ao qual eles estão ligados formando um anel de 5 a 7 membros que pode também conter um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros

- 10 pode opcionalmente ser substituído por um a três substitutos que são independentemente selecionados do alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril, e um anel heterocíclico;

p ser de 0 a 4;

q ser de 0 a 4;

- 15 X^3 ser nitrogênio ou CH;

R^{61} ser selecionado dentre o hidrogênio e alquil;

Q ser selecionado de uma ligação química ou de um grupo tendo a fórmula -O-, $-(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r$, $-(CH_2)_rN(R^{62})-(CH_2)_r$, $-(CH_2)_rC(O)-N(R^{62})-(CH_2)_r$, $-(CH_2)_iC(O)O(CH_2)_r$, $(CH_2)_iN(R^{62})-(CH_2)_r$, $(CH_2)_iOC(O)N(R^{62})-(CH_2)_j$ - e $-O-(CH_2)_i-$

- 20 $C(O)_2N(R^{62})-(CH_2)_j$;

R^{62} ser selecionado dentre o hidrogênio, alquil, aril e um anel heterocíclico;

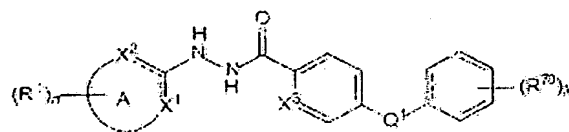
cada R^0 ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

h ser de 0 a 4;

- 25 i ser de 0 a 4; e

j ser de 0 a 4.

5. A COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 4, tendo a fórmula IIIc



ou um sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável, caracterizado por:

o anel A ser um anel de 5, 6 ou 7 membros ou um anel bicíclico fundido de 7 a 12 membros;

X^1 ser selecionado dentre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

X^2 ser selecionado dentre N, $N-R^0$ ou $C-R^1$;

5 as linhas pontilhadas representarem ligações duplas opcionais;

cada R^1 ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^{11} , $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pC(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_qR^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{11})C(O)R^{11}$, $-(CH_2)_pN(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})SO_2R^{11}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$,

10 $-SO_2N(R^{12})(R^{13})$, halo, aril, e um anel heterocíclico, e adicionalmente ou alternativamente, dois grupos R^1 em átomos de anéis adjacentes formando um anel de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n ser de 0 a 6,

15 cada R^{11} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

cada R^{12} e R^{13} ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; R^{12} e R^{13} poderem ser usados juntamente com nitrogênio ao qual estão ligados formando um anel de 5 a 7 membros que pode também conter um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode

20 opcionalmente ser substituído por um a três substitutos que são independentemente selecionados do alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF_3 , NO_2 , OR^0 , CO_2R^0 , $C(O)R^0$, halo, aril, e um anel heterocíclico;

p ser de 0 a 4;

25 q ser de 0 a 4;

X^3 ser nitrogênio ou CH;

cada R^0 ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

R^{61} ser selecionado dentre o hidrogênio e alquil;

30 Q^1 ser selecionado de uma ligação química ou de um grupo tendo a fórmula - O-, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)O-$, $-NH-C(O)-$, $-OC(O)NH-$ e $-O-C(O)NH-$;

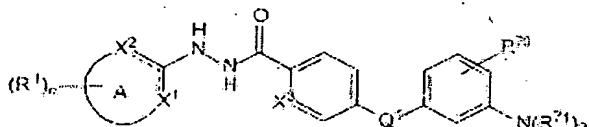
cada R^{70} ser selecionado dentre o halo, alquil, CN, $N(R^{71})_2$, cíclico-amino, NO_2 , OR^{71} , e

CF₃;

sendo cada R⁷¹ selecionado dentre o hidrogênio, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico; e

k ser de 0 a 4.

- 5 6. A COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 5, tendo a fórmula III_c



ou um sal ou hidrato farmacologicamente aceitável, caracterizado por:

o anel A ser um anel de 5, 6, ou 7 membros ou um anel bicíclico de 7 a 12 membros;

X¹ ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

- 10 X² ser selecionado dentre N, N-R⁰ ou C-R¹;

as linhas pontilhadas representarem ligações duplas opcionais;

cada R¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR¹¹,

-(CH₂)_pC(O)(CH₂)_qR¹¹, -(CH₂)_pC(O)N(R¹²)(R¹³), -(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qR¹¹,

- 15 -(CH₂)_pN(R¹¹)C(O)R¹¹, -(CH₂)_pN(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)SO₂R¹¹, -OC(O)N(R¹²)(R¹³),

-SO₂N(R¹²)(R¹³), halo, aril, e um anel heterocíclico, e adicionalmente ou alternativamente, dois grupos R¹ em átomos de anéis adjacentes formando um anel de 5 ou 6 membros que contém de 0 a 3 heteroátomos;

n ser de 0 a 6,

- 20 cada R¹¹ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico;

cada R¹² e R¹³ ser independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, aril, e um anel heterocíclico; R¹² e R¹³ poderem ser usados juntamente com nitrogênio ao

- 25 qual eles estão ligados formando de anel de 5 a 7 membros que pode também conter um heteroátomo adicional; em que o anel de 5 a 7 membros pode opcionalmente ser substituído por um a três substitutos que são independentemente selecionados do alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aralquil, CN, CF₃, NO₂, OR⁰, CO₂R⁰, C(O)R⁰, halo, aril, e um anel heterocíclico;

p ser de 0 a 4;

q ser de 0 a 4;

cada R^0 ser independentemente selecionado dentre o hidrogênio, alquil, cicloalquil, aralquil, aril e um anel heterocíclico;

5 R^8 ser selecionado dentre o hidrogênio e CH_3 ;

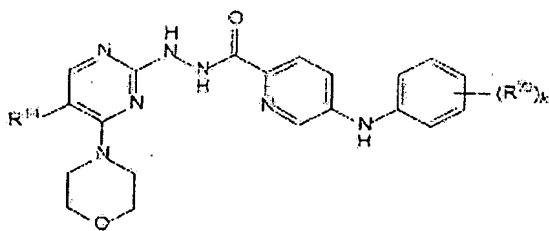
X^3 ser nitrogênio ou CH ;

Q^1 ser selecionado de uma ligação química ou de um grupo tendo a fórmula -
O-, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)O-$, $-NH-C(O)-$, $-OC(O)NH-$ e $-O-C(O)NH-$;

10 cada R^{70} ser selecionado dentre o halo, alquil, CN , $N(R^{71})_2$, cíclico-amino, NO_2 , OR^{71} , e CF_3 ;

sendo cada R^{71} selecionado dentre o hidrogênio, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico.

7. A COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 4, tendo a fórmula III_e



15 ou um sal ou hidrato farmacologicamente aceitável, caracterizado por:

R^{14} ser selecionado dentre H e F;

cada R^{70} ser selecionado dentre o halo, alquil, CN , $N(R^{71})_2$, cíclico-amino, NO_2 , OR^{71} , e CF_3 ;

20 sendo cada R^{71} selecionado dentre o hidrogênio, alquil, aril, aralquil e um anel heterocíclico; e

k ser de 0 a 4.

8. UM TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEOPLÁSTICA OU UM DISTÚRBIO PROLIFERATIVO EM HUMANOS compreendendo a administração de quantidade terapêuticamente efetiva em numa composição de acordo com as
25 reivindicações 1 a 7.

Figura: 1 Crescimento de Linhas da
Célula BaF3 e Composto 2 do Teste de
Viabilidade (C2)

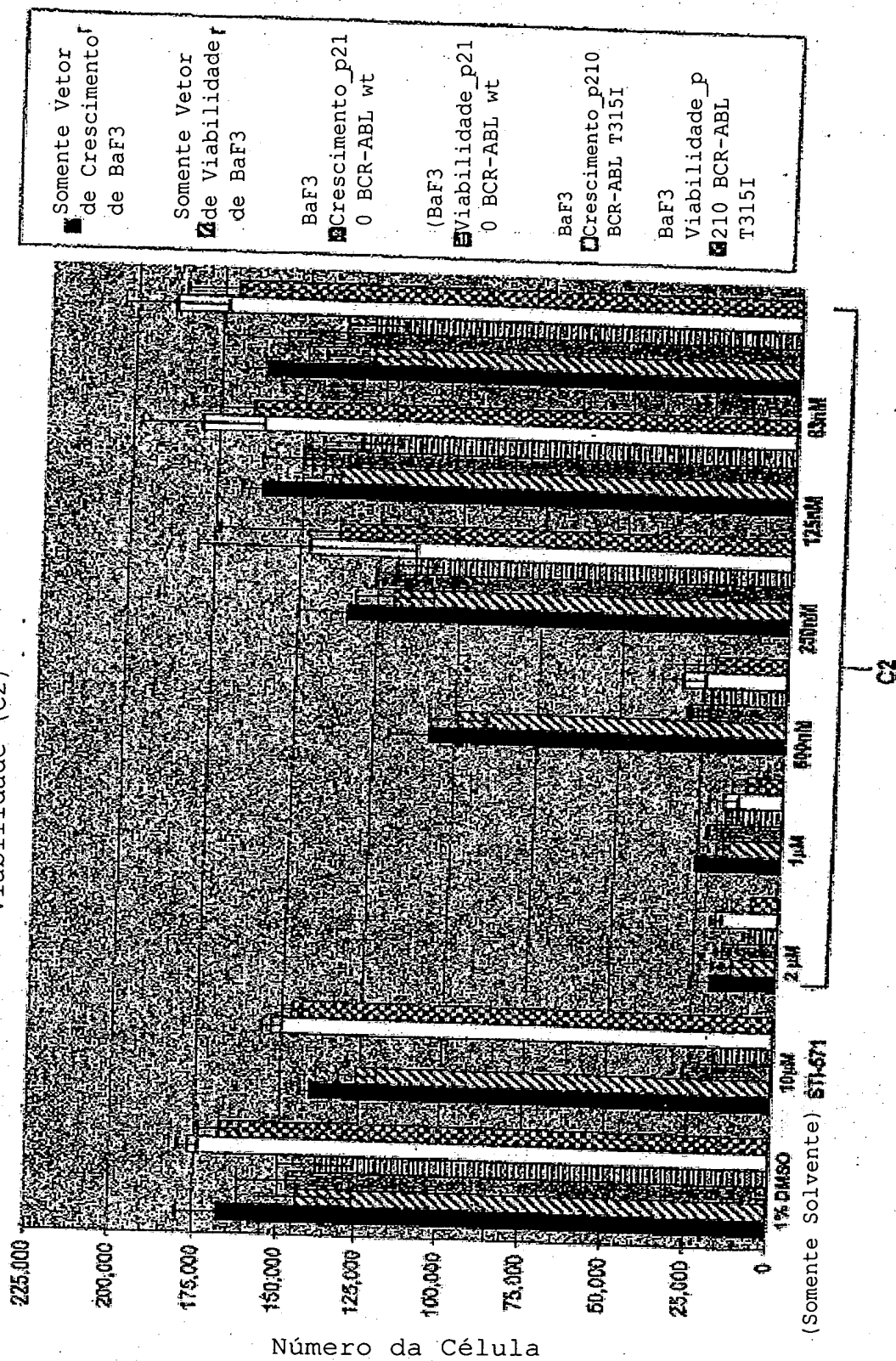
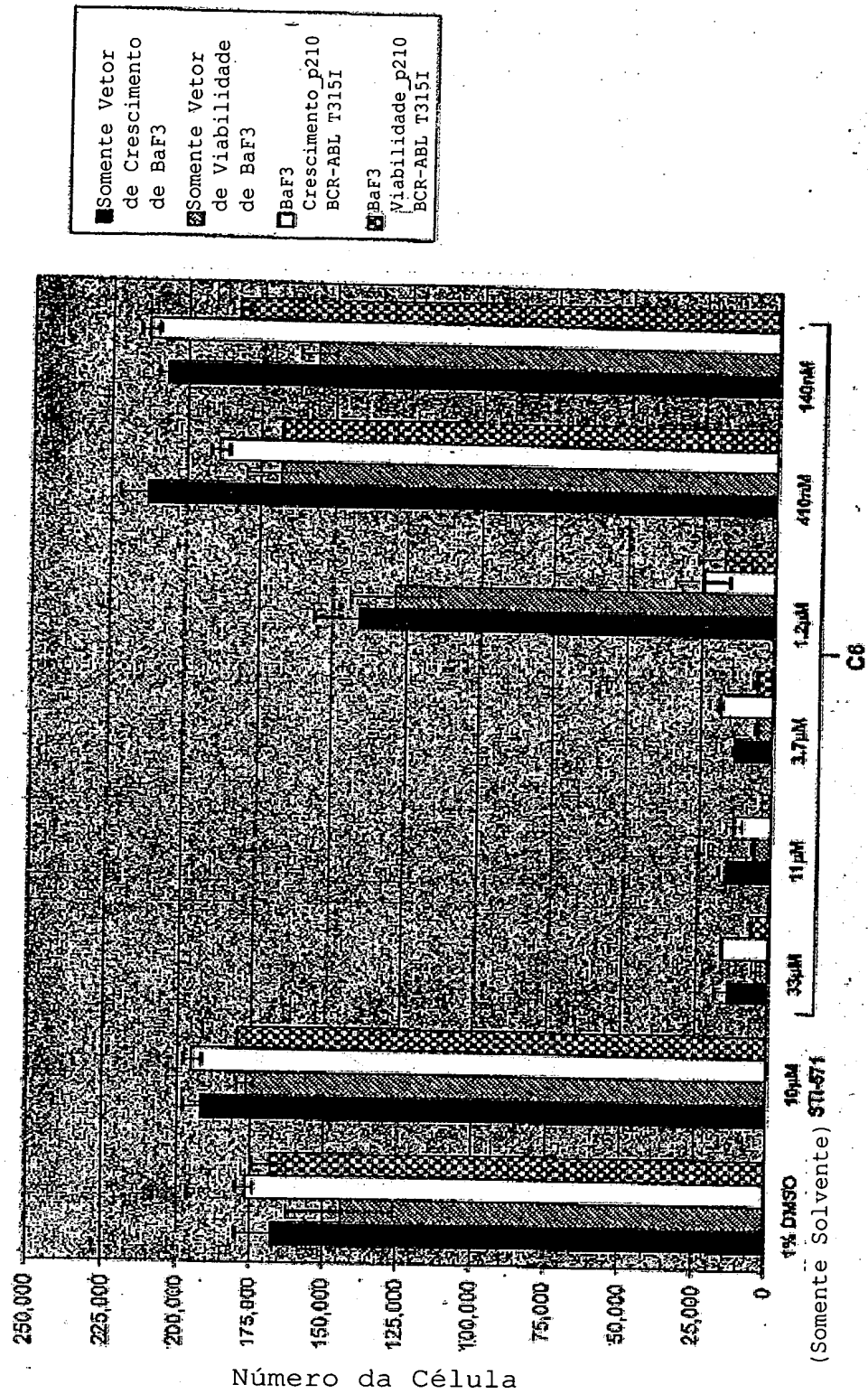


Figura: 1 Crescimento de Linhas da
Célula BaF3 e Composto 6 do Teste de
Viabilidade (C6)



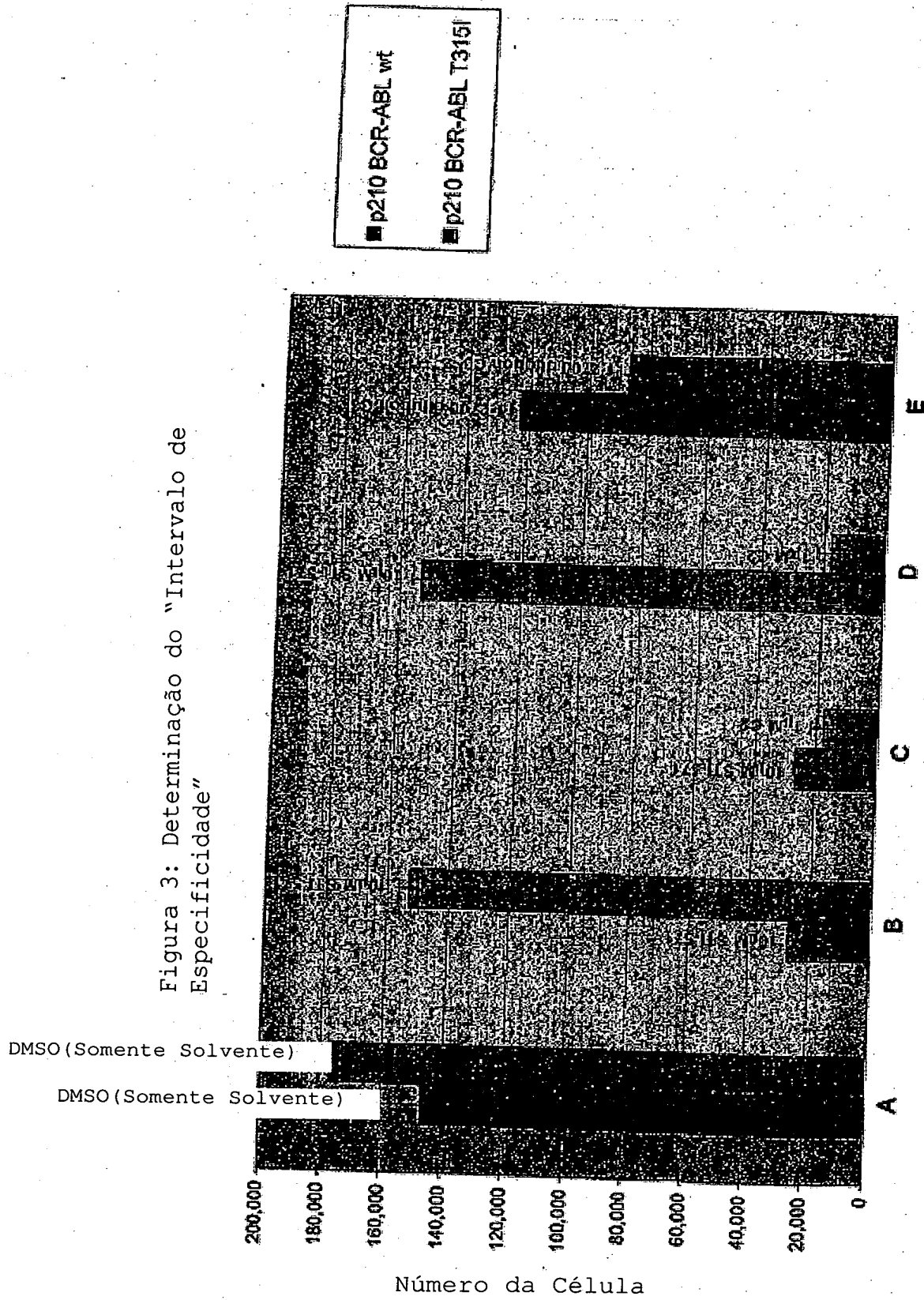
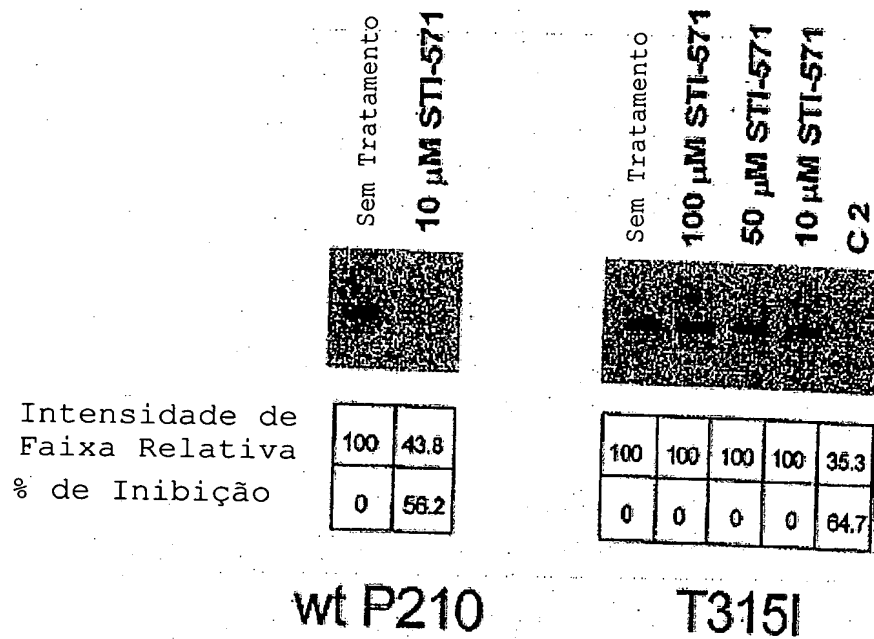


Figura 4: Novo inibidor de Cinase Mutante T315I de Abelson



*Determinado por Análise de Imagem Digitalizada

Figura 5

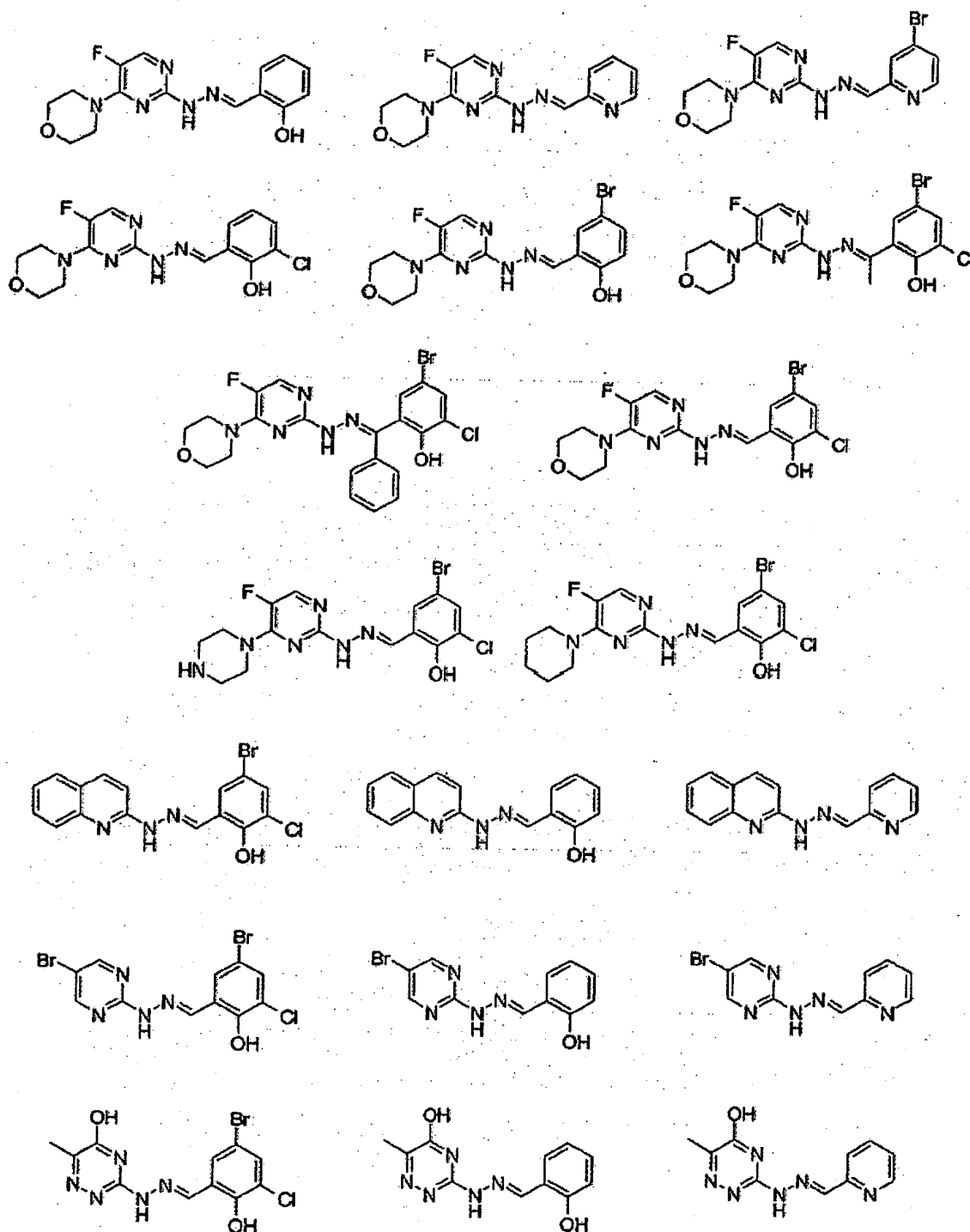
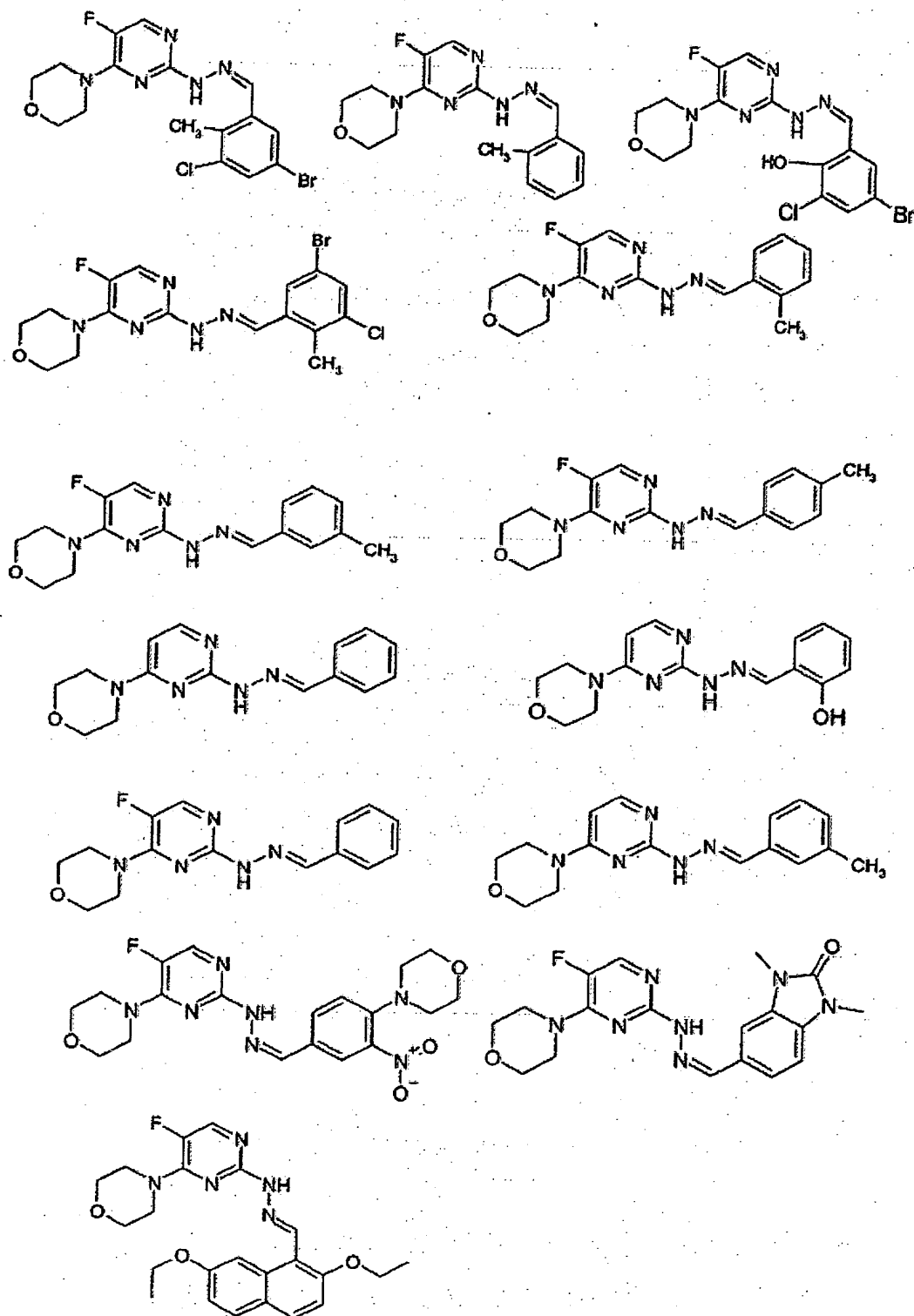


Figura 6



Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) from the 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-ylidenehydrazine class. The structures are arranged in a grid-like fashion, showing various substituents on the pyrimidine ring and the hydrazine moiety.

- 1a**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1b**: 1-(4-bromo-2-methoxyphenyl)-5-((4-bromo-2-methoxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1c**: 1-(naphthalen-1-yl)-5-((naphthalen-1-yl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1d**: 1-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-5-((4-methoxy-2-nitrophenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1e**: 1-(4-methoxyphenyl)-5-((4-methoxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1f**: 1-(4-ethoxy-2-hydroxyphenyl)-5-((4-ethoxy-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1g**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1h**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1i**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1j**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1k**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1l**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1m**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1n**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine
- 1o**: 1-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-((4-chloro-2-hydroxyphenyl)hydrazono)methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ylidenehydrazine

Figura 8

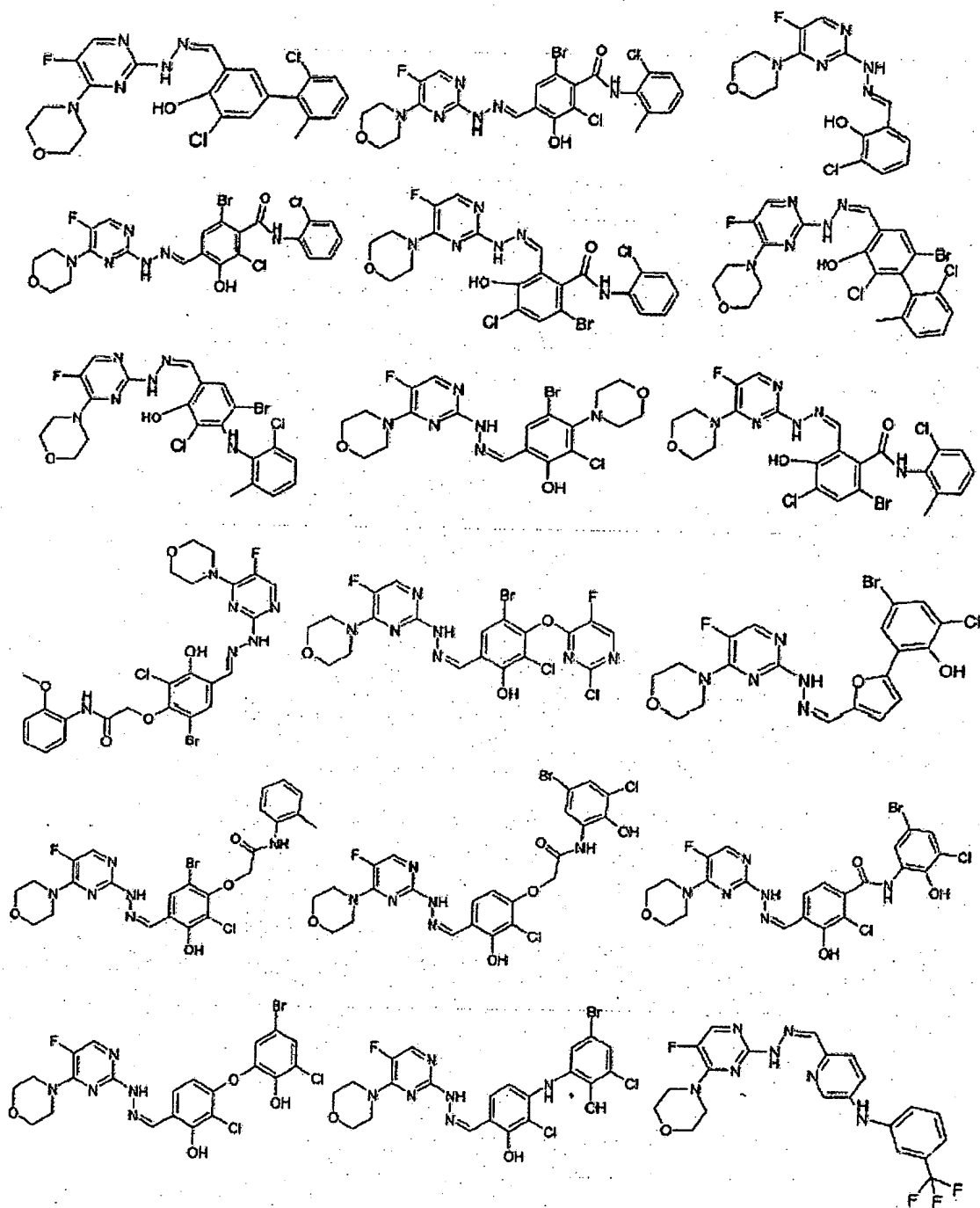
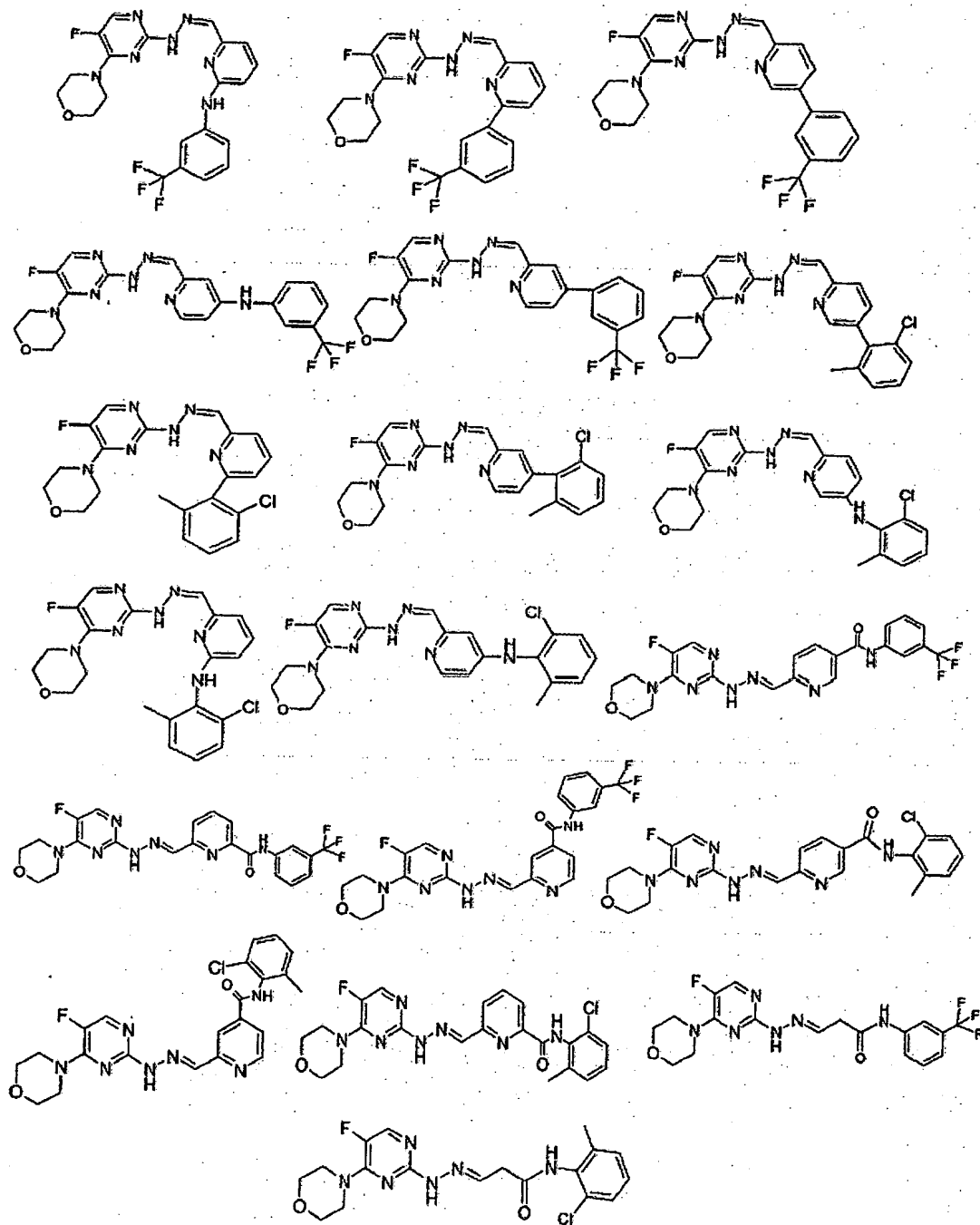


Figura 9



[illegible]

Figura 11

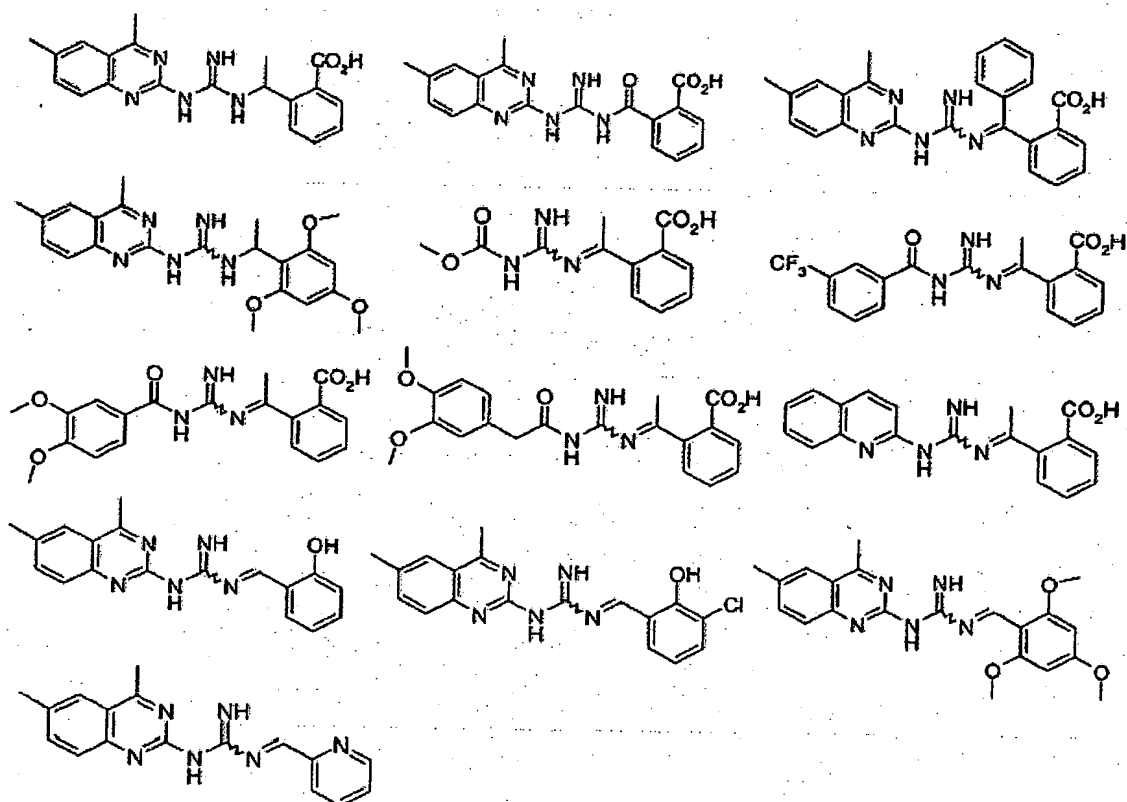


Figura 12

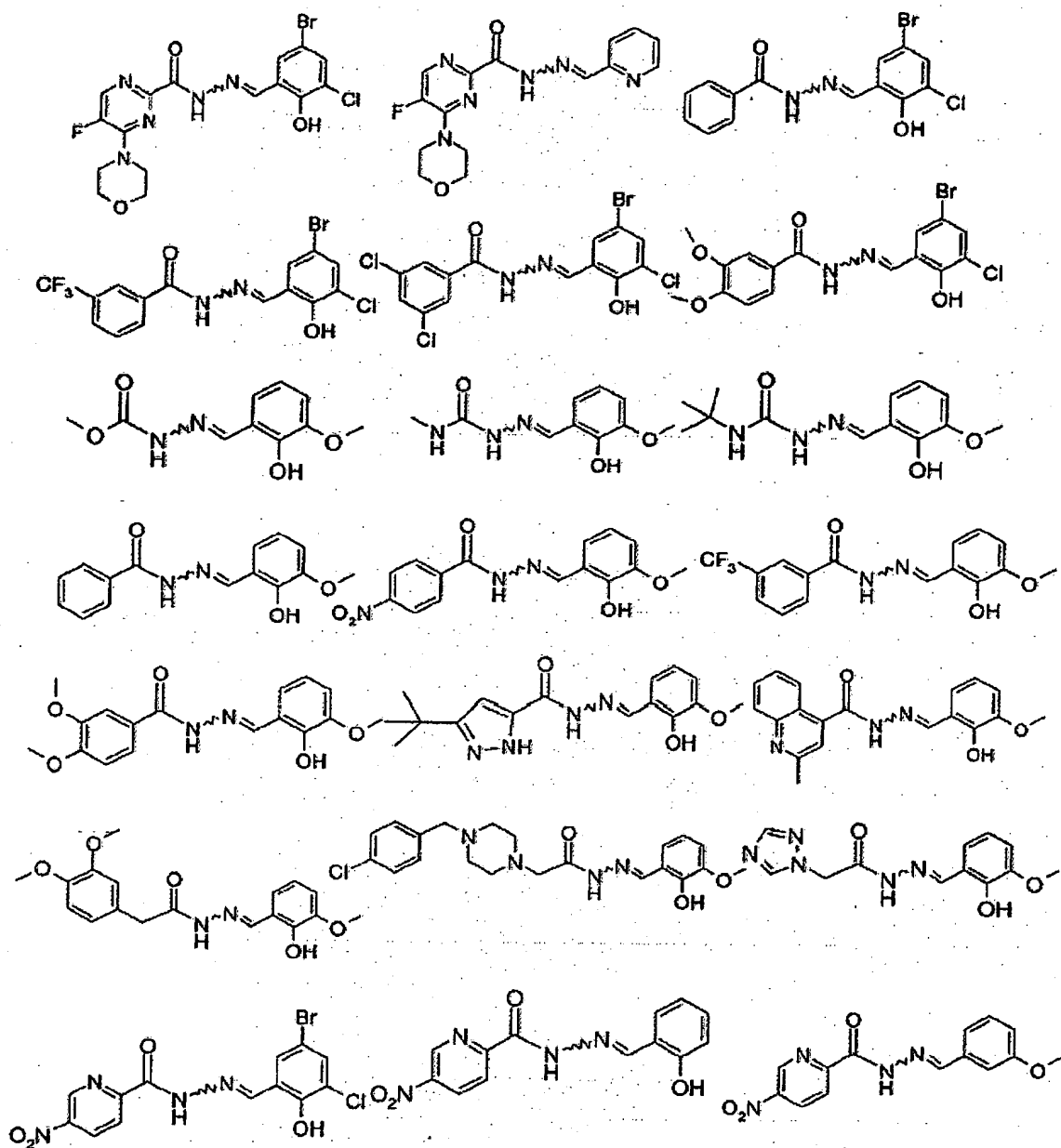
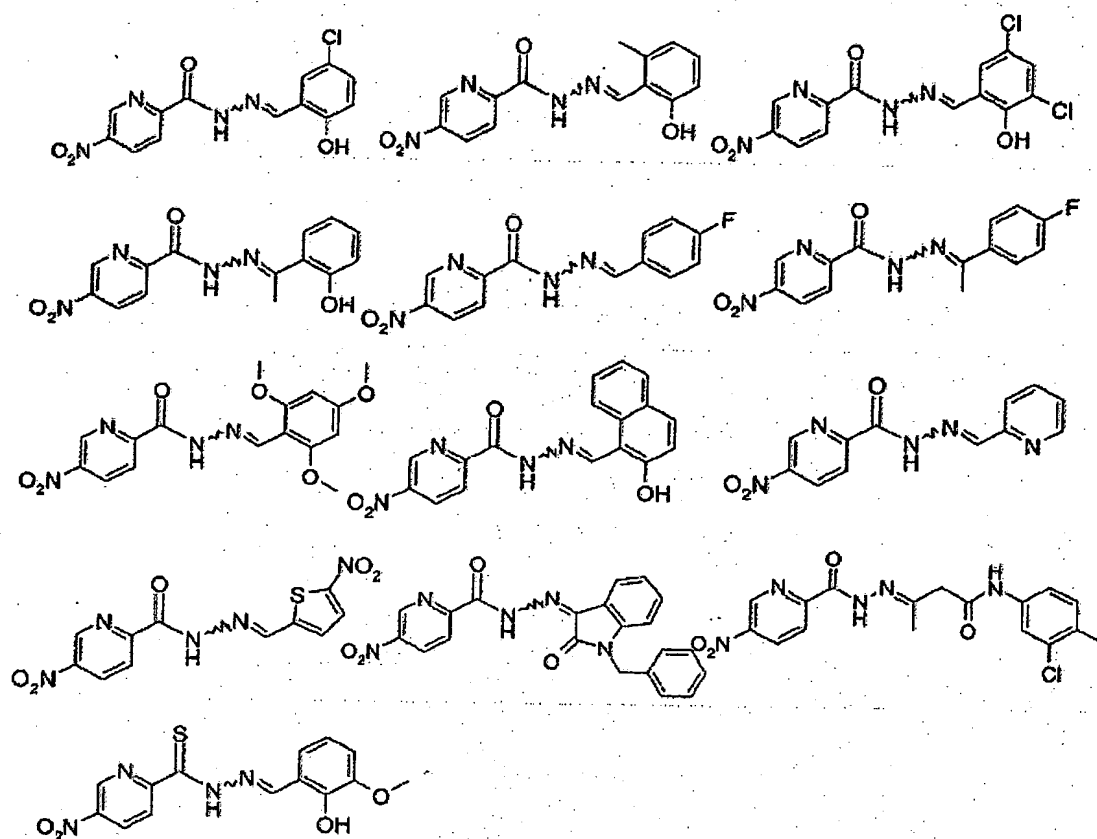


Figura 13



Resumo

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E TRATAMENTO DE UMA DOENÇA NEOPLÁSTICA OU UM DISTÚRPIO RPOLIFERATIVO EM HUMANOS À BASE DE MODULADORES DE THERAMUTEIN. Esta invenção está
5 relacionada a agentes que são inibidores ou ativadores de formas variantes de proteínas endógenas e novos métodos de identificar essas variantes. De particular interesse são os inibidores e os ativadores de variantes de proteína endógena, codificados por genes que sofreram mutação, cujas
10 variantes sempre surgem ou são pelo menos identificadas como surgidas após a exposição a um agente químico que é conhecido como um inibidor ou ativador da proteína endógena sem mutação correspondente.